

TÜRK NEFROLOJİ DERNEĞİ

NEFROLOJİ KİTABI

CİLT 1

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Özkan GÜNGÖR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp
Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş

Prof. Dr. İsmail KOÇYİĞİT

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, Kayseri

Prof. Dr. Sena ULU

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Bülent TOKGÖZ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, Kayseri

Prof. Dr. Mustafa ARICI

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Kenan ATEŞ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

© Copyright 2021

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kâğıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN	Sayfa ve Kapak Tasarımı
978-625-7409-27-8 (1.c)	Akademisyen Dizgi Ünitesi
978-625-7409-26-1 (Tk)	
Kitap Adı	Yayıncı Sertifika No
Nefroloji Kitabı Cilt 1	47518
Editörler	Baskı ve Cilt
Özkan GÜNGÖR	Özyurt Matbaacılık
İsmail KOÇYİĞİT	
Sena ULU	Bisac Code
Bülent TOKGÖZ	MED055000
Mustafa ARICI	DOI
Kenan ATEŞ	10.37609/akya.115
Yayın Koordinatörü	
Yasin DİLMEN	

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. *Akademisyen Kitabevi* ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. *Akademisyen Kitabevi* ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturmaya, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A
Yenişehir / Ankara
Tel: 0312 431 16 33
siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

*Bu kitabı,
lkemizde Nefroloji biliminin gelişmesine öncülük eden
ve bizleri yetiştiren hocalarımıza ithaf ediyor, bugün aramızda
olmayan hocalarımızın aziz hatıraları önünde saygıyla eğiliyoruz.*

ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarım,

Geçen yıl, 3 Mart 1970 tarihinde kurulan Türk Nefroloji Derneği'nin 50. Kuruluş yılını idrak ettik. Derneğimiz kuruluşundan bugüne tüzüğünde yer alan “nefroloji, hipertansiyon, diyaliz ve transplantasyon alanlarıyla ilgili eğitimin, bilimsel çalışma ve araştırmaların, koruyucu ve tedavi edici sağlık hizmetlerinin düzeyini ülke çapında yükseltmek, üyeleri arasında mesleki, bilimsel ve sosyal ilişkileri geliştirmek, alanının ve üyelerinin haklarını korumak ve Türk nefrolojisinin ulusal ve uluslararası düzeyde en iyi şekilde temsil edilmesini sağlamak için çalışmalar yürütmek” amacı doğrultusunda sayısız etkinlik gerçekleştirmiştir. Kuşkusuz, bu etkinliklerini bugünden sonra da giderek artan bir ivme ile devam ettirecek ve başarılı işlere imza atmayı sürdürecektir.

Türk Nefroloji Derneği'nin temel amaçlarından birisi, alanı ile ilgili hem mezuniyet öncesi hem de mezuniyet sonrası eğitimin düzeyini ülke çapında yükseltmek ve böbrek hastalıklarının tanı ve tedavisi ile uğraşan tüm sağlık personelinin (hekim, hemşire, teknisyen, vb.) eğitiminin geliştirilmesine yönelik çalışmalar yapmaktır. Derneğimiz kuruluşundan itibaren düzenlediği bilimsel ve eğitsel toplantılar, yayınladığı dergi ve kitaplar, verdiği burslar ve diğer eğitim destekleri, sürekli güncellediği web sayfası ve diğer etkinlikleri ile bu amacı gerçekleştirmek için çalışmaktadır. Bu kapsamda, güncellenen tekrar basımlarıyla birlikte 31'i telif ve 13'ü çeviri olmak üzere toplam 44 kitap dernek yayını olarak okurların hizmetine sunulmuştur. Bu eserlerin hazırlanmasında emeği geçen herkese sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Bugüne kadar yayınlanan kitapların en kapsamlı ve görkemlisi olan “Türk Nefroloji Derneği Nefroloji Kitabı”nı, Covid-19 pandemisinden kaynaklanan birkaç aylık gecikme ile de olsa derneğimizin 50. Kuruluş yılı vesilesiyle Nefroloji camiasına kazandırmanın mutluluğunu ve onurunu taşıyoruz. Toplam 118 bölümden oluşan 1700 sayfalık bu dev eserin yazılması, yaklaşık 2 yılı bulan oldukça yoğun bir süreç gerektirmiştir. Bu kitap, 172 yazar ve altı editör tarafından hazırlanmış olsa da aslında derneğimizin kuruluşundan bugüne emek ve bilgi üreten tüm üyelerimizin katkılarının ortak ürünüdür. Gidermek için yoğun mesai harcanmasına rağmen gözden kaçan hata ve eksiklikler için siz okurların hoşgörüsüne sığınıyor, yapıcı eleştirilerinizi bekliyoruz.

Kitabın yazılmasında görev alan tüm yazarlara, yayına hazırlanmasında yoğun emek ve mesai harcayan editörlere, her aşamasında desteklerini esirgemeyen Türk Nefroloji Derneği Yönetim Kurulu üyelerine ve basımı gerçekleştiren Akademisyen Kitabevi çalışanlarına sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Derneğimizin 50 yıllık şanlı geçmişine armağan ettiğimiz “Türk Nefroloji Derneği Nefroloji Kitabı”nın tüm Nefroloji camiasına yararlı olmasını diliyorum.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Kenan ATEŞ

Türk Nefroloji Derneği Yönetim Kurulu Başkanı

İÇİNDEKİLER

1. CİLT

1. KISIM ANATOMİ ve FİZYOLOJİ

1. Bölüm	Renal Anatomi 3 Orçun ALTUNÖREN Garip BEKFİLAVİOĞLU
2. Bölüm	Renal Fizyoloji 13 Ceren ÖNAL Bülent ALTUN

2. KISIM BÖBREK HASTALIKLARINDA DEĞERLENDİRME

3. Bölüm	Öykü ve Fizik İnceleme..... 41 Tekin AKPOLAT
4. Bölüm	Klirens Kavramı ve Glomerüler Filtrasyon Hızı Ölçüm Metotları.....53 Ebru SEVİNÇ OK
5. Bölüm	İdrar Analizi ve Yorumlanması.....65 Çiğdem MENGÜŞ Ahmet Uğur YALÇIN
6. Bölüm	Renal Görüntüleme.....83 Kenan TURGUTALP Caner ÖZER
7. Bölüm	Renal Biyopsi ve Temel Patolojik İncelemeler93 Gökhan TEMİZ İlter BOZACI

3. KISIM İDRAR BULGULARINA YAKLAŞIM

8. Bölüm	İdrar Miktarı Değişiklikleri (Poliüri, Oligüri, Anüri).....107 Aydın ÜNAL
9. Bölüm	İşeme Bozuklukları (Noktüri-Pollaküri-Dizüri-İdrar İnkontinansı)117 Murat Hayri SİPAHİOĞLU Sümeyra KOYUNCU

10. Bölüm	Hematüriye Yaklaşım	129
	<i>Cenk GÖKALP</i>	
	<i>Soner DUMAN</i>	

11. Bölüm	Proteinüriye Yaklaşım.....	137
	<i>Serkan AKTÜRK</i>	
	<i>Fatih DEDE</i>	

4. KISIM SIVI-ELEKTROLİT DENGESİ

12. Bölüm	Hücre Dışı Sıvı Volümü Düzenlenmesi ve Bozuklukları	165
	<i>Seyhun KÜRŞAT</i>	

13. Bölüm	Su ve Sodyum Metabolizması Bozuklukları.....	181
	<i>Tevfik ECDER</i>	

14. Bölüm	Potasyum Metabolizması ve Bozuklukları	197
	<i>Bülent TOKGÖZ</i>	
	<i>Cihan UYSAL</i>	

15. Bölüm	Kalsiyum Metabolizması ve Bozuklukları	213
	<i>Engin ONAN</i>	
	<i>Özkan GÜNGÖR</i>	

16. Bölüm	Fosfor Metabolizması ve Bozuklukları	223
	<i>Aysel GÜRKAN TOÇOĞLU</i>	
	<i>Savaş SİPAHİ</i>	

17. Bölüm	Magnezyum Metabolizması ve Bozuklukları	239
	<i>Eyüp KÜLAH</i>	

5. KISIM ASİT-BAZ BOZUKLUKLARINA YAKLAŞIM

18. Bölüm	Asit-Baz Dengesi.....	247
	<i>Zeki AYDIN</i>	

19. Bölüm	Metabolik Asidoz	259
	<i>Özant HELVACI</i>	
	<i>Galip GÜZ</i>	

20. Bölüm	Metabolik Alkaloz.....	273
	<i>Aykut SİFİL</i>	

21. Bölüm	Solunumsal Asit-Baz Bozuklukları	279
	<i>Halil AYDAR</i>	
	<i>Garip ŞAHİN</i>	

22. Bölüm	Karma Asit-Baz Bozuklukları.....	285
	<i>Meltem SEZİŞ DEMİRCİ</i>	
	<i>Gökhan ATAY</i>	

6. KISIM GLOMERÜLER HASTALIKLAR

23. Bölüm	Glomerüler Hastalıkların Patogenezi ve Sınıflaması	295
	<i>Serhan TUĞLULAR</i>	
24. Bölüm	Primer Glomerüler Hastalıkların Epidemiyolojisi	305
	<i>Egemen CEBECİ</i>	
25. Bölüm	Nefritik Sendrom	315
	<i>İzzet Hakkı ARIKAN</i>	
26. Bölüm	Nefrotik Sendrom	323
	<i>Ferruh ARTUNÇ</i>	
27. Bölüm	Minimal Değişim Hastalığı	335
	<i>Meltem GÜRSU</i>	
28. Bölüm	Membranöz Nefropati	345
	<i>Savaş ÖZTÜRK</i>	
29. Bölüm	İmmünglobülin A Nefropatisi	359
	<i>Zerrin BİCİK BAHÇEBAŞI</i>	
30. Bölüm	Fokal Segmental Glomerüloskleroz	375
	<i>Abdülmecit YILDIZ</i>	
31. Bölüm	Membranoproliferatif Glomerülonefrit ve C3 Glomerülopatisi	385
	<i>Ahmet Burak DİRİM</i>	
	<i>Yaşar ÇALIŞKAN</i>	
32. Bölüm	Hızlı İlerleyen Glomerülonefritler	397
	<i>Hayriye SAYARLIOĞLU</i>	
33. Bölüm	Enfeksiyon ilişkili Glomerülonefritler	419
	<i>Beyza ALGÜL DURAK</i>	
	<i>Emre TUTAL</i>	
34. Bölüm	İnce Bazal Membran Hastalığı	433
	<i>Kamil DİLEK</i>	
35. Bölüm	Diğer Glomerülonefritler	439
	<i>Necmi EREN</i>	
	<i>Serkan BAKIRDÖĞEN</i>	

7. KISIM BAĞ DOKUSU HASTALIKLARI ve BÖBREK

36. Bölüm	Lupus Nefriti	453
	<i>Mustafa GÜLLÜLÜ</i>	
37. Bölüm	Diğer Bağ Dokusu Hastalıkları ve Böbrek	467
	<i>Didem TURGUT</i>	

8. KISIM DİYABET ve BÖBREK

38. Bölüm Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi, Tanısı, Patogenezi, Kliniği ve Tedavisi .. 479
Kültiğin TÜRKMEN
İsmail BALOĞLU
39. Bölüm Diyabetik Böbrek Hastalığı 495
Neriman Sıla KOÇ
Mustafa ARICI

9. KISIM GEBELİK ve BÖBREK HASTALIKLARI

40. Bölüm Gebelikte Böbrek Fizyolojisi 529
R. Kübra KAYNAR
41. Bölüm Gebelikte Böbrek İlişkili Sorunlar 539
Dilek TORUN
42. Bölüm Böbrek Hastalıklarında Gebelik 553
Saime PAYDAŞ

10. KISIM ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

43. Bölüm Üriner Sistem Enfeksiyonlarına Yaklaşım571
Faruk Hilmi TURGUT

11. KISIM HİPERTANSİYON

44. Bölüm Kan Basıncı Kontrolü ve Hipertansiyon Fizyopatolojisi 587
Ercan TÜRKMEN
Nurol ARIK
45. Bölüm Primer Hipertansiyon ve Tedavisi601
Şükrü ULUSOY
Gülsüm ÖZKAN
46. Bölüm Renovasküler Hipertansiyon.....631
Hadim AKOĞLU
47. Bölüm Endokrin Hipertansiyon..... 645
Ayşe HACIOĞLU
Züleyha KARACA

48. Bölüm	Diğer Sekonder Hipertansiyon Nedenleri	661
	<i>Ali Rıza UÇAR</i>	
	<i>Halil YAZICI</i>	
49. Bölüm	Hipertansif Aciller	671
	<i>Kürşad ÖNEÇ</i>	
	<i>Ülver BOZTEPE DERİCİ</i>	

12. KISIM DİÜRETİKLER

50. Bölüm	Ozmotik Diüretikler	685
	<i>Özgür Akın OTO</i>	
51. Bölüm	Tiazid ve Benzeri Diüretikler	689
	<i>Ayça İNCİ</i>	
52. Bölüm	Loop Diüretikleri	695
	<i>Fatma AYERDEN EBİNÇ</i>	
53. Bölüm	Diğer Diüretikler	705
	<i>Yasemin COŞKUN YAVUZ</i>	
54. Bölüm	Akuaretikler	713
	<i>İrem PEMBEGÜL</i>	

13. KISIM BÖBREĞİN KALITSAL HASTALIKLARI

55. Bölüm	Kistik Böbrek Hastalıkları	719
	<i>İsmail KOÇYİĞİT</i>	
	<i>Eray EROĞLU</i>	
56. Bölüm	Kalıtsal Tübüler Hastalıklar	749
	<i>Ramazan ÇETİNKAYA</i>	
57. Bölüm	Fabry Hastalığı	761
	<i>Nurhan SEYAHİ</i>	
	<i>Şeyda GÜL ÖZCAN</i>	
58. Bölüm	Alport Hastalığı	775
	<i>Ali Kemal KADİROĞLU</i>	

14. KISIM TÜBÜLOİTERSTİSYEL HASTALIKLAR

59. Bölüm	Akut İnterstisyel Nefrit.....	783
	<i>Ali GÜREL</i> <i>Ayhan DOĞUKAN</i>	
60. Bölüm	Kronik İnterstisyel Nefrit	795
	<i>Hakan AKDAM</i>	

15. KISIM AMİLOİDOZ ve PARAPROTEİNEMİLER

61. Bölüm	FMF ve Amiloidoz	815
	<i>Harun AKAR</i>	
62. Bölüm	Paraproteinemiler ve Miyelom Böbreği	829
	<i>Vecihi BATUMAN</i>	

2. CİLT

16. KISIM ÜROLOJİK PROBLEMLER

63. Bölüm	Ürolojik Testler ve Değerlendirilmesi	843
	<i>Aydın GÜÇLÜ</i>	
64. Bölüm	Vezikoüreteral Reflü	851
	<i>Funda SAĞLAM</i>	
65. Bölüm	Böbrek Taş Hastalıkları	861
	<i>Neslihan TEZCAN</i> <i>Rüya MUTLUAY</i>	
66. Bölüm	Üriner Sistem Obstrüksiyonu	875
	<i>Funda SARI</i>	

17. KISIM AKUT BÖBREK HASARI ve YOĞUN BAKIM NEFROLOJİSİ

67. Bölüm	Akut Böbrek Hasarının Tanımı ve Epidemiyolojisi	891
	<i>Belda DURSUN</i>	
68. Bölüm	Akut Böbrek Hasarında Klinik ve Komplikasyonlar	917
	<i>Yelda GÜN</i> <i>Yavuz YENİÇERİOĞLU</i>	
69. Bölüm	Akut Böbrek Hasarı Tedavisi	935
	<i>Abdölmecit YILDIZ</i> <i>T. Alp İKİZLER</i>	
70. Bölüm	Ezilme (Crush) Sendromu	943
	<i>Mehmet Şükrü SEVER</i>	

71. Bölüm	Trombotik Mikroanjiyopatiler	955
	<i>Tuncay ŞAHUTOĞLU</i>	
	<i>Ekrem KARA</i>	
72. Bölüm	Yoğun Bakım Ünitesinde Akut Böbrek Hasarı ve Hemodinamik Destek.....	979
	<i>Özlem USALAN</i>	
	<i>Orhan ÖZDEMİR</i>	
73. Bölüm	Yoğun Bakım Ünitesinde Renal Replasman Tedavileri.....	991
	<i>Cuma Bülent GÜL</i>	

18. KISIM KARACİĞER ve BÖBREK HASTALIKLARI

74. Bölüm	Hepatitler ve Böbrek.....	1011
	<i>Alper AZAK</i>	
75. Bölüm	Hepatorenal Sendrom.....	1021
	<i>Sinan KAZAN</i>	
	<i>Sena ULU</i>	

19. KISIM KALP ve BÖBREK HASTALIKLARI

76. Bölüm	Kardiyorenal Sendrom: Patogenez ve Tanı.....	1035
	<i>Bülent HÜDDAM</i>	
77. Bölüm	Kardiyorenal Sendrom: Tedavi	1055
	<i>İlter BOZACI</i>	
	<i>Erhan TATAR</i>	

20. KISIM ÜRİK ASİT ve BÖBREK

78. Bölüm	Ürik Asitin Sistemik Hastalıklar ve Hipertansiyon Gelişimindeki Rolü.....	1065
	<i>Sidar ÇOPUR</i>	
	<i>Mehmet KANBAY</i>	
79. Bölüm	Gut ve Ürik Asit Nefropatisi	1079
	<i>Ender HÜR</i>	
	<i>Aysun TORAMAN</i>	

21. KISIM KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

80. Bölüm	Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi ve Fizyopatolojisi.....	1097
	<i>Gültekin SÜLEYMANLAR</i>	
81. Bölüm	Kronik Böbrek Hastalığının Progresyonu	1131
	<i>Gülsüm ÖZKAN</i>	
	<i>Nergiz BAYRAKÇI</i>	

82. Bölüm	Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyovasküler Sistem1143 <i>Gülşah ŞAŞAK KUZGUN</i> <i>Ali Rıza ODABAŞ</i>
83. Bölüm	Kronik Böbrek Hastalığında Anemi1155 <i>Gülay ULUSAL OKYAY</i> <i>Turgay ARINSOY</i>
84. Bölüm	Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral ve Kemik Bozuklukları1171 <i>Erhan AKKAŞ</i> <i>Siren SEZER</i>
85. Bölüm	Kronik Böbrek Hastalığında Nörolojik Sorunlar1187 <i>Murat DURANAY</i> <i>Refika BÜBERCİ</i>
86. Bölüm	Kronik Böbrek Hastalığında Gastroenterolojik Sorunlar1197 <i>Aslı TURGUT</i> <i>Hülya TAŞKAPAN</i>
87. Bölüm	Kronik Böbrek Hastalığında Dermatolojik Sorunlar 1207 <i>Serap UTAŞ</i>
88. Bölüm	Renal Replasman Tedavisine Hazırlık1219 <i>Tolga YILDIRIM</i>
89. Bölüm	Kronik Böbrek Hastalığında Beslenme ve Diyet1231 <i>Serpil Müge DEĞER</i>

22. KISIM HEMODİYALİZ

90. Bölüm	Hemodiyaliz İşlemi 1239 <i>Gülay DEMİRTAŞ</i> <i>Oktay OYMAK</i>
91. Bölüm	Hemodiyalizde Damara Ulaşım ve Sorunları..... 1257 <i>Müjdat YENİCESU</i>
92. Bölüm	Hemodiyalizde Reçetelendirme ve Yeterlilik..... 1275 <i>Rezzan EREN SADIÖĞLU</i> <i>Neval DUMAN</i>
93. Bölüm	Hemodiyalizin Akut ve Kronik Komplikasyonları 1295 <i>İsmail BALOĞLU</i> <i>H. Zeki TONBUL</i>
94. Bölüm	Ev Hemodiyalizi.....1317 <i>Ercan OK</i>
95. Bölüm	Plazmaferez ve Nefrolojide Kullanımı 1335 <i>Kayser ÇAĞLAR</i>

23. KISIM PERİTON DİYALİZİ

96. Bölüm	Periton Diyalizinin Fizyolojik Temelleri.....1351 <i>Gülay DEMİRTAŞ</i> <i>F. Fevzi ERSOY</i>
97. Bölüm	Periton Diyalizi İçin Hasta Seçimi, Tekniği ve Çeşitleri 1367 <i>Tamer DİNÇER</i> <i>Rezzan ATAMAN</i>
98. Bölüm	Periton Diyalizi Kateterleri ve Kateter Yerleştirme1381 <i>Ebru AŞICIOĞLU</i> <i>Çetin ÖZENER</i>
99. Bölüm	Periton Diyalizi Solüsyonları 1393 <i>Kenan ATEŞ</i>
100. Bölüm	Periton Diyalizi Reçetelendirmesi ve Yeterlilik.....1401 <i>Taner ÇAMSARI</i> <i>Mehmet Ası OKTAN</i>
101. Bölüm	Periton Diyalizinin Enfeksiyöz Komplikasyonları..... 1409 <i>Rümeza KAZANCIOĞLU</i>
102. Bölüm	Periton Diyalizinin Enfeksiyöz Olmayan Komplikasyonları.....1419 <i>Mehmet Emin YILMAZ</i> <i>Zülfükar YILMAZ</i>

24. KISIM BÖBREK NAKLİ

103. Bölüm	Transplantasyon İmmünolojisi..... 1435 <i>Aydın TÜRKMEN</i> <i>Erol DEMİR</i>
104. Bölüm	İmmüsupresif İlaçlar 1447 <i>Abdullah ÖZKÖK</i> <i>Alaattin YILDIZ</i>
105. Bölüm	Böbrek Naklinde Alıcı ve Verici Adayı Değerlendirilmesi..... 1459 <i>Hüseyin KOÇAK</i> <i>Vural Taner YILMAZ</i>
106. Bölüm	Böbrek Nakli Cerrahisi..... 1475 <i>Ali Cansu BOZACI</i> <i>Fazıl Tuncay AKİ</i>
107. Bölüm	Akut ve Kronik Rejeksiyonlar..... 1493 <i>Sait ŞEN</i> <i>Hüseyin TÖZ</i>

108. Bölüm	Böbrek Nakli Hastalarında Enfeksiyonlar.....	1507
	Aydın TÜRKMEN	
	Simin GÖRAL	
109. Bölüm	Böbrek Nakli Hastalarında Kardiyovasküler ve Diğer Sorunlar	1521
	Rahmi YILMAZ	
110. Bölüm	Böbrek Nakli Sonrası Tekrarlayan Hastalıklar	1539
	Ülkem ÇAKIR	

25. KISIM YAŞLILIK ve BÖBREK

111. Bölüm	Yaşlanma ile Birlikte Böbrekte Görülen Değişiklikler	1553
	Mehmet KOÇ	
	Murat TUĞCU	

26. KISIM İLAÇLAR ve BÖBREK

112. Bölüm	Nefrotoksisite	1565
	Ebru GÖK OĞUZ	
113. Bölüm	Antibiyotikler ve Böbrek.....	1575
	Selma ALAGÖZ	
	Sinan TRABULUS	
114. Bölüm	Böbrek Hastalıklarında İlaç Kullanımı.....	1587
	Barış AFŞAR	
	Refik OLMAZ	
115. Bölüm	Zehirlenmeler ve Ekstrakorporeal Tedaviler.....	1597
	Mehmet Rıza ALTIPARMAK	

27. KISIM ONKO-NEFROLOJİ

116. Bölüm	Kanser ve Böbrek.....	1619
	Sabahat ALIŞIR ECDER	
117. Bölüm	Kanser Tedavisi ve Böbrek.....	1627
	Ahmet KIYKIM	
	Simge BARDAK	

28. KISIM COVID-19 ve NEFROLOJİ

118. Bölüm	COVID-19, Böbrek Hastalıkları ve Türkiye'deki Durumu.....	1641
	Nuri Barış HASBAL	
	Savaş ÖZTÜRK	

YAZARLAR

Prof. Dr. Barış AFŞAR

Süleyman Demirel Üniversitesi İç Hastalıkları
Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı, Isparta

Prof. Dr. Harun AKAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği, İzmir

Doç. Dr. Hakan AKDAM

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı, Aydın

Prof. Dr. Fazıl Tuncay AKI

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji
Anabilim Dalı, Ankara

Uzm. Dr. Erhan AKKAŞ

Gümüşhane Devlet Hastanesi Nefroloji Kliniği,
Gümüşhane

Doç. Dr. Hadim AKOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim
ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı,
Ankara

Uzm. Dr. Serkan AKTÜRK

Ankara Şehir Hastanesi Nefroloji Kliniği,
Ankara

Prof. Dr. Tekin AKPOLAT

Liv Hospital Nefroloji Kliniği, İstanbul

Uzm. Dr. Selma ALAGÖZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Mehmet Rıza ALTIPARMAK

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Bülent ALTUN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Ankara

Doç. Dr. Orçun ALTUNÖREN

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp
Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş

Prof. Dr. Mustafa ARICI

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Nurol ARIK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, Samsun

Prof. Dr. İzzet Hakkı ARIKAN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Turgay ARINSOY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim
Dalı, Ankara

Prof. Dr. Ferruh ARTUNÇ

Universitätsklinikum und Medizinische
Fakultät Oberarzt Nephrologie
Medizinische Klinik IV Sektion Nieren- und
Hochdruckkrankheiten Otfried-Tübingen-
GERMANY

Doç. Dr. Ebru AŞICIOĞLU

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Rezzan ATAMAN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Uzm. Dr. Gökhan ATAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim
Dalı, İzmir

Prof. Dr. Kenan ATEŞ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Ankara

Uzm. Dr. Halil AYDAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, Eskişehir

Prof. Dr. Zeki AYDIN

Darıca Farabi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nefroloji Kliniği, Kocaeli

Doç. Dr. Alper AZAK

Balıkesir Devlet Hastanesi Nefroloji Kliniği,
Balıkesir

Prof. Dr. Zerrin BİCİK BAHÇEBAŞI

Academic Hospital Nefroloji Kliniği, İstanbul

Dr. Öğr. Üyesi Serkan BAKIRDÖĞEN

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp
Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Çanakkale

Uzm. Dr. İsmail BALOĞLU

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp
Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Konya

Uzm. Dr. Simge BARDAK

KKTC Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet
Hastanesi Nefroloji Kliniği, Kıbrıs

Prof. Dr. Vecihi BATUMAN

Tulane University Medical School Department
of Nephrology New Orleans, USA

Dr. Öğr. Üyesi Nergiz BAYRAKÇI

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, Tekirdağ

Uzm. Dr. Garip BEKFİLAVİOĞLU

SBÜ Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Nefroloji Kliniği, Trabzon

Uzm. Dr. Ali Cansu BOZACI

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji
Anabilim Dalı, Ankara

Uzm. Dr. İlter BOZACI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği,
İzmir

Uzm. Dr. Refika BÜBERCİ

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nefroloji Kliniği, Ankara

Doç. Dr. Egemen CEBECİ

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nefroloji Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Kayser ÇAĞLAR

Lösante Hastanesi Nefroloji Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Ülkem ÇAKIR

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Yaşar ÇALIŞKAN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Taner ÇAMSARI

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, İzmir

Prof. Dr. Ramazan ÇETİNKAYA

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Antalya

Dr. Sidar ÇOPUR

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Prof. Dr. Fatih DEDE

Ankara Şehir Hastanesi Nefroloji Kliniği,
Ankara

Doç. Dr. Serpil Müge DEĞER

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi Kuru
Ankara Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

Uzm. Dr. Erol DEMİR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Meltem SEZİŞ DEMİRCİ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim
Dalı, İzmir

Uzm. Dr. Gülay DEMİRTAŞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği, Antalya

Prof. Dr. Ülver BOZTEPE DERİCİ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim
Dalı, Ankara

Prof. Dr. Kamil DİLEK

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Bursa

Uzm. Dr. Tamer DİNÇER

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Uzm. Dr. Ahmet Burak DİRİM

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim
Dalı, Elazığ

Uzm. Dr. Beyza ALGÜL DURAK

Ankara Şehir Hastanesi Nefroloji Kliniği,
Ankara

Prof. Dr. Neval DUMAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Soner DUMAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
Ana Bilim Dalı, İzmir

Prof. Dr. Murat DURANAY

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nefroloji Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Belda DURSUN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Denizli

Doç. Dr. Fatma AYERDEN EBİNÇ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım
Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nefroloji Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Sabahat ALIŞIR ECDER

Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Tevfik ECDER

Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Dr. Öğr. Üyesi Necmi EREN

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Kocaeli

Prof. Dr. F. Fevzi ERSOY

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji
Bilim Dalı, Antalya

Uzm. Dr. Eray EROĞLU

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Kayseri

Dr. Öğr. Üyesi Cenk GÖKALP

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Edirne

Prof. Dr. Simin GÖRAL

University of Pennsylvania Renal Electrolyte
and Hypertension Division Philadelphia, USA

Doç. Dr. Aydın GÜÇLÜ

Ahi Evran Üniversitesi Kırşehir Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği, Kırşehir

Doç. Dr. Cuma Bülent GÜL

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Nefroloji Kliniği, Bursa

Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Bursa

Uzm. Dr. Yelda GÜN

Aydın Devlet Hastanesi Nefroloji Kliniği, Aydın

Prof. Dr. Özkan GÜNGÖR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp
Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş

Dr. Ali GÜREL

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim
Dalı, Elazığ

Prof. Dr. Meltem GÜRSU

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Galip GÜZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim
Dalı, Ankara

Uzm. Dr. Ayşe HACIOĞLU

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji
ve Metabolik Hastalıklar Bilim Dalı, Kayseri

Uzm. Dr. Nuri Barış HASBAL

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi,
Nefroloji Kliniği, İstanbul

Uzm. Dr. Özant HELVACI

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nefroloji Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Bülent HÜDDAM

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, Muğla

Doç. Dr. Ender HÜR

Merkezefendi Devlet Hastanesi Nefroloji
Kliniği, Manisa

Prof. Dr. T. Alp İKİZLER

Vanderbilt University Department of
Nephrology Tennessee, US

Doç. Dr. Ayça İNCİ

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nefroloji Kliniği, Antalya

Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim
Dalı, Diyarbakır

Prof. Dr. Mehmet KANBAY

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim
Dalı, İstanbul

Doç. Dr. Ekrem KARA

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp
Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Rize

Prof. Dr. Züleyha KARACA

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji
ve Metabolik Hastalıklar Bilim Dalı, Kayseri

Prof. Dr. R. Kübra KAYNAR

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, Trabzon

Uzm. Dr. Sinan KAZAN

Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, Afyonkarahisar

Prof. Dr. Rümeyza KAZANCIOĞLU

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Ahmet KIYKIM

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Mersin

Prof. Dr. Mehmet KOÇ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, İstanbul

Uzm. Dr. Neriman Sıla KOÇ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Hüseyin KOÇAK

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Antalya

Prof. Dr. İsmail KOÇYİĞİT

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Kayseri

Uzm. Dr. Sümeyra KOYUNCU

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Kayseri

Uzm. Gülşah ŞAŞAK KUZGUN

Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Eyüp KÜLAH

Başkent Üniversitesi İstanbul SUAM Nefroloji
Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Seyhun KÜRŞAT

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, Manisa

Uzm. Dr. Çiğdem MENGÜŞ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, Eskişehir

Doç. Dr. Rüya MUTLUAY

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Eskişehir

Prof. Dr. Ali Rıza ODABAŞ

Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, İstanbul

Doç. Dr. Ebru GÖK OĞUZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım
Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nefroloji Kliniği, Ankara

Doç. Dr. Ebru SEVİNÇ OK

Kent Hastanesi Nefroloji Kliniği İzmir

Prof. Dr. Ercan OK

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim
Dalı, İzmir

Uzm. Dr. Mehmet Ası OKTAN

Osmaniye Devlet Hastanesi Nefroloji Kliniği,
Osmaniye

Doç. Dr. Gülay ULUSAL OKYAY

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım
Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nefroloji Kliniği, Ankara

Uzm. Dr. Refik OLMAZ

Mersin Şehir Hastanesi Nefroloji Kliniği, Mersin

Uzm. Dr. Engin ONAN

Adana Şehir Hastanesi Nefroloji Kliniği, Adana

Dr. Öğr. Üyesi Özgür Akın OTO

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Oktay OYMAK

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Kayseri

Uzm. Dr. Ceren ÖNAL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Ankara

Dr. Öğr. Üyesi Kürşad ÖNEÇ

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim
Dalı, Ankara

Dr. Şeyda Gül ÖZCAN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Uzm. Dr. Orhan ÖZDEMİR

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Gaziantep

Prof. Dr. Çetin ÖZENER

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, İstanbul

Doç. Dr. Caner ÖZER

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji
AnaBilim Dalı, Mersin

Prof. Dr. Gülsüm ÖZKAN

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, Tekirdağ

Doç. Dr. Abdullah ÖZKÖK

Memorial Şişli Hastanesi Nefroloji Kliniği,
İstanbul

Prof. Dr. Savaş ÖZTÜRK

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Saime PAYDAŞ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Adana

Doç. Dr. İrem PEMBEGÜL

Malatya Turgut Özal Üniversitesi Nefroloji
Bilim Dalı, Malatya

Uzm. Dr. Rezzan EREN SADİOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Ankara

Doç. Dr. Funda SAĞLAM

Aydın Devlet Hastanesi Nefroloji Kliniği, Aydın

Prof. Dr. Funda SARI

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Antalya

Prof. Dr. Hayriye SAYARLIOĞLU

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, Samsun

Prof. Dr. Mehmet Şükrü SEVER

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Nurhan SEYAHİ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Siren SEZER

Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim
Dalı, Ankara

Prof. Dr. Aykut SİFİL

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, İzmir

Prof. Dr. Savaş SİPAHİ

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Sakarya

Prof. Dr. Murat Hayri SİPAHİOĞLU

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Kayseri

Prof. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Antalya

Prof. Dr. Garip ŞAHİN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, Eskişehir

Doç. Dr. Tuncay ŞAHUTOĞLU

Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Nefroloji Kliniği, Şanlıurfa

Prof. Dr. Sait ŞEN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim
Dalı, İzmir

Prof. Dr. Hülya TAŞKAPAN

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim
Dalı, Malatya

Prof. Dr. Erhan TATAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği,
İzmir

Doç. Dr. Gürkan TEMİZ

Memorial Bahçelievler Hastanesi Nefroloji
Kliniği, İstanbul

Dr. Neslihan TEZCAN

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Eskişehir

Uzm. Dr. Aysel Gürkan TOÇOĞLU

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Sakarya

Prof. Dr. Bülent TOKGÖZ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Kayseri

Prof. Dr. H. Zeki TONBUL

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp
Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Konya

Dr. Öğr. Üyesi Aysun TORAMAN

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, Manisa

Prof. Dr. Dilek TORUN

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Adana

Prof. Dr. Hüseyin TÖZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim
Dalı, İzmir

Doç. Dr. Sinan TRABULUS

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Uzm. Dr. Murat TUĞCU

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Serhan TUĞLULAR

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, İstanbul

Uzm. Dr. Aslı TURGUT

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim
Dalı, Malatya

Uzm. Dr. Didem TURGUT

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Faruk Hilmi TURGUT

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, Hatay

Prof. Dr. Kenan TURGUTALP

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Mersin

Prof. Dr. Emre TUTAL

Medicana International Nefroloji Kliniği,
Ankara

Prof. Dr. Aydın TÜRKMEN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Dr. Öğr. Üyesi Ercan TÜRKMEN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, Samsun

Prof. Dr. Kültigin TÜRKMEN

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp
Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Konya

Uzm. Dr. Ali Rıza UÇAR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Sena ULU

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Şükrü ULUSOY

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, Trabzon

Prof. Dr. Özlem USALAN

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Gaziantep

Prof. Dr. Serap UTAŞ

Fulya Acıbadem Hastanesi Deri ve Zührevi
Hastalıklar Kliniği, İstanbul

Uzm. Dr. Cihan UYSAL

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Kayseri

Prof. Dr. Aydın ÜNAL

Bağcılar Medipol Mega Üniversite Hastanesi
Nefroloji Kliniği, İstanbul

Doç. Dr. Yasemin COŞKUN YAVUZ

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim
Dalı, Konya

Prof. Dr. Halil YAZICI

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Ahmet Uğur YALÇIN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, Eskişehir

Prof. Dr. Müjdat YENİCESU

Ankara Medicana Hastanesi Nefroloji Kliniği,
Ankara

Prof. Dr. Yavuz YENİÇERİOĞLU

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, Aydın

Doç. Dr. Tolga YILDIRIM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Alaattin YILDIZ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Doç. Dr. Abdülmecit YILDIZ

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Bursa

Doç. Dr. Vural Taner YILMAZ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Antalya

Prof. Dr. Mehmet Emin YILMAZ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim
Dalı, Diyarbakır

Prof. Dr. Rahmi YILMAZ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji
Bilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Zülfükar YILMAZ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim
Dalı, Diyarbakır

1. BÖLÜM

Renal Anatomi

Orçun ALTUNÖREN

Garip BEKFİLAVİOĞLU

Böbrekler, retroperitoneal bölgede torakal 12. ve lomber 3. vertebralar hizasında bulunan, her biri yaklaşık 150 gram ağırlığında olan organlardır. Erişkinlerde böbrekler ortalama 12-13 cm uzunluğunda, 7-8 cm genişliğinde, 3 cm kalınlığındadır (1). Sağ böbrek karaciğer basısı nedeniyle sol böbreğe göre biraz daha aşağıda yerleşmiştir (1). Her iki böbrek birbirine hafif oblik pozisyonunda durmaktadır. Böbreklerin üst kutuplarında adrenal bezler mevcuttur (Resim 1). Her iki böbreğin mediyal yüzünde bulunan hilus adı verilen bölgeden renal arterler böbreğe giriş yaparken, renal venler, lenfatikler ve üreterler böbrekten çıkarlar. Üreterler 27-30 cm uzunluğunda ve 1-5 mm genişliğindedirler (1).

Böbrekler içten dışa doğru fibröz kapsül (renal kapsül), adipoz kapsül (perirenal yağ kapsülü), gerota fasyası ve pararenal yağ dokusu ile sarılıdır. Bu yapılar böbrekleri travmalara karşı korumakla birlikte renal kanserlerin evrelendirilmesinde de önem arz etmektedir. Gerota fasyası, böbrek etrafında önemli bir anatomik bariyer oluşturarak solid lezyonların yanı sıra perinefrik sıvı koleksiyonları, ürinom, abse veya hematoma gibi sıvı birikimlerinin de sınırlandırılmasında rol oynar. Her iki böbrek alanının birbiriyle direkt anatomik teması bu fasyalar ile önlendiğinden

renal girişimsel bir işlem sırasında ortaya çıkan abse, hematoma gibi komplikasyonlar diğer böbrek alanını etkilemez (2). Gerota fasyasının arka yaprağı daha kalın olup kolumna vertebralis'in lateral kenarına yapışır. Ön yaprağı ise vena kava inferior ve abdominal aortanın önünden geçerek karşı tarafın gerota fasyasıyla birleşir. Bu iki yapı olarak üst kısımda diyafragma fasyası olarak devam ederken inferiorda ise üreter ve gonadal damarları içerir (2).

BÖBREĞİN KOMŞULUKLARI

Her iki böbreğin üst polünde böbrek üstü bezleri bulunurken, posterior kısımları diyafragma, 11. ve 12. kostalar, psoas major, quadratus lumborum, transversus abdominis kasları ile komşudur. Sağ böbrek anteriorda karaciğer, duodenum, sağ kolonik fleksura ve ince barsaklarla komşuluk yaparken sol böbrek anteriorda dalak, mide, pankreas, sol kolonik fleksura ve jejunum ile komşuluk yapar (2). Nadir görülen bir durum, kolonun bazen retroperitoneal kısmının böbreklerin arka-lateral konumunda yer alabileceğidir (%1,9 sıklık bildirilmiştir) ki bu durum böbreğe yapılacak perkütan girişimsel işlemlerde (böbrek biyopsisi gibi) kolon perforasyonuna zemin hazırlayabilir (2-4).

Distal Tübül

Distal tübül, proksimal tübül gibi basit küboid epitelden oluşur. Distal tübül, distal düz tübül (Henle kulpunun çıkan kalın kısmı) ve distal kıvrımlı tübülden oluşur. Distal düz tübül suya geçirgen değildir. Bu kısımda sodyum ve klor geri emilimi gerçekleşir. İdrarın dilüe edilmesinden sorumlu olan bölümdür. Distal kıvrımlı bölüm çok sayıda geniş mitokondri içermekte olup bu bölümde Na/Cl eş taşıyıcısı ile spesifik Na geri emilimi gerçekleşir. Bu taşıyıcı tiazid diüretikleri tarafından inhibe edilir.

Jukstaglomerüler Aparat

Henle çıkan kolu ve distal tübül arasındaki geçiş noktasında Makula densa adı verilen sıkıca paketlenmiş bir hücre grubu vardır. Makula densa, jukstaglomerüler hücreler olarak bilinen afferent ve efferent arteriyolde bulunan modifiye düz kas hücreleri ile temas eder. Bununla birlikte Makula densa ve jukstaglomerüler hücreler, jukstaglomerüler aparat adı verilen yapıyı oluştururlar. Bu aparatın esas görevi renin salgılayarak kan basıncı ve glomerüler filtrasyon hızını düzenlemektir.

Toplayıcı Kanal

Toplayıcı kanallar, korteksin dışından başlayıp medullaya doğru gittikçe aralarında birleşerek daha büyük kanallara açılır. Toplayıcı kanallar kortikal, dış medüller ve iç medüller toplayıcı kanallar olmak üzere 3 kısımdan oluşur (13). Toplayıcı kanalların çoğu basit küboidal hücrelerle birlikte kolumnar epitelden oluşur. Toplayıcı sistem, kortikal toplayıcı kanal ve medüller toplayıcı sistemden oluşur. Birkaç distal tübül, renal korteks içinde bulunan toplayıcı sistemin ilk kısmı olan toplayıcı kortikal kanala açılır. Kortikal toplayıcı kanal basit küboidal epitelden oluşmuştur. Kortikal toplayıcı kanal renal medullaya geçerken medüller toplayıcı kanal olarak devam eder. Renal medullanın derinlerine inildikçe birkaç medüller toplayıcı kanal daha büyük olan papiller kanala açılır. Papiller kanal az sayıda kolumnar epitelyum içermektedir. Filtrat, papiller kanalın sonuna ulaştığında idrar adını alır. İdrar renal pi-

ramidin papillasından minör kalikse devam eder ve oradan renal pelvise açılır.

Toplayıcı kanallar esas ve interkale olmak üzere iki tip hücre ile kaplıdır. Esas hücreler apikal membranında kısa mikrovilluslara, bazolateral membranında çok sayıda katlantılara, oval mitokondrilere sahip soluk boyanan hücrelerdir. Sodyum ve suyun geri emilimi ile potasyumun sekresyonunda görev alırlar (13). İnterkale hücreleri mikrovilluslara sahip, yoğun mitokondri ve ribozom içeren ve bu nedenle koyu renk boyanan hücreler olup, Tip A ve Tip B olmak üzere 2 tiptir (13). Tip A hücreleri H-ATPaz yardımıyla H⁺ gibi protonları sekrete eder. Tip B hücreleri ise yine H-ATPaz yardımıyla bikarbonat sekrete ederken protonları reabsorbe eder. Toplayıcı kanallarda tüm esas hücreler *Akuaporin 2* adı verilen suya geçirgen kanalcık proteinleri içerirler. *Akuaporin 2*, antidiüretik hormon (ADH) ile aktive olur ve idrarın konsantre edilmesinde rol oynar (40). Yine luminal amiloride sensitif Na kanalı, esas hücrelerin aldosterona karşı duyarlılığında rol alır (41).

KAYNAKLAR

- Wallace MA. Anatomy and physiology of the kidney. AORN J 1998;68(5):800-820.
- Sampaio FJ. Renal anatomy. Endourologic considerations. Urol Clin North Am 2000;27(4):585-607.
- Hopper KD, Sherman JL, Luethke JM, Ghaed N. The retrorenal colon in the supine and prone patient. Radiology 1987;162(2):443-6.
- Hopper KD, Sherman JL, Williams MD, Ghaed N. The variable anteroposterior position of the retroperitoneal colon to the kidneys. Invest Radiol 1987;22(4):298-302.
- Carroll, RG, Abdel-Rahman AA. Renal Blood Flow. In: Enna SJ, Bylund B (eds). xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference. Boston: Elsevier; 2008; p.1-2.
- Carroll, RG. Renal System and Urinary Tract. Elsevier's Integrated Physiology 2007; 117-137.
- Sampaio FJB, Araglo AHM. Anatomical relationship between the intrarenal arteries and the kidney collecting system. J Urol 1990;143(4):679-81.
- Kriz W, Bankir L. A standard nomenclature for structure of the kidney. The renal commission of the international union of physiological sciences (IUPS). Pflügers Arch 1988;411:113-120.
- Elger M, Sakai T, Kriz W. The vascular pole of the renal glomerulus of rat. Adv Anat Embryol Cell Biol 1998;139:1-98.

10. Jamison RL. Short and long loop nephrons. *Kidney Int* 1987;31(2):597-605.
11. Pallone TL, Edwards A, Mattson DL. Renal medullary circulation. *Compr Physiol* 2012;2(1):97-140.
12. Kurklinsky AK, Rooke TW. Nutcracker Phenomenon and Nutcracker Syndrome. *Mayo Clin Proc* 2010;85(6):552-9.
13. Bulger RE. Kidney morphology: Update 1985. *Toxicol Pathol* 1986;14(1):13-25.
14. Carlström M, Wilcox CS, Arendshorst WJ. Renal autoregulation in health and disease. *Physiol Rev* 2015;95(2):405-511.
15. Burke M, Pabbidi R, Farley J, Roman RJ. Molecular mechanisms of renal blood flow autoregulation. *Curr Vasc Pharmacol* 2014;12(6):845-58.
16. Ausiello DA, Krcisberg JJ, Roy C, Karnovsky MJ. Contraction of cultured rat glomerular cells of apparent mesangial origin after stimulation with Angiotensin II and arginin vasopressin. *J. Clin. Invest* 1980;65:754-760.
17. Becker CG. Demonstration of actomyosin in mesangial cells of the renal glomerulus. *Am J Pathol* 1972 Jan;66(1):97-110.
18. Burnick MD. Contractile activity of human glomeruli in culture. *Nephron* 1969;6:1-10.
19. Obeidat M, Obeidat M, Ballermann BJ. Glomerular endothelium: A porous sieve and formidable barrier. *Exp Cell Res* 2012;15;318(9):964-72.
20. Haraldsson B, Nyström J. The glomerular endothelium: New insights on function and structure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21(3):258-63.
21. Schlöndorff D, Banas B. The mesangial cell revisited: No cell is an island. *J Am Soc Nephro* 2009;20:1179-1187.
22. Inoue S. Ultrastructural architecture of basement membranes. *Contrib Nephrol* 1994;107:21-28.
23. Takami H, Naramoto A, Shigematsu H, Ohno S. Ultrastructure of Glomerular Basement Membrane by Quick-Freeze and Deep-Etch methods. *Kidney Int* 1991;39(4):659-64.
24. Saus J, Wieslander J, Langeveld JP, Quinones S, Hudson BG. Identification of the Goodpasture antigen as the $\alpha 3(\text{IV})$ chain of collagen IV. *J Biol Chem* 1988;263:13374-13380.
25. Gunwar, Saus J, Noelken ME, Hudson BG. Glomerular basement membrane. Identification of a fourth chain, $\alpha 4$, of type IV collagen. *J Biol Chem* 1990;265:5466-5469.
26. Pihlajaniemi T, Pohjolainen ER, Myers JC. Complete primary structure of the triple-helical region and the carboxyl-terminal domain of a new type IV collagen chain, $\alpha 5(\text{IV})$. *J Biol Chem* 1990;265:13758-13766.
27. Miner JH. Renal basement membrane components. *Kidney Int.* 1999;56:2016-2024.
28. Garg PA Review of Podocyte Biology. *Am J Nephrol* 2018;47(1):3-13.
29. Rice WL, Van Hoek AN, Paunescu TG, Huynh C, Goetze B, Singh B et al. High resolution helium ion scanning microscopy of the rat kidney. *PLoS One* 2013;8:e57051.
30. Kriz W, Kobayashi IN, Elger M. New aspects of podocyte structure, function, and pathology. *Clinical and Experimental Nephrology* 1998;2, 85-99.
27. Rodewald R, Karnovsky MJ. Porous substructure of the glomerular slit diaphragm in the rat and mouse *J Cell Biol* 1974;60(2):423-33.
32. Holthöfer H. Molecular architecture of the glomerular slit diaphragm: lessons learnt for a better understanding of disease pathogenesis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007;22(8):2124-2128.
33. Pavenstädt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 2003;83:253-307.
34. Haraldsson B, Jeansson M. Glomerular filtration barrier. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18:331-335.
36. Michael AF, Kim Y. The Glomerular Mesangium. *American Journal of Kidney Diseases* 1988;12(5), 393-396.
37. Schlöndorff D. Roles of the mesangium in glomerular function. *Kidney Int* 1996;49(6):1583-5.
38. Kriz W, Elger M, Lemley KV, Sakai T. Structure of the glomerular mesangium: a biomechanical interpretation. *Kidney Int* 1990;38:2-9.
39. Maunsbach AB. Functional ultrastructure of the proximal tubule. In: Windhager EE, ed. *Handbook of Physiology: Section on Renal Physiology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1992:41-108.
40. Nielsen S. Renal Aquaporins: An Overview *BJU Int* 2002;90:1-6.
41. Marver D. Evidence of corticosteroid action along the nephron. *Am J Physiol.* 1984 Feb;246(2):111-23.

2. BÖLÜM

Renal Fizyoloji

Ceren ÖNAL
Bülent ALTUN

Böbreklerin ana fonksiyonu su, elektrolit ve solütlerin selektif retansiyonu ya da eliminasyonu ile dengeyi sağlamaktır. Glomerüle gelen kanın filtrasyonu sonucunda plazmanın ultrafiltrata dönüşürülmesinden, maddelerin tübüler sıvıdan kana selektif geri Emilimi ve peritübüler kapiller kandan tübüler sıvıya selektif sekresyonundan oluşan 3 ana mekanizma ile bu denge sağlanmaktadır.

RENAL KAN AKIMI

Böbreklerin kitlesi toplam vücut kitlesinin %1'den azı olmasına rağmen, kardiyak debinin %20'si böbrek kanlanmasında kullanılır. Her 100 gr böbrek dokusuna dakikada 400 cc kan volümü ulaşmaktadır. Bu miktar beyin, karaciğer, kalp gibi iyi kanlanan organlardan çok daha fazla miktardadır. Bununla birlikte yüksek kan akımına (1-1.2 L/dk) karşın böbrekler tarafından 1 mL/dk gibi düşük miktarda idrar oluşturulur.

Sistemik vasküler yataktan böbrek içine doğru geçtikçe kan basıncı interlobüler mikrovaskülaritenin superfisiyal ve jukstamedüller kısmında 25 mmHg'ye kadar düşer. Bu düşüş en fazla interlobüler arter boyunca olur. Postglomerüler basınç düşüşünün ise %70'i efferent arteriyolde olurken bunun %40'ı erken efferent arteriyolde gerçekleşir.

Renal kan akımı (RKA) klasik olarak böbrekten süzülen ve idrarla atılan maddenin klerensi ile renal plazma akımı (RPA) bulunduğundan sonra hesaplanır.

$$K_x = U_x V / P_x \text{ (Formül 1)}$$

Formüle göre X maddesinin klerensi (K_x), o maddenin idrardaki konsantrasyonu (U_x), idrar akım hızı (V) ve maddenin plazma konsantrasyonu (P_x) ile hesaplanır (Formül 1). Optimal koşullarda bu maddenin böbrekte metabolize ya da sentez edilmemesi gereklidir. Kandan atılım hızı renal plazma akımının arteriyel ve venöz renal plazma konsantrasyon farkı ile çarpımı ile hesaplanabilir (Formül 2). Bu şekilde RPA ve hematokrit ile düzeltilmiş renal kan akımı hesaplanabilir (Formül 3 ve 4).

$$U_x V = (A_{rt_x} - V_{en_x}) \times RPA \text{ (Formül 2)}$$

$$RPA = U_x V / (A_{rt_x} - V_{en_x}) \text{ (Formül 3)}$$

$$RKA = RPA / (1 - \text{Hematokrit}) \text{ (Formül 4)}$$

Tarihsel olarak p-aminohippurik asit (PAH) renal plazma akımını ölçmek için kullanılmıştır. PAH hem glomerülden filtre edilir hem de proksimal tübülden sekrete edilir. Ancak periglomerüler şantlar sebebi ile kortikal bölgelerden yeterli ekskresyon sağlanmaması nedeni ile tamamı

P1 reseptörü A_1 , A_{2a} , A_{2b} ve A_3 olarak isimlendirilen adenosin reseptörüdür. ATP ve ADP gibi nükleotidlere yanıt veren P2 reseptörü ise ligand kapılı iyon kanalı olan P2X ve metabotropik reseptör P2Y olarak ikiye ayrılmaktadır (30). Afferent arteriyolde bulunan A_1 ve P2X₁ reseptörleri uyarıldığında vazokonstriksiyon gerçekleşir. Pürinoseptörler arteriyoller dışında renal tübüler hücrelerin apikal ve bazolateral membranlarında da bulunmaktadır. A_1 reseptörü uyarıldığında sodyumun proksimal tübüler geri Emilimi artarken, toplayıcı kanaldaki geri Emilimi azalır. P2 reseptörü uyarıldığında proksimal tübül, distal tübül ve toplayıcı kanaldan Na⁺ geri Emilimi inhibe olur. P2Y₂ reseptörü uyarıldığında ise toplayıcı kanallardaki vazopresin duyarlı su geri Emilimi inhibe olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Evans RG, Eppel GA, Anderson WP, Denton KM. Mechanisms underlying the differential control of blood flow in the renal medulla and cortex. *Journal of hypertension* 2004; 22(8): 1439-51.
2. Mattson DL. Importance of the renal medullary circulation in the control of sodium excretion and blood pressure. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2003; 284(1): R13-R27.
3. Deen WM, Lazzara MJ, Myers BD. Structural determinants of glomerular permeability. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2001; 281(4): F579-F96.
4. Drumond MC, Deen WM. Structural determinants of glomerular hydraulic permeability. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 1994; 266(1): F1-F12.
5. Brenner BM, Troy JL, Daugharty TM. The dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. *The Journal of clinical investigation* 1971; 50(8): 1776-80.
6. Deen W, Robertson C, Brenner B. A model of glomerular ultrafiltration in the rat. *American Journal of Physiology-Legacy Content* 1972; 223(5): 1178-83.
7. Yu A, Chertow G, Luyckx V, Marsden P, Skorecki K, Taal M. Brenner and Rector's The Kidney. 11th Edition. Amsterdam: Elsevier; 2019.
8. Carmines PK, Inscho EW, Gensure RC. Arterial pressure effects on preglomerular microvasculature of juxtamedullary nephrons. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 1990; 258(1): F94-F102.
9. Navar LG, Arendshorst WJ, Pallone TL, Inscho EW, Imig JD, Bell PD. The renal microcirculation: Supplement 9. *Handbook of Physiology, The Cardiovascular System, Microcirculation*. Amsterdam: Elsevier; 2008: 550-683.
10. Haley DP, Sarrafian M, Bulger RE, Dobyan DC, Eknoyan G. Structural and functional correlates of effects of angiotensin-induced changes in rat glomerulus. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 1987; 253(1): F111-F9.
11. Zimmerhackl B, Parekh N, Kücherer H, Steinhausen M. Influence of systemically applied angiotensin II on the microcirculation of glomerular capillaries in the rat. *Kidney international* 1985; 27(1): 17-24.
12. Robertson C, Deen W, Troy J, Brenner B. Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. 3. Hemodynamics and autoregulation. *American Journal of Physiology-Legacy Content* 1972; 223(5): 1191-200.
13. Pallone TL, Silldorff EP, Turner MR. Intrarenal blood flow: microvascular anatomy and the regulation of medullary perfusion. *Clinical and experimental pharmacology and physiology* 1998; 25(6): 383-92.
14. Bayliss WM. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *The Journal of physiology* 1902; 28(3): 220-31.
15. Just A, Ehmke H, Toktomambetova L, Kirchheim HR. Dynamic characteristics and underlying mechanisms of renal blood flow autoregulation in the conscious dog. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280(6): F1062-71.
16. Hayashi K, Epstein M, Loutzenhiser R, Forster H. Impaired myogenic responsiveness of the afferent arteriole in streptozotocin-induced diabetic rats: role of eicosanoid derangements. *Journal of the American Society of Nephrology* 1992; 2(11): 1578-86.
17. Bell PD, Navar LG. Cytoplasmic calcium in the mediation of macula densa tubulo-glomerular feedback responses. *Science* 1982; 215(4533): 670-3.
18. Rose BD, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. 5th ed: New York : McGraw-Hill; 2001.
19. Wang T, Weinbaum S, Weinstein AM. Regulation of glomerulotubular balance: flow-activated proximal tubule function. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology* 2017; 469(5-6): 643-54.
20. Subramanya AR, Ellison DH. Distal convoluted tubule. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2014; 9(12): 2147-63.
21. Loffing J, Korbmacher C. Regulated sodium transport in the renal connecting tubule (CNT) via the epithelial sodium channel (ENaC). *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology* 2009; 458(1): 111-35.
22. Pearce D, Soundararajan R, Trimpert C, Kashlan OB, Deen PM, Kohan DE. Collecting duct principal cell transport processes and their regulation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2015; 10(1): 135-46.
23. Zhai X-Y, Fenton RA, Andreassen A, Thomsen JS, Christensen EI. Aquaporin-1 is not expressed in descending

- thin limbs of short-loop nephrons. *Journal of the American Society of Nephrology* 2007; 18(11): 2937-44.
24. Klein JD, Sands JM. Urea transport and clinical potential of urearetics. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016 Sep;25(5):444-51.
25. Knepper MA, Kwon T-H, Nielsen S. Molecular physiology of water balance. *New England Journal of Medicine* 2015; 372(14): 1349-58.
26. Garvin JL, Herrera M, Ortiz PA. Regulation of renal NaCl transport by nitric oxide, endothelin, and ATP: clinical implications. *Annual review of physiology* 2011; 73: 359-76.
27. Ivy JR, Bailey MA. Pressure natriuresis and the renal control of arterial blood pressure. *The Journal of physiology* 2014; 592(18): 3955-67.
28. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS et al. Endothelin. *Pharmacological reviews* 2016; 68(2): 357-418.
29. Burnstock G, Evans LC, Bailey MA. Purinergic signalling in the kidney in health and disease. *Purinergic signalling* 2014; 10(1): 71-101.
30. Menzies RI, Tam FW, Unwin RJ, Bailey MA. Purinergic signaling in kidney disease. *Kidney international* 2017; 91(2): 315-23.

3. BÖLÜM

Öykü ve Fizik İnceleme

Tekin AKPOLAT

Böbrek hastalığı olsun veya olmasın her hastada ilk yapılması gereken hastanın yakınmasını sormak, hasta kendini ifade edemiyorsa sorununun anlamaya çalışmaktır. Her doktor ziyareti önce öykü alma ile başlar, kan basıncı ölçümünün dahil olduğu fizik muayene ile devam eder, etmelidir ama ne yazık ki bazı bölümlerde gerek duyulmaması veya fiziksel koşullar nedeni ile tansiyon ölçülmeyebilir. Laboratuvar testlerinin planlanması, tanı ve tedavinin planlanması daha sonra gelir. Bu bölümde sırası ile böbrek hastalıklarında görülen belirti ve bulgulardan (kısa- ca), öykü almanın temel prensiplerinden ve daha sonra ise fizik incelemeden (kan basıncı ölçümü dahil) bahsedilecektir (1-5).

Öykü almak her hastada olduğu gibi böbrek hastalarında da önemlidir. Böbrek hastalıkları genellikle sinsidir, erken dönemde belirti vermezler, ilk belirtiler de halsizlik gibi genel belirtilerdir ve hastalık ilerledikçe diğer belirti/bulgular ortaya çıkar. İlk kez böbrek hastalığı tanısı alan bir hastada genellikle öyküden fazla bilgi edinmek zordur çünkü günümüzde böbrek hastalığının tanısı çoğu kez başka bir nedenle doktora gitmiş bir hastada rutin yapılan bir kan/idrar tahlilinde saptanan anormallikten sonra konmaktadır. Bu anormallikler genellikle idrarda protein olması, lökosit ve eritrositlerin saptanması veya kanda

kreatininin yüksek bulunmasıdır. İyi bir öykü almak için laboratuvar anormallikleri dışında böbreği ilgilendiren belirti ve bulgular bilinmelidir (4-5).

BELİRTİ ve BULGULAR

Böbrek hastalıklarının başlangıcında ve seyri esnasında sık karşılaştığımız belirti ve bulgular aşağıdaki gibi özetlenebilir:

1. Karın/böğür ağrısı
2. Poliüri
3. Noktüri
4. Sık idrara çıkma/dizüri
5. Hematüri
6. Ödem
7. Hipertansiyon
8. İdrarda renk değişikliği
9. Oligüri/anüri
10. Üremik semptomlar/halsizlik
11. Hastanın karnında kitle hissetmesi
12. Diğer belirti ve bulgular

Böbrek hastalığı şüphesi ile doktora gelen hastalarda bu belirtiler sorgulanmalıdır ancak müphem yakınması olan bir hastada öncelikle sistematik bir sorgulama yapılmalıdır. Böbrek hastalığı düşüncesi ile hastayı doktora en çok getiren belirti karın ağrısıdır ancak çoğu kez ağrı

Tansiyon Aletleri

Tansiyon aletleri pratik olarak üçe ayrılır: aneroid, cıvalı ve otomatik. Cıvalı aletler altın standarttır ancak cıvanın toksik etkisi nedeni ile birçok sağlık merkezinde bulunmamakta, kullanılmamaktadır. Sağlık merkezlerinde çoğu kez aneroid alet bulunur, bu aletlerin 6 ayda bir kalibrasyonu yapılmalıdır. Ayrıca kullanıcı hatasına da açıktırlar. Günümüzde sağlık merkezlerinde otomatik alet kullanımı giderek artmaktadır. Otomatik aletler de pratik olarak ikiye ayrılır: bilekten ölçen ve koldan ölçen. Belli testlerden geçmiş otomatik aletler güvenilirdir, yani sağlık merkezlerinde kullanılabilir, otomatik aletler de kullanıcı hatası pek olmaz ama kurallara uymak çok önemlidir, koldan ölçen bir alet tercih edilmelidir. Manşet boyutuna da dikkat edilmelidir. Bir sağlık kuruluşu için en uygun manşet 22-42 cm olmalıdır. Ama daha şişman hastalar için özel, daha büyük bir manşet bulundurulması yararlıdır.

KAYNAKLAR

1. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN et al. Recommendations for blood pressure measurement in human and experimental animals. Part: 1: Blood pressure measurement in humans. A statement for professionals from the subcommittee of professional and public education of the American Heart Association Council on high blood pressure research. *Hypertension* 2005; 45: 142-161.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:1953-2041.
3. O'Brien E, O'Malley K. Kan basıncının ölçülmesi. In: Beevers DG (ed). *ABC of Hypertension*. Şentürk H (çeviri ed). İstanbul: Interpress;1987: 1-19.
4. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G, editors. *Nefroloji El Kitabı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; İstanbul; 2007.
5. Akpolat, T. Nefroloji, Tansiyon, Dahiline ve Sağlıklı yaşam [İnternet] Erişim adresi: www.tekinakpolat.com

4. BÖLÜM

Klirens Kavramı ve Glomerüler Filtrasyon Hızı Ölçüm Metotları

Ebru SEVİNÇ OK

GİRİŞ

Böbrekler, bir takım yaşamsal fonksiyonların yürütülmesinde görevlidir. Bunlar; atık maddelerin metabolizması ve uzaklaştırılması (üre, kreatinin, ürik asit vb); su, elektrolit, asit-baz dengesinin ayarlanması; kan basıncı, eritropoez ve kemik mineral metabolizmasının düzenlenmesini sağlayan hormonların salgılanmasıdır. Bu fonksiyonların herbiri, tekli veya çoklu olarak çeşitli böbrek hastalıkları sonucunda bozulabilir. Kronik böbrek hastalığında (KBH) ise fonksiyonların tümünde ilerleyici bir kayıp söz konusudur. Böbrek hastalıkları hematüri, hipertansiyon gibi bulgular ile ortaya çıkabileceği gibi, bazen hiçbir belirti göstermeden rutin tetkiklerde kreatinin yüksekliği ile saptanabilir. Böbrek hastalıklarının tanısında, laboratuvar, radyoloji ve patoloji değerlendirmeleri hastalığın etiyolojisi ve ağırlığını belirlemede önemli araçlardır. Ancak sebep her ne olursa olsun, filtrasyon fonksiyonunun değerlendirilmesi; böbrek fonksiyonundaki kaybın derecesi ile daha doğrusal bir ilişkiyi ortaya koymaktadır.

Bu bölümde, klirens kavramı, glomerüler filtrasyon hızı ve ilgili ölçüm metotları aracılığıyla böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinden bahsedilecektir.

GLOMERÜLER FİLTASYON HIZI (GFH)

Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), fonksiyon gösteren her bir nefronda, glomerüllerden birim zamanda süzülen plazma miktarının toplamıdır. Herhangi bir sebeple gelişen böbrek hasarında, nefron başına düşen GFH artırılarak kalan sağlam nefronlarca filtrasyon sürdürülmeye çalışılır. Bu nedenle aslında toplam GFH; her iki böbrekteki toplam fonksiyone nefron miktarı hakkında kabaca bir fikir verebilirse de; hasarın boyutunu yeterince doğrusal olarak yansıtamaz. Klinikte bu durum, şu iki noktayı önemli hale getirir. Birincisi, bu adaptasyon nedeni ile hasta izleminde sadece GFH takibi yeterli değildir ve diğer parametrelerin de mutlak izlemi gereklidir. İkincisi ise, gerçekte azalan GFH düzeyi; GFH düzeyini arttıran başka bir hastalık (hiperfiltrasyon) ile komplike olduğunda hastalık stabil görünebilir. Glomerüllerden günde yaklaşık 180 litre plazma filtre olur (125 mL/dk). Normal durumda GFH yaş, cinsiyet ve vücut kitlesi ile değişebilir, ayrıca hamilelik, ilaçlar, beslenme biçimi de glomerüler filtrasyon hızını etkiler. Ek olarak GFH; gün içi değişken bir ritme sahiptir, öğleden sonraya kıyasla gece yarısı %10 daha düşüktür.

Normal GFH düzeyi erkeklerde 130 mL/dk/1.73 m² ve kadınlarda 120 mL/dk/1.73 m² ci-

kohort sonuçlarına göre, MDRD ye göre GFH 45-59 mL/dk arasında olanların %35'i CKD-EPI ile GFH 60-89 mL/dk bandında yer almış. Bu yeniden sınıflanan grubun mortalitesi, her iki yöntemle de GFH 45-59 mL/dk arasında kalan grupla kıyaslandığında belirgin olarak daha düşük bulunmuştur (9.9' a kıyasla 34.5 ay/1000 hasta yılında).

CKD-EPI denklemi ile genel popülasyonda daha düşük bir genel KBH prevalansı saptanması ek çalışmalarda doğrulanmıştır. Bu çalışmalar ayrıca CKD-EPI denklemini kullanarak KBH evresi değişen hastaların buna uygun olarak herhangi bir sonlanıma ulaşma ihtimallerinin de daha düşük olduğunu göstermiştir (63-68). 2012 KDIGO kılavuzu tüm erişkinlerde bu formülün kullanımını önermiştir (41).

KLİNİK KULLANIM

Glomerüler filtrasyon hızı tahmini, özellikle kronik böbrek hastalarının tanısı ve takibinde, risk gruplarının değerlendirilmesinde, ilaç dozlarının ayarlanması gibi durumlarda oldukça önemli bir yere sahiptir. Bu veri sadece hastayı takip eden nefroloji hekimleri için değil, başka herhangi bir sebeple değerlendirip ilaç başlama-sı gereken, hasta için kontrast madde kullanımı veya barsak temizliği planlayan pek çok branşı da yakından ilgilendirmektedir. Hastaların sadece kan kreatinin düzeyi gibi ölçümler ile değerlendirilmesi; zaman, kitle ve diğer tüm değişkenlikleri saf dışı bırakacağından çok büyük yanılsamalara neden olabilmektedir. Günümüzde artık pek çok laboratuvar kan kreatinin düzeyi istendiğinde, tahmini GFH değerini de tetkik sonucunda belirtmektedir.

Akut böbrek hastalığında, kan kreatinin düzeyi değişken olduğundan formülasyonların kullanımını uygun değildir. Akut hastalık başlangıcında kreatinin GFH düşüşünden daha geç yükseldiğinden, yanlış yüksek GFH değerine; iyileşme döneminde ise tersine yanlış düşük GFH değeri hesaplanmasına neden olur. Sistatin C kan düzeyinin, bu durum için daha erken ve güvenilir bir belirteç olduğu düşünülmekte, bu konuda çalışmalar sürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354:2473.
2. Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 1984; 26:861.
3. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:1.
4. Iseki K, Kinjo K, Iseki C, Takishita S. Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:806.
5. Rahn KH, Heidenreich S, Brückner D. How to assess glomerular function and damage in humans. *J Hypertens* 1999; 17:309.
6. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 1990; 38:167.
7. Brändström E, Grzegorzczak A, Jacobsson L, Friberg P, Lindahl A, Aurell M. GFH measurement with iothexol and 51Cr-EDTA. A comparison of the two favoured GFH markers in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1176.
8. Stevens LA, Levey AS. Measured GFH as a confirmatory test for estimated GFH. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2305.
9. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J et al. Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:992.
10. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985; 28:830.
11. Branten AJ, Vervoort G, Wetzels JF. Serum creatinine is a poor marker of GFH in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:707.
12. Soldin SJ, Henderson L, Hill JG. The effect of bilirubin and ketones on reaction rate methods for the measurement of creatinine. *Clin Biochem* 1978; 11:82.
13. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, Killeen AA, Wang E, Thienpont LM et al. Creatinine measurement: state of the art in accuracy and interlaboratory harmonization. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129:297.
14. Molitch ME, Rodman E, Hirsch CA, Dubinsky E. Spurious serum creatinine elevations in ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1980; 93:280.
15. van Acker BA, Koomen GC, Koopman MG, de Waart DR, Arisz L et al. Creatinine clearance during cimetidine administration for measurement of glomerular filtration rate. *Lancet* 1992; 340:1326.
16. Doolan PD, Alpen EL, Theil GB. A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. *Am J Med* 1962; 32:65.
17. Kim KE, Onesti G, Ramirez O, Brest AN, Swartz C. Creatinine clearance in renal disease. A reappraisal. *Br Med J* 1969; 4:11.

18. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, Skibinski CI, Royal HD, Lawlor M et al. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of ¹²⁵I-iothalamate, ¹⁶⁹Yb-DTPA, ^{99m}Tc-DTPA, and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1990; 16:224.
19. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2140.
20. Proulx NL, Akbari A, Garg AX, Rostom A, Jaffey J, Clark HD. Measured creatinine clearance from timed urine collections substantially overestimates glomerular filtration rate in patients with liver cirrhosis: a systematic review and individual patient meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1617.
21. Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS et al. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int* 2006; 69:399.
22. Walser M. Creatinine excretion as a measure of protein nutrition in adults of varying age. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11:73S.
23. Ix JH, Wassel CL, Stevens LA, Beck GJ, Froissart M, Navis G et al. Equations to estimate creatinine excretion rate: the CKD epidemiology collaboration. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(1):184-91.
24. Hilbrands LB, Artz MA, Wetzels JF, Koene RA. Cimetidine improves the reliability of creatinine as a marker of glomerular filtration. *Kidney Int* 1991;40:1171.
25. Zaltzman JS, Whiteside C, Cattran DC, et al. Accurate measurement of impaired glomerular filtration using single-dose oral cimetidine. *Am J Kidney Dis* 1996; 27:504.
26. Lubowitz H, Slatopolsky E, Shankel S, Rieselbach RE, Bricker NS et al. Glomerular filtration rate. Determination in patients with chronic renal disease. *JAMA* 1967; 199:252.
27. Dombros N, Dratwa M, Feriani M, Gokal R, Heimbürger O, Krediet R et al. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 2 The initiation of dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 Suppl 9:ix3.
28. Sjöström P, Tidman M, Jones I. Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans. *Scand J Clin Lab Invest* 2005;65(2):111-24.
29. Köttgen A, Selvin E, Stevens LA, Levey AS, Van Lente F, Coresh J. Serum cystatin C in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis* 2008;51(3):385-94.
30. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004; 65:1416.
31. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int* 2009; 75:652.
32. Manetti L, Pardini E, Genovesi M, Campomori A, Grasso L, Morselli LL et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest* 2005; 28:346.
33. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quintó L, Saurina A et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:29.
34. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:2024.
35. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:221.
36. Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindström V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48:1619.
37. Blirup-Jensen S, Grubb A, Lindström V, Schmidt C, Althaus H. Standardization of Cystatin C: development of primary and secondary reference preparations. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2008; 241:67.
38. Eckfeldt JH, Karger AB, Miller WG, Rynders GP, Inker LA. Performance in Measurement of Serum Cystatin C by Laboratories Participating in the College of American Pathologists 2014 CYS Survey. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139:888.
39. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J. Estimating GFH using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:395.
40. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:136
41. Tangri N1, Inker LA, Tighiouart H, Sorensen E, Menon V, Beck G. Filtration markers may have prognostic value independent of glomerular filtration rate. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Feb;23(2):351-9.
42. Woitas RP, Stoffel-Wagner B, Poege U, Schiedermaier P, Spengler U, Sauerbruch T. Low-molecular weight proteins as markers for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 2001;47(12):2179-80.
43. Okuno S1, Ishimura E, Kohno K, Fujino-Katoh Y, Maeno Y, Yamakawa T. Serum beta2-microglobulin level is a significant predictor of mortality in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(2):571-7.
44. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012; 367:20.
45. White C, Akbari A, Hussain N, Dinh L, Filler G, Lepage N. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: a comparison between serum creatinine and cystatin C-based methods. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3763.

46. Pöge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. Calculation of glomerular filtration rate based on cystatin C in cirrhotic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:660.
47. Stevens LA, Padala S, Levey AS. Advances in glomerular filtration rate-estimating equations. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19:298.
48. Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, Cushman M, McClellan W, Zakai NA. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *JAMA*. 2011 Apr 20;305(15):1545-52.
49. Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y, Xu JS, et al. Improved GFH estimation by combined creatinine and cystatin C measurements. *Kidney Int* 2007; 72:1535.
50. Anderson AH, Yang W, Hsu CY, Joffe MM, Leonard MB, Xie D. Estimating GFH among participants in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2012; 60:250.
51. Eriksen BO, Mathisen UD, Melsom T, Ingebrechtsen OC, Jenssen TG, Njølstad I. Cystatin C is not a better estimator of GFH than plasma creatinine in the general population. *Kidney Int* 2010; 78:1305.
52. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jakob O. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med* 2012; 157:471.
53. Fan L, Inker LA, Rossert J, Froissart M, Rossing P, Maurer M. Glomerular filtration rate estimation using cystatin C alone or combined with creatinine as a confirmatory test. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29:1195.
54. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130:461.
55. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012; 156:785.
56. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31.
57. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2749.
58. Pöge U, Gerhardt T, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP et al. MDRD equations for estimation of GFH in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5:1306.
59. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-12.
60. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFH levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis* 2010; 56:486.
61. Kilbride HS, Stevens PE, Eaglestone G, 62. Kilbride HS, Stevens PE, Eaglestone G et al. Accuracy of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) study and CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) equations for estimation of GFH in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2013; 61:57.
62. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012; 307:1941.
63. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Astor BC, Coresh J. Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFH: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:648.
64. White SL, Polkinghorne KR, Atkins RC, Chadban SJ. Comparison of the prevalence and mortality risk of CKD in Australia using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study GFH estimating equations: the AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) Study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:660.
65. Skali H, Uno H, Levey AS, Inker LA, Pfeffer MA, Solomon SD. Prognostic assessment of estimated glomerular filtration rate by the new Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation in comparison with the Modification of Diet in Renal Disease Study equation. *Am Heart J* 2011; 162:548.
66. Stevens LA, Li S, Kurella Tamura M, Chen SC, Vassalotti JA, Norris KC et al. Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations: risk factors for and complications of CKD and mortality in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2011; 57:S9.
67. Matsushita K, Tonelli M, Lloyd A, Levey AS, Coresh J, Hemmelgarn BR. Clinical risk implications of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation for estimated GFH. *Am J Kidney Dis* 2012; 60:241.
68. Choi JS, Kim CS, Bae EH, e Ma SK, Ahn YK, Jeong MH et al. Predicting outcomes after myocardial infarction by using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation in comparison with the Modification of Diet in Renal Disease study equation: results from the Korea Acute Myocardial Infarction Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:3868.

5. BÖLÜM

İdrar Analizi ve Yorumlanması

Çiğdem MENGÜŞ
Ahmet Uğur YALÇIN

İdrar testi, klinisyen tarafından kolayca erişilebilen, invaziv olmayan bir tanı aracıdır. Hikaye, fizik muayene ve kan testleri ile birlikte akut ve kronik böbrek hastalığının değerlendirilmesinde önemli bir rol oynar. Asemptomatik hastalarda saptanan anormal bulgular, altta yatan böbrek hastalığının ilk kanıtı olabilir; ayrıca bazı hastalarda mevcut böbrek hastalığının seyrini izlemek için de kullanılabilir (1).

TAM İDRAR ANALİZİ NE ZAMAN YAPILMALI?

Tam idrar testi (TİT) üç bileşenden oluşur: gözle değerlendirme, idrar test çubuğu analizi ve idrar sedimentinin mikroskopik değerlendirilmesi.

Aşağıdaki durumlarda TİT yapılmalıdır (1):

- Albüminüri veya glomerüler filtrasyon hızında akut veya kronik azalma gibi böbrek hastalığının kanıtı olan hastalarda.
- Böbrek hastalığı şüphesi olan bir hastada ödem gibi klinik bulgulara dayanarak veya sistemik lupus eritematozus, küçük damar vaskülit, yeni tanımlanan hipertansiyon gibi, yaygın olarak böbrek hastalığı ile ilişkili olan eş zamanlı bir hastalık veya durumda.

- Asemptomatik hastalarda başka bir nedenle yapılan idrar test çubuğundaki tesadüfi bulguların önemini açıklığa kavuşturmak için.

ANALİZ İÇİN ÖRNEK ALMAK

Bulguları güvenilir bir şekilde yorumlayabilmek için idrar örneği uygun şekilde toplanmalıdır. Mümkünse aşağıdaki teknik izlenmelidir (2):

- Numune temiz ve kuru bir kapta toplanmalıdır.
- Hastalardan dış genital organlarını temizlemeleri ve analiz için bir orta akım örneği vermeleri istenmelidir.
- Kalıcı üriner kateteri olan hastalarda, örnek mümkünse ürometre veya drenaj torbası yerine yeni gelen idrar örneğinden (yani doğrudan kateter tüpünden) alınmalıdır.
- Numune alındıktan sonra 2 saat içinde oda sıcaklığında incelenmelidir. Bu mümkün değilse, numune 2-8 C°'de soğutulmalı ve değerlendirme öncesinde oda sıcaklığına kadar yeniden ısıtılmalıdır.

GÖZLE DEĞERLENDİRME

Normal idrar berrak ve açık sarı renktedir. İdrar dilüe ise daha açık, konsantre ise daha koyu

Ortostatik proteinüri tanısı koymak için genellikle kullanılan prosedürler; yatar ve dik pozisyonlarda toplanan idrar örneklerinde protein-kreatinin oranının karşılaştırılması (bu en uygun standart yöntemdir) veya gündüz ve geceye ayrılmış 24 saatlik idrar toplama işlemidir (67).

İdrar protein-kreatinin oranı: Yatar ve dik pozisyonda toplanan idrar örneklerinde İPKO'nun karşılaştırılması, tanı koymanın en kolay yoludur. Elde edilmesi en kolay örnek yatar pozisyonundaki ilk sabah idrarıdır. Hasta uyumadan hemen önce idrarını tamamen boşaltmalı ve ortaya çıktığı anda sabah ilk idrarını vermelidir. Daha sonra en az bir saat dik durduktan ve normal bir şekilde hareket ettikten sonra ikinci bir numune alınmalıdır. İlk sabah idrarında normal ve ikinci örnekte yüksek bir İPKO ortostatik proteinüri tanısını doğrular (67).

24 saatlik idrar toplama: Alternatif olarak, ortostatik proteinüri tanısı koymak için bölünmüş 24 saatlik idrar toplama kullanılabilir. Bu yaklaşım genellikle yatar ve dik pozisyonundaki idrar örneklerinde İPKO'nun karşılaştırılmasından sonra tanı belirsiz kalırsa kullanılır. Bu test, zorlu egzersizden sonra en az 24 saat ertelenmelidir (67).

• **Gündüz idrar toplanması:** İlk sabah idrarı atıldıktan sonra, hasta normal aktivitelerini gerçekleştirirken, sonraki tüm idrarlar gün boyunca toplanır. Toplama işlemi, yatmadan hemen önce yapılan son bir idrar eklenmesi ile sona ermektedir. İlk sabah idrarının ve yatmadan önceki son idrar zamanlarının kaydedilmesi gündüz toplama süresinin bilinmesi açısından önemlidir (68).

• **Gece idrar toplanması:** Gece toplanan idrar, yatağa gittikten sonra gece boyunca boşaltılan herhangi bir idrardan oluşur ve ayrıca uyandıktan hemen sonra toplanan ertesi sabah ilk idrarı içerir. İlk sabah idrarının saati, gece toplama süresinin de bilineceği şekilde not edilmelidir (68).

Daha sonra mg/saat cinsinden toplam idrar protein atılım oranı; hem gündüz hem de gece koleksiyonları için, her bir koleksiyondaki toplam protein içeriğinin bu toplama süresine saat cinsinden bölünmesiyle belirlenir (68).

Ortostatik proteinüri, idrar protein atılım oranı gece koleksiyonu için normale (saatte <4 mg/

m² olan çocuklar ve sekiz saatlik bir sürede <50 mg yetişkinler için) ve gündüz koleksiyonu normal protein atılım oranını aşarsa teşhis edilir (67).

KAYNAKLAR

1. Wald R. Urinalysis in the diagnosis of kidney disease. 2019.
2. Rabinovitch A, Arzoumanian L, Curcio KM et al. Urinalysis-approved guideline, 3rd ed. Clinical and Laboratory Standard Institute, 2009;29(4), Wayne, PA. <http://www.clsi.org/source/orders/free/gp16-a3.pdf> (Accessed on March 07, 2012).
3. Graff L. A Handbook of Routine Urinalysis, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 1983.
4. Michael K. Etiology and evaluation of hematuria in adults. Jul 20, 2018. UpToDate.
5. Pimstone NR. Renal degradation of hemoglobin. Semin Hematol 1972; 9:31.
6. Sakata S, Yoshioka N, Atassi MZ. Human haptoglobin binds to human myoglobin. Biochim Biophys Acta 1986;873:312.
7. Adornato BT, Kagen LJ, Garver FA, Engel WK. Depletion of serum hemopexin in fulminant rhabdomyolysis. Evidence for an interaction of hemopexin with myoglobin-derived heme. Arch Neurol 1978;35:547.
8. Crane DB, Wheeler WE, Smith MJ. Chyluria. Urology 1977; 9:429.
9. Cheng JT, Mohan S, Nasr SH, D'Agati VD. Chyluria presenting as milky urine and nephrotic-range proteinuria. Kidney Int 2006;70:1518.
10. Nates J, Avidan A, Gozal Y, Gertel M. Appearance of white urine during propofol anesthesia. Anesth Analg 1995;81:210.
11. Mills F, Jeffery J, Ayling R. A cause of pink urine. BMJ 2013; 347.
12. Stern AB, Stewart HD, Singh HK, Kshirsagar AV. Pink urine after propofol anesthesia. Kidney Int 2010;78:1193.
13. Potton L, Bonadona A, Minet C, Timsit JF. Pink urine. Intensive Care Med 2013; 39:389.
14. Stratta P, Barbe MC. Images in clinical medicine. Green urine. N Engl J Med 2008; 358:e12.
15. Lepenies J, Toubekis E, Frei U, Schindler R. Green urine after motorcycle accident. Nephrol Dial Transplant 2000;15:725.
16. Blakey SA, Hixson-Wallace JA. Clinical significance of rare and benign side effects: propofol and green urine. Pharmacotherapy 2000;20:1120.
17. Bernante P, Francini F, Zangrandi F, Menegon P, Toninato A, Feltracco P et al. Green urine after intragastric balloon placement for the treatment of morbid obesity. Obes Surg 2003; 13:951.
18. Gillett MJ, Burnett JR. Medications and green urine. Intern Med J 2006; 36:64.
19. Leclercq P, Loly C, Delanaye P, Garweg C, Lambermont B. Green urine. Lancet 2009; 373:1462.
20. Slotki IN, MacIver JE, Mallick NP, Palmer HM. Acute intravascular hemolysis with minimal renal impairment in Clostridium perfringens infection. Clin Nephrol 1976;6:451.

21. Massoud OI, Yousef WI, Mullen KD. Hemoglobinuria with ribavirin treatment. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36:367.
22. Piana S, Longo C. Diffuse Melanosis and Melanuria. *N Engl J Med* 2019; 380:1166.
23. Abubacker NR, Jayaraman SM, R K, Sivanesan MK, Mathew R. Purple Urine Bag Syndrome. *J Clin Diagn Res* 2015; 9:OD01.
24. Fogazzi GB, Verdesca S, Garigali G. Urinalysis: core curriculum 2008. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:1052.
25. Cohen RA, Brown RS. Clinical practice. Microscopic hematuria. *N Engl J Med* 2003; 348:2330.
26. Daum GS, Krolikowski FJ, Reuter KL, Colby JM, Silva WM. Dipstick evaluation of hematuria in abdominal trauma. *Am J Clin Pathol* 1988;89:538.
27. Schröder FH. Microscopic haematuria. *BMJ* 1994;309:70.
28. Nagel D, Seiler D, Hohenberger EF, Ziegler M. Investigations of ascorbic acid interference in urine test strips. *Clin Lab* 2006;52:149.
29. Mazouz B, Almagor M. False-positive microhematuria in dipsticks urinalysis caused by the presence of semen in urine. *Clin Biochem* 2003;36:229.
30. Brigden ML, Edgell D, McPherson M, Leadbeater A, Hoag G. High incidence of significant urinary ascorbic acid concentrations in a west coast population--implications for routine urinalysis. *Clin Chem* 1992; 38:426.
31. Haque SK, Ariceta G, Battle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:4273.
32. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159:262.
33. Huysal K, Ustundag Y. Otomatik İdrar Analizörleri: Mikroskobik Bakı. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2015;13(2):83-87
34. Liu JJ, Jones JS, Rao PK. Urinalysis in the Evaluation of Hematuria. *JAMA* 2016;315:2726.
35. Fairley KF, Birch DE. Hematuria: a simple method for identifying glomerular bleeding. *Kidney Int* 1982;21:105.
36. Birch DE, Fairley KF, Whitworth JA, Forbes I, Fairley JK, Cheshire GR et al. Urinary erythrocyte morphology in the diagnosis of glomerular hematuria. *Clin Nephrol* 1983; 20:78.
37. Pollock C, Liu PL, Györy AZ, Grigg R, Gallery ED, Catterson R et al. Dysmorphism of urinary red blood cells--value in diagnosis. *Kidney Int* 1989;36:1045.
38. Shichiri M, Hosoda K, Nishio Y, Ogura M, Suenaga M, Saito H et al. Red-cell-volume distribution curves in diagnosis of glomerular and non-glomerular haematuria. *Lancet* 1988;1:908.
39. Schramek P, Moritsch A, Haschkowitz H, Binder BR, Maier M. In vitro generation of dysmorphic erythrocytes. *Kidney Int* 1989;36:72.
40. Köhler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia--a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991;40:115.
41. Wise GJ, Schlegel PN. Sterile pyuria. *N Engl J Med* 2015; 372:1048.
42. Nolan CR 3rd, Anger MS, Kelleher SP. Eosinophiluria--a new method of detection and definition of the clinical spectrum. *N Engl J Med* 1986; 315:1516.
43. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. *Am J Kidney Dis* 2014; 64:558.
44. Muriithi AK, Nasr SH, Leung N. Utility of urine eosinophils in the diagnosis of acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1857.
45. Esson ML, Schrier RW. Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis. *Ann Intern Med* 2002;137:744.
46. Zimmer JG, Devey R, Waterhouse C, Terry R. The origin and nature of anisotropic urinary lipids in the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1961;54:205.
47. Streather CP, Varghese Z, Moorhead JF, Scoble JE. Lipiduria in renal disease. *Am J Hypertens* 1993;6:353.
48. Duncan KA, Cuppage FE, Grantham JJ. Urinary lipid bodies in polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1985;5:49.
49. Braden GL, Sanchez PG, Fitzgibbons JP, Stupak WJ, Germain MJ. Urinary doubly refractile lipid bodies in nonglomerular renal diseases. *Am J Kidney Dis* 1988;11:332.
50. Russo LM, Sandoval RM, McKee M, Osicka TM, Collins AB, Brown D et al. The normal kidney filters nephrotic levels of albumin retrieved by proximal tubule cells: retrieval is disrupted in nephrotic states. *Kidney Int* 2007;71:504.
51. Rovin BH. Assessment of urinary protein excretion and evaluation of isolated non-nephrotic proteinuria in adults. 2020.
52. Carter JL, Tomson CR, Stevens PE, Lamb EJ. Does urinary tract infection cause proteinuria or microalbuminuria? A systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3031.
53. Robinson RR. Isolated proteinuria in asymptomatic patients. *Kidney Int* 1980;18:395.
54. Poortmans JR. Postexercise proteinuria in humans. Facts and mechanisms. *JAMA* 1985;253:236.
55. Poortmans JR, Brauman H, Staroukine M, Verniory A, Decaestecker C, Leclercq R. Indirect evidence of glomerular/tubular mixed-type postexercise proteinuria in healthy humans. *Am J Physiol* 1988;254:277.
56. Constantiner M, Sehgal AR, Humbert L, Constantiner D, Arce L, Sedor JR. A dipstick protein and specific gravity algorithm accurately predicts pathological proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2005;45:833.
57. Morcos SK, el-Nahas AM, Brown P, Haylor J. Effect of iodinated water soluble contrast media on urinary protein assays. *BMJ* 1992;305:29.
58. Carroll MF, Temte JL. Proteinuria in adults: a diagnostic approach. *Am Fam Physician* 2000;62:1333.
59. Simerville JA, Maxted WC, Pahlira JJ. Urinalysis: a comprehensive review. *Am Fam Physician* 2005;71:1153.
60. Tapp DC, Copley JB. Effect of red blood cell lysis on protein quantitation in hematuric states. *Am J Nephrol* 1988;8:190.
61. Rudensky B. False-positive test for protein using dipsticks: contamination with chlorhexidine antiseptic. *JAMA* 1981;246:1089.
62. Rose BD. *Pathophysiology of Renal Disease*, 2nd ed, McGraw-Hill, New York 1987:11.
63. Perrone RD. Patient education: Collection of a 24-hour urine specimen (Beyond the Basics). 2019.

64. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983;309:1543.
65. Schwab SJ, Christensen RL, Dougherty K, Klahr S. Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. *Arch Intern Med* 1987;147:943.
66. Shidham G, Hebert LA. Timed urine collections are not needed to measure urine protein excretion in clinical practice. *Am J Kidney Dis* 2006;47:8.
67. Somers MJ. Orthostatic (postural) proteinuria. <https://www.uptodate.com/contents/search>. Accessed April 14, 2020.
68. Rovin BH. Patient education: Split urine collection for orthostatic proteinuria (Beyond the Basics). 2019.

6. BÖLÜM

Renal Görüntüleme

Kenan TURGUTALP
Caner ÖZER

GİRİŞ

Görüntüleme tekniği hastanın şikayetlerine, bulgularına, biyokimyasal değerlerine ve hatta ek hastalık varlığına göre belirlenir. Radyolojik görüntülemelerin böbrek hastalığını saptamadaki rolleri kısıtlıdır. Görüntüleme temel olarak nefrolitiazis, kistik hastalık, maligniteler ve obstrüktif nefropati gibi anatomik anormalliklerin, böbrek boyutları, böbrek parankim kalınlıklarının ve parankim ekojenitelerinin değerlendirilmesinde kullanılır (1).

ANATOMİK GÖRÜNTÜLEMELER

Radyolojik görüntülemelerin temel kullanım alanı bir organın temel yapısını incelemektir. Ultrasonografi (US), sıklıkla böbrek boyutunu ölçmek, böbrek parankim kalınlığı ve parankim ekojenitesini değerlendirmek, böbrekteki kitle veya kistlerin varlığını aramak, böbrek taşlarını tespit etmek ve idrar yollarında tıkanıklık olup olmadığını belirlemek için kullanılır (2). Renal arterler ve damarlardaki akımı incelemek veya rezistif indeksi (RI) ölçmek için renkli Doppler ultrasonografik (RDUS) görüntüleme kullanılır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de bu amaçlar için kulla-

nılabilmektedir. BT incelemeleri için kullanılan iyotlu kontrast maddeler ise nefrotoksisiteye neden olabilmektedir (3). MRG için kullanılan gadolinyum bazlı kontrast ajanlar (GBKA), özellikle akut böbrek hasarı (ABH), kronik böbrek hastalığı (KBH) ve son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olanlarda nefrojenik sistemik fibrozis (NSF)'ye neden olabilir (4).

ULTRASONOGRAFİ ve DOPPLER ULTRASONOGRAFİ

Ultrasonografi

Akut böbrek hasarı veya KBH'si olan hastaların ilk değerlendirilmesinde en sık kullanılan görüntüleme tekniğidir. US'nin avantajları; yaygın olarak bulunur, kullanımı kolaydır, iyonize radyasyon içermez ve komplikasyonsuzdur (5). Ancak diğer yöntemlerden farklı olarak yapan kişinin becerisine, hastaya ve kullanılan cihaza bağlıdır. US ile böbreklerin sayısı, lokalizasyon, boyut, parankim kalınlığı, parankim ekojenitesi, toplayıcı sistem genişliği, fokal lezyonlar ve taş değerlendirmesi yapılır. Böbreğin normal boyutları 11-12 cm' dir (6). Klinik olarak, üriner sistem hastalıklarında, nedeni belli olmayan akut-kronik böbrek yetmezliğinde, renal kolik varlığında,

operasyonundan sonra US ile postransplant kolleksiyonlar ve hidronefroz tespit edilebilir. RDUS ile arteriyovenöz fistül ve psödoanevrizmalar gibi iyatrojenik komplikasyonlar da görülebilir. Aynı zamanda renal ven trombozu, renal arter stenozları da tespit edilir. Eğer US uygulanması teknik olarak zor ise kontrastlı veya kontrastsız olarak BT ve MRG kullanılabilir (44). Renal sintigrafi, nakil böbreğin fonksiyonel analizi açısından değerlidir. Perfüzyon, boşaltım fonksiyonu ve tıkanıklık, akut rejeksiyonun ön tanısı bu yöntemle değerlendirilebilir. Nakil böbreğe US sırasında, segmental, interlobar ve kıvrımlı arterlerin görüntülenmesi sırasında RI 0.70'e kadar normal olarak kabul edilir (46). Hidronefroz durumunda RI'nın yükselmesi beklenir. Transplante böbrek venindeki akışın RDUS ile gösterilmesi, renal ven trombozunun dışlanması için önemlidir (44). Nakil böbrek renal arter anjiyografisi günümüzde tanı amaçlı değil, sadece tedavi amaçlı olarak önerilmektedir (47).

Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Antegrad Pyelografi: US eşliğinde veya skopi eşliğinde böbrek toplayıcı sistemine girilir ve daha sonra kontrast madde toplayıcı sisteme verilerek görüntüler elde edilir. Böbrek toplayıcı sistemine girildiği zaman bakteriyolojik inceleme için örnek alınabilir. Endikasyonları; diğer tetkiklerle ortaya konamayan üreter tıkanmalarının nedenini bulmak, üreter fistüllerini saptamak, üst üriner sistem hemodinamisi hakkında bilgi edinmek, sitolojik ve bakteriyolojik inceleme için örneklemeye yapmaktır (48).

Retrograd piyelografi: Sistoskopi eşliğinde kateterle üretere girilip dilüe kontrast madde verilerek toplayıcı sistem ve üreter görüntülenir. Kullanım amacı diğer inceleme yöntemleri ile gösterilemeyen üreter ve toplayıcı sistem patolojilerinin gösterilmesidir (49).

Direk üriner sistem grafisi: Sırt üstü yatar pozisyonda çekilir. Ucuz, kolay uygulanan bir yöntemdir ancak duyarlılığı düşüktür. Opak olmayan taşlar bu grafide görülmez (üriner sistem

taşlarının % 90'ı opaktır). Böbreklerin yerleşim yeri, konturları, boyutları, psoas gölgeleri, üriner sistem alanlarındaki opasiteler ve görüntü alanındaki kemik yapılar değerlendirilir. Böbrekler normalde 3-3.5 vertebra boyutlarındadır. Bu yöntem gebelerde kullanılamaz.

MR ürografi: Toplayıcı sistem anatomisi ve genişlemeleri değerlendirilir. Kontrast madde yardımı ile renal transit zamanı gibi fonksiyonel bilgiler hesaplanır (50). MR ürografi yetişkinlerde yaygın olarak kullanılan bir yöntem değildir. Çünkü papilla ve üreter gibi küçük yapıların MRG ile değerlendirilmesi BT kadar yararlı olmamaktadır (50).

BT ürografi: Renal enfeksiyonun, kitlelerin, hematürinin, toplayıcı sistemin ve üreteral anormalliklerin değerlendirilmesinde yardımcıdır. BT ürografide önce kontrastsız görüntü, ardından kontrast madde verilerek elde edilen görüntü ile böbrek parankim ve üriner yol değerlendirmesi yapılır (51).

KAYNAKLAR

1. Ozmen CA, Akin D, Bilek SU, Flag AH, Senturk S, Nazaroglu H. Ultrasound as a diagnostic tool to differentiate acute from chronic renal failure. Clin Nephrol 2010;74(1):46-52.
2. Faubel S, Patel NU, Lockhart ME, Melissa A Cadnapaphornchai. Renal relevant radiology: Use of ultrasonography in patients with AKI. Clin J Am Soc Nephrol 2014;9(2):382-94.
3. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Georg Bongartz, Marie-France Bellin, Michele Bertolotto et al. Post-contrast acute kidney injury - Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. Eur Radiol 2018;28(7):2845-55.
4. Schieda N, Blaichman JL, Costa AF, Glikstein R, Hurrell C, James M et al. Gadolinium-Based Contrast Agents in Kidney Disease: Comprehensive Review and Clinical Practice Guideline Issued by the Canadian Association of Radiologists. Can Assoc Radiol J 2018;69(2):136-50.
5. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, DiPietro MA, Sedman AB. Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease: correlation of resistive index with biopsy findings. AJR Am J Roentgenol 1990;154:1223-7.
6. Gulati M, Cheng J, Loo JT, Skalski M, Malhi H, Duddalwar V. Pictorial Review: Renal Ultrasound. Clin Imaging Sep-Oct 2018;51:133-154.
7. Katzberg RW. Urography into the 21st century: new

- contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology* 1997;204(2):297-312.
8. Nchimi A, Biquet JF, Brisbois D, P Reginster, K Bouali, C Saive et al. Duplex ultrasound as first-line screening test for patients suspected of renal artery stenosis: prospective evaluation in high-risk group. *Eur Radiol* 2003;13:1413-19.
 9. Tublin ME, Bude RO, Plat JF. The resistive index in renal Doppler sonography: Where do we stand? *AJR* 2003;180:885-892.
 10. Shokeir AA, Provoost AA, Nijman RJM. Resistive index in obstructive uropathy. *BJU* 1997;80:195-200.
 11. Shokeir AA, Provoost AP, El-Azab M, Dawaba M, Nijman RJM. Renal doppler ultrasound in children with obstructive uropathy; effect of intravenous normal saline fluid load and furosemide. *J Urol* 1996;156:1455-8.
 12. Webb JAW. US and Doppler studies in the diagnosis of renal obstruction *BJU International* 2000 86 suppl. 1.25-32.
 13. Oon SE, Foley RW, Quinn D, Quinlan DM, Gibney RG. Contrast-enhanced ultrasound of the kidney: a single-institution experience *Ir J Med Sci* 2017;10:11845-017-1725-6.
 14. Correias JM, Bridal L, Lesavre A, Mejean A, Claudon M, Helenon O. Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts. *Eur Radiol* 2001; 11: 1316-28.
 15. Jakobsen JA, Correias JM. Ultrasound contrast agents and their use in urogenital radiology: status and prospects. *Eur Radiol* 2001;11:2082-91.
 16. Wilson SR, Greenbaum LD, Goldberg BB. Contrast-enhanced ultrasound: what is the evidence and what are the obstacles? *AJR Am J Roentgenol* 2009;193(1):55-60.
 17. Kalantarinia K. Novel imaging techniques in acute kidney injury. *Curr Drug Targets* 2009;10(12):1184-9.
 18. O'Neill WC. B-mode sonography in acute renal failure. *Nephron Clin Pract* 2006;103:19-23.
 19. Peake SL, Roxburgh HB, Langlois SL. Ultrasonic assessment of hydronephrosis of pregnancy. *Radiology* 1983;146:167-70.
 20. Ambrose J, Hounsfield G. Computerized transverse axial tomography *Br J Radiol.* 1973;46(542):148-9.
 21. Jessica G. Fried Matthew A. Morgan, Renal Imaging: Core Curriculum 2019, American Journal of Kidney Diseases Volume 73, Issue 4, April 2019, Pages 552-565
 22. Clayman RV, Surya V, Miller RP, Reinke DB, Fraley EE. Pursuit of the Renal Mass. Is Ultrasound Enough?? *Am J Med* 1984;77 (2):218.
 23. Bartels ED, Brun GC, Gammeltoft A, PA Gjrup. Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. *Acta Med Scand* 1954;150:297-302.
 24. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism--a critical review. *Am J Kidney Dis* 1994;24:713.
 25. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M, Alberta Kidney Disease N. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2006;295:2765-79.
 26. Prince MR, Arnoldus C, Frisoli JK. Nephrotoxicity of high-dose gadolinium compared with iodinated contrast. *J Magn Reson Imaging* 1996;6(1):162-6.
 27. Tombach B, Bremer C, Reimer P, Kisters K, Schaefer RM, Geens V et al. Renal tolerance of a neutral gadolinium chelate (gadobutrol) in patients with chronic renal failure: results of a randomized study. *Radiology* 2001;218(3):651-7.
 28. Galan A, Cowper SE, Bucala R. Nephrogenic systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy). *Curr Opin Rheumatol* 2006;186:614-7.
 29. Schlaudecker JD, Bernheisel CR. Gadolinium-associated nephrogenic systemic fibrosis. *Am Fam Physician.* 2009;807:711-4.
 30. Jennifer GP, Glynis AS. Nephrogenic systemic fibrosis: a clinicopathologic study of 6 cases. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:902-3.
 31. Mettler FA, Guiberteau MJ. Nükleer Tıp Görüntülemenin Temelleri, Saunders / Elsevier, Philadelphia 2006.
 32. Szabo Z, Xia J, Mathews WB, Brown PR. Future direction of renal positron emission tomography. *Semin Nucl Med* 2006;36:36-50.
 33. Kapoor V, McCook BM, Torok FS. PET-BT görüntülemeye giriş. *Radiographics* 2004;24:523.
 34. Szabo Z, Xia J, Mathews WB. Radiopharmaceuticals for renal positron emission tomography imaging. *Semin Nucl Med* 2008;38:20-31.
 35. Haufe SE, Riedmüller K, Haberkorn U. Nuclear medicine procedures for the diagnosis of acute and chronic renal failure. *Nephron Clin Pract* 2006;103:c77-84.
 36. Sargsyan SA, Thurman JM. Molecular imaging of autoimmune diseases and inflammation. *Mol Imaging.* 2012; 11(3): 251-64.
 37. Grabner A, Kentrup D, Pawelski H, M Mühlmeister, C Biermann, B Edemir et al Renal Contrast-Enhanced Sonography Findings in a Model of Acute Cellular Allograft Rejection. *Am J Transplant* 2016;16(5):1612-9.
 38. Dworkin LD, Cooper CJ. Clinical practice. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361(20):1972.
 39. Herrmann SM, Textor SC. Diagnostic criteria for renovascular disease: where are we now? *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2657-2663.
 40. Turgutalp K, Kiykim A, Özhan O, Helvacı İ, Özcan T, Yildiz A. Comparison of Diagnostic Accuracy of Doppler USG and Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Angiography and Selective Renal Arteriography in Patients With Atherosclerotic Renal Artery Stenosis. *Med Sci Monit* 2013;19:475-82.
 41. Israel GM, Bosniak MA. An update of the Bosniak renal cyst classification system. *Urology* 2005;66:484.
 42. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-124.
 43. Perez-Ordóñez B, Hamed G, Campbell S, Flood TA, Schieda N. Renal oncocytoma: a clinicopathologic study of 70 cases. *Am J Surg Pathol* 1997;21(8):871-883.
 44. Friedewald SM, Molmenti EP, Friedewald JJ, DeJong

- MR, Hamper UM. Vascular and nonvascular complications of renal transplants: sonographic evaluation and correlation with other imaging modalities, surgery, and pathology. *J Clin Ultrasound* 2005;33:127–39.
45. Jurriaans E, Dubbins PA. Renal Transplantation: The Normal Morphological and Doppler Ultrasound Examination *J Clin Ultrason* 1992;20:495-506.
 46. McArthur C, Geddes CC, Baxter G. Early measurement of pulsatility and resistive indexes: correlation with long-term renal transplant function. *Radiology*. 2011;259(1):278–85.
 47. Šurlan M, Popović P. The role of interventional radiology in management of patients with end-stage renal disease. *Eur J Radiol* 2003;46:96–114.
 48. Kwon T, Yoon JH, Park S, Park S, Moon KH, Cheon SH et al. Diagnosis of urine leakage after bladder repair: a prospective comparative study of ultra-low-dose CT cystography and conventional retrograde cystography. *Radiol Med* 2019;124(9):812-818.
 49. Kim SH, Park B, Joo J, Joung JY, Seo HK, Chung J, Lee KH. Retrograde Pyelography Predicts Retrograde Ureteral Stenting Failure and Reduces Unnecessary Stenting Trials in Patients With Advanced Non-Urological Malignant Ureteral Obstruction. *PLoS One* 2017;12(9):e018496.
 50. O'Connor OJ, McLaughlin P, Maher MM. MR Urography. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195(3):201-6.
 51. Kawashima A, Vrtiska TJ, LeRoy AJ, Hartman RP, McCollough CH, King BF Jr. CT urography. *RadioGraphics* 2004;24:S35-54.

7. BÖLÜM

Renal Biyopsi ve Temel Patolojik İncelemeler

Gökhan TEMİZ
İlter BOZACI

Şüphesiz klinik nefroloji alanındaki en önemli gelişmelerden birisi de böbrek biyopsisinin klinik pratiğe girmesi olmuştur. İlk kez 1600' lü yılların başında Malphigi tarafından böbrek dokusunun mikroskop altında incelenmeye başlanması ile başlayan bu süreç böbrek iğne biyopsisinin klinik tanı amacıyla ilk kez Nils Alwall tarafından kullanıldığı yıl olan 1944' e kadar yaklaşık 300 yıllık bir süreçte adım adım gelişmiş ve halen de gelişmeye devam etmektedir (1). Her ne kadar yeni ve daha az invazif olan testler son yıllarda kullanıma girse de böbrek biyopsisi ve patolojik inceleme pekçok renal hastalığın tanısında yerini sarsılmaz bir şekilde korumaktadır.

Böbreğin en küçük fonksiyonel yapısı olan nefron; glomerül ve tübülden oluşmaktadır. Buna ilave olarak vasküler yapılar ve interstisyum ile birlikte tüm bu yapıya destek olan mezangial hücreleri de saydığımızda böbrekte çok çeşitli hücre ve elemanların olduğunu görmekteyiz. Yıllar içerisinde kazanılan deneyimler bize böbrek hastalıklarında pek çok farklı hücrenin ayrı ayrı ya da beraber etkilenebildiğini, benzer kliniklerde dahi farklı farklı yapıların etkilenebilmesi sonucunda tedavi sürecinin ve prognozun değişebileceğini göstermiştir. Tüm bu veriler de böbrek histopatolojisini doğru değerlendirmenin ne kadar önemli olduğunu bize tekrar tekrar hatırlatmaktadır.

BÖBREK BİYOPSİ ENDİKASYONLARI

1. Açıklanamayan, akut gelişen, hızlı ve progresif seyreden böbrek yetmezliği
2. Nefrotik sendrom veya nefrotik düzeyde olmayan, anlamlı proteinüri
3. Glomerüler kökenli dirençli hematüri varlığı
4. Sistemik bir hastalığın renal tutulum şüphesinin olduğu durumlar
5. Renal allograft fonksiyon bozukluğu

BÖBREK BİYOPSİ KONTRENDİKASYONLARI

1. Bilateral küçük böbrek varlığı
2. Belirgin koagülopatinin olduğu durumlar
3. Kontrolsüz hipertansiyon

Bunun haricinde eğer hastada aktif bir idrar yolu enfeksiyonu varsa ve biyopsi acil değilse biyopsinin idrar yolu enfeksiyonu tedavisi sonrasında bırakılması uygun olabilir. Hastanın uyumlu olmaması, ajite olması ya da hastanın soliter ya da atnalı böbreğe sahip olması ise rölatif kontrendikasyonlar olarak sayılabilir. Hidronefroz durumunda ise öncelik hidronefroz yapan nedenin tedavisi olmalı ve tedavi sonrasında biyopsi endikasyonunun devam etmesi durumunda böbrek biyopsisi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Weening JJ, Jennette JC. Historical milestones in renal pathology. *Virchows Arch* 2012;461(1):3-11.
2. Douketis JD, Lip GY. Perioperative management of patients receiving anticoagulants. 2019.
3. Rivera Gorrin M. Biopsia renal ecodirigida [Ultrasound-guided renal biopsy]. *Nefrologia* 2010;30(5):490-492.
4. Corapi KM, Chen JL, Balk EM, Gordon CE. Bleeding complications of native kidney biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2012;60(1):62-73.
5. Luciano RL, Moeckel GW. Update on the Native Kidney Biopsy: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis* 2019;73(3):404-415.
6. Hogan JJ, Mocanu M, Berns JS. The Native Kidney Biopsy: Update and Evidence for Best Practice. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(2):354-362.
7. Kohli HS, Jairam A, Bhat A, Sud K, Jha V, Gupta KL et al. Safety of kidney biopsy in elderly: a prospective study. *Int Urol Nephrol* 2006;38(3-4):815-820.
8. Bombach AS, Appel GB, Radhakrishnan J, Shirazian S, Herlitz LC, Stokes B et al. ANCA-associated glomerulonephritis in the very elderly. *Kidney Int* 2011;79(7):757-764.
9. Serón D, Anaya F, Marcén R, del Moral RG, Martul EV, Alarcon A et al. Recomendaciones para la indicación, obtención, procesamiento y evaluación de biopsias en el trasplante renal [Guidelines for indicating, obtaining, processing and evaluating kidney biopsies]. *Nefrologia* 2008;28(4):385-396.
10. Amann K, Haas CS. What you should know about the work-up of a renal biopsy. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(5):1157-1161.
11. Agarwal SK, Sethi S, Dinda AK. Basics of kidney biopsy: A nephrologist's perspective. *Indian J Nephrol* 2013;23(4):243-252.

8. BÖLÜM

İdrar Miktarı Değişiklikleri (Poliüri, Oligüri, Anüri)

Aydın ÜNAL

Sağlıklı bir insanda günlük idrar miktarı 1-2 litre civarındadır. Bu bölümde poliüri, oligüri ve anüri gibi idrar miktarı değişiklikleri ele alınacaktır. İdrar miktarı değişikliklerini ele almadan önce idrarın konsantrasyon ve dilüsyon süreçleri ile ilgili fizyolojik olayları kısaca gözden geçirmek faydalı olacaktır.

Glomerüllerden filtre edilen sıvının ozmolaritesi, plazma ozmolaritesine benzerdir (yaklaşık 300 mOsm/L). Proksimal tübülde glomerüllerden filtre edilen sodyumun büyük bir kısmı (yaklaşık 2/3'ü) geri emilir. Proksimal tübülde luminal membranda “akuaporin (AQP)-1” denilen su kanalları çok miktarda bulunduğu için, bu tübülün suya geçirgenliği oldukça fazladır. Bu tübül parçasında izoozmotik bir sodyum geri emilimi gerçekleşir ve proksimal tübülü terk eden filtratın ozmolaritesi sabit kalmaya devam eder (yaklaşık 300 mOsm/L) (1,2). Henle kulpunun inen kolu da suya karşı oldukça geçirgendir. Çünkü luminal AQP-1 su kanalları burada da mevcuttur. Öte yandan solütlere (özellikle sodyuma) karşı geçirgen değildir. Bundan dolayı inen koldaki filtratın ozmolaritesi medullanın derinliklerine doğru ilerledikçe 1200 mOsm/L'ye kadar çıkabilir (2).

Henle kulbunun çıkan kolunun ise suya geçirgenliği yoktur ama çıkan kol solütlere (potasyum, klor, kalsiyum, magnezyum ve özellikle sodyum)

karşı geçirgendir. Henle kulpu glomerüler filtrata geçen sodyumun yaklaşık %20-30'unun geri emildiği yerdir. Henle kulpunun kalın çıkan kolunda sodyumun lümeninden hücre içine taşınmasında görev yapan taşıyıcı “ $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ eş taşıyıcısı”dır (2-4). Çıkan kolda su geri emilemediği için medulladan kortekse doğru gidildikçe tübül içindeki filtrat dilüe olmaya başlar ve distal kıvrımlı tübüle ulaştığında filtrat hipoozmolar olur (100 mOsm/L). Görüleceği üzere Henle kulpunda net sodyum geri emilimi vardır ve bundan dolayı tübül içi sıvısı dilüe (ozmolarite 300 mOsm/L'den 100 mOsm/L'ye düşer) ve medulla da hipertonic olur. Bu yüzden Henle kulbuna dilüsyon segmenti denilmektedir. Henle kulpu medüller hipertonsitenin sağlanmasında, dolayısıyla idrarın konsantrasyonunda da oldukça önemlidir (2,5).

Distal kıvrımlı tübül glomerüler filtrata geçen sodyumun %5'inin geri emildiği yerdir. Bu bölümde sodyumun lümeninden hücre içine taşınmasında görev yapan taşıyıcı “ $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ eş taşıyıcısıdır. Henle kulbunun çıkan kolları gibi, distal kıvrımlı tübül de suya geçirgen değildir ve bundan dolayı burayı terk eden tübül içi sıvısı daha da dilüe olur (tübül içi sıvının ozmolaritesi 100 mOsm/L'den yaklaşık 50 mOsm/L'ye düşer) (2,3). Final idrar ozmolaritesi ne olursa olsun toplayıcı kanallara ulaşan tübül içi sıvısının ozmolaritesi bu civardadır.

Bir diğer nadir görülen durum refleks anüridir. Bu tip olgularda tek taraflı üreteral tıkanıklık (genellikle taşla bağlı) söz konusudur ama anüri ve üremi mevcuttur. Bu tek taraflı tıkanıklık giderildikten sonra ise anüri ve üremi ortadan kaybolur. Kısmen otonom sinir sisteminin anormalliğine bağlı olduğu düşünülen vasküler ve/veya üreteral spazm bu nadir durumun temelini oluşturmaktadır (57,58). Diyaliz programında (özellikle hemodiyalizde) olan hastalarda da zamanla anüri gelişmektedir (37).

Anüriyle seyreden ABH olan olgularda, özellikle sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) gereksinimi olanlarda, anürinin süresi klinik sonuçları da etkilemektedir. Anüri süresi ne kadar uzunsa böbrek fonksiyonlarının geri dönmesi de bir o kadar sorunlu olmaktadır. Bu hastalarda kronik böbrek hasarı daha yüksek sıklıkta görülmektedir (59). Benzer olarak anürik olguların sağkalım oranları da daha düşüktür. Bunun altında yatan nedeni anürinin sıklıkla çoklu organ yetmezliği ve SRRT ihtiyacı olan olgularda gelişmesidir. Ayrıca bu hastalar hemodinamik olarak daha instabil ve hipervolemiye daha yatkındırlar (54).

KAYNAKLAR

- Moeller HB, Fuglsang CH, Fenton RA. Renal aquaporins and water balance disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30:277-88.
- Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, Hall JE (ed). Urine concentration and dilution; regulation of extracellular fluid osmolality and sodium concentration. 2016;371-387.
- Hoenig MP, Zeidel ML. Homeostasis, the milieu intérieur, and the wisdom of the nephron. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1272-81.
- Sands JM, Layton HE. The physiology of urinary concentration: an update. *Semin Nephrol* 2009;29:178-95.
- Agaba EI, Rohrscheib M, Tzamaloukas AH. The renal concentrating mechanism and the clinical consequences of its loss. *Niger Med J* 2012;53:109-15.
- Oster JR, Singer I, Thatte L, Grant-Taylor I, Diego JM. The polyuria of solute diuresis. *Arch Intern Med* 1997;157:721-9.
- Bhasin B, Velez JC. Evaluation of polyuria: The roles of solute loading and water diuresis. *Am J Kidney Dis* 2016;67:507-11.
- Lithgow K, Corenblum B. Polyuria: A pathophysiologic approach. *Canadian Journal of General Internal Medicine* 12(2).
- Stanhewicz AE, Kenney WL. Determinants of water and sodium intake and output. *Nutr Rev* 2015;73:73-82.
- Daniel G Bichet DG. Evaluation of patients with polyuria. *Uptodate* (online). 2019.
- Popli S, Tzamaloukas AH, and Ing TS. Osmotic diuresis-induced hyponatremia: better explained by solute-free water clearance or electrolyte-free water clearance? *Int Urol Nephrol* 2014;46:207-10.
- Thompson C, Berl T, Tejedor A, Johannsson G. Differential diagnosis of hyponatraemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26:7-15.
- Grois N, Fahrner B, Arcenci RJ, Henter JI, McClain K, Lassmann H et al. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 2010;156:873-81.e1.
- Stuart CA, Neelon FA, Lebovitz HE. Disordered control of thirst in hypothalamic-pituitary sarcoidosis. *N Engl J Med* 1980;303:1078-82.
- Thaler SM, Teitelbaum I, Berl T. "Beer potomania" in non-beer drinkers: effect of low dietary solute intake. *Am J Kidney Dis* 1998;31:1028-31.
- DiIorgi N, Napoli F, Allegri AE, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A et al. Diabetes insipidus--diagnosis and management. *Horm Res Paediatr* 2012;77:69-84.
- Maghnie M. Diabetes insipidus. *Horm Res* 2003;59:42-54.
- Hermet M, Delévaux I, Trouillier S, André M, Chazal J, Aumaitre O. Diabète insipideur évolutif de métastases hypophysaires : quatre observations et revue de la littérature. *La Revue de Médecine Interne* 2009;30:425-9.
- Martin MM. Coexisting anterior pituitary and neurohypophyseal insufficiency: A syndrome with diagnostic implication. *Arch Intern Med* 1969;123:409-16.
- Aleksandrov N, Audibert F, Bedard MJ, Mahone M, Goffinet F, Kadoch IJ. Gestational diabetes insipidus: a review of an underdiagnosed condition. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32:225-31.
- Nielsen S, Kwon TH, Christensen BM, Promeneur D, Frøkier J, Marples D. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:647-63.
- Nielsen S, Kwon TH, Frøkier J, Agre P. Regulation and dysregulation of aquaporins in water balanced disorders. *J Intern Med* 2007;261:53-64.
- Bockenhauer D, Bichet DG. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:576-88.
- Frøkier J, Christensen BM, Marples D, Djurhuus JC, Jensen UB, Knepper MA et al. Down regulation of aquaporin-2 parallels changes in renal water excretion in unilateral ureteral obstruction. *Am J Physiol* 1997;273:213-23.
- Hatch FE, Culbertson JW, Diggs LW. Nature of the renal concentrating defect in sickle cell disease. *J Clin Invest* 1967;46:336-45.
- Carone FA, Epstein FH. Nephrogenic diabetes insipidus caused by amyloid disease: Evidence in man of the role of the collecting ducts in concentrating urine. *Am J Med* 1960;29:539-44.

27. Shearn MA, Tu W-H. Nephrogenic diabetes insipidus and other defects of renal tubular function in Sjögren's syndrome. *Am J Med* 1965;39:312-8.
28. Eknayan G. Rufus of ephesus and his "diseases of the kidneys". *Nephron* 2002;91(3):383-90.
29. Eknayan G. The origins of nephrology—Galen, the founding father of experimental renal physiology. *Am J Nephrol* 1989;9:66-82.
30. Heberden W. Commentaries on the history and cure of diseases. Payne and Foss 1816.
31. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *CritCare* 2004;8:204-R212.
32. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:31.
33. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury WorkGroup. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;2:1-138.
34. Klahr S, Miller SB. Acute oliguria. *N Engl J Med* 1998; 338: 671-5.
35. Klein SJ, Lehner GF, Forni LG, Joannidis M. Oliguria in critically ill patients: a narrative review. *J Nephrol* 2018;31:855-62.
36. Thomas ME, Blaine C, Dawney A, Devonald MA, Ftouh S, Laing C et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int* 2015;87:62-73.
37. Liangos O, Jaber BL. Nonoliguric versus oliguric acute kidney injury. Uptodate (online). 2019.
38. Honda N, Hishida A. Pathophysiology of experimental non oliguric acute renal failure. *Kidney Int* 1993;43:513-21.
39. Rahman SN, Conger JD. Glomerular and tubular factors in urine flow rates of acute renal failure patients. *Am J Kidney Dis* 1994;23:788-93.
40. Avila MO, Zanetta DM, Abdulkader RC, Yu L, Burdmann EA. Urine volume in acute kidney injury: how much is enough? *Ren Fail* 2009;31:884-90.
41. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Investigators. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008;12:74.
42. Irving RA, Noakes TD, Raine RJ, Van Zyl Smit R. Transient oliguria with renal tubular dysfunction after a 90 km running race. *MedSci Sports Exerc* 1990;22:756-61.
43. Hoffman MD, Weiss RH. Does Acute Kidney Injury From an Ultramarathon Increase the Risk for Greater Subsequent Injury? *Clin J Sport Med* 2016;26:417-22.
44. Bell S, Ross VC, Zealley KA, Millar F, Isles C. Management of post-operative acute kidney injury. *QJM* 2017;110:695-700.
45. Hultström M. Neurohormonal interactions on the renal oxygen delivery and consumption in haemorrhagic shock-induced acute kidney injury. *Acta Physiol (Oxf)* 2013;209:11-25.
46. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Ginès P, Moreira V et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:439-47.
47. Fani F, Regolisti G, Delsante M, Cantaluppi V, Castellano G, Gesualdo L et al. Recent advances in the pathogenetic mechanisms of sepsis-associated acute kidney injury. *J Nephrol* 2018;31:351-9.
48. Moussa MD, Scolletta S, Fagnoul D, Pasquier P, Brasseur A, Taccone FS et al. Effects of fluid administration on renal perfusion in critically ill patients. *Crit Care* 2015;19:250.
49. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015;41:1411-23.
50. Verma SK, Molitoris BA. Renal endothelial injury and microvascular dysfunction in acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2015;35:96-107.
51. Zarbock A, Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury revisited: pathophysiology, prevention and future therapies. *Curr Opin Crit Care* 2014;20:588-95.
52. Vinen CS, Oliveira DB. Acute glomerulonephritis. *Postgrad Med J* 2003;79:206-13.
53. Zeidel ML, O'Neill WC. Clinical manifestations and diagnosis of urinary tract obstruction and hydronephrosis. Uptodate (online). 2019.
54. Choi HM, Kim SC, Kim MG, Jo SK, Cho WY, Kim HK. Etiology and outcomes of anuria in acute kidney injury: a single center study. *Kidney Res Clin Pract* 2015;34:13-9.
55. Albright RC Jr. Acute renal failure: a practical update. *Mayo ClinProc* 2001;76:67-74.
56. Yadla M, Khandalavelli P, Uppin M. An unusual cause of anuria in a young patient with hypertension. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2017;28:1453-4.
57. Maletz R, Berman D, Peelle K, Bernard D. Reflex anuria and uremia from unilateral ureteral obstruction. *Am J Kidney Dis* 1993;22:870-3.
58. Hayashi K, Horikoshi S, Hirano K, Shirato I, Tomino Y. A case of reflexanuria and uremia related to a unilateral ureteral stone. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1996;38:460-2.
59. Jung HY, Lee JH, Park YJ, Kim SU, Lee KH, Choi JY, et al. Duration of anuria predicts recovery of renal function after acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy. *Korean J InternMed* 2016;31:930-7.

9. BÖLÜM

İşeme Bozuklukları (Noktüri-Pollaküri-Dizüri- İdrar İnkontinansı)

Murat Hayri SİPAHİOĞLU
Sümeyra KOYUNCU

NOKTÜRİ

Noktüri gece uykudan uyanarak idrara çıkılması durumudur. Gece işemeleri genellikle 2 veya üzerindeki bir sıklıktaysa anlamlı kabul edilir. Uyku kalitesinin bozulmasına ve gün boyu yorgunluk hissedilmesine yol açar. Bu kişilerde daha yüksek oranda depresyon varlığı gösterilmiştir. Yaşlılarda düşme ve düşmeye bağlı kalça kırıkları ile ilişkilidir. Noktüri sıklığı yaş ile birlikte artış gösterir. Genç kadınlarda noktüri sıklığı %4.4-18 aralığında iken yaşlı kadınlarda %28.3-61.5 aralığındadır. Genç erkeklerde %2-16.6 ve yaşlı erkeklerde %29-59.3 sıklığında rastlanıldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (1). Gebelerde de noktüriye sıklıkla rastlanır.

Sık karşılaşılan noktüri sebepleri; obezite, kötü kontrollü diabetes mellitus, obstrüktif uyku apne sendromu, huzursuz bacak sendromu, konjestif kalp yetmezliği, benign prostat hiperplazisi ve kontrolsüz hipertansiyondur.

Üç farklı mekanizma noktüri patofizyolojisinin rol almaktadır; 1. Düşük hacimli işeme, 2. Gece idrar miktarında artma, 3. Uyku bozuklukları

1. Düşük Hacimli İşeme

Mesane depolama kapasitesinin azalması veya mesane fonksiyonunda bozulma düşük hacimli işemeye yol açar. Klinikte en sık karşılaşılan

nedenler aşırı aktif mesane ve mesane çıkışı darlığıdır (genellikle prostat hipertrofisiyle ilişkilidir). Üriner sistem enfeksiyonları, Parkinson hastalığı, ürogenital maligniteler düşük hacimli idrar miktarına yol açarak noktüriye sebep olabilir. Mesane hacminin azalması yaşlı hastalarda yaygındır.

2. Gece İdrar Hacminde Artış

Gece idrar hacminin artışı 24 saatlik toplam idrar hacmindeki artışla ilgili olabileceği gibi sadece gece çıkarılan idrar miktarındaki artışla da ilişkili olabilir.

Noktürnal Poliüri

Normalde gündüz dönemi ile kıyas edildiğinde gece idrar çıkışında azalma olur. Günlük idrar çıkışı normalken gece idrar miktarında artış olması noktürnal poliüri olarak adlandırılır. Gençlerde noktürnal poliüri teşhisi için; gece idrar miktarının 24 saatlik toplam idrar miktarının %20'sinden daha fazla olması gerekirken, yaşlılarda bu oranın %33'ten büyük olması gerekir (2). Akşam veya gün boyunca fazla miktarda sıvı tüketilmesi, diüretik etkili ilaçların kullanılması, arjinin vazopresin salınımında azalma, kalp yetmezliği veya ödematöz durumlar (nefrotik sendrom, venöz yetersizlik) gece idrar oluşumunu artırarak noktürnal poliüriye yol açar. Eğer noktürnel poliüri için bir sebep tespit edilemez

Tablo 3. Resnick'in Geri Dönüşlü İnkontinansı İfade Eden Tablosu

D	Deliryum
İ	Enfeksiyon
A	Atrofik vajinit, üretrit
P	Farmakolojik ilaçlar; Sedatifler, Hipnotikler, Loop diüretikleri Antikolinerjikler, Kalsiyum kanal blokerleri, Alfa adrenerjik reseptör agonist ve antagonistleri
P	Psikososyal hastalıklar, özellikle depresyon
E	Endokrin hastalıklar; hiperglisemi, hiperkalsemi
R	Azalmış hareketlilik
S	Dışkı problemleri

eğitimi yararlıdır. Erkek hastalarda farmakolojik tedavi olarak duloksetin (serotonin norepinefrin reuptake inhibitörü) kullanılır. Bütün bunlara iyi yanıt alınmadığında cerrahi tedavi gündeme gelir. Üretra ve mesane boynuna çeşitli maddelerin enjekte edilmesi, üretraya yeniden pozisyon verilmesi (perineal sling) ve yapay üriner sfinkter gibi cerrahi seçenekler mevcuttur.

Sıkışma inkontinansı: İlk olarak yaşam tarzı değişiklikleri yapılmalıdır. Ayrıca yapılan çalışmalarda pelvik taban kası güçlendirme egzersizlerinin yararlı olduğu gösterilmiştir (32). Antikolinerjik ajanlar mesanedeki M2 ve M3 muskarinik reseptörleri antagonize ederek detrü-sör aşırı aktivitesini azaltırlar, bu nedenle birinci basamak tedavide yer alırlar. Ancak bu ajanlara bağlı olarak hastalarda bulantı, taşikardi, bulanık görme, kabızlık, ağız kuruluğu gibi yan etkiler gelişebileceğinden, tedavide uzun etkili ajanlar (fesoterodin, oksibutinin, tolterodin, trospium, darifenasin, solifenasin) kullanılmalıdır. Beta 3 reseptörleri üzerinde etkili olan mirabegron da kullanılabilir. Bu ajana bağlı oluşabilecek sık yan etkiler ise ishal, bulantı, baş ağrısı ve hipertansiyondur. Farmakolojik tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda ise daha invaziv yöntemler tedaviye eklenmelidir.

Taşma inkontinansı: Mesanenin boşaltılmasını kolaylaştırmak için mesane fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunan altta yatan patolojik durum ortadan kaldırılmalıdır. Nörolojik hastalık, detrü-sör innervasyonunun bozulmasına neden oluyorsa, aralıklı veya kalıcı kateter yerleşimi en etkili tedavi stratejisi olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bosch JL, Weiss JP. The prevalence and causes of nocturia. J. Urol 2010;184:440-446.
2. Van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D, Donovan J, Fonda D et al. The standardization of terminology in nocturia: report from the standardization subcommittee of the International Continence Society. BJU Int 2002;90:11-5.
3. Torimoto K, Hirayama A, Samma S, Yoshida K, Fujimoto K et al. The relationship between nocturnal polyuria and the distribution of body fluid: assessment by bioelectric impedance analysis. J Urol 2009;181:219-24.
4. Johnson TM 2nd, Vaughan CP, Goode PS et al. Pilot Results from a Randomized Trial in Men Comparing Alpha-Adrenergic Antagonist versus Behavior and Exercise for Nocturia and Sleep. Clin Ther 2016.
5. Drake MJ, Mills IW, Noble JG. Melatonin pharmacotherapy for nocturia in men with benign prostatic enlargement. J Urol 2004;171(3):1199.
6. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S et al. Population-based survey of urinary incontinence, over active bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. Eur Urol 2006;50:1306-14.
7. Coyne KS, Zhou Z, Bhattacharyya SK, Thompson CL, Dhawan R, Versi E. The prevalence of nocturia and its effect on health-related quality of life and sleep in a community sample in the USA. BJU Int 2003;92:948-54.
8. Coyne KS, Payne C, Bhattacharyya SK et al. The impact of urinary urgency and frequency on health-related quality of life in over active bladder: results from a national community survey. Value Health 2004;7:455-63.
9. Goldberg RP, Lobel RW, Sand PK. The urinary tract in pregnancy. In: Bent AE, Cundiff CW, Swift SE, eds. Ostergard's urogynecology and pelvic floor dysfunction. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
10. Üroloji. Editör: Mustafa Özyurt, 2000:54.
11. Kojima, M, Naya, Y, Inoue W et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia as a function of age, volume and ultrasonic appearance of the prostate. J Urol 157:2160,1997.
12. Hellerstein S, Linebarger JS. Voiding dysfunction in pediatric patients. Clin Peds 2003;42(1):43-49.

13. Stephens FD, Whitaker J, Hewstone AS. True, false and sham urinary tract infections in children. *Med J Aust* 1966;2:840-842.
14. Radke KJ. Renal physiology series: part 6 of 8. The aging kidney: structure, function and nursing practice implication. *ANNA J* 1994;21:181.
15. Lubran MM. Renal function in the elderly. *Ann Clin Lab Sci* 1995;25:122.
16. Kojima, M, Naya Y, Inoue W et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia as a function of age, volume and ultrasonic appearance of the prostate. *J Urol* 1997;157:2160.
17. Miller M. Nocturnal polyuria in older people: pathophysiology and clinical implications. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1321.
18. Ekundayo OJ, Markland A, Lefante C et al. Association of diuretic use and overactive bladder syndrome in older adults: a propensity score analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;49(1):64-68.
19. Bird ET, Parker BD, Kim HS et al. Caffeine ingestion and lower urinary tract symptoms in healthy volunteers. *Neurourol Urodyn* 2005;24:611-5.
20. Dysuria: What You Should Know About Burning or Stinging with Urination. *Am Fam Physician* 2015;92(9).
21. Michels TC, Sands JE. Dysuria: Evaluation and Differential Diagnosis in Adults. *Am Fam Physician* 2015;92(9):778-86.
22. Wrenn K. Dysuria, Frequency, and Urgency. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd ed. Butterworths; Boston: 1990.
23. Gerber GS, Brendler CB. Evaluation of the urologic patient: history, physical examination, and urinalysis. In: Wein AJ et al.; eds. *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed. Philadelphia Pa.: Elsevier Saunders; 2012:75-76.
24. Bremnor JD, Sadovsky R. Evaluation of dysuria in adults. *Am Fam Physician* 2002;65(8):1589-1596.
25. Wagenlehner FM, Brockmeyer NH, Discher T et al. The Presentation, Diagnosis, and Treatment of Sexually Transmitted Infections. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113(1-02):11-22.
26. Qiang XH, Yu TO, Li YN et al. Prognosis Risk of Urosepsis in Critical Care Medicine: A Prospective Observational Study. *Biomed Res Int* 2016;2016:9028924.
27. Minassian VA, Drutz HP, Al-Badr A. Urinary incontinence as a worldwide problem. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2003;82(3):27-338.
28. Wu JM, Vaughan CP, Goode PS et al. Prevalence and trends of symptomatic pelvic floor disorders in US women. *Obstetrics and gynecology* 2014;123(1), 141.
29. Swenson C, Solway E, Singer D et al. Urinary Incontinence: An Inevitable Part of Aging? 2018.
30. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2002;346:1138.
31. Resnick NM, Yalla SV. Management of urinary incontinence in the elderly. *N Engl J Med* 1985;313(13):800-5.
32. Khan IJ, Tariq SH. Urinary incontinence: behavioral modification therapy in older adult. *Clin Geriatr Med* 2004;20(3):499-509.

10. BÖLÜM

Hematüriye Yaklaşım

Cenk GÖKALP
Soner DUMAN

GİRİŞ

Hematüri, idrarda anormal sayıda eritrosit olması durumudur. Normal bireylerde idrarda günlük yaklaşık 1 milyon eritrosit atılımı olmaktadır (1). Normal olan bu kaybın, idrar sedimentinin mikroskopik incelemesindeki karşılığı her yüksek büyütmede 1 ile 3 arasında eritrosit gözlenmesidir. Bu nedenle, uygun şartlarda yapılan idrar mikroskopik analizinde her yüksek büyütmede (400x) üçten daha fazla sayıda eritrosit gözlenmesi anormal olarak kabul edilmektedir. Günümüzde sağlıklı veya asemptomatik bireylerde kanser taraması amacıyla rutin idrar analizinin yapılması herhangi bir sağlık organizasyonu tarafından önerilmemektedir. Bu nedenle hematüri sıklıkla başka bir nedenden ötürü yapılan rutin idrar tetkikinde insidental olarak saptanmaktadır.

Hematüri, çıplak gözle görülebilme durumuna göre makroskopik veya gros hematüri, sadece mikroskop aracılığıyla gözlenebilme durumunda da mikroskopik hematüri olarak adlandırılır. Hematürinin çıplak gözle gözlenebilmesi için her bir litre idrarda 1 mL kadar kan olması (her yüksek büyütmede 50'den fazla eritrosit varlığına denk) yeterlidir. Makroskopik hematüri, mikroskopik hematüriye nazaran daha nadir gözlenmektedir. Fakat tek bir makroskopik hematüri atağı öyküsü olan hastaların % 10 ila 40'ında altta ya-

tan bir malignitenin olması sebebiyle, hastanın yaşından bağımsız olarak, makroskopik hematürinin her zaman araştırılması gerekmektedir (2). Mikroskopik hematüri ise toplumda sıklıkla idrar yolu enfeksiyonu, üriner taş, ağır egzersiz, viral enfeksiyonlar, cinsel aktivite veya menstrüasyon gibi benign sebeplerden gözlenebilmektedir (3). Hastanın yaşının artması ile mikroskopik hematüri gözlenme sıklığı artmaktadır (4). Asemptomatik mikroskopik hematürisi olan hastaların % 5 kadarında kanama sebebinin altta yatan malignite olabilmesi sebebiyle gelişmiş ülkelerde 40 yaş üzerinde mikroskopik hematüri şikayeti ile başvuran hastalarda öncelikle ürolojik değerlendirme önerilmektedir (5).

EPİDEMİYOLOJİ

Hematüri prevalansının araştırıldığı çalışmalar, çalışmaya dahil edilen popülasyonlar arasındaki farklar (hasta yaşı, cinsiyeti, test sıklığı, hematüri sınırı, popülasyon karakteristikleri) ve hematürinin saptanmasında kullanılan yöntemler (dipstick ve/veya mikroskopi) arasındaki farklardan dolayı çok farklı rakamlar ortaya koymaktadırlar. Dipstick ve mikroskopinin kullanıldığı toplum taramalarında mikroskopik hematüri gözlenme sıklığı % 2,4 ile 31,1 arasında değişmektedir (6). Asemptomatik mikroskopik hematürisi

ğerlendirmede % 96 duyarlılık ve % 100 özgüllük sunabilen MDCTU (multidedektör bilgisayarlı tomografik ürografi) daha kesin sonuçlar verebilmektedir.

Ultrasonografi

Ultrasonografinin temel avantajı radyasyon riski taşımasıdır. Bu özellik pediatrik yaş grubunda ve gebelerde ürolojik sistemin değerlendirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Yaygın bir şekilde ulaşılabilir olması, maliyetinin ucuz olması ve kontrast maruziyetinin olmaması gibi avantajlara sahip olan bu modalitenin en önemli dezavantajlarından birisi hastanın vücut yapısından ve ultrasonografiyi yapan radyoloğun deneyiminden etkilenmesidir. Renal kitlelerin saptanmasında IVU'ya göre daha üstün olan ultrasonografi, boyutu 3 cm'nin altında olan kitlelerin saptanmasında bilgisayarlı tomografinin gerisinde kalmaktadır (13). Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti malignite açısından düşük riske sahip hastaların üst üriner sistem görüntülemelerinde ultrasonografiyi önerirken, malignite riski yüksek hastalarda BT ürografinin kullanılmasını önermektedir (15). Sık gözlenen hematüri sebeplerinden olan üriner sistem taş hastalığını saptamada % 67-77 arasında bir duyarlılığa sahiptir (16).

Bilgisayarlı Tomografi

Son yıllarda bilgisayarlı tomografinin üriner sistemi görüntülemedeki rolü MDCTU ve BT ürografideki ilerlemelerle artmıştır. Kontrastlı BT, hematürinin sebebinin aydınlatılmasında en duyarlı yöntem olarak öne çıkmaktadır. Renal parankimal kitle, taş, üst üriner sistem tümörleri ve ekstrinsik lezyonların saptanmasında altın standart kabul edilmektedir. Üriner sistem taş hastalığının tespitinde "taş protokollü" BT'nin duyarlılığı % 96-100 arasında, özgüllüğü ise % 94-100 arasındadır (17). Özetle BT ürografi, renal parankimal kitlelerin ve ürolitiazisin saptanmasında konvansiyonel X-Ray, ultrasonografi ve IVU'dan daha iyi bir performans sergilemesine rağmen hastanın radyasyona maruz

kılması ve yüksek maliyet sebeplerinden hematüri ile başvuran hastalarda birinci basamak tanı aracı olamamaktadır.

Manyetik Rezonans Ürografi

Manyetik rezonans ürografi (MRU), gerek yumuşak dokunun BT'ye göre daha ayrıntılı incelenebilmesi gerekse de iyonize radyasyon maruziyetinin olmaması sebeplerinden üst üriner sistem ve çevre dokuların değerlendirilmesinde önemli bir tanısal araçtır. Üriner sistemdeki taşların saptanmasında BT kadar duyarlılığa sahip olmayan MR'nin diğer dezavantajları arasında uzun çekim süresi, yaygın olmaması ve yüksek maliyet yer almaktadır. Özellikle gebelerde ağırlı hidronefroz durumunda fizyolojik veya taş sekonder obstrüksiyonun saptanmasında iyonize radyasyon ve kontrast ajan maruziyetlerinin olmamasından dolayı MRU önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Yu ASL, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW. Brenner & Rector's The kidney. 2020.
2. Bolenz C, Schröppel B, Eisenhardt A, Schmitz-Dräger BJ, Grimm MO. The Investigation of Hematuria. Dtsch Arztebl Int 2018;115(48):801-807.
3. Cameron JS, Davison AM. Oxford textbook of clinical nephrology 1 1. Oxford Univ. Press, Placed Published: 2016.
4. Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, Fukiyama K. Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. Kidney Int 1996;49(3):800-805.
5. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, Powell PH, Neal DE. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. J Urol 2000;163(2):524-527.
6. Davis R, Jones JS, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Leveillee RJ et al. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. J Urol 2012;188:2473-2481.
7. Vivante A, Afek A, Frenkel-Nir Y, Tzur D, Farfel A, Golan E et al. Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease. JAMA 2011;306(7):729-736.
8. Sharp VJ, Barnes KT, Erickson BA. Assessment of asymptomatic microscopic hematuria in adults. Am Fam Physician 2013;88(11):747-754.
9. Peterson LM, Reed HS. Hematuria. Prim Care 2019;46(2):265-273.
10. McDonald MM, Swagerty D, Wetzel L. Assessment of microscopic hematuria in adults. Am Fam Physician 2006;73(10):1748-1754.

11. Avidor Y, Nadu A, Matzkin H. Clinical significance of gross hematuria and its evaluation in patients receiving anticoagulant and aspirin treatment. *Urology* 2000;55(1):22-24.
12. Van Savage JG, Fried FA. Anticoagulant associated hematuria: a prospective study. *J Urol* 1995;153(5):1594-1596.
13. Moloney F, Murphy KP, Twomey M, O'Connor OJ, Maher MM. Haematuria: an imaging guide. *Adv Urol* 2014;2014:414125.
14. Gray Sears CL, Ward JF, Sears ST, Puckett MF, Kane CJ, Amling CL. Prospective comparison of computerized tomography and excretory urography in the initial evaluation of asymptomatic microhematuria. *J Urol* 2002;168(6):2457-2460.
15. Van Der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG, Nolte-Ernsting CC, Takahashi S, Cohan RH; CT Urography Working Group of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol* 2008;18(1):4-17.
16. Ulasan S, Koc Z, Tokmak N. Accuracy of sonography for detecting renal stone: comparison with CT. *J Clin Ultrasound* 2007;35(5):256-261.
17. Worster A, Preyra I, Weaver B, Haines T. The accuracy of noncontrast helical computed tomography versus intravenous pyelography in the diagnosis of suspected acute urolithiasis: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2002;40(3):280-286.

11. BÖLÜM

Proteinüriye Yaklaşım

Serkan AKTÜRK
Fatih DEDE

TANIM

Kanın plazma kısmı; su (%90-92), proteinler (%7-8) ve az miktarda iyonlar, besinsel maddeler ve metabolik atıklardan meydana gelir. Sağlıklı bir erişkinin plazma proteini ortalama 7 (5,7-8) gr/dL olup, %60'ını albümin, diğer kısmını globülinler ve pıhtılaşma faktörleri oluşturur. Böbreğin temel fonksiyonlarından birisi de; bu plazma proteinlerini diğer solütlerden ayırarak kaybına engel olmaktır. İdrarla günlük protein atılımının 150 mg üzerinde olması proteinüri olarak tanımlanır. Dehidratasyon, ateş veya ağır egzersiz gibi benign ve geçici durumlardan kaynaklanabileceği gibi; glomerülonefrit (GN), vaskülit veya metabolik bir hastalık kökenli de olabilir. Proteinüri, pek çok hastalık için gerek tanı ve evreleme (diyabetik nefropati), gerekse tedavi yanıtı (primer glomerüler hastalıklar) ve prognoz (kronik böbrek hastalığı) için güçlü bir belirteçtir (1).

EPİDEMİYOLOJİ

Proteinürinin belirli bir düzeye ulaşmadan genelde asemptomatik seyretmesi nedeniyle, toplum temelli araştırmalar yapılmaksızın epidemiyolojik veri elde etmek güçtür. Yaş ve cinsiyete göre değişmekle beraber, dünyada proteinüri pre-

valansı %8-16, orta derecede artmış albüminüri (önceki sınıflamada mikroalbüminüri) prevalansı ise %7-14 arasında saptanmıştır (2-10). Ancak, popülasyon bazlı taramalarda kullanılan testlerin kısıtlılıkları ve çoğu araştırmanın kesitsel dizaynı ile tek ölçüm yapılmasına bağlı olarak; proteinüri ve albüminüri prevalansının yalancı yüksek olduğu düşünülmektedir. Park ve ark. 2011-2014 yılları arasında, Güney Kore Ulusal Sağlık Taramasıyla genel popülasyonda araştırılan proteinüri ve albüminüri epidemiyolojisini analiz ettiler. 20759 erişkinin sabah ilk idrar örneklerinin daldırma çubuğu (DÇ) ile değerlendirilmesinde; albüminüri prevalansı %9,1 olarak saptanmıştır (4). Kanada'dan Hemmelgam ve ark.'nın gerçekleştirdiği benzer bir tarama çalışmasında da, genel popülasyonda albüminüri prevalansı %9,2 olarak bulunmuştur (5). Toplum temelli örnek çalışmalar Tablo 1'de verilmiştir.

Birleşik Devletler Renal Veri Sistemi (United States Renal Data System, USRDS) 2018 raporunda, ABD'de orta derecede artmış albüminüri prevalansı genel popülasyonda %10,1 olarak açıklanmıştır. Komorbiditeye göre ayrıldığında ise; en yüksek oranda diyabetiklerde (%25,8), sonrasında ise sırasıyla kardiyovasküler sistem (KVS) hastalığı olanlar (%24,8), hipertansifler (%20,7) ve

ciddi hiperkalemisi olanlarda (GFH korunmuş, K yükselten ek tedavi almayan ve K düşürücü tedavi alan hastalarda, eşik değer olarak $K > 5.5$ mEq/L veya $K > 6$ mEq/L kabul eden pratik yaklaşımlar mevcuttur) tedavi bireysel komorbiditeler (başta KBH evresi, kardiyovasküler hastalık ve renal tübüler hastalık) değerlendirilerek kesilmelidir (37-39). Diltiazem ve verapamil gibi nondihidropiridin kalsiyum kanal blokerlerinin (NDCCB) proteinürîyi dihidropiridin kalsiyum kanal blokerlerinden (DCCB'ler) daha fazla azalttığı gösterilmiştir. Ancak NDCCB'ler, ACEİ veya ARB'yi tolere edemeyenlerde ve/veya ek tedavi olarak düşünülmelidir. HT, GN'li hasta grubunda volüm ilişkili de olabileceğinden, tedavide diüretikler de kullanılabilir (35,49).

Orta-şiddetli proteinürisi olan hastalarda ulaşabilecek volüm yükü tedavisinde, diyetle tuz kısıtlaması yanında loop diüretik tedavisi gereksinimi olabilir. Serum albümini 2 gr/dL altındaki hastalarda ilacın tübüllere ulaşabilmesi için genellikle 160 mg/gün ve üzeri oral furosemid dozları gereklidir. Tekli diüretik tedavisine direnç gelişiminde, nefronun farklı bölgelerinde etkili olan eplerenon veya spironolakton gibi bir mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA) ilave edilerek hem ödem hem de proteinürî daha da azaltılabilir. Ancak, MRA tedavisi hiperkalemi riskini arttırabilmektedir. Serum albümini düşük ve ağır proteinürisi olan hastalarda, yüksek doz ve ısrarlı diüretik tedavilerinin ABH açısından risk oluşturacağı; ödem tedavisindeki asıl basamağın, tuz kısıtlaması ve primer hastalığın tedavisi olduğu unutulmamalıdır (35,49).

Nefrotik düzeyde proteinürî hastalarda plazma lipit düzeylerinde bozulma sık görülse de hiperlipidemi tedavisi için kanıta dayalı yeterli bulgu mevcut değildir. Proteinürî ve hiperlipidemi aterosklerotik hastalık riskini artırabileceğinden ve farklı patofizyolojik süreçler nedeniyle diyet tedavisi etkisiz kalabileceğinden, özellikle ek risk faktörü (DM, serebrovasküler olay öyküsü vb) olan hastalarda tedavi önerilmektedir. En çok tercih edilen ilaç grubu statinlerdir. Koroner arter hastalığı olan veya koroner hastalık eşdeğeri risk faktörü olan

KBH'da, LDL'nin 70 mg/dL'nin altında olması önerilmektedir (37-39). TND, primer GN'li tüm hastalarda, hastalığın remisyonu için gerekli optimal tedavileri verildiği halde dislipidemisi gerilemeyen hastaların; diyet, statinler veya diğer hipolipidemik ilaçlar ile tedavisini önermektedir (49).

Nefrotik düzeyde proteinürî varlığında, antitrombin III, protein S ve C gibi pıhtılaşma inhibitörlerinin üriner kayıpları nedeniyle tromboza eğilim artar. Bu hasta grubunda antikoagülasyon profilaksisi ile ilgili veriler yeterli değildir. Tanı anında düşük serum albümin seviyesi venöz tromboemboli için bağımsız risk faktörü iken, proteinürî seviyesi değildir. Dolayısıyla profilaksi için hastanın genel durumu, kanama meyli, ek hastalıkları, etiyoloji ve yaşı göz önünde bulundurularak karar verilmelidir. KDIGO, tromboz için ek risk faktörü olan veya serum albümin düzeyi < 2.5 g/dL olan NS'lu hastalarda varfarin ile tedavi önermektedir (35).

KAYNAKLAR

1. Cameron JS. Proteinuria and progression in human glomerular diseases. *Am J Nephrol* 1990;10:81-7.
2. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS et al. Global prevalence of chronic kidney disease – A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2016;11:e0158765.
3. Chen F, Yang W, Weng J, Jia W, Ji L, Xiao J et al. Albuminuria: prevalence, associated risk factors and relationship with cardiovascular disease. *J Diabetes Investig* 2014;5(4):464e71.
4. Park JJ, Baek H, Kim BR, Jung HH. Comparison of urine dipstick and albumin: creatinine ratio for chronic kidney disease screening: A population-based study. *PloS One* 2017;12:e0171106.
5. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarénbach S, Quinn RR et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010;303:423-429.
6. N Day, S Oakes, R Luben, K T Khaw, S Bingham, A Welch et al. EPIC-Norfolk: study design and characteristics of the cohort. *European Prospective Investigation of Cancer. Br J Cancer* 1999;80:95-103.
7. Lambers Heerspink HJ, Brantsma AH, de Zeeuw D, Bakker SJ, de Jong PE. Gansevoort RT; PREVENT Study Group. Albuminuria assessed from first-morning-void urine samples versus 24-hour urine collections as a predictor of cardiovascular morbidity and mortality. *Am J Epidemiol* 2008;168:897-905.

8. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P, for the WHO MONICA Project. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet*.1999;353:1547–1557.
9. Sato H, Konta T, Ichikawa K, Suzuki N, Kabasawa A, Suzuki K et al. Comparison of the predictive ability of albuminuria and dipstick proteinuria for mortality in the Japanese population: the Yamagata (Takahata) study. *Clinical and Experimental Nephrology* 2016;20(4):611–617.
10. US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2019;(19):S0272-638631008-X.
11. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR et al. A population based survey of chronic renal disease in Turkey - The CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1862-71.
12. Rodilla E, Pérez-Lahiguera F, Costa JA, González C, Miralles A, Moral D et al. Association between serum uric acid, metabolic syndrome and microalbuminuria in previously untreated essential hypertensive patients. *Med Clínica* 2009;132(1):1-6.
13. Anvari MS et al. Potential link of microalbuminuria with metabolic syndrome in patients undergoing coronary angiography. *Arch Med Res* 2009;40(5):399-405.
14. Navaneethan SD, Schold JD, Kirwan JP, Arrigain S, Jolly SE, Poggio ED et al. Metabolic syndrome, ESRD, and death in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(6):945e52.
15. Viazzi F, Piscitelli P, Giorda C, Ceriallo A, Genovese S, Russo G et al. Metabolic syndrome, serum uric acid and renal risk in patients with T2D. *PLoS One* 2017;12(4).
16. Rashidbeygi E, Safabakhsh M, Delshad Aghdam S, Mohammed SH, Alizadeh S. Metabolic syndrome and its components are related to a higher risk for albuminuria and proteinuria: evidence from a meta-analysis on 10,603,067 subjects from 57 studies. *Diabetes Metab Syndr* 13(1):830–843.
17. Morath C, Zeier M. When should post-transplantation proteinuria be attributed to the renal allograft rather than to the native kidney? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:18–19.
18. Li SS, Huang YM, Wang M, Shen J, Lin BJ, Sui Y et al. A metaanalysis of renal outcomes in living kidney donors. *Medicine (Baltimore)* 2016.95:e3847.
19. Eknayan, G. Origins of nephrology: Hippocrates, the father of clinical nephrology. *Am J Nephrol* 1988;(8)498–507.
20. Cameron, J. S. Milk or albumin? The history of proteinuria before Richard Bright. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1281–5.
21. The patient with proteinuria and or hematuria. In Davison A, editor: *Oxford textbook of clinical nephrology*, ed 3, Oxford, Oxford University Press 2005;389-411.
22. Henry JB, Lauzon RB, Schumann GB. Chapter 28. Basic examination of urine. In: Henry JB, ed: *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 22th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 2017:442–481.
23. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*.2002;39:1–S266.
24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter Suppl* 2013;3:1–150.
25. Johnson DW, Atai E, Chan M, Phoon RK, Scott C, Tous-saint ND et al, KHA-CARI. KHA-CARI guideline: early chronic kidney disease: detection, prevention and management. *Nephrology (Carlton)* 2013;18:340–50.
26. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic Kidney Disease (Partial Update). Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2014:1–447.
27. Abdelmalek JA, Gansevoort RT, Lambers Heerspink HJ, Ix JH, Rifkin DE. Estimated albumin excretion rate versus urine albumin-creatinine ratio for the assessment of albuminuria: a diagnostic test study from the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND) Study. *Am J Kidney Dis* 2014;63(3):415.
28. Levinson SS. Urine protein electrophoresis and immunofixation electrophoresis supplement one another in characterizing proteinuria. *Ann Clin Lab Sci* 2000;30:79–84.
29. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R et al; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009;23(2):215-224.
30. Guder, WG, Ivandic M and Hofmann W. Physiopathology of proteinuria and laboratory diagnostic strategy based on single protein analysis. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:935–9.
31. Sviridov D, Drake SK, Hortin GL. Reactivity of urinary albumin (microalbumin) assays with fragmented or modified albumin. *Clin Chem* 2008.54 (1):61-68.
32. Candiano G, Musante L, Bruschi M, Petretto A, Santucci L, Del Boccio P et al. Repetitive fragmentation products of albumin and alpha1-antitrypsin in glomerular diseases associated with nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(11):3139-3148.
33. Osicka TM, Houlihan CA, Chan JG, Jerums G, Comper WD. Albuminuria in patients with type 1 diabetes is directly linked to changes in the lysosome-mediated degradation of albumin during renal passage. *Diabetes* 2000.49 (9):1579-1584.
34. Lamb EJ, MacKenzie F, and Stevens PE. How should proteinuria be detected and measured? *Ann Clin Biochem* 2009;46:205–17.
35. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney inter* 2012;2:139–274.

36. Vehaskari VM, Rapola J. Isolated proteinuria: analysis of a school-age population. *J Pediatr* 1982;101:661.
37. Robinson RR. Isolated proteinuria in asymptomatic patients. *Kidney Int* 1980;18:395.
38. Heron M. Deaths: Leading Causes for 2016. National Center for Health Statistics. *Natl Vital Stat Rep* 2018;67(6).
39. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 1995;123(10):754e62.
40. Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R. & Remuzzi G. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. "Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia" (GISEN). *Kidney Int* 1998;53:1209-1216.
41. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-2081.
42. Sandmark DK, Messé SR, Zhang X, Roy J, Nessel L, Lee Hamm L et al. Proteinuria, but Not eGFR, Predicts Stroke Risk in Chronic Kidney Disease: Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Stroke* 2015;46(8):2075-80.
43. Grams ME, Li L, Greene TH, Tin A, Sang Y, Kao WHL et al. Estimating time to ESRD using kidney failure risk equations: results from the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK). *Am J Kidney Dis* 2015;65(3):394e402.
44. Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, Welch A, Bingham S, Day NE et al. Microalbuminuria, cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity in a British population: the EPIC-Norfolk population-based study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11(3):207-13.
45. Rein P, Saely CH, Zanolini D, Vonbank A, Drexel H. Albuminuria significantly predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes independently from the baseline coronary artery state, *European Heart Journal* 2013;34:51-75.
46. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet* 1998;352(9136):1252e6.
47. Hsu CY, Chinchilli VM, Coca S, Devarajan P, Ghahramani N, Go AS et al. Post-Acute Kidney Injury Proteinuria and Subsequent Kidney Disease Progression: The Assessment, Serial Evaluation, and Subsequent Sequelae in Acute Kidney Injury (ASSESS-AKI) Study. *JAMA Intern Med* 2020.
48. Ruggenenti P, Porrini E, Motterlini N, Perna A, Ilieva AP, Iliev IP et al. Measurable urinary albumin predicts cardiovascular risk among normoalbuminuric patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(10):1717-24.
49. Öztürk S. Primer Glomerüler Hastalıkların Tanı ve Tedavisi. *Türk Nefroloji Derneği Ulusal Uzlaşı Raporu. Türk Nefroloji Derneği Yayınları. 2019: 27-8.*
50. Wingo CS, Clapp WL. Proteinuria: potential causes and approach to evaluation. *Am J Med Sci.* 2000;320:188-194.
51. Springberg PD, Garrett LE Jr, Thompson AL Jr, Collins NF, Lordon RE, Robinson RR. Fixed and reproducible orthostatic proteinuria: results of a 20-year follow-up study. *Ann Intern Med* 1982;97:516-519.
52. Rytand DA, Spreiter S. Prognosis in postural (orthostatic) proteinuria: forty to fifty-year follow-up of six patients after diagnosis by Thomas Addis. *N Engl J Med* 1981;305:618.
53. Caldas MLR, Jennette JC, Falk RJ. Immunoelectron microscopic documentation of the translocation of proteins reactive with ANCA to neutrophil cell surfaces during neutrophil activation. Third International Workshop on ANCA 1990.
54. Vegter S, Perna A, Postma MJ, Navis G, Remuzzi G, Ruggenenti P. Sodium Intake, ACE Inhibition, and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(1):165-73.

12. BÖLÜM

Hücre Dışı Sıvı Volümü Düzenlenmesi ve Bozuklukları

Seyhun KÜRŞAT

TANIMLAR

Total Vücut Suyu: Hangi vücut sıvı bölümünde olursa olsun toplam su volümünü ifade eder. Yaşla değişkenlik gösterir. Vücut ağırlığının yüzdesi olarak belirtilir. Vücut ağırlığının prematürlerde %80, zamanında doğmuş olan bebeklerde %70-75, yürümeye başlamış çocuklarda %65-70, puberte sonrasındaki olgularda ise %60'ı sudan oluşur (1). Bu oranları etkileyen değişkenlerden biri de vücut yağ içeriğidir. Yağ görece az, kas ise fazla su içerir. Bu durumda obezlerin su içeriği daha azdır. Yağ dokusunun görece fazlalığı nedeni ile kadınlarda erkeklere göre vücut su içeriği düşüktür (sırası ile % 50 ve % 60).

Vücut suyu başlıca iki kompartmanda bulunur: Hücre içi ve dışı boşluklar. Bu iki boşluk birbirinden hücre membranı ile ayrılmıştır. Her iki boşluğun miktarları yaşla değişkenlik gösterir. Bebek ve çocuklarda erişkinlere göre hücre dışı sıvı volümü daha yüksektir, bu da yüksek total vücut suyu gerçeğine katkıda bulunur. Hücre membranı suya tamamı ile geçirgen iken, farklı moleküllere farklı derecede geçirgenlik gösterir. Bu ise ekstra ve intrasellüler kompartman içeriklerinin farklılığının sürdürülmesinde rol oynar. Hücre dışı sıvının en önemli katyonu sodyum iken, klorür ve

onun ardından bikarbonat önde gelen anyonları oluşturur. İntrasellüler sıvıda potasyum sodyum yerine en önemli rolü üstlenirken, en önemli anyonik katkıyı makromoleküler organik fosfat molekülleri oluşturur. Sodyum ve potasyumun bu farklı dağılımının nedeni hücrelerin bazolateral membranında bulunan Na-K-ATP'az pompasıdır. İntrasellüler, ekstrasellüler kompartmanların volümünü işte bu pompa belirler (2).

Ekstrasellüler Sıvı Volümü: Daha önce belirtildiği gibi yaşla değişkenlik gösterir. Yeni doğan ve çocuklarda görece yüksektir. Sağlıklı erişkinde total vücut suyunun %33-40'ını oluşturur. Bu boşlukta bulunan sodyum ve ona eşlik eden su volümü, ekstrasellüler sıvı volümünü belirler. Pratik olarak total vücut suyunun 1/3'ünü ekstrasellüler sıvı volümünün, 2/3'ünü ise intrasellüler ortam volümünün oluşturduğu söylenebilir (3).

Ekstrasellüler Kompartman Bileşenleri: Ekstrasellüler kompartman ise iki alt boşluktan oluşur: Hücreler arası kompartman ve damar içi kompartman (sırası ile interstisyel ve intravasküler ortamlar). Ekstrasellüler sıvının 1/4'ünü intravasküler, 3/4'ünü ise interstisyel sıvı oluşturur.

Ekstrasellüler sıvı volümünü üriner sodyum ekskresyonu belirler. Bu parametre ise renin-angiotensin-aldosteron sistemi, sempatik sinir sis-

grup üyeleri arasında en öndedir. Buna karşın etkinlikleri GFH'nin 30 ml/dk altına düşmesi durumunda azalır. Hipertansiyonun etkin tedavisi için loop grubu diüretiklere gereksinilir. Furosemidin yarılanma ömrünün 6 saat olduğu, bu süreye uygun sıklıkta verilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Dirençli hipertansiyon tedavisinin diüretiksiz yapılamayacağı unutulmamalıdır (19).

Nefrotik Sendrom

Aşırı dolumda diüretik yan etkileri ile daha az karşılaşılır. Yetersiz dolumda diüretikler dikkatle, daha düşük dozda, mümkünse albümin uygulaması ile birlikte veya sonrası verilmelidir. Diüretikler böbreğe albümine bağlanarak ulaştığından hipoalbüminemi diüretik direncine yol açabilir. Diüretiklerin (aldosteron antagonisti diüretikler dışında) tübüler lümene geçip reseptörlerine serbest formda bağlanarak etki göstermeleri nedeni ile protein atılımı da diüretik direncine katkıda bulunur. Direnç oluşumunun önüne tiazid kombinasyonu ile geçilebilir. Bu durumda hipokalemi ve metabolik alkaloz yönünden dikkatli izlem gereklidir. Bu son durumda volüm dengesi dikkatle gözetilerek potasyum tutucu bir diüretik de eklenebilir. Proteinüri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ) ve reseptör blokleri (ARB) kullanımı ile azaltılabilir ancak diüretik birlikteliğinde oluşabilecek akut fonksiyonel böbrek yetersizliği açısından yakın izlem gerektirir. Böbrek yetersizliğinin eklenmesi durumunda gelişen anyon birikimi, proksimal tübüler diüretik sekresyonunu azaltıp, diüretik direncinin bir başka nedeni olarak karşımıza çıkabilir. Diyalizle ultrafiltrasyon da son çare olarak düşünülebilir.

Kalp Yetmezliği

Kalp atım volümünün azalması, renal perfüzyonda ve diüretiklerin böbreğe ulaşma oranlarında azalmaya neden olabilir. Diüretik direnci gelişebilir. Tüm nefron segmentlerinden su-tuz retansiyonu artacağı için sıklıkla kombinasyona gereksinilir. İntestinal ödemin de, etkinliği azaltan bir diğer unsur olduğu unutulmamalıdır. Oral tedavi yapılacak ise, furosemid biyoyararlanımı değişkenlik gösterebileceği için, bumetanid, tor-

semid gibi loop grubu üyeleri yeğlenebilir. Diüretik etkilerinden bağımsız olarak spironolakton ve eplerenon'un düşük ejeksiyon fraksiyonlu olgularda sağkalımı arttırabildiği unutulmamalıdır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olgularında oluşan diüretik nedenli metabolik alkalozun solunum depresyonu ve hiperkapniye neden olabileceği, karbonik anhidraz inhibitörü asetazolamid kombinasyonunun metabolik alkalozu önleyebileceği akılda tutulmalıdır. Ultrafiltrasyon da son çare olarak düşünülebilir. Sağkalım değil semptomların gerilemesi açısından etkilidir.

Karaciğer Sirozu

Sıklıkla furosemid-spironolakton kombinasyonu uygulanır. Asite periferik ödemin eşlik etmesi durumunda, diüreze yanıt olarak interstisyel ortamdan damar içine sıvı geçişinin yeterli olması diüretik nedenli komplikasyon görülme olasılığını azaltır. Buna karşın sadece asitin mevcut olduğu durumda mobilizasyon hızı vücut ağırlığına göre değişkenlik göstermek kaydı ile 500-700 cc/gün ile sınırlı kalabileceğinden aşırı diürez, pre-renal azotemi hatta hepatorenal sendroma neden olabilir. Bu hızın üzerinde bir sıvı uzaklaştırımı hedefleniyor ise albümin infüzyonunun eşlik ettiği yüksek volümlü parasentez denenebilir. Hipokalemidan kaçınılmalıdır. Aksi halde oluşan intrasellüler asidoz (potasyum-hidrojen değiş tokuşu artımı) proksimal tübül epitel hücrelerinde amonyak sentezini arttırıp hepatik ensefalopati neden olabilir (19).

KAYNAKLAR

1. Friis-Hansen B. Body water compartments in children: changes during growth and related changes in body composition. *Pediatrics* 1961;28:169.
2. Rossier B C, Geering K, Kraehenbuhl JP. Regulation of the sodium pump: how and why? *Trends in Biochemical Sciences* 1987;12:483-487.
3. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17:471.
4. Wolff CB, Collier DJ, Shah M, Saxena M, Brier TJ, Kapil V et al. Discussion on the Regulation of Blood Flow and Pressure. *Adv Exp Med Bio* 2016; 876:129-135.
5. Cowley AW Jr, Roman RJ. Control of blood and extracellular volume. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1989; 3(2):331-369.

6. Bruck E, Abal G, Aceto T. Pathogenesis and pathophysiology of hypertonic dehydration with diarrhea. *Am J Dis Child* 1968;115:122.
7. Jeff M. Sands and Harold E. Layton. The Physiology of Urinary Concentration: an Update. *Semin Nephrol* 2009;29(3):178–195.
8. Alcázar Arroyo R. Electrolyte and acid-base balance disorders in advanced chronic kidney disease. *Nefrologia* 2008;28:87–93.
9. Turban S, Wang XY, Knepper MA. Regulation of NHE3, NKCC2, and NCC abundance in kidney during aldosterone escape phenomenon: role of NO. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;285(5):843–51.
10. Alvarez PA, Putney D, Ogunti R, Puppala M, Ganduglia C, Torre-Amione G et al. Prevalence of in-hospital non-steroidal antiinflammatory drug exposure in patients with a primary diagnosis of heart failure. *Cardiovasc Ther* 2017;35(3).
11. Boku A, Sugimura M, Morimoto Y, Hanamoto H, Niwa H. Hemodynamic and autonomic response to acute hemorrhage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:78.
12. Wiecek A. Osmotic and non-osmotic regulation of vasopressin secretion. *Postepy Hig Med Dosw* 1985;39(2):195–208.
13. Ellis D. Pathophysiology, Evaluation, and Management of Edema in Childhood Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr* 2016;11(3):111.
14. Agnoli GC, Cacciari M, Garutti C, Lenzi P. Dopamine and renal homeostatic control of osmolarity and extracellular fluid volume in initial conditions of hydro-saline depletion and retention. II. Relationship between the renal functional parameters. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1980;56(3):280–6.
15. Lerma E V, Sparks M A, Topf J M. Volume Disorders and assessment. *Nephrology Secrets* 2019:507–520.
16. Sterns R H. Etiology, clinical manifestations, and diagnosis of volume depletion in adults. 2020.
17. Engström M, Reinstrup P, Schött U. An in vitro evaluation of standard rotational thromboelastography in monitoring of effects of recombinant factor VIIa on coagulopathy induced by hydroxy ethyl starch. *BMC Blood Disord* 2005;5(1):3.
18. Rose B D, Post T W. Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders. *Edematous States* 2001:478–534.
19. Johnson R J, Feehally J, Floege J. Comprehensive Clinical Nephrology. *Disorders of Extracellular* 2015:93–106.

13.

BÖLÜM

Su ve Sodyum Metabolizması Bozuklukları

Tevfik ECDER

Vücuttaki su ve sodyum dengesi bozuklukları klinik uygulamada sık karşılaşılan sorunlardır. Vücuttaki sodyum dengesi bozuklukları sonucunda hücre dışı sıvı hacmi etkilenir. Bu durum klinikte hipovolemi veya hipervolemi bulguları ile kendini gösterir. Vücuttaki su dengesi bozuklukları sonucunda ise plazma ozmolalitesinde değişiklik görülür. Bu durumda da hiponatremi ya da hipernatremi saptanır.

VÜCUT SIVISI KOMPARTMANLARI

Su, vücutta en yaygın bulunan moleküldür. Erkeklerde vücut ağırlığının %60'ı, kadınlarda ise %50'si sudur. Erkeklerde su içeriğinin daha fazla olmasının nedeni, kadınlara kıyasla, kas kitlesinin daha fazla ve yağ kitlesinin daha az oluşudur. Yaş ilerledikçe vücuttaki su içeriği azalır.

Toplam vücut suyunun üçte ikisi hücre içi kompartmanda, üçte biri ise hücre dışı kompartmandadır. Hücre dışı kompartmandaki suyun %75'ini interstisyel sıvı, %25'ini ise intravasküler sıvı oluşturur. İntravasküler ve interstisyel alanlar arasındaki sıvı hareketi kapiller duvar aracılığı ile olur; bu hareketi Starling güçleri (kapiller hidrolitik basınç ve kolloid ozmotik basınç) belirler.

Hücre dışı kompartmanda en fazla bulunan katyon sodyum, en fazla bulunan anyonlar ise klorür ve bikarbonattır. Hücre içi kompartmanda en fazla bulunan katyon potasyum, en fazla bulunan anyonlar ise organik fosfatlar ve proteinlerdir. Kompartmanlar arasındaki solüt farklılıklarından dolayı, su, ozmotik dengeyi sağlamak amacıyla serbest ve hızlı bir şekilde kompartmanlar arasında yer değiştirir (1).

HÜCRE DIŞI SIVI HACMİNİN DÜZENLENMESİ

Yaşamın devam edebilmesi için etkin bir dolaşım hacminin sağlanması gereklidir. Sodyum, vücutta en fazla miktarda bulunan hücre dışı katyondur ve hücre dışı sıvı hacmini sağlayan faktördür. Sodyum içeriği arttıkça hücre dışı sıvı hacmi artar, azaldıkça azalır.

Sıvı hacmi dengesi güçlü bazı mekanizmalar sayesinde korunmaktadır. Damar yatağı içindeki hacim değişiklikleri belirli bölgelerdeki reseptörler tarafından algılanır. Bu reseptörler, atrium, ventrikül ve pulmoner damarlarda yerleşmiş olan düşük basınç reseptörleri (kardiyopulmoner baroreseptörler), karotid sinüs, arkus aorta ve glomerüllerin afferent arteriyollerinde yerleş-

Hipernatreminin Klinik Bulguları

Semptomlar genellikle akut hipernatremide (48 saatten kısa sürede gelişen) görülür. Hücresel dehidratasyona bağlı olarak, ön planda merkezi sinir sistemini ilgilendiren semptomlarla karşılaşılır. Bulantı, kusma, ateş, aşırı susama hissi gibi semptomları takiben, huzursuzluk, letarji, reflekslerde artış, konvülsiyonlar ve komaya kadar gidebilen bulgularla karşılaşılabilir. Serebral damarların çekilmeleri sonucunda subkortikal ve subaraknoidal kanamalar görülebilir (2).

Hipernatreminin Tedavisi

Hipernatremi tedavisinin birincil amacı serum tonisitesinin düzeltilmesidir. Tedavi, hastanın ekstrasellüler hacmine göre değişir. Buna göre, şu prensiplere dikkat edilmelidir:

1. Hipovolemik hipernatremide öncelikle normovolemi sağlanana kadar izotonik (%0.9) sodyum klorür verilmelidir. Hasta normovolemik hale geldikten sonra hipotonik sıvılara (%0.45 sodyum klorür veya %5 dekstroz) geçilir.

2. Eğer hasta hem hipervolemik, hem de hipernatremik ise, fazla sodyum vücuttan uzaklaştırılmaya çalışılmalıdır. Bu amaçla, %5 dekstroz ile birlikte diüretikler verilebilir veya eğer hastanın böbrek fonksiyonları bozuk ise diyaliz uygulanabilir.

3. Normovolemik hipernatremik bir hastada ise, kaybedilmiş olan saf su, %5 dekstroz ile yerine konabilir. Bu durumda, su açığı hesaplanmalıdır.

Hesaplanan su açığına göre sıvı tedavisi planlanır:

$$\text{Su açığı} = \frac{(\text{Serum } [\text{Na}^+] - 140)}{140} \times \text{Toplam vücut suyu}$$

Toplam vücut suyu, erkeklerde vücut ağırlığının %60'ı, kadınlarda ise %50'si olmakla birlikte, su açığı olan bu hipernatremik hastalarda, bu değerlerin %10 daha azının alınması önerilir. Bu nedenle erkeklerde vücut ağırlığının %50'si, kadınlarda ise %40'ı hesaplanır.

Hastada şuur bozukluğu yoksa ve koopere ise, hesaplanan su oral yoldan verilir. Oral yoldan

alamayan hastalarda nazogastrik sonda ile de su verilebilir. Oral ya da parenteral yoldan su verilemeyen hastalarda ise parenteral yoldan hipotonik sıvılar (%0.45 NaCl veya %5 dekstroz) verilir. His-sedilmeyen kayıplar (genellikle 30–50 mL/saat) hesaplanan su açığına eklenir. Ayrıca devam eden kayıplar varsa (diyare vs.) buna eklenmelidir.

Hipernatreminin düzeltilme hızı, hipernatreminin ortaya çıkış hızına göre ayarlanmalıdır. Kronik hipernatremi yavaş bir şekilde düzeltilmelidir. Sodyum konsantrasyonunun güvenli bir şekilde azalması için, saatte en fazla 0.5 mmol/L veya günde 12 mmol/L düşürülmesi önerilir. Su açığının yarısının ilk 12 saatte, diğer yarısının ise bunu takip eden 24 saatte verilmesini önerenler vardır. Elektrolitler sık aralıklarla kontrol edilmelidir. Hipernatreminin hızla düzeltilmesi beyin ödeme yol açabilir (2,10).

KAYNAKLAR

1. Ellison DH, Schrier RW. Disorders of extracellular volume. In: Comprehensive Clinical Nephrology. Eds: Feehally, Floege, Tonelli, Johnson. Sixth Edition 2019;pp 80 – 93.
2. Berl T, Sands JM. Disorders of water metabolism. In: Comprehensive Clinical Nephrology, Eds: Feehally, Floege, Tonelli, Johnson. Sixth Edition, 2019;pp 94 – 110.
3. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med 2004;350: 2247-2256.
4. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A et al. 6S Trial Group;Scandinavian Critical Care Trials Group. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. N Engl J Med 2012 Jul 12;367(2):124-134.
5. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Nephrol Dial Transplant 2014;29 (Suppl 2):i1 – i39.
6. Sterns RH. Disorders of plasma sodium – causes, consequences, and correction. N Engl J Med 2015;372:55 -65.
7. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. N Engl J Med 2000;342:1581-1589.
8. Mohmand HK, Issa D, Ahmad Z, Cappuccio JD, Kouides RW, Sterns RH. Hypertonic saline for hyponatremia: risk of inadvertent overcorrection. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:1110-1117.

9. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099-2112.
10. Qian Q. Hypernatremia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:43

14. BÖLÜM

Potasyum Metabolizması ve Bozuklukları

Bülent TOKGÖZ
Cihan UYSAL

GİRİŞ

Erişkin insan vücut ağırlığının her bir kilogramında 50 mEq potasyum bulunur. Toplam vücut potasyumu % 98 oranında hücre içi, % 2 oranında hücre dışı mesafede yer alır. Potasyum hücre içi sıvının ana katyonudur ve hücre içi sıvıdaki konsantrasyonu 100-120 mmol/L arasındadır (1). Hücre içi sıvı ve hücre dışı sıvı arasındaki potasyum içeriği farkının devamından esas olarak hücre membranında yer alan ve değişen hızlarda sürekli çalışan Na-K-ATPaz pompası sorumludur. Hücre içi ve dışı arası potasyum içeriği farklılığında, yine hücre membranında yerleşik ATP bağımlı potasyum kanallarından potasyum geçişleri ve hücre dışı pH durumuna göre hidrojen-potasyum değişimleri de ayrıca etkilidir (2). Sinir ve kas hücre işlevi için gereken aksiyon potansiyeli oluşumunun esas belirleyicisi membranın iki tarafı arasındaki potasyum konsantrasyon farkıdır. Buna ilave olarak, potasyum, hücre içi protein ve glikojen sentezi başta olmak üzere birçok yaşamsal faaliyette görev alır. Plazma potasyum konsantrasyonu için normal aralık 3.5-5.0 mEq/L kadardır. Normal koşullarda, alınan ve uzaklaştırılan potasyum denge halindedir, beslenmeyle alınan potasyumun fazlasını esas olarak böbrekler uzaklaştırır. Potasyum ayrıca, düşük oranlarda

da olsa, terleme, solunum yolu sekresyonları ve gastrointestinal sekresyonlarla da uzaklaştırılır.

Asit-baz dengesindeki dalgalanmalar, plazma ozmolaritesi ve egzersiz, hücre içi ve dışı potasyum dağılımını değiştirebilir. Ek olarak, potasyum homeostazisinde insülin, aldosteron ve katekolaminlerin de rolleri vardır. Laktik asidozda gelişebilen hiperpotasemi, potasyumun hücre içi-dışı arasında dağılımını değişmesine değil, doku iskemisine bağlı hücre ölümü ve sitoplazmik potasyumun dolaşıma geçmesine bağlıdır (1). İnsülin, Na-K-ATPaz pompasını etkinleştirerek potasyumun hücre içine kaymasını sağlar. Hızlı ortaya çıkan bu etki sayesinde insülin, akut hiperpotasemi tedavisinde vazgeçilmez bir yer edinmiştir. İnsülin eksikliğiyle ortaya çıkan diyabetik ketoasidozda insülinin gerçekleştirdiği hücre içine potasyum girişinin yetersizliği hiperpotasemiye yol açabilir. Öte yandan, diyabetik olmayanlarda glukoz yüklenmesi insülin sekresyonuna yol açarak serum potasyum düzeyini düşürebilir. Öte yandan, potasyum dağılımının serum ozmolalitesinden de etkilendiği unutulmamalıdır. Hiperglisemi veya mannitol uygulamasına bağlı hiperozmolarite hücre içinden hücre dışına potasyum kaymasına bağlı hiperpotasemiye neden olabilir. İnsülin Na-K-ATPaz pompası üze-

aldosteron aksını baskılayan ilaçlar (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, beta blokerler, doğrudan renin inhibitörü (aliskiren) ve mineralokortikoid reseptör blokerleri) potasyum düzeyini yükseltebilirler. Özellikle uzun dönem faydalarını dikte alınca, kronik böbrek hastalarının hiperpotasemiye nispeten daha dayanıklı olduğunu da hatırd tutarak, hafif hiperpotasemi durumlarında, bu tedavilerden hemen vazgeçmek yerine beslenme önerilerini güçlendirmek, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri/anjiyotensin reseptör blokerlerini birlikte kullananlarda birinden vazgeçmek, NSAİİ, siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörü, potasyum tutucu diüretik (mesela amilorid, triamteren), oral potasyum destek preparatı kullanımına son vermek düşünülebilir. Ayrıca eşlik eden kronik asidoz olması durumunda alkali tedavisi, uygun hastada tedaviye potasyum atılımını artıracak diüretik ilavesi düşünülebilir. Mesela tiazid diüretikleri tercih edilebilir, kronik böbrek hastalığında yine bir tiazid diüretik olan Metolazon etkili olabilir. Bir diğer seçenek, bağırsaklardan potasyum atılımı sağlayan ilaçları kullanmaktır. Bağırsak iskemi riskini en aza indirmek için, daha emniyetli bir yaklaşımla, sürekli olarak değil ama aralıklı olarak polistiren sülfonat tuzları kullanılabilir. Bağırsakta etki eden yeni geliştirilen iki yeni ilaç; patiromer ve sodyum zirkonyum siklosilikat alındıktan sonraki ilk 24 saat içinde serum potasyum düzeyini çok az yan etkiyle düşürmektedirler. Sodyum zirkonyum siklosilikat dozu yükseldikçe artmış periferik ödem riskiyle ilişkili bulunmuştur. Bu iki yeni ilacın seçilmiş hastalarda mortaliteyi azaltmak üzere renin anjiyotensin aldosteron aksını baskılayan böbrek/kalp koruyucu tedavilerin devamını mümkün kılması beklenmektedir. Adrenal yetersizliğe bağlı kronik hipotansiyonu ve hiperpotasemisi olan hastalar bir sentetik mineralokortikoid olan fludrokortizondan böbrek işlevleri normal olduğu sürece fayda görür, ancak kronik böbrek hastalığı olması durumunda sodyum retansiyonu riski nedeniyle kullanılmamalıdır (1).

KAYNAKLAR

1. Weiner ID, Linas SL, Wingo CS. Disorders of potassium metabolism. *Comprehensive Clinical Nephrology E-Book* 2019;6th Edition:111.
2. Pham PCT, Pham PTT. *Nephrology and Hypertension Board Review*. Wolters Kluwer Health 2016;32.
3. Longo N. Insulin stimulates the Na⁺, K⁺-ATPase and the Na⁺/K⁺/Cl⁻ cotransporter of human fibroblasts. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes* 1996; 1281(1):38-44.
4. Clausen T. Na⁺-K⁺ pump regulation and skeletal muscle contractility. *Physiological reviews* 2003.
5. Lindinger MI. Potassium regulation during exercise and recovery in humans: implications for skeletal and cardiac muscle. *Journal of molecular and cellular cardiology* 1995; 27(4):1011-1022.
6. Malnic G, Klose RM, Giebisch G. Micropuncture study of distal tubular potassium and sodium transport in rat nephron. *American Journal of Physiology-Legacy Content* 1966; 211(3):529-547.
7. Milton A, Weiner ID. Intracellular pH regulation in the rabbit cortical collecting duct A-type intercalated cell. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 1997; 273(3):F340-F347.
8. Hadchouel J, Ellison DH, Gamba G. Regulation of renal electrolyte transport by WNK and SPAK-OSR1 kinases. *Annual review of physiology* 2016; 78:367-389.
9. Allon M. Hyperkalemia in end-stage renal disease: mechanisms and management. *Journal of the American Society of Nephrology* 1995; 6(4):1134-1142.
10. Palmer BF. A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hypokalemia. *American journal of kidney diseases* 2010;56(6):1184-1190.
11. De Strihou CVY. Potassium homeostasis in renal failure. *Kidney international* 1977; 11(6):491-504.
12. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *New England Journal of Medicine* 2004;351(6):585-592.
13. Clase CM, Carrero J-J, Ellison DH, Grams ME, Hemmelgarn BR, Jardine MJ, et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney international* 2020;97(1):42-61.
14. Kovesdy CP, Matsushita K, Sang Y, Brunskill NJ, Carrero JJ, Chodick G, et al. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. *European heart journal* 2018;39(17):1535-1542.
15. Wahr JA, Parks R, Boisvert D, Comunale M, Fabian J, Ramsay J, et al. Preoperative serum potassium levels and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Jama* 1999;281(23):2203-2210.
16. Nakhoul GN, Huang H, Arrigain S, Jolly SE, Schold JD, Nally Jr JV, et al. Serum potassium, end-stage renal dis-

- ease and mortality in chronic kidney disease. *American journal of nephrology* 2015;41(6):456-463.
17. Paltiel O, Salakhov E, Ronen I, Berg D, Israeli A. Management of severe hypokalemia in hospitalized patients: a study of quality of care based on computerized databases. *Archives of internal medicine* 2001;161(8):1089-1095.
18. Singer AJ, Thode Jr HC, Peacock WF. A retrospective study of emergency department potassium disturbances: severity, treatment, and outcomes. *Clinical and experimental emergency medicine* 2017;4(2):73.
19. Marti G, Schwarz C, Leichtle AB, Fiedler G-M, Arampatzis S, Exadaktylos AK, et al. Etiology and symptoms of severe hypokalemia in emergency department patients. *European journal of emergency medicine* 2014;21(1):46-51.
20. Barri YM, Wingo CS. The effects of potassium depletion and supplementation on blood pressure: a clinical review. *The American journal of the medical sciences* 1997;314(1):37-40.
21. Knochel JP. Diuretic-induced hypokalemia. *The American journal of medicine* 1984;77(5):18-27.
22. Ray PE, Suga S-I, Liu X-H, Huang X, Johnson RJ. Chronic potassium depletion induces renal injury, salt sensitivity, and hypertension in young rats. *Kidney international* 2001;59(5):1850-1858.
23. Maronde RF, Milgrom M, Vlachakis ND, Chan L. Response of Thiazide-Induced Hypokalemia to Amiloride. *Jama* 1983;249(2):237-241.
24. Papademetriou V. Diuretics, hypokalemia, and cardiac arrhythmia: a 20 year controversy. *The Journal of Clinical Hypertension* 2006;8(2):86-92.
25. Kikuchi H, Yoshimoto T, Tanaka H, Tsujimoto K, Yamamura C, Arai Y, et al. Periodic hypokalemia associated with cyclic Cushing's syndrome. *CEN case reports* 2014;3(1):80-85.
26. Lee S, Kang E, Yoo KD, Choi Y, Kim DK, Joo KW, et al. Lower serum potassium associated with increased mortality in dialysis patients: a nationwide prospective observational cohort study in Korea. *PLoS One* 2017;12(3):e0171842.
27. Torlén K, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Vashistha T, Mehrotra R. Serum potassium and cause-specific mortality in a large peritoneal dialysis cohort. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2012;7(8):1272-1284.
28. Jung JY, Chang JH, Lee HH, Chung W, Kim S. De novo hypokalemia in incident peritoneal dialysis patients: a 1-year observational study. *Electrolytes & Blood Pressure* 2009;7(2):73-78.
29. Ferrey A, You AS, Kovesdy CP, Nakata T, Veliz M, Nguyen DV, et al. Dialysate potassium and mortality in a prospective hemodialysis cohort. *American journal of nephrology* 2018;47(6):415-423.
30. Ohnishi T, Kimachi M, Fukuma S, Akizawa T, Fukuhara S. Postdialysis hypokalemia and all-cause mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2019;14(6):873-881.
31. Whang R. Magnesium deficiency: pathogenesis, prevalence, and clinical implications. *The American journal of medicine* 1987;82(3):24-29.
32. Huang C-L, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *Journal of the American Society of Nephrology* 2007;18(10):2649-2652.
33. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;48(11):2293-2300.
34. Mulatero P, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Morello F, Chiandussi L, et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002;40(6):897-902.
35. Asmar A, Mohandas R, Wingo CS. A physiologic-based approach to the treatment of a patient with hypokalemia. *American journal of kidney diseases* 2012;60(3):492-497.
36. Whang R, Whang DD, Ryan MP. Refractory potassium repletion: a consequence of magnesium deficiency. *Archives of internal medicine* 1992;152(1):40-45.
37. Griffing GT, Sindler BH, Aurechia SA, Melby JC. Reversal of diuretic-induced secondary hyperaldosteronism and hypokalemia by enalapril (MK-421): a new angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Metabolism* 1983;32(7):711-716.
38. Kunin AS, Surawicz B, Sims EA. Decrease in serum potassium concentrations and appearance of cardiac arrhythmias during infusion of potassium with glucose in potassium-depleted patients. *New England Journal of Medicine* 1962;266(5):228-233.
39. Bell H, Hayes WL, Vosburgh J. Hyperkalemic paralysis due to adrenal insufficiency. *Archives of internal medicine* 1965;115(4):418-420.
40. Jain N, Kotla S, Little BB, Weideman RA, Brilakis ES, Reilly RF, et al. Predictors of hyperkalemia and death in patients with cardiac and renal disease. *The American journal of cardiology* 2012;109(10):1510-1513.
41. Tyson CC, Nwankwo C, Lin P-H, Svetkey LP. The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) eating pattern in special populations. *Current hypertension reports* 2012;14(5):388-396.
42. Therrien M, Byham-Gray L, Denmark R, Beto J. Comparison of dietary intake among women on maintenance dialysis to a Women's Health Initiative cohort: results from the NKF-CRN Second National Research Question Collaborative Study. *Journal of Renal Nutrition* 2014;24(2):72-80.
43. Noori N, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Murali SB, Bross R, Nissenson AR, et al. Dietary potassium intake and mortality in long-term hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases* 2010;56(2):338-347.
44. St-Jules DE, Woolf K, Pompeii ML, Sevvick MA. Exploring problems in following the hemodialysis diet and their relation to energy and nutrient intakes: the BalanceWise study. *Journal of Renal Nutrition* 2016;26(2):118-124.

45. Batlle DC, Arruda JA, Kurtzman NA. Hyperkalemic distal renal tubular acidosis associated with obstructive uropathy. *New England Journal of Medicine* 1981;304(7):373-380.
46. Elliott MJ, Ronksley PE, Clase CM, Ahmed SB, Hemmelgarn BR. Management of patients with acute hyperkalemia. *Cmaj* 2010;182(15):1631-1635.
47. Yadav K, Truong HT. Cardiac arrest in the catheterization laboratory. *Current Cardiology Reviews* 2018;14(2):115-120.
48. Fraley DS, Adler S. Correction of hyperkalemia by bicarbonate despite constant blood pH. *Kidney international* 1977;12(5):354-360.
49. Sebastian A, Schambelan M, Sutton JM. Amelioration of hyperchloremic acidosis with furosemide therapy in patients with chronic renal insufficiency and type 4 renal tubular acidosis. *American journal of nephrology* 1984;4(5):287-300.
50. Gerstman BB, Kirkman R, Platt R. Intestinal necrosis associated with postoperative orally administered sodium polystyrene sulfonate in sorbitol. *American journal of kidney diseases* 1992;20(2):159-161.
51. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *New England Journal of Medicine* 2015;372(3):211-221.
52. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, El-Shahawy MA, Roger SD, Block G, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *New England Journal of Medicine* 2015;372(3):222-231.
53. Korgaonkar S, Tilea A, Gillespie BW, Kiser M, Eisele G, Finkelstein F, et al. Serum potassium and outcomes in CKD: insights from the RRI-CKD cohort study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* 2010;5(5):762-769.
54. Paton RR, Kane RE. Long-term diuretic therapy with metolazone of renal failure and the nephrotic syndrome. *Journal of clinical pharmacology* 1977;17(4):243.

15 BÖLÜM

Kalsiyum Metabolizması ve Bozuklukları

Engin ONAN
Özkan GÜNGÖR

GİRİŞ

Kalsiyum sinir sistemi sinyalizasyonu, hormon salınımı, kas kasılması, pıhtılaşma, enzim sistemlerinin aktivasyonu gibi birçok hücre içi ve hücre dışı önemli faaliyette rol alan bir elektrolittir. Plazma içinde kalsiyum farklı şekillerde dolaşır. Plazma kalsiyumunun yaklaşık % 40'ı albümine bağlanır; % 15 sitrat, sülfat veya fosfat ile kompleks halde, %45'i ise fizyolojik olarak iyonize (veya serbest) kalsiyum olarak bulunur. Vücuttaki toplam kalsiyumun % 98'i kemikte depolanmış olarak bulunur ve küçük bir havuz hariç hücre dışı kalsiyum ile alışveriş içinde bulunmaz. Kalan kalsiyumun çok büyük bir kısmı hücre dışında yer alırken, kemik dışı kalsiyumun sadece 1/100000'i hücre içinde enzim sistemlerinin çalışmasını, kasların kasılmasını, hücre içi sinyal iletilerini ve bölünmesini düzenlemek için kullanılmaktadır. Kalsiyum, sodyum ve klor gibi iyonlardan farklı olarak büyük oranda (%90) feçesle atılır. Normal olarak, alınan kalsiyumun sadece %10 kadarı intestinal kanaldan absorbe edilir ve geri kalanı feçesle atılır. Belli koşullar altında, feçesle kalsiyum atılması kalsiyum alımını aşabilir, çünkü kalsiyum intestinal lümenine de salgılanabilir. Bu nedenle gastrointestinal kanal ve intestinal kalsiyum absorpsiyonu ile sekresyonunu etkile-

yen düzenleyici mekanizmalar, kalsiyum homeostazında çok önemli bir rol oynar. Kalsiyum dengesine öncelikle bağırsak emilimini, kemik oluşumunu ve rezorpsiyonunu ve üriner atılımı etkileyen paratiroid hormonu (PTH) ve kalsitriol (1,25-dihidroksivitamin D) aracılık eder (1,2). Kalsiyum ve fosfat homeostazının anlaşılması, bu iyonların bağırsak, kemik ve böbrek süreçlerini iyi anlamayı gerektirir.

KALSIYUM REGÜLASYONU

Gastrointestinal kalsiyum regülasyonu: Diyetle alınan kalsiyum iki mekanizma tarafından emilir:

- Duodenumun apikal membranı ve proksimal jejunumda geçici reseptör potansiyel vanilloid 6 (TRPV6) kanalı yoluyla aktif, transselüler bir yol (3).
- Bağırsak boyunca meydana gelen parasellüler kalsiyum taşınması (4).

Bağırsak kalsiyum emilimi için aktif D vitamini (yani kalsitriol) gereklidir ve kalsiyum, bağırsak lümenindeki belirli anyonlarla birleşerek emilmeyen, çözünmeyen tuzlar (kalsiyum fosfat ve kalsiyum oksalat gibi) oluşturur. Örnek olarak, normal bir yetişkin günde 1000 mg kalsiyum ala-

KAYNAKLAR

1. Kumar R. Vitamin D and calcium transport. *Kidney Int* 1991; 40:1177.
2. Brown EM. PTH secretion in vivo and in vitro. Regulation by calcium and other secretagogues. *Miner Electrolyte Metab* 1982; 8:130.
3. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev* 2005; 85:373.
4. Bronner F, Pansu D, Stein WD. An analysis of intestinal calcium transport across the rat intestine. *Am J Physiol* 1986; 250:G561.
5. Gkika D, Hsu YJ, van der Kemp AW, et al. Critical role of the epithelial Ca^{2+} channel TRPV5 in active Ca^{2+} reabsorption as revealed by TRPV5/calbindin-D28K knockout mice. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3020.
6. Mensenkamp AR, Hoenderop JG, Bindels RJ. TRPV5, the gateway to Ca^{2+} homeostasis. *Handb Exp Pharmacol* 2007;207.
7. Brown EM, Hebert SC. A cloned extracellular Ca^{2+} -sensing receptor: molecular mediator of the actions of extracellular Ca^{2+} on parathyroid and kidney cells? *Kidney Int* 1996; 49:1042.
8. Cole DE, Peltekova VD, Rubin LA. A986S polymorphism of the calcium-sensing receptor and circulating calcium concentrations. *Lancet* 1999;353:112.
9. Zehnder D, Bland R, Walker EA. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in the human kidney. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2465.
10. Boros S, Bindels RJ, Hoenderop JG. Active Ca^{2+} reabsorption in the connecting tubule. *Pflugers Arch* 2009;458:99.
11. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ* 2015;2;350:h2723.
12. Roizen J, Levine MA. A meta-analysis comparing the biochemistry of primary hyperparathyroidism in youths to the biochemistry of primary hyperparathyroidism in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(12):4555-64.
13. Rosner MH, Dalkin AC. Electrolyte disorders associated with cancer. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21(1):7-17.
14. Maier JD, Levine SN. Hypercalcemia in the Intensive Care Unit: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Modern therapy. *J Intensive Care Med* 2015;30(5):235-52.
15. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005;352(4):373-9. Review.
16. Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 1992;326(18):1196-203. Review.
17. LeGrand SB, Leskuski D, Zama I. Narrative review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice. *Ann Intern Med* 2008;149(4):259-63.
18. Wieliczko M, Dylewska M. Hypocalcemia. *Wiad Lek* 2013;66(4):303-6.
19. Fong J, Khan A. Hypocalcemia: updates in diagnosis and management for primary care. *Can Fam Physician* 2012 Feb;58(2):158-62.
20. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ* 2008 Jun 7;336(7656):1298-302.

16.

BÖLÜM

Fosfor Metabolizması ve Bozuklukları

Aysel GÜRKAN TOÇOĞLU

Savaş SİPAHI

GENEL BİLGİLER

Fosfor doğada fosfat şeklinde bulunan, canlılarda hücre yapısı ve metabolizmasında kritik rolleri olan bir elementtir. Organizmada organik (fosfat esterleri, fosfolipidler) ve inorganik şeklinde bulunur. İntrasellüler sıvının majör anyonudur ve hücre içerisinde enzimatik aktiviteleri düzenler, temel bileşeni olarak nükleik asitlerin ve fosfolipid membranının yapısında yer alır. Hücre dışında hidroksiapatit kristalleri şeklinde iskelet gelişimi ve mineral metabolizmasında görev alır. Plazma ve idrar pH'sının düzenlenmesinde tampon görevi yapar.

Vücudumuzdaki total fosforun (500-1000gr) yaklaşık %85'i iskelette, %14'ü yumuşak dokularda ve geri kalanı diğer dokularda ve ekstrasellüler sıvıda dağılmış halde bulunur. Ekstrasellüler sıvıdaki fosfor miktarı yaklaşık olarak 500-600 mg kadardır. Kandaki fosforun %65'i organik, %35'i inorganik ($H_2PO_4^-$ ve HPO_4^{2-}) halde bulunur ve laboratuvar testleri genellikle inorganik fosfor miktarını ölçer (1). Normal serum fosfor değeri 2.8-4.5 mg/dL (0.8-1.5 mmol/L) arasında sirkadiyen ritim gösterir; sabah 11:00 civarında en düşük düzeye sahipken öğleden sonra yapılan ölçümlerde yaklaşık 0.6 mg/dL daha yüksek değer-

ler tespit edilir. Genç yetişkin bir erkeğin günlük yaklaşık 20mg/kg (0.5mmol/kg) fosfor gereksinimi mevcuttur ve çocuklarda büyüme döneminde gereksinim artar. Kanda ölçülen inorganik fosfor düzeyi bebeklerde 7.4 mg/dL, 1-2 yaşındaki çocuklarda 5.8 mg/dL'ye kadar yükselebilir (1).

Fosfor süt, süt ürünleri, et, yumurta, tahılda bulunur ve gıda takviyesi olarak yaygın şekilde kullanılır. Diyet ile ortalama fosfor alımı ekseriyetle inorganik fosfor içerecek şekilde 800-1500 mg/gün (20-40 mmol/gün), atılımı da 1200 mg/gündür (800 mg idrar, 400 mg bağırsak) (Şekil 1). Alınan fosforun yaklaşık %60'ı büyük oranda duodenum ve jejunum olmak üzere bağırsaktan hem transepitelyal hem de paraselüler yolla emilir (Şekil 2). Paraselüler yolla pasif emilim gerçekleşir. Diyet ile alım arttıkça paraselüler yolla emilen fosfor miktarı da artar. Transepitelyal emilim bağırsak mukozasında fırçamsı kenar membranında bulunan Na bağımlı aktif taşıyıcılar ile meydana gelir. Üç farklı tip sodyum-fosfat (Na^+-Pi) taşıyıcısı tanımlanmıştır (2,3). Tip 1 Na^+-Pi taşıyıcısı renal tübülde bulunur ve sadece anyon kanalı fonksiyonuna sahiptir. Tip 2 Na^+-Pi taşıyıcısının fosfor metabolizmasında kilit rol oynayan üç üyesi mevcuttur: İki tanesi (NPT2a ve NPT2c) proksimal tübüle spesifiktir ve fırçamsı kenar epitelyal

Primer hiperparatiroidizm ve onkojenik osteomalazisi olan hastalarda cerrahi tedavi uygulanabilir (83).

KAYNAKLAR

- Smogorzewski MJ, Rude, RK, Yu ASL. Disorders of Calcium, Magnesium, and Phosphate Balance. In: Brenner and Rector's The Kidney. Elsevier 2012;689-725.
- Shaikh A, Berndt T, Kumar R. Regulation of phosphate homeostasis by the phosphatonins and other novel mediators. *Pediatr Nephrol* 2008;23(8):1203-1210.
- Lederer E. Renal phosphate transporters. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014;23(5):502-506.
- Kestenbaum B, Drüeke TB. Disorders of Calcium, Phosphate, and Magnesium Metabolism. In: Comprehensive Clinical Nephrology. Elsevier 2010;130-148.
- Lederer E. Regulation of serum phosphate. *J Physiol* 2014;592(18):3985-3995.
- Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015. doi:10.2215/CJN.09750913
- Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J. Molecular mechanisms in proximal tubular and small intestinal phosphate reabsorption (Plenary Lecture). *Mol Membr Biol* 2001;18(1):3-11.
- Friedlander G. Autocrine/paracrine control of renal phosphate transport. *Kidney Int Suppl* 1998;S18-23.
- Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J. Proximal Tubular Phosphate Reabsorption: Molecular Mechanisms. *Physiol Rev* 2000;80(4):1373-1409.
- Arinsoy T, Güngör Ö, Koçyiğit İ. Fosfor Metabolizması. In: Böbrek Fizyopatolojisi. 2017;169-180.
- Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol* 2007.
- Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997.
- Burritt MF, Slockbower JM, Forsman RW, Offord KP, Bergstralh EJ, Smithson WA. Pediatric Reference Intervals for 19 Biologic Variables in Healthy Children. *Mayo Clin Proc* 1990;65(3):329-336.
- Markowitz M, Rotkin L, Rosen JF. Circadian rhythms of blood minerals in humans. *Science* (80-) 1981.
- Thatté L, Oster JR, Singer I, Bourgoignie JJ, Fishman LM, Roos BA. Review of the Literature: Severe Hyperphosphatemia. *Am J Med Sci* 1995;310(4):167-174.
- Fine A, Patterson J. Severe hyperphosphatemia following phosphate administration for bowel preparation in patients with renal failure: Two cases and a review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1997;29(1):103-105.
- Beloosesky Y, Grinblat J, Weiss A, Grosman B, Gafer U, Chagnac A. Electrolyte Disorders Following Oral Sodium Phosphate Administration for Bowel Cleansing in Elderly Patients. *Arch Intern Med* 2003;163(7):803.
- Caswell M, Thompson WO, Kanapka JA, Galt DJB. The time course and effect on serum electrolytes of oral sodium phosphates solution in healthy male and female volunteers. *Can J Clin Pharmacol* 2007;260-274.
- Markowitz GS, Perazella MA. Acute phosphate nephropathy. *Kidney Int* 2009.
- McBryde KD, Wilcox J, Kher KK. Hyperphosphatemia due to fosphenytoin in a pediatric ESRD patient. *Pediatr Nephrol* 2005;20(8):1182-1185.
- Kaya T, Sipahi S. Hyperphosphatemia Management and Related Problems in Patients with End Stage Renal Disease: Review. *Türkiye Klin J Nephrol* 2014;9(2):49-58.
- Aloia J, Powell D, Mendizibal E, Roginsky M. Parathyroid Function in Acromegaly. *Horm Res* 1975;6(3):145-149.
- Quigley R, Baum M. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor I on rabbit proximal convoluted tubule transport. *J Clin Invest* 1991;88(2):368-374.
- Mitnick PD. Calcium and Phosphate Metabolism in Tumoral Calcinosis. *Ann Intern Med* 1980;92(4):482.
- Topaz O, Shurman DL, Bergman R, Indelman M, Ratajczak P, Mizrahi M et al. Mutations in GALNT3, encoding a protein involved in O-linked glycosylation, cause familial tumoral calcinosis. *Nat Genet* 2004;36(6):579-581.
- Araya K, Fukumoto S, Backenroth R, Takeuchi Y, Nakayama K, Ito N et al. A Novel Mutation in Fibroblast Growth Factor 23 Gene as a Cause of Tumoral Calcinosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(10):5523-5527.
- Ichikawa S, Imel EA, Kreiter ML, Yu X, Mackenzie DS, Sorenson AH et al. A homozygous missense mutation in human KLOTHO causes severe tumoral calcinosis. *J Clin Invest* 2007.
- Slavin RE, Wen J, Kumar D, Evans EB. Familial Tumoral Calcinosis. *Am J Surg Pathol* 1993;17(8):788-802.
- Walton RJ, Russell RGG, Smith R. Changes in the Renal and Extrarenal Handling of Phosphate Induced by Disodium Etidronate (EHDP) in Man. *Clin Sci* 1975;49(1):45-56.
- O'Connor LR, Klein KL, Bethune JE. Hyperphosphatemia in Lactic Acidosis. *N Engl J Med* 1977.
- Sternbach GL, Varon J. Severe hyperphosphatemia associated with hemorrhagic shock. *Am J Emerg Med* 1992;10(4):331-332.
- Kebler R, McDonald FD, Cadnapaphornchai P. Dynamic changes in serum phosphorus levels in diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 1985;79(5):571-576.
- Larner AJ. Pseudohyperphosphatemia. *Clin Biochem* 1995;28(4):391-393.
- Lane JW, Rehak NN, Hortin GL, Zaoutis T, Krause PR, Walsh TJ. Pseudohyperphosphatemia associated with high-dose liposomal amphotericin B therapy. *Clin Chim Acta* 2008;387(1-2):145-149.
- Tonelli M, Panu N, Manns B. Oral Phosphate Binders in Patients with Kidney Failure. *N Engl J Med* 2010;362(14):1312-1324.
- Giachelli CM. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int* 2009.
- Palmer SC. Serum Levels of Phosphorus, Parathyroid Hormone, and Calcium and Risks of Death and Cardiovascular Disease in Individuals With Chronic Kidney Disease. *JAMA* 2011;305(11):1119.
- Walton RJ, Bijvoet OLM. Nomogram for Derivation of Renal Threshold Phosphate Concentration. *Lancet* 1975;306(7929):309-310.

39. Payne RB. Renal Tubular Reabsorption of Phosphate (TmP/GFH): Indications and Interpretation. *Ann Clin Biochem An Int J Biochem Lab Med* 1998;35(2):201-206.
40. Barth JH, Jones RG, Payne RB. Calculation of renal tubular reabsorption of phosphate: the algorithm performs better than the nomogram. *Ann Clin Biochem* 2000;37(1):79-81.
41. Malberti F. Hyperphosphataemia: Treatment Options. *Drugs* 2013;73(7):673-688.
42. Slatopolsky E, Robson AM, Elkan I, Bricker NS. Control of phosphate excretion in uremic man. *J Clin Invest* 1968.
43. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007.
44. Tonelli M. Serum phosphorus in people with chronic kidney disease: You are what you eat. *Kidney Int* 2013.
45. Uhlig K, Berns JS, Kestenbaum B, Kumar R, Leonard MB, Martin KJ et al. KDOQI US Commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis* 2010;55(5):773-799.
46. Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: An update on its etiology and treatment. *Am J Med* 2005;118(10):1094-1101.
47. Knochel JP. The Pathophysiology and Clinical Characteristics of Severe Hypophosphatemia. *Arch Intern Med* 1977;137(2):203.
48. Amanzadeh J, Reilly RF. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2(3):136-148.
49. Brunelli SM, Goldfarb S. Hypophosphatemia: Clinical Consequences and Management. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(7):1999-2003.
50. Block GA. Mineral Metabolism, Mortality, and Morbidity in Maintenance Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(8):2208-2218.
51. GAnnage M-H, Abikaram G, Nasr F, Awada H. Osteomalacia Secondary to Celiac Disease, Primary Hyperparathyroidism, and Graves' Disease. *Am J Med Sci* 1998;315(2):136-139.
52. Chines A, Pacifici R. Antacid and sucralate-induced hypophosphatemic osteomalacia: A case report and review of the literature. *Calcif Tissue Int* 1990.
53. Maccubbin D, Tipping D, Kuznetsova O, Hanlon WA, Bostom AG. Hypophosphatemic Effect of Niacin in Patients without Renal Failure: A Randomized Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(4):582-589.
54. Bastepe M, Jüppner H. Inherited hypophosphatemic disorders in children and the evolving mechanisms of phosphate regulation. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9(2):171-180.
55. Francis F, Hennig S, Korn B. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat Genet* 1995;11(2):130-136.
56. White KE, Carn G, Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Strom TM, Econs MJ. Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF-23. *Kidney Int* 2001;60(6):2079-2086.
57. Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, S Takeda et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001.
58. Schiavi SC, Moe OW. Phosphatonins: a new class of phosphate-regulating proteins. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11(4):423-430.
59. Jan De Beur SM. Tumor-induced osteomalacia. *J Am Med Assoc* 2005.
60. Riminucci M, Collins MT, Fedarko NS. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J Clin Invest* 2003;112(5):683-692.
61. Hasani-Ranjbar S, Amoli MM, Ebrahim-Habibi A, Gozashti MH, Khalili N, Sayyahpour FA et al. SLC34A3 intronic deletion in a new kindred with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012.
62. Lapointe J-Y, Tessier J, Paquette Y, Wallendorf B, Coady MJ, Pichette V et al. NPT2a gene variation in calcium nephrolithiasis with renal phosphate leak. *Kidney Int* 2006;69(12):2261-2267.
63. Roth KS, Foreman JW, Segal S. The Fanconi syndrome and mechanisms of tubular transport dysfunction. *Kidney Int* 1981;20(6):705-716.
64. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(5):1281-1287.
65. Turner ST, Kiebzak GM, Dousa TP. Mechanism of glucocorticoid effect on renal transport of phosphate. *Am J Physiol Physiol* 1982;243(5):C227-C236.
66. Imatinib and Altered Bone and Mineral Metabolism. *N Engl J Med* 2006;355(6):627-629.
67. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):125-134.
68. Schouten BJ, Hunt PJ, Livesey JH, Frampton CM, Soule SG. FGF23 Elevation and Hypophosphatemia after Intravenous Iron Polymaltose: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(7):2332-2337.
69. Citrin DL, Wallemark C, Nadler R, Geiger C, Tuttle K, Kaplan EH et al. Estramustine affects bone mineral metabolism in metastatic prostate cancer. *Cancer* 1986;58(10):2208-2213.
70. Boateng AA, Sriram K, Meguid MM, Crook M. Re-feeding syndrome: Treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. *Nutrition* 2010;26(2):156-167.
71. Seldin DW, Taral R. The metabolism of glucose and electrolytes in diabetic acidosis. *J Clin Invest* 1950.
72. Fisher JN, Kitabchi AE. A Randomized Study of Phosphate Therapy in the Treatment of Diabetic Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57(1):177-180.
73. Brautbar N, Leibovici H, Massry SG. On the mechanism of hypophosphatemia during acute hyperventilation: evidence for increased muscle glycolysis. *Miner Electrolyte Metab* 1983;9(1):45-50.

74. Knochel JP. Hypophosphatemia and rhabdomyolysis. *Am J Med* 1992;92(5):455-457.
75. Travis SE, Sugerman HJ, Ruberg RL, Dudrick SJ, Delivoria-Papadopoulos M, Miller LD et al. Alterations of Red-Cell Glycolytic Intermediates and Oxygen Transport as a Consequence of Hypophosphatemia in Patients Receiving Intravenous Hyperalimentation. *N Engl J Med* 1971;285(14):763-768.
76. Weisinger JR, Bellorín-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet* 1998;352(9125):391-396.
77. Zazzo JF, Troché G, Ruel P, Maintenant J. High incidence of hypophosphatemia in surgical intensive care patients: Efficacy of phosphorus therapy on myocardial function. *Intensive Care Med* 1995;21(10):826-831.
78. Aubier M, Murciano D, Lecocguic Y, Viies N, Jacquens Y, Squara P et al. Effect of Hypophosphatemia on Diaphragmatic Contractility in Patients with Acute Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 1985;313(7):420-424.
79. Ravid M. Proximal Myopathy Caused by Iatrogenic Phosphate Depletion. *JAMA J Am Med Assoc* 1976;236(12):1380.
80. Melvin JD, Watts RG. Severe hypophosphatemia: A rare cause of intravascular hemolysis. *Am J Hematol* 2002;69(3):223-224.
81. Craddock PR, Yawata Y, VanSanten L, Gilberstadt S, Silvis S, Jacob HS. Acquired Phagocyte Dysfunction. *N Engl J Med* 1974;290(25):1403-1407.
82. Goldfarb S, Westby GR, Goldberg M, Agus ZS. Renal tubular effects of chronic phosphate depletion. *J Clin Invest* 1977;59(5):770-779.
83. Assadi F. Hypophosphatemia an evidence-based problem-solving approach to clinical cases. *Iran J Kidney Dis* 2010;4(3):195-201.
84. Yu AASL, Stubbs JR. Hypophosphatemia : Evaluation and treatment 2020;4. <https://www.uptodate.com/contents/hypophosphatemia-evaluation-and-treatment>.
85. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS, Kudsk KA. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *Am J Heal Pharm* 2005;62(16):1663-1682.
86. Taylor BE, Huey WY, Buchman TG, Boyle WA, Coopersmith CM. Treatment of hypophosphatemia using a protocol based on patient weight and serum phosphorus level in a surgical intensive care unit. *J Am Coll Surg* 2004;198(2):198-204.
87. Subramanian R, Khardori R. Severe hypophosphatemia: Pathophysiologic implications, clinical presentations, and treatment. *Medicine (Baltimore)* 2000.
88. Vannatta JB, Andress DL, Whang R, Papper S. High-Dose Intravenous Phosphorus Therapy for Severe Complicated Hypophosphatemia. *South Med J* 1983;76(11):1424-1426.
89. Brown KA, Dickerson RN, Morgan LM, Alexander KH, Minard G, Brown RO. A New Graduated Dosing Regimen for Phosphorus Replacement in Patients Receiving Nutrition Support. *J Parenter Enter Nutr* 2006;30(3):209-214.
90. Prié D, Blanchet FB, Essig M, Jourdain JP, Friedlander G. Dipyridamole decreases renal phosphate leak and augments serum phosphorus in patients with low renal phosphate threshold. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(7):1264-1269.
91. Seikaly MG, Quigley R, Baum M. Effect of dipyridamole on serum and urinary phosphate in X-linked hypophosphatemia. *Pediatr Nephrol* 2000;15(1):0057-0059.

17. BÖLÜM

Magnezyum Metabolizması ve Bozuklukları

Eyüp KÜLAH

Magnezyum yeryüzünde en sık bulunan 8. element olup sıklıkla mineral bileşikleri biçiminde bulunur. Magnezyum vücutta sodyum, potasyum ve kalsiyumdan sonra en fazla bulunan dördüncü mineraldir. Total vücut magnezyumunun %60'ı kemiklerde bulunurken, geri kalan %40'ı hücre-içi ve hücre-dışı kompartmanda bulunur. Magnezyum protein, nükleik asit ve mitokondrinin yapısal fonksiyonlarında gerekli bir elementtir. Üç yüzden fazla enzimatik reaksiyonda ko-faktör olarak tanımlanmıştır. ATP metabolizmasında çok önemli bir yere sahiptir. Protein, DNA ve RNA sentezi magnezyuma ihtiyaç duyar. Bununla birlikte magnezyum kas kasılmasında, kan basıncı üzerinde, damar tonusu oluşumunda, insülin metabolizmasında, kardiyak uyarılmada, sinir iletiminde ve sinir-kas kavşağında gerekli bir mineraldir. Magnezyum kalsiyum ve potasyumun hücre membranından geçişinde anahtar role sahiptir. Bu durum sinir iletiminde, kas kontraksiyonunda, vazomotor tonusunda ve kalp ritmi oluşumunda önemli bir süreçtir.

Total vücudun magnezyumu yağsız vücudun kg'si başına 20 mmol dür. Bir başka deyişle 70 kg lık bir erişkin için 1000-1120 mol veya 24 gramdır (1). Hücre-dışı magnezyum düzeyi tüm vücut magnezyum düzeyinin %1-3 ünü oluşturur.

Primer olarak serum ve akyuvarlarda bulunur. Normal serum magnezyumu 0.76-1.15 mmol/L dir. Üç ayrı fraksiyon halinde bulunur: %55-70 iyonize, %20-30 proteinlere bağlı ve %5-15 anyonlarla kompleks oluşturmuş olarak (fosfat, bikarbonat, nitrat ve sülfat).

MAGNEZYUM HOMEOSTAZİSİ

Vücutta yüksek oranda bulunan diğer iyonların aksine magnezyum homeostazisini düzenleyen ana hormonlar yoktur. Magnezyum homeostazisi barsak, kemik ve böbrek tarafından sağlanır. Magnezyum esas olarak ince bağırsakta emilir, ancak az da olsa kalın bağırsaktan emilimi vardır. Jejunum ve ileumun distal kısımları emilimin en yüksek olduğu yerlerdir. Magnezyumun yaklaşık üçte biri, esas olarak ince bağırsakta hem doyurulabilir bir taşıma sistemi hem de pasif difüzyon yoluyla emilir. Bağırsak emilimi, magnezyum alımı ile doğru orantılı olmayıp, esas olarak vücut magnezyum durumuna bağlıdır. Magnezyum seviyesi ne kadar düşükse, mineral o kadar fazla emilir, bu nedenle alım düşük olduğunda nispi magnezyum emilimi yüksektir veya tersi de geçerlidir.

Magnezyum böbrekler tarafında atıldığından, serum magnezyum konsantrasyonu idrar

yogram (PR uzaması, QRS genişlemesi ve T amplitudünde artış) değişiklikleri.

- Plazma magnezyum konsantrasyonu 12 mg/dL'nin üstünde (10 mEq/L veya 5 mmol/L): Sarkik kuadripleji, apne ve solunum yetmezliği, tam kalp bloğu ve kalp durmasına yol açan kas felci. Çoğu durumda, solunum yetmezliği kardiyak çökmeden önce gelir.

Tedavi

Tedavi yaklaşımı böbrek fonksiyonuna, magnezyum konsantrasyonuna ve klinik semptomlara göre uygulanır: Hastanın hafif derecede magnezyum yüksekliği var ise öncelikle etiyo-lojiye yönelik önlemler (magnezyum kullanımının kesilmesi vb) alınır. Böbrek fonksiyonlarında bozukluk ve/veya ciddi klinik bulguları olan hastalarda diyaliz yapılabilir. Hemodiyalize hazırlık genellikle bir saat veya daha uzun sürdüğü için, semptomatik hipermagnezemi olan hastalara hipermagnezeminin nöromusküler ve kardiyak etkilerini tersine çevirmek için magnezyum antagonisti olarak intravenöz kalsiyum verilmelidir (19). Normal doz 5 ila 10 dakika boyunca 100 ila 200 mg elemental kalsiyumdur. Hasta anürik değilse, diyalize hazırlanırken özellikle şiddetli veya semptomatik vakalarda intravenöz sıvılar ve loop diüretikleri ile tıbbi tedavi başlanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Jahnhen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium Basics. Clin Kidney J 2012 Feb;5(Suppl 1):i3-i14.
2. Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium: An update on physiological, clinical and analytical aspects. Clinica Chica Acta 2000;294:1-26.
3. Rude RK, Oldham SB, Singer FR. Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 1976; 5:209-224.
4. Agus ZS. Hypomagnesemia. J Am Soc Nephrol 1999;10:1616-1622.
5. Tong GM, Rude RK. Magnesium deficiency in critical illness. J Intensive Care Med 2005;20:3-17
6. Palmer, BF, Clegg DJ. Electrolyte and Acid-Base Disturbances in Patients with Diabetes Mellitus. N. Engl. J. Med 2015;373:548-559.
7. Guerrero-Romero F, Simental-Mendia LE, Hernandez-Ronquillo G, Rodriguez-Moran M. Oral magnesium supplementation improves glycaemic status in subjects with prediabetes and hypomagnesaemia: A double-blind placebo-controlled randomized trial. Diabetes Metab 2015; 41:202-207.
8. Kisters K, Gremmler B, Hausberg M. Pulse pressure, plasma magnesium status, and antihypertensive therapy. Am J Hypertens 2005;18:1136-1137.
9. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy Nutrients. 2015;7:8199-8226.
10. Liu F, Zhang X, Qi H, Wang J, Wang M, Zhang Y et al. Correlation of serum magnesium with cardiovascular risk factors in maintenance hemodialysis patients—A cross-sectional study. Magnes Res 2013;26:100-108.
11. Vareesangthip K, Davenport A. Reducing the risk of intradialytic hypotension by altering the composition of the dialysate. Hemodial Int 2020 May 7. doi: 10.1111/hdi.1284.
12. Alan SL, BChir G. Hypomagnesemia: Clinical manifestations of magnesium depletion. Up To Date 2019 Jun 18.
13. Saul RF, Selhorst JB. Downbeat nystagmus with magnesium depletion. Arch Neurol 1981;38:650-652.
14. Whang R, Ryder KW. Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia. Requested vs routine. JAMA 1990;263:3063-3064.
15. Kisters K. What is the correct magnesium supplement? Magnes Res 2013;26:41-42.
16. Nishikawa M, Shimada N, Kanzaki M, Ikegami T, Fukuoka T, Fukushima M et al. The characteristics of patients with hypermagnesemia who underwent emergency hemodialysis. Acute Med Surg 2018;5:222-229.
17. Horino T, Ichii O, Terada Y. A Rare Presentation of Hypermagnesemia Associated with Acute Kidney Injury due to Hypercalcemia. Intern Med 2019;58:1123-1126.
18. Alan S, BChir G. Hypermagnesemia: causes, symptom and treatment Up To Date May 2019.
19. Mordex JP, Wacker WE. Excess magnesium. Pharmacol Rev 1977;29:273-300.

18.

BÖLÜM

Asit-Baz Dengesi

Zeki AYDIN

Asit-baz dengesi, hidrojen iyonu (H^+) konsantrasyonu dengesidir. Hidrojen atomu (H) merkezde bir proton ve çevresindeki bir elektrondan oluşur. H^+ ise, elektronunu kaybettiği için, sadece protondan ibarettir. H^+ 'nin yüksek bağlanma yeteneği vardır, o nedenle vücut sıvılarında pratik olarak serbest halde bulunmaz; su (H_2O)'ya bağlanır ve hidronium (H_3O^+) iyonu şeklinde dolaşır. Fakat, daha kolay anlaşılması için, asit-baz dengesinde hidrojen iyonu serbest olarak kabul edilir (1).

Normalde ekstrasellüler sıvıdaki H^+ konsantrasyonu yaklaşık 40 nanomol/L (veya nanoEq/L)'dir (1 nanomol = 10^{-6} mmol). Diğer bir deyişle H^+ konsantrasyonu Na^+ , K^+ ve Cl^- gibi diğer elektrolitlerin yaklaşık milyonda biri kadardır. Vücut sıvılarında çok az bulunmasına rağmen, hidrojen iyonlarının o kadar yüksek reaktiviteleri vardır ki, konsantrasyonlarındaki çok küçük değişiklikler bile enzimatik reaksiyonları ve fizyolojik olayları etkiler. Bu nedenle H^+ konsantrasyonu çok dar sınırlar içinde tutulur. H^+ 'nin bahsedilen bu etkileri, hücre içi H^+ konsantrasyonu tarafından düzenlenir, hücre içi H^+ konsantrasyonu tam olarak ölçülemediği ancak plazmadakine benzer seyrettiği için, H^+ konsantrasyonu tahmininde plazma H^+ konsantrasyonu kullanılır yani, pH; plazma H^+ konsantrasyonu ile belirlenir. Se-

rum H^+ konsantrasyonu 40 nmol/L olduğunda, pH=7,40 olarak ifade edilir. Genel olarak H^+ 16 nmol/L (pH 7,80) –160 nmol/L (pH 6,80) aralığının dışındaki konsantrasyonların yaşamla bağdaşmadığı kabul edilir (1).

pH (power of hidrojen), bir solüsyonun H^+ yoğunluğunu gösteren bir terimdir ve her litre solüsyon için mol (10^6 nmol) cinsinden, H^+ konsantrasyonunun negatif logaritmasını gösterir ($pH = -\log [H^+]$). pH ile H^+ arasında ters bir ilişki vardır. H^+ düzeyi artınca pH düşer, H^+ düzeyi azalınca pH artar. pH'nın 7,20-7,50 arasında olduğu durumlarda, her 0,1'lik pH oynaması için H^+ konsantrasyonunda kabaca 10 nmol/L'lik bir artış veya azalış söz konusudur.

Ortama H^+ iyonu veren maddeler asit olarak tanımlanırlar. Serbest H^+ kimyasal maddelerden salındıktan sonra kana karışır. Bir solüsyondaki asitlerin miktarı ve kalitesi ne kadar fazlaysa H^+ düzeyi de o kadar yüksek olur. H^+ ile birleşerek, ortamdan H^+ alan maddelere baz denir. Kan pH'sı, asitler ve bazlar arasındaki dengeye göre belirlenir. Bu hassas denge bozulduğunda asit-baz denge bozukluğu söz konusu olur. Normal arter kanının pH'sı 7,35-7,45 arasındadır. Hücre içi pH (7,10-7,30) ise daha düşüktür.

KAYNAKLAR

1. Biff P. Normal Acid-Base Balance. Richard J. Johnson, John Feehally and Jurgen Floege, eds. Comprehensive Clinical Nephrology. 5 thed. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2014; 142-49.
2. Kraut JA, Madias NE. Metabolic Acidosis of CKD: An Update. Am J Kidney Dis 2016;67(2):307-17.
3. Kellum JA. Disorders of acid-base balance. Crit Care Med 2007;35(11):2630-2636.
4. Malatesha G, Singh NK, Bharija A, Rehani B, Goel A. Comparison of arterial and venous pH, bicarbonate, PCO2 and PO2 in initial emergency department assessment. Emerg Med J 2007; 24:569-71.
5. Adrogué HJ, Madias NE. Secondary responses to altered acid-base status: the rules of engagement. J Am Soc Nephrol 2010;21:920-3
6. Wiederseiner JM, Muser J, Lutz T, Hulter HN, Krapf R. Acute metabolic acidosis: characterization and diagnosis of the disorder and the plasma potassium response. J Am Soc Nephrol 2004;15:1589-96.
7. Jang JL, Cheng S. Fluid and electrolyte management. In: Godara H, Hirbe A, Nassif M, Otepka H, Rosenstock A, eds. The Washington Manual of Medical Therapeutics. 34th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2014:400-41.
8. Kurtz I. Molecular mechanisms and regulation of urinary acidification. Compr Physiol 2014;4(4):1737-74.
9. Gomez H, Kellum JA. Understanding Acid Base Disorders. Crit Care Clin 2015;31(4):849-60.
10. Hamm LL, Nakhoul N, Hering-Smith KS. Acid-Base Homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol 2015 ;10:2232-42.
11. Ecdar ST. Asid-baz dengesi ve bozuklukları. Türk Böbrek Vakfı 1998.
12. Al-Jaghbeer M, Kellum JA. Acid-base disturbances in intensive care patients: etiology, pathophysiology and treatment. Nephrol Dial Transplant 2015; 30:1104-11.
13. Colombo R, Wu MA, Castelli A, Fossali T, Rech R, Ottolina D et al. The effects of severe hemoconcentration on acid-base equilibrium in critically ill patients: the forgotten role of buffers in whole blood. J Crit Care 2020;57:177-84.
14. Seifter JL. Body Fluid Compartments, Cell Membrane Ion Transport, Electrolyte Concentrations, and Acid-Base Balance. Semin Nephrol 2019;39(4):368-79.
15. Hamilton PK, Morgan NA, Connolly GM, Maxwell AP. Understanding Acid-Base Disorders. Ulster Med J 2017;86(3):161-66.

19. BÖLÜM

Metabolik Asidoz

Özant HELVACI
Galip GÜZ

Metabolik asidoz, dengelenemediği zaman, vücutta H^+ iyonu konsantrasyonunu arttırırken, HCO_3^- miktarını azaltan patolojik bir süreç olarak tanımlanır. HCO_3^- eşik değeri laboratuvara göre değişebilmekle beraber en sık kullanılan değer 22 veya 24mEq/L'dir (1).

Metabolik asidozu olan tüm hastaların pH değerinin düşük olması şart değildir. pH, hidrojen iyonu konsantrasyonu, kompensasyon mekanizmaları ve diğer asit-baz bozukluklarının bir arada bulunmasına bağlı olarak değişir. Sonuç olarak metabolik asidozu olan bir hastanın pH değeri düşük, normal ve hatta yüksek olabilir. Akut formu birkaç dakika/gün içinde ortaya çıkabilirken, kronik formu yıllar boyunca sebat edebilir (1,2).

Metabolik asidoza vücudun en önemli yanıtı pCO_2 azaltımı ile tezahür eden solunumsal kompensasyondur. Bu amaçla yaklaşık serum HCO_3^- teki her 1 mmol/L azalmaya, 1.2mmHg pCO_2 azalması ile cevap verilir. Pratik olarak pH'da virgülden sonraki iki rakam pCO_2 'yi verir. Örneğin pH 7.21 ise beklenen pCO_2 21 mmHg'dir. Bu değerden ± 2 birimden fazla sapma varsa (pCO_2 :19-23) ek bir asit/baz bozukluğu olması muhtemeldir. Kompansatuar cevabı hesaplamaya yönelik formüller Tablo 1'de sunulmuştur (3). Bu formüllerden Winters'in pediatrik hastalarda ta-

nımlandığı ve ventilatörde olmayan bir hastanın pCO_2 değerinin 8-12 mmHg'nin altına inmeyeceği unutulmamalıdır (4).

Tablo 1. Metabolik Asidozda Beklenen Kompansatuar Cevaplar

Her 1 mmol/L serum HCO_3^- azalmasına karşın, 1.2 mmHg pCO_2 azalması
$pCO_2 = HCO_3^- + 15$
$pCO_2 = 1.5 \times HCO_3^- + 8 (\pm 2) = \text{Winter's formülü}$
$pCO_2 = pH$ 'nın virgülden sonraki ilk iki rakamı

Tipik batı diyeti (hayvansal proteinden zengin) ve endojen metabolizma ile yaklaşık 1 mEq/kg (70-100 mEq/gün) asit üretilir. Bu asitlerden volatil (uçucu) olanlar akciğerlerden itra edilir, non-volatil (uçucu olmayan) asitler ise renal yolla atılır. Renal yolla atılım titre edilebilen asit+amonyak ile gerçekleşir. Sağlam böbrekler asit yüklemesine amonyum atılımını katbekat artırarak yanıt verir. Ek olarak böbrekler günlük 70-100 mEq kadar bikarbonat üreterek asit-baz dengesini korur (5).

Metabolik asidoz şu mekanizmalar ile oluşur;

1. Asit miktarında artma

a) Laktik asidoz

b) Ketoasidoz

da kötüleşmeye neden olabilir. Tedaviye tiazid ve loop diüretikleri eklemek faydalı olabilir (3,4).

Parenteral alkali tedavi genellikle IV sodyum bikarbonat ile yapılır. Su-tuz tutulumunun tehlikeli olabileceği tablolarda tri-hidroksimetilaminometan (THAM) kullanılmasını öneren yazarlar olmuşsa da alternatif ajanların klinik katkısı net değildir (16). Parenteral tedavi ancak çok ağır tablolarda bikarbonat düşükse gündeme gelmelidir. Genel kriter $\text{pH} < 7.10$ ve bikarbonat < 6 mmol/L olmasıdır. Arter pH 'ı için hedef > 7.20 olmalıdır (5). Bu değer kardiyovasküler komplikasyon riskine göre belirlenmiştir. Asla kısa sürede normalizasyon hedeflenmemelidir.

Bikarbonat infüzyonunun çok hızlı yapılması alveolar ventilasyonu azaltarak pCO_2 'yi artırır ve respiratuar asidoz derinleşir. Bu derinleşme hızlı olursa nörolojik bulgular daha belirgin olur. Solunum yetmezliği ağırlaşabilir (4,5).

Hafif metabolik asidozlarda bikarbonat hedefi 22 (20-24) civarı olmalıdır, ağır/akut hastalık ve IV tedavi planlanırken 15'in hedeflenmesi akılcı olacaktır. Bikarbonatın dağılım hacminin düzeyinden etkilendiği unutulmamalıdır. Hafif-orta eksiklerde replasman hesaplamak için: Bikarbonat açığı = $(0.5 \times \text{kuru vücut ağırlığı}) \times (\text{İstenen bikarbonat} - \text{HCO}_3^-)$ formülü kullanılır. Ağır tablolarda sabit çarpan 0.5 yerine 0.7 olarak alınabilir. Akut tedavide hesaplanan açığı yarısı ilk 24 saatte verilir (3). Kronik tedavi günde 3-4 doz şeklinde bölünmüş dozlarla uygulanırsa gastrointestinal tolerans daha iyi olacaktır. Kronik tedavi gereken vakalarda özellikle eşlik eden hipokalemi varlığında potasyum bikarbonat, potasyum sitrat tuzları da kullanılabilir (18).

KAYNAKLAR

1. Hamm LL, Nakhoul N, Hering-Smith KS. Acid-Base Homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol 2015;10:2232-42.
2. Al-Jaghbeer M, Kellum JA. Acid-base disturbances in intensive care patients: etiology, pathophysiology and treatment. Nephrol Dial Transplant 2015;30:1104-11.
3. Arınsoy T, Güngör Ö, Koçyiğit İ, Böbrek Fizyopatolojisi. Türk Nefroloji Derneği, Reaktif Yayınevi, 2017.
4. Biff F, Palmer. Metabolic acidosis. Johnson RJ, Feehal J, Floege J (Ed): Comprehensive Clinical Nephrology. Fifty edition. E. Saunders Company, Philadelphia 2015;149-59.
5. Emmet, M. Approach to the adult with metabolic acidosis. In: UpToDate, Forman, JP (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020. 10 Haziran 2020.
6. Kraut JA, Madias NE. Differential diagnosis of nongap metabolic acidosis: value of a systematic approach. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7:671-79.
7. Sharma S, Gupta A, Saxena S. Comprehensive clinical approach to renal tubular acidosis. Clin Exp Nephrol 2015;19:556-61.
8. Garibotto G, Sofia A, Robaudo C, Saffioti S, Sala MR, Verzola D et al. Kidney protein Dynamics and ammoniogenesis in humans with chronic metabolic acidosis. J Am Soc Nephrol 2004;15:1606-15.
9. Halperin ML, Richardson RM, Bear RA, Magner PO, Kamel K, Ethier J. Urine ammonium: the key to the diagnosis of distal renal tubular acidosis. Nephron 1988;50:1-4.
10. Rodriguez S. Renal tubular acidosis. The clinical entity. J Am Soc Nephrol 2002;13:2160-70.
11. Raphael KL. Metabolic Acidosis and Subclinical Metabolic Acidosis in CKD. J Am Soc Nephrol 2018;29(2):376-382.
12. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. Nat Rev Nephrol 2010 May;6(5):274-85.
13. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. Med Clin North Am 2017;101(3):587-606.
14. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. N Engl J Med 2014;371:2309-19.
15. Matyukhin I, Patschan S, Ritter O, Patschan D. Etiology and Management of Acute Metabolic Acidosis: An Update [published online ahead of print, 2020 Jul 14]. Kidney Blood Press Res 2020;1-9.
16. Lam N, Sekhon G, House AA. Metformin-Associated Lactic Acidosis following Intentional Overdose Successfully Treated with Tris-Hydroxymethyl Amino-methane and Renal Replacement Therapy. Case Rep Nephrol 2012;2012:671595.
17. Chang ST, Wang YT, Hou YC. Acute kidney injury and the risk of mortality in patients with methanol intoxication. BMC Nephrol 2019;20(1):205.
18. Adeva-Andany MM, Fernández-Fernández C, Mourinho-Bayolo D, Castro-Quintela E, Domínguez-Montero A. Sodium bicarbonate therapy in patients with metabolic acidosis. Scientific World Journal 2014;2014:627673.

20. BÖLÜM

Metabolik Alkaloz

Aykut SİFİL

Metabolik alkaloz, vücutta alkali bileşiklerin artması sonucu, arteriyel kan gazında bikarbonat iyonu (HCO_3^-) konsantrasyonunun 28 mmol/L'den veya venöz kan gazında toplam CO_2 konsantrasyonunun 30 mmol/L'den fazla olmasıdır (1). Klinikte sık karşılaşılan bir sorundur. Metabolik asidoza göre yaşamı tehdit edici tablolara daha az yol açar. Metabolik alkalozun neden olduğu ve aynı zamanda neden devam ettiğinin yanıtlarının verilmesi gereklidir (2). Her hidrojen iyonu (H^+) kaybı vücutta bir bikarbonat (HCO_3^-) artmasına yol açtığından, idrar veya gastrointestinal sitemden olan H^+ iyonu kaybı metabolik alkalozu yol açar. Genellikle olaya klor (Cl^-) ve potasyum (K^+) kaybı da eşlik eder ve bu durum alkalozun derinleşmesine katkıda bulunur. Nadiyen dışarıdan HCO_3^- veya HCO_3^- öncüllerinin fazla miktarda verilmesiyle de metabolik alkaloz oluşabilir (3). Ayrıca daha nadir olarak Henle kıvrımı, distal tübül ve toplayıcı kanallarda yer alan iyon kanallarında meydana gelen anormallikler sonucu metabolik alkaloz gelişebilir (4). Normal koşullarda böbrekler, artmış olan HCO_3^- 'ü hızla düşürmeye çalışır. Eğer metabolik alkaloz devam ediyorsa böbreklerde metabolik alkalozun devam etmesine katkıda bulunan ek faktörler vardır (5). Bunlar; volüm kaybı, etkili dolaşım volümü azal-

ması (kalp yetmezliği, siroz), Cl^- kaybı, hipokalemi, glomerüler filtrasyon hızının azalması ve hiperaldesteronizmdir.

Klor Kaybı

Kusma ya da nazogastrik sonda aracılığı ile oluşan Cl^- kaybı metabolik alkaloz oluşturur. Genelde volüm kaybının tabloya eşlik etmesi nedeniyle "kontraksiyon alkalozu" diye de adlandırılır. Volüm kaybı veya etkili dolaşım volümünün azaldığı durumlarda proksimal tübülde sodyum (Na^+) geri emiliminin artması, beraberrinde HCO_3^- emilimini de artırır. Burada metabolik alkalozu başlatan temel mekanizma volüm daralması gibi gözükse de Cl^- kaybının tek başına tetikleyici olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Örneğin volüm daralması albümin verilerek düzeltilip doku perfüzyonu sağlanmasına rağmen metabolik alkaloz devam eder. Bu durum volüm kaybının metabolik alkaloz oluşturduğu savını desteklemeyen bir bulgudur. Yine Na^+ içermeyen klor bileşikleri (KCl veya Kolin klorür) verilip yalnızca Cl^- açığı kapatılıp volüm daralması tedavi edilmese de metabolik alkaloz düzelir (1). Bunlar kontraksiyon alkalozunda temel sorunun volüm daralması değil, Cl^- eksikliği olduğunu düşündürür. Klor eksikliğinin makula densada oluş-

Tedavi

Kusma, nazogastrik aspirasyon veya diüretik kullanımına bağlı gelişen klora duyarlı metabolik alkalozun tedavisi damardan NaCl verilmesidir. NaCl tedavisi ile hem eksilmiş olan volüm yerine konur hem de metabolik alkaloz tedavi edilir (15). K^+ eksikliğinin tabloya eşlik ettiği durumlarda K^+ açığı genellikle 200-400 mmol/L kadardır (7). Ağızdan veya damardan K^+ verilerek açık kapatılmaya çalışılır. Nazogastrik drenajın zorunlu olarak devam ettirildiği durumlarda Cl^- ve H^+ kaybını azaltmak için proton pompa inhibitörleri veya H_2 reseptör blokerleri verilebilir

Hipertansiyonu olan ve idrar Cl^- atılımı yüksek olan hastalar mineralokortikoid fazlalığı (Primer hiperaldosteronizm, Cushing sendromu veya iki taraflı adrenal hiperplazi) açısından araştırılmalıdır. Cerrahi açıdan uygun olan hastalarda operasyonla sorunun ortadan kaldırılması ilk tercih olmalıdır. İki taraflı adrenal hiperplazi gibi opere edilemeyen hastalarda amilorid, triamteren, spironolakton veya eprelenon gibi K^+ tutucu diüretikler kullanılabilir. Kalp ve böbrek yetmezliği olan hastalarda metabolik alkaloz tedavisi daha zordur. Kalp yetmezliği olan hastalarda, böbrek işlevleri korunmuşsa böbreklerden HCO_3^- kaybını artırmak için asetozolamid (250 mg damardan) kullanılabilir. Asetozolamid böbreklerin K^+ kaybını artıracığı için hipopotasemiyi derinleştirebilir. Böbrek işlev bozukluğu olan hastaların tedavisinde 0.1 N HCl damardan verilebilir (16). Uygulama sırasında hemoliz oluşabilir ve pH değeri 7,5 civarlarına kadar düşürülüp, pH'yı normal sınırlara getirmek için çalışılmamalıdır. Böbrek işlev bozukluğu olan ilaç tedavisine dirençli hastalarda bir diğer tedavi yolu da böbrek yerine koyma tedavisine başlamaktır. Diyalizat alkali konsantrasyonu 23 mmol/L civarında tutulduğunda alkali kaybı sağlanabileceğinden düşük HCO_3^- içeren diyalizat ile diyaliz yapılması gerekmektedir. Amonyum hidroklorür ve arginin monohidroklorid, amonyum intoksikasyonu ve hiperpotasemi yan etkileri nedeniyle günümüzde terk edilmiş tedavilerdir (17).

KAYNAKLAR

1. Luke RG, Galla JH. It is chloride depletion alkalosis, not contraction alkalosis. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:204.
2. Khanna A, Kurtzman NA. Metabolic alkalosis. *J Nephrol* 2006;19 Suppl 9:S86.
3. Madias NE, Levey AS. Metabolic alkalosis due to absorption of "nonabsorbable" antacids. *Am J Med* 1983;74:155.
4. Seyberth HW. Pathophysiology and clinical presentations of salt-losing tubulopathies. *Pediatr Nephrol* 2016;31:407-418.
5. Seldin DW, Rector FC Jr. Symposium on acid-base homeostasis. The generation and maintenance of metabolic alkalosis. *Kidney Int* 1972;1:306.
6. Cooke RE, Segar WE, Cheek DB, Coville FE, Darrow DC. The extrarenal correction of alkalosis associated with potassium deficiency. *J Clin Invest* 1952;31:798.
7. Perez GO, Oster JR, Rogers A. Acid-base disturbances in gastrointestinal disease. *Dig Dis Sci* 1987;32:1033.
8. Funder JW. Primary aldosteronism: the next five years. *Horm Metab Res* 2017;49(12):977-83.
9. Shimkets RA, Warnock DG, Bositis CM, Nelson-Williams C, Hansson JH, Schambelan M et al. Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunit of the epithelial sodium channel. *Cell* 1994;79:407.
10. Kopp P, Pesce L, Solis SJ. Pendred syndrome and iodide transport in the thyroid. *Trends Endocrinol Metab* 2008;19:260-8.
11. Polak A, Haynie GD, Hays RM, Schwartz WB. Effects of chronic hypercapnia on electrolyte and acid-base equilibrium. I. Adaptation. *J Clin Invest* 1961 Jul;40:1223-1237.
12. Orwoll ES. The milk-alkali syndrome: current concepts. *Ann Intern Med* 1982;97:242.
13. Patel AM, Goldfarb S. Got calcium? Welcome to the calcium-alkali syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1440.
14. Martin WJ, Matzke GR. Treating severe metabolic alkalosis. *Clin Pharm* 1982;1:42.
15. Brimiouille S, Berre J, Dufaye P, Vincent JL, Degaute JP, Kahn RJ. Hydrochloric acid infusion for treatment of metabolic alkalosis associated with respiratory acidosis. *Crit Care Med* 1989;17:232.
16. Warren SE, Swerdlin AR, Steinberg SM. Treatment of alkalosis with ammonium chloride: a case report. *Clin Pharmacol Ther* 1979;25:624.
17. Bushinsky DA, Gennari FJ. Life-threatening hyperkalemia induced by arginine. *Ann Intern Med* 1978;89:632.

21.

BÖLÜM

Solunumsal Asit-Baz Bozuklukları

Halil AYDAR
Garip ŞAHİN

SOLUNUMSAL ASİDOZ

Tanım

Basit solunumsal asidoz çoğunlukla alveolar hipoventilasyondan kaynaklanan (akut veya kronik), PCO_2 'nin 45 mmHg'nin üzerinde ve kan pH'sının 7,35'in altında olması ile karakterize solunumsal asit-baz bozukluğudur (1).

Epidemiyoloji

Solunumsal asidoz sıklığı tüm dünyada etiyolojiye göre değişmektedir. Özellikle son dönem KOAH'lıların (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) ve cerrahi işleminden geçen hastaların solunumsal asidoza eğilimlerinin daha fazla olduğu görülmüştür (2).

Etiyoloji ve Patogenez

Vücutta CO_2 üretimini arttıran, ventilasyon hızını azaltan ve/veya akciğerlerdeki ölü boşlukların artmasına neden olan durumlar; PCO_2 'nin artmasına ve solunumsal asidoza neden olurlar (1) Vücutta karbonhidrat ve yağ metabolizması sonucunda büyük miktarda uçucu ve uçucu olmayan CO_2 üretilir. Solunum sistemi alveoler

ventilasyon ile CO_2 yükünü uzaklaştırıp vücudun ökapnik kalmasından sorumludur. Alveoler ventilasyon pons ve medullada yerleşmiş solunum kontrolünden sorumlu hücreler tarafından yönetilmektedir. Bu hücrelere santral ve periferdeki kemoreseptörlerden ulaşan H^+ iyonu, PCO_2 ve PO_2 'de meydana gelen değişimler ile üst solunum sistemi ve akciğerlerden gelen mekanik ve termal değişimler iletilmektedir. Bu değişimlere göre de bu hücreler solunumsal dengeyi kurmaya çalışmaktadırlar (1). Şekil 1 solunumsal asidozun patogenezi özetlemektedir.

Solunumsal asidozda kompensasyon hücresel ve renal olmak üzere iki şekilde meydana gelir. Hücresel tamponlama sistemi dakikalar içerisinde devreye girer ve yaklaşık olarak her 10 mmHg PCO_2 artışı için 1 meq/L HCO_3 plazmada artırılmış olur (3). Renal kompensasyon ise günler içerisinde karbonik asit ekskresyonunu ve HCO_3 reabsorpsiyonunu artırarak yapar. Kronik respiratuar asidozda yaklaşık olarak her 10 mmHg PCO_2 artışı için 3,5 meq/L HCO_3 plazmada artırılmış olur (Tablo 1) (4). Hastalığın etiyolojisi akut ve kronik nedenler olarak Tablo 2 ve Tablo 3'te gösterilmiştir (3).

Klinik

Parestazi, ekstremitelerde hissizlik, dispne, sersemlik ve konfüzyon gibi çok geniş klinik semptomlara sahiptir. Kas krampları, derin tendon refleksi artışı, karpopedal spazm ve jeneralize nöbetler daha nadir görülen nörolojik semptomlardır. Serebral hipoperfüzyon akut hipokapnide görülebilecek durumlardandır ve bu durumda beyine giden kan akımı %50'ye kadar azalabileceğinden serebral iskemiye bağlı beyin hasarı meydana gelebilir. Anestezik ajanlardan kaynaklanan pasif hiperventilasyonda kardiyak output ve sistemik kan basıncı azalıp periferik direnç artabilirken, aktif hiperventilasyonda kardiyak output ve sistemik kan basıncında değişiklikler sık görülmez. Kardiyak artimilere solunumsal alkalozda rastlanmasa da zeminde iskemik kalp hastalığı olanlarda atriyal veya ventriküler taşiaritmiler görülebilir. Sonuç olarak hafif ve orta hipokapnide hayati tehlike yaratacak durumlar nadir olsa da ciddi hipokapni dediğimiz PCO_2 'nin 25 mmHg'nin altında olduğu durumlarda kalıcı beyin hasarı görülebilmektedir (5).

Tedavi

Basit solunumsal alkalozda PCO_2 25 mm Hg'nin altına inmedikçe ve/veya pH 7,50'nin üzerine çıkmadıkça hayati tehlike olmayacağı için acil tedaviye gerek yoktur. İlk yapılacak iş altta yatan hastalığın tedavisi ve ortadan kaldırılması, ihtiyaca göre solunum terapisi uygulanmasıdır. Mekanik ventilatöre bağlı hastalarda tidal volüm

ve/veya solunum sayısı azaltılabilir. Yeterli sedasyon ve ağrı kontrolü yapılabilir. Kese kağıdı veya poşete soluma yöntemi akut hipokapnide altta yatan solunumsal veya kardiyak hastalığı tetikleyebileceğinden akut hiperventilasyon durumlarında hastaya göre dikkatli şekilde uygulanmalıdır. Cevapsız durumlarda sedatif ve/veya antidepresan verilebilir. Hipoksemi ve solunumsal alkaloz ile birlikte giden yüksek rakım hastalığında 250 veya 500 mg asetazolamidin günde 1 veya 2 kere verilmesi yararlı olabilir. Kronik diyalize giren hastalarda akut hiperventilasyona bağlı gelişen solunumsal alkalozda ise düşük HCO_3 içeren diyalizat kullanılması tercih edilebilir (5).

KAYNAKLAR

1. David J Feller-Kopman, Richard M Schwartzstein, James K Stoller, Geraldine Finlay. Up To Date. Mechanisms, Causes, and Effects of Hypercapnia . 2020 Mart.
2. Shivani P, Sandeep S. NCBI.Physiology, Respiratory Acidosis 2019.
3. J. Johnson , John Feehally, Jorgen Floege , Horacio J. Adrogué, Nicolaos E. Madias Comprehensive Clinical Nephrology 5th Edition /2014/ Richard /sayfa 177,178/ Chapter 14 / Respiratory Acidosis, Respiratory Alkalosis and Mixed Disorders
4. Gill RS, Talavera F, Mosenifar Z, Byrd RP, Anders GT, Hayes JA et al. Medscape. Overview, Respiratory Alkalosis. 06.11.2019.
5. Comprehensive Clinical Nephrology 6th Edition /2018/ John Feehally, Jorgen Floege, Marcello Tonelli ,Richard J. Johnson , Horacio J. Adrogué, Nicolaos E. Madias / sayfa 171-176/Chapter 14 / Respiratory Acidosis, Respiratory Alkalosis and Mixed Disorders
6. Theodore AC, Manaker S, G Finlay G. Up To Date. Arterial Blood Gases / Respiratory Alkalosis. Mart 2020
7. Brinkman J E, Sharma S. NCBI. Physiology, Respiratory Alkalosis 2019.

22.

BÖLÜM

Karma Asit-Baz Bozuklukları

Meltem SEZİŞ DEMİRCİ
Gökhan ATAY

Tanım

Birbirinden bağımsız iki veya daha fazla asit-baz bozukluğunun bir arada olduğu klinik durumlar karma asit/baz bozukluğu şeklinde tanımlanır. Karma asit-baz bozukluğuna sebep olan durumlar eş zamanlı ya da birbirinden bağımsız zamanlarda ortaya çıkmış olabilir.

Sıklık ve Epidemiyoloji

Yoğun bakım tedavisi altındaki hastalar ile yaşlılar karma asit-baz bozukluğu açısından risk grubundadır. Ayrıca diyabetik veya alkolik kişilerin acil servise başvurularında sık karşılaşılan bir asit-baz bozukluğudur. Yapılan bir çalışmada acil servise başvuran 1037 hastanın %54'ünde karma asit-baz bozukluğu tespit edilmiş olup; bunların %72'sinde metabolik asidoza eşlik eden respiratuar alkaloz saptanmıştır (1).

Karma asit-baz bozukluklarının tanısı ve tedavisi önemlidir. Örneğin kronik respiratuar asidozlu bir hastada metabolik alkalozun da eşlik etmesi hipoksemiyi kötüleştirebilir, çünkü her iki durumda da artmış pCO_2 vardır. Eğer bu hastaya metabolik alkalozun tedavisi için fazla miktarda sıvı replasmanı verilirse pH tehlikeli düzeye düşebilir. Bu nedenle eş zamanlı tanı ve tedavi önemlidir. Aynı şekilde yoğun bakım hastaların-

da karma asit-baz bozukluğunun saptanması yeni gelişen durum konusunda ipucu sağlayabilir. Örneğin pnömonili bir hastada başlangıçta görülen respiratuar alkalozu artmış anyon açıklı metabolik asidozun ilave olması septik şok ilişkili laktik asidoz yönünden uyarıcı olur.

Klinik Özellikler

Altta yatan hastalıkların klinik bulguları ön planda olup kronik organ yetmezliği ile seyreden hastalıklarda, hastalık belirtilerine bağlı bazı bulgular genellikle fizik muayenede karşımıza çıkar. Örneğin; kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH), öksürük, balgam, solunum sıkıntısı, santral siyanoz, anoreksi ve kilo kaybı ön planda olurken; kronik böbrek hastalarında (KBH) ise hipervolemik durum ve hipertansiyon ya da şiddetli metabolik asidoz sonucu miyokart kasılma sorununa bağlı hipotansiyon, elektrolit dengesizliği ile ilişkili kardiyak ileti sorunları, üremik ağız kokusu ve bilişsel değişiklikler görülebilir.

Sepsisli hastalarda hipo/hipertermi ve hipotansiyon, intoksikasyon durumunda bilinç değişiklikleri klinik tabloda ön plandadır. Genellikle enfeksiyon ile tetiklenen Tip 1 diyabetli hastalarda görülen diyabetik ketoasidoz tablosunda; ateş, bulantı-kusma, hipovolemiye yatkınlık ve elektrolit dengesizliği sıktır. Akut salisilat zehirlenme-

Üçlü Asit-Baz Bozuklukları

Nadir görülür. Metabolik alkaloz üzerine metabolik asidoz gelişen bir hastada primer solunumsal bozukluğun oluşması şeklindedir.

Örneğin; kusması olan hastada önce **metabolik alkaloz** gelişip, hipovolemik şoka girip **laktik asidoz**, sonrasında ciddi hiperventilasyona bağlı **respiratuar alkaloz** gelişmesi şeklinde olabilmektedir.

Örnek vaka:

pH:7,46 $PCO_2=20$ $HCO_3=14$ Anyon açığı: 32 olup $\Delta AG/\Delta HCO_3$ oranı >2 olan bir hasta

Tedavi: Altta yatan hastalığın tedavisi ile birlikte sıvı ve elektrolit açığının kapatılmasıdır.

KAYNAKLAR

1. Ataman K, Armağan E, Oner N, Koksall O, Kostak MD, Ozdemir F et al. Acid-Base Disorders in the Emergency Department: Incidence, Etiologies and Outcomes. JAEM 2014;13: 4-9.
2. Feldman M, Soni N, Dickson B. Influence of hypoalbuminemia or hyperalbuminemia on the serum anion gap. J Lab Clin Med 2005 Dec 146(6):317-20.
3. Uptodate, Michael E, Biff F P. The delta anion gap/delta HCO_3 ratio in patients with a high anion gap metabolic acidosis, literature review current through. Feb 2020. [Çevrimiçi]
4. Alluru S. R. Fluid, electrolyte and acid-base disorders. 34- Mixed Acid-Base Disorders, 2018 449-462.
5. Uptodate, Michael E, Biff F P. Simple and mixed acid-base disorders, literature review current through: Feb 2020. [Çevrimiçi]
6. Batlle DC, Chen S, Haque SK. Physiological principles in the clinical evaluation of electrolyte, water, and acid-base disorders.

23. BÖLÜM

Glomerüler Hastalıkların Patogenezi ve Sınıflaması

Serhan TUĞLULAR

TANIM

Glomerüler hastalıklar, farklı patogenetik mekanizmalara bağlı olsalar da, başlıca aynı histolojik yapıyı ve glomerülleri etkiledikleri için geniş bir hastalık yelpazesine verilen ortak bir isimdir. Bu açıdan bakıldığında, öncelikli olarak glomerülleri tutan bazı herediter hastalıklar, edinsel non-immün glomerüler hastalıklar (Diyabet, amiloidoz, ilaç ilişkili v.b) ve son olarak *glomerülo-nefritleri* kapsayan inflamatuvar glomerüler hastalıklar içerir. Yukarıda sayılan ilk iki grup 7,8 ve 13. bölümlerde ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Bu bölümde ise ‘Glomerülo-nefritler’in patogenezi ve sınıflaması ele alınacaktır.

GLOMERÜLONEFRİTLERİN PATOGENEZİ

Temel Glomerüler Yapılar

Basit bir resim üzerinden, mikroskopik düzeyde bakacak olursak (Şekil 1), her bir glomerül üç temel hücre: endotel, podosit ve mezangium ile glomerüler bazal membran’dan (GBM) oluşur. Glomerüler hasara yol açan farklı patolojik süreçlerin bu yapılardan birini hedeflediğini düşünebiliriz. Yukarıda sayılan temel yapıların yanında,

diğer hücre ve yapılar da hasara uğrayabilir ama bunlar genellikle komşuluk nedeniyle ya da hasara verilen immünolojik yanıtın etkisi nedeniyle oluşur. Bu bakış özellikle otoimmün kökenli primer glomerülopatileri anlamak için yararlı olmakla birlikte, metabolik, toksik ve genetik glomerüler hastalıklar da bu çerçevede içinde daha iyi anlaşılabilir.

Klinik Bulgular: İki Uç ve Arası

Glomerülün hasara verdiği yanıt dağılımı oldukça sınırlıdır: filtrasyon sırasında protein sızdırabilir, kan sızdırabilir, filtrasyon fonksiyonunu kaybedebilir ve hipertansiyona neden olabilir. Klinikte karşımıza çıkan bu bulgular glomerüler hastalıkların özellikleridir. Proteinüri ve hematüriye neden olan patolojik süreçleri birbirinden ayırmak gerekir.

Pek çok glomerüler hastalığın başlangıç noktasında bu ayırım belki daha net yapılabilmektedir ama süreç kronikleşip, glomerüler yapı gidecek daha da bozulduğunda ayırım daha zorlaşır. Özellikle, hematüriye neden olan hastalıklar, sürecin ilerlemesi ve glomerüllerde skar oluşmaya başlamasıyla proteinüriye de neden olabilirler. Yine de hematüri ve proteinüriye neden olan süreçlerin ayırımını bilmek konuyu anlamamızda

tif kompleman yolağının regülasyon bozukluğu nedeniyle kompleman faktörlerinin birikimine yol açtığı GN (C3GN), hepatit C gibi bir kronik enfeksiyona bağlı biriken immün kompleksler, ya da bir paraproteine bağlı monoklonal immünoglobülinlerin birkimi, hepsi birbirinden apayrı etiyojiler olmalarına karşın membranoproliferatif GN görüntüsü verebilirler. Benzer biçimde, ANCA ilişkili GN, C3GN, ve hatta fibriller GN, tamamen farklı etiyojilere sahip olmalarına karşın nekrotizan ve kresentik GN'ye neden olabilmektedirler. Bu nedenle böbrek patolojisinde, hasar örüntülerinin isimlerinden giderek değil, etiyojilerden giderek tanı konmasının daha doğru olduğu öne sürülmektedir. Bu bakış açısıyla, etiyojilerine göre sınıflandırıldıklarında GN'ler beş gruba ayrılmaktadır:

- 1- İmmün kompleks ilişkili GN
- 2- ANCA ilişkili GN
- 3- Anti-GBM ilişkili GN
- 4- Monoklonal Ig ilişkili GN
- 5- C3 Glomerülopatisi

İmmün kompleks GN başlığı altında Lupus nefriti, IgA Nefriti, enfeksiyon ilişkili GN ve fibriller GN'yi sayabiliriz. ANCA ilişkili GN, Anti-GBM ilişkili ve C3 glomerülopatisi ise, kendi başlarına birer hastalıktır. Monoklonal Ig ilişkili GN, başlığı ise, İF mikroskopisinde, monoklonal Ig birikimlerinin olduğu gurubu kapsar: Monoklonal Ig birikimli proliferatif GN (PGNMID), monoklonal Ig birikim hastalığı (MIDD), im-

müntaktoid GN, Tip I ve bazı Tip II kriyoglobülinemik GN ve nadiren fibriller GN. PGNMID ve imüntaktoid GN'deki en sık görünüm membranoproliferatif GN'dir. Buna karşılık MIDD tipik olarak nodüler sklerozan bir görünüm verir.

Sonuç olarak glomerülofritlerin sınıflandırılması günümüzde hala değişme ve gelişme potansiyeli taşımakta ve bu alanda çalışma ve tartışmalar sürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 2016. Eds: N Turner, N Lameire, DJ Goldsmith, CG Winear, J Himmelfarb, G Remuzzi. Turner N: Mechanisms of Glomerular Injury 459-462.
2. Comprehensive Clinical Nephrology, 2019. Eds: J Feehally, J Floege, M Tonelli, R J. Johnson. J Feehally, J Floege: Introduction to Glomerular Disease: Histologic Classification and Pathogenesis 199-208.
3. Bhargava R, Tsokos GC. The immune podocyte. Curr Opin Rheumatol 2019, 31:167-174.
4. Schiebl IM, Castrop H. Angiotensin II AT2 receptor activation attenuates AT1 receptor-induced increases in the glomerular filtration of albumin: a multiphoton microscopy study. Am J Physiol Renal Physiol 2013;305, F1189-200.
5. Beck LH Jr, Salant DJ. Membranous nephropathy: from models to man. J Clin Invest 2014 Jun 2; 124(6): 2307-2314
6. Sethi S, Haas M, Markowitz GS, D'Agati VD, Rennke HG, Jennette JC et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society consensus report on pathologic classification, diagnosis, and reporting of GN. J Am Soc Nephrol 2016;27:1278-1287.
7. Sethi S and Fervenza FC. Standardized classification and reporting of glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 2019;34:193-199.

24. BÖLÜM

Primer Glomerüler Hastalıkların Epidemiyolojisi

Egemen CEBECİ

Primer glomerüler hastalıklar (PGH) kalıtsal veya edinsel bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkan, asemptomatik idrar anomalilerinden (AİA) son dönem böbrek hastalığına (SDBH) kadar birçok farklı klinik tablo ile seyreden böbrek hastalıklarıdır. Toplumda görülme sıklıkları oldukça düşük olmasına rağmen SDBH'nin önemli sebeplerindendir. PGH, ülkemizde, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde diyalize yeni başlayan hastaların etiyolojileri incelendiğinde diyabet ve hipertansiyondan sonra üçüncü sıklık sırasında yer almaktadır. Türk Nefroloji Derneği (TND) Ulusal Kayıt ve İstatistik raporlarına göre 2018 yılında ülkemizde renal replasman tedavisi (RRT) gerektiren hastalar incelendiğinde, glomerülonefritler (GN) hemodiyaliz hastalarının %6,2'sinde, periton diyalizi hastalarının %8,1'inde ve böbrek nakli hastalarının %15,3'ünde SDBH nedeni olarak bildirilmiştir (1). ERA-EDTA veri tabanı verilerine göre ise RRT'ye yeni başlayan hastaların %10-12'sinden GN'ler sorumlu iken, RRT alan hastaların tamamı değerlendirildiğinde bu oran %22'ye yükselmektedir, ABD'de ise RRT tedavisi alanlarda GN prevalansı %8,6 saptanmıştır (2, 3). Ancak etiyolojisi hipertansiyon olarak bildirilen SDBH'lerin da önemli bir kısmının tanı konmamış kronik GN hastaları olabileceği düşünüldüğünde, gerçek GN oranlarının

bildirilen bu oranlardan daha yüksek olabileceği düşünülebilir.

Türkiye'de GN konusundaki çalışmalar, genelde tüm böbrek biyopsi serileri içerisindeki GN hasta sayılarınının bildirimi şeklindedir. Bu nedenle farklı merkezlerin kendi genel biyopsi sonuçlarını sundukları tek merkezli çalışmalardan çıkarılabildiği kadarı ile 2000 yılından önceki dönemde membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) tip 1 ve 2, 2000 yılından sonra ise membranöz nefropati (MN) ve IgA nefropatisinin (IgAN) daha sık olduğunu düşündüren veriler mevcuttur (4-10). Fakat bu verilerde merkezler arasında büyük farklılıklar olduğu görülmektedir. Örneğin Hür ve arkadaşlarının çalışmasında 1702 böbrek biyopsisi değerlendirilmiş ve tüm yaş grubu değerlendirildiğinde FSGS ilk sırada yer alırken, 65 yaş altında IgAN, 65 yaş üstünde MN ilk sırada yer almıştır (11). Literatürdeki PGH epidemiyolojisine ilişkin çalışmalar genellikle ülkelerin GN çalışma gruplarının çabası ve renal biyopsi veri tabanlarından ortaya çıkmaktadır. Ülkemizde 2008 yılında TND bünyesinde kurulan 'Glomerüler Hastalıklar Çalışma Grubu' tarafından ulusal glomerülonefrit veri tabanı oluşturulmuş olup, ilk veriler 2012 yılında yayınlanmıştır. Bu verilere göre hastaların %55'i erkek ve ortalama yaşları $40,8 \pm 14,6$ idi. En sık biyopsi

saptanmıştı (65). Kadın ve erkekleri benzer oranda etkilemesine rağmen, kadınların erkeklerden iki kat fazla etkilendiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (62,66).

Hızlı İlerleyen Glomerülonefritler

Anti-glomerüler bazal membran hastalığı tüm kresentik glomerülonefritlerin yaklaşık beşte birinden sorumlu olmasına rağmen, milyon nüfus başına yılda 1-2 vakada gözlenen bir böbrek hastalığıdır (67-69). Oldukça nadir olan bu hastalık Avrupa ve Asya'da benzer oranlarda bildirilmesine rağmen Afrika kökenlilerde daha nadir saptanmaktadır (70). Anti-GBM yaşamın iki döneminde pik yapar. İlk piki ikinci-üçüncü dekatlarda ortaya çıkar (71). Özellikle ilk piki erkeklerde daha siktir ve alveoler kanama daha sık ortaya çıkar. İkinci piki altıncı-yedinci dekatlarda ortaya çıkar, kadınlarda daha siktir ve daha çok izole glomerüler tutulum ile gider (70,71).

Antinötrofil sitoplazmik antikor ilişkili vaskülitler tüm yaş grubunda görülebilir, ancak özellikle özellikle yedinci-sekizinci dekatlarda daha siktir. Afrika kökenli olanlarda beyazlardan daha nadir saptanır. Özellikle Avrupa'da PR3-ANCA, MPO-ANCA'dan daha sık saptanırken, diğer kıtalarda tersine durum söz konusudur (72). Bu coğrafi farklılıklar ANCA prevalansını etkileyen HLA farklılıklarından kaynaklanabilir (73). Kadın ve erkeklerde benzer oranlarda görülür.

KAYNAKLAR

1. Türkiye 2018 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu http://nefroloji.org.tr/folders/file/REGISTRY_2018.pdf.
2. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, Vianda S Stel, Anton M Andrusev, Manuel I Aparicio-Madre et al. The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2016: a summary. Clin Kidney J 2019;12(5):702-720.
3. United States Renal Data System. 2018 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health.
4. Sayarlıoğlu H, Erkoç R, Topal C, Doğan E, Özen S, Bayram İ ve ark. Van ilindeki glomerülonefritlerin epidemiyolojisi: 129 vakanın patolojik bulguları. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2005;14(1):23-25.
5. Altıparmak MR, Pamuk GE, Pamuk ON, Apaydın S, Pekpak M, Ataman R ve ark. Features of our patients with primary glomerulonephritis. Turk Neph Dial Transpl 2001;10(4):249-53.
6. Pişkinpaşa S, Dede F, Akoğlu H, Doğru F, Çoşkun Yenigün E, Öztürk R ve ark. Clinicopathological evaluation of the kidney biopsies: Our center's experience. Turk Neph Dial Transpl 2012;21(2):167-72.
7. Ecder SA, Kılıçaslan I, Ecder T, Turkmen A, Özağar A, Uysal V ve ark. Beş yüz on üç böbrek biyopsisinin klinikopatolojik açıdan değerlendirmesi. İst Tıp Fak Derg 2005;68: 43-5.
8. Coşkun Yavuz Y, Sayarlıoğlu H, Altunören O, Doğan E, Bakariş S, Uçar MA. Kahramanmaraş ilindeki glomerülonefritlerin klinikopatolojik değerlendirilmesi. Med Bull Haseki 2013;51:66-69.
9. Yılmaz T, Alp A, Akdam H, Meteoglu İ, Ünsal A, Yeniçerioğlu Y ve ark. Böbrek biyopsisi yapılan olgularımızın retrospektif genel değerlendirilmesi ve histopatolojik alt gruplarının incelenmesi. Turk Neph Dial Transpl 2014; 23 (3): 185-195.
10. Taşlı F, Şahin T, Tanrısev M, Özkök G, Cirit M, Çolak H ve ark. Böbrek hastalıkları tanısında böbrek biyopsileriyle alınan sonuçlar. Tepecik Eğitim HastDerg 2012;22(3):133-138.
11. Hur E, Taskin H, Bozkurt D, Sarsık Kumbaracı B, Şen S, Ertılav M et al. Adult native renal biopsy experience of Ege University for 12 consecutive years. BANTAO Journal 2010;8(1):22-9.
12. Ozturk S, Sumnu A, Seyahi N, Mustafa Gullulu, Murat Sipahioğlu, Serra Artan et al. Demographic and clinical characteristics of primary glomerular diseases in Turkey. Int Urol Nephrol 2014;46(12):2347-55.
13. Türkmen A, Şumnu A, Cebeci E ve ark. Türkiye'de primer glomerüler hastalıkların epidemiyolojik özellikleri. Sözel Sunum-001, 36. Ulusal Nefroloji Kongresi, 2019 16-20 Ekim, Kaya Palazzo Hotel, Belek, Antalya.
14. Hou JH, Zhu HX, Zhou ML, Le WB, Zeng CH, Liang SS et al. Changes in the Spectrum of Kidney Diseases: An Analysis of 40,759 Biopsy-Proven Cases from 2003 to 2014 in China. Kidney diseases (Basel). 2018 Feb;4(1):10-9.
15. Xu X, Wang G, Chen N, Sheng N, Gang X, Ping Z et al. Long-Term Exposure to Air Pollution and Increased Risk of Membranous Nephropathy in China. J Am Soc Nephrol 2016; 27:3739.
16. Gesualdo L, DiPalma AM, Morrone LF, Strippoli GF, Schena FP, Italian Immunopathology Group ISO N. The Italian experience of the national registry of renal biopsies. Kidney international 2004;66(3):890-4.
17. Simon P, Ramee M-P, Boulahrouz R, Stanescu C, Charasse C, Ang KS et al. Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. Kidney Int 2004;66(3):905-8.

18. Rychlík I, Jancová E, Tesar V, Kolsky A, Lácha J, Stejskal J et al. The Czechregistry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*. 2004;19(12):3040-9.
19. Brazdziute E, Miglinas M, Gruodyte E, Priluckiene J, Tamosaitis A, Bumblyte I A et al. Nation wide renal biopsy data in Lithuania 1994-2012. *International Urology and Nephrology* 2015;47(4):655-62.
20. Sim JJ, Batech M, Hever A, Teresa NH, Taurino A, Michael HK et al. Distribution of biopsy proven presumed primary glomerulonephropathies in 2000-2011 among a racially and ethnically diverse US population. *Am J Kidney Dis* 2016;68(4):533-44.
21. Jennette J, Falk R. Glomerular clinic pathologic syndromes. In: Gilbert S, Weiner D, eds. *National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases*. St. Louis, MO: Elsevier; 2013:152-163.
22. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R; Spanish Registry of Glomerulonephritis. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 2004;66(3):898-904.
23. Chiu HF, Chen HC, Lu KC, Shu KH. Taiwan Society of N. Distribution of glomerular diseases in Taiwan: preliminary report of National Renal Biopsy Registry-publication on behalf of Taiwan Society of Nephrology. *BMC Nephrology* 2018;19(1):6.
24. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC, Toronto Glomerulonephritis R. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(12):3177-83.
25. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S et al. Japan Renal Biopsy Registry: the first nation wide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. *Clinical and Experimental Nephrology* 2011;15(4):493-503.
26. Chang JH, Kim DK, Kim HW, Park SY, Yoo T-H, Kim BS et al. Changing prevalence of glomerular diseases in Korean adults: a review of 20 years of experience. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*. 2009;24(8):2406-10.
27. Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies. *Kidney International* 2004;66(3):920-3.
28. Yokoyama H, Sugiyama H, Sato H, Taguchi T, Nagata M, Matsuo S et al. Renal disease in the elderly and the very elderly Japanese: analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol* 2012;16:903-920.
29. Jin B, Zeng C, Ge Y, Le W, Xie H, Chen H et al. The spectrum of biopsy-proven kidney diseases in elderly Chinese patients. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:2251-2259.
30. Rollino C, Ferro M, Beltrame G, Quattrocchio G, Massara C, Quarello F et al. Renal biopsy in patients over 75: 131 cases. *Clin Nephrol* 2014;82:225-230.
31. Moutzouris DA, Herlitz L, Appel GB, Markowitz GS, Freudenthal B, Radhakrishnan J et al. Renal biopsy in the very elderly. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1073-1082.
32. Vendemia F, Gesualdo L, Schena FP, D'Amico G. Epidemiology of primary glomerulonephritis in the elderly. Report from the Italian Registry of Renal Biopsy. *J Nephrol* 2001;14 340-352.
33. Brown CM, Scheven L, O'Kelly P, Dorman AM, Walshe JJ. Renal histology in the elderly: indications and outcomes. *J Nephrol* 2012;25:240-244.
34. O'Shaughnessy MM, Hogan SL, Thompson BD, Coppo R, Fogo AB, Jennette JC. Glomerular disease frequencies by race, sex and region: results from the International Kidney Biopsy Survey. *Nephrol Dial Transplant*.2018;33(4):661-69.
35. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis world wide: a systematicreview of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(2):414-430.
36. Wetmore JB, Guo H, Liu J, Allan J Collins, David T Gilbertson. The incidence, prevalence, and outcomes of glomerulonephritis derived from a large retrospective analysis. *Kidney Int* 2016; 90: 853–60.
37. Swaminathan S, Leung N, Lager DJ, L Joseph Melton, Eric J Bergstralh, Audrey R et al. Changing incidence of glomerular disease in Olmsted County, Minnesota: a 30-year renal biopsy study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(3):483-487.
38. Haas M, Spargo BH, Coventry S. Increasing incidence of focal-segmental glomerulosclerosis among adult nephropathies: a 20-year renal biopsy study. *Am J Kidney Dis* 1995;26(5):740-750.
39. Braden GL, Mulhern JG, O'Shea MH, Nash SV, Ucci AA Jr, Germain MJ. Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis* 2000;35(5):878-883.
40. Woo KT, Chan CM, Chin YM, Hui-Lin Choong, Han-Kim Tan, Marjorie F et al. Global evolutionary trend of the prevalence of primary glomerulonephritis over the past three decades. *Nephron Clin Pract* 2010;116(4):c337-c346.
41. O'Shaughnessy MM, Hogan SL, Poulton CJ, Ronald JF, Harsharan KS, Volker N et al. Temporal and Demographic Trends in Glomerular Disease Epidemiology in the South eastern United States, 1986-2015. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(4):614-23.
42. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1981;98(4):561–4.
43. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(2):332-45.
44. Cameron JS. The nephrotic syndrome and its complications. *Am J Kidney Dis* 1987;10:157.
45. Feehally J, Kendell NP, Swift PG, Walls J. High incidence of minimal change nephrotic syndrome in Asians. *Arch Dis Child* 1985;60:1018.

46. Dossier C, Lapidus N, Bayer F, Anne-Laure Sellier-Leclerc, Olivia Boyer, Loïc de P et al. Epidemiology of idiopathic nephrotic syndrome in children: endemic or epidemic. *Pediatr Nephrol* 2016;31(12):2299-308.
47. Mc Quarrie EP, Mackinnon B, Stewart GA, Geddes CC; Scottish Renal Biopsy Registry. Membranous nephropathy remains the commonest primary cause of nephrotic syndrome in a northern European Caucasian population. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(3):1009-1011.
48. Moxey-Mims MM, Stapleton FB, Feld LG. Applying decision analysis to management of adolescent idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994;8:660-664.
49. Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: Clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int* 1990; 37:663.
50. Salant DJ, Cattran DC: Membranous nephropathy. Chapter 20. In: *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5th Ed., edited by Floege J, Johnson RJ, Feehally J, St. Louis, MI, Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2015, pp 239-251.
51. Bjornekleit R, Vikse BE, Svarstad E, Leif B, Frøydis L, Bjarne M. Long-term risk of cancer in membranous nephropathy patients. *Am J Kidney Dis* 2007;50:396-403.
52. Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D, Martel P, Hill GS, Jacquot C et al. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int* 2006;70(8):1510-7.
53. Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, Falk RJ. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1995;25(6):862-875.
54. Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies. *Kidney Int* 2004; 66:920.
55. Waldherr R, Rambašek M, Duncker WD, Ritz E. Frequency of mesangial IgA deposits in a non-selected autopsy series. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4(11):943-6.
56. Suzuki K, Honda K, Tanabe K, Toma H, Nihei H, Yamaguchi Y. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int* 2003;63(6):2286-94.
57. Utsunomiya Y, Koda T, Kado T, Sinichi O, Atsushi H, Susumu K et al. Incidence of pediatric IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2003;18(6):511-5.
58. Kiryluk K, Li Y, Sanna-Cherchi S, Mersede R, Hitoshi S, Eitner F et al. Geographic differences in genetic susceptibility to IgA nephropathy: GWAS replication study and geospatial risk analysis. *PLoS Genet* 2012;8:e1002765.
59. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, Laurence Lecordier, Pierrick Uzureau, Barry IF et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science* 2010;329(5993):841-5.
60. Hommos MS, De Vriese AS, Alexander MP, Sanjeev S, Vaughan L, Ladan Z et al. The Incidence of Primary vs Secondary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Clinicopathologic Study. *Mayo Clin Proc* 2017;92(12):1772-81.
61. Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004;44(5):815-25.
62. Walker PD, Ferrario F, Joh K. Dense deposit disease is not a membranoproliferative glomerulonephritis. *Mod Pathol* 2007;20:605-16.
63. Gale DP, de Jorge EG, Cook HT, Martinez-Barricarte R, Hadjisavvas A, McLean AG, et al. Identification of a mutation in complement factor H-related protein 5 in patients of Cypriot origin with glomerulonephritis. *Lancet* 2010;376:794-801.
64. Servais A, Noel LH, Roumenina LT, Le Quintec M, Ngo S, Dragon-Durey MA et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 2012;82(4):454-464.
65. Medjeral-Thomas NR, O'Shaughnessy MM, O'Regan JA, Carol C, Flanagan M, Wong L et al. C3 glomerulopathy: clinicopathologic features and predictors of outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:46-53.
66. Nasr SH, Valeri AM, Appel GB, Sherwinter J, Stokes MB, Said SM et al. Dense deposit disease: clinicopathologic study of 32 pediatric and adult patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(1):22-32.
67. Canney M, O'Hara PV, McEvoy CM, Medani S, Connaughton DM, Abdalla AA et al. Spatial and Temporal Clustering of Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(8):1392-9.
68. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003;63(3):1164-77.
69. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12:1162.
70. Li FK, Tse KC, Lam MF, Yip TPS, Lui SL, Chan GSW et al. Incidence and outcome of anti-glomerular basement membrane disease in Chinese. *Nephrology (Carlton)* 2004;9(2):100-4.
71. Fischer EG, Lager DJ. Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis: a morphologic study of 80 cases. *Am J Clin Pathol* 2006;125(3):445-50.
72. Scott DG, Watts RA. Epidemiology and clinical features of systemic vasculitis. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:607-10.
73. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Raghupathi K, Sweetser MT, Dawson KT et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012;367:214-22.

25.

BÖLÜM

Nefritik Sendrom

İzzet Hakkı ARIKAN

TANIM

Nefritik sendrom glomerüler hastalıklarda görülen klinik sendromlardan biridir. Nefritik sendrom oligürinin eşlik edebildiği akut böbrek hasarı (ABH), glomerüler hematüri, eritrosit silendirleri, nefrotik düzeyin altında proteinüri (<3 gr/gün), ödem (hafif-orta düzeyde) ve hipertansiyon komponentlerinin bazılarını veya tümünü içeren bir klinik sendromdur. Glomerüler inflamasyona hasar sonucu gelişir. Bununla beraber genel olarak nefritik spektrum başlığı altında asemptomatik glomerüler hematüri (mikroskopik veya makroskopik hematüri $\pm <1$ gr/gün proteinüri), akut nefritik sendrom (ABH, hematüri, eritrosit silendirleri ve subnefrotik proteinüri, hipertansiyon ve ödem) hızlı ilerleyen glomerülonefrit (ABH, <3 gr/gün proteinüri, hematüri, eritrosit silendirleri ve sistemik semptomlar) klinik tabloları bulunur. Dolayısıyla nefritik sendromun klinik seyri akut nefritik sendrom, hızlı ilerleyen glomerülonefrit, tekrarlayan makroskopik hematüri ve kronik glomerülonefrit (kronik nefritik sendrom) tarzında olabilir. Kronik nefritik sendrom hematüri, proteinüri ve hipertansiyonun eşlik ettiği kronik glomerüler hastalığı yansıtır. Kronik nefritik sendromda aylarca veya yıllarca böbrek fonksiyonları bozulmayabilir veya renal fonksiyon bozukluğunun gelişme ve ilerleme hızı yavaştır.

ETİYOLOJİ ve PATOGENEZ

Nefritik sendrom glomerüllerin inflamatuvar hasarı sonucu gelişir. Glomerüler inflamasyon nedeni olabilecek immün-kompleks hastalıkları, antikor ilişkili hasar ve vaskülit gibi nedenler nefritik sendroma yol açabilirler.

Glomerüler hastalıklar primer olarak böbreğin tutulduğu (primer glomerüler hastalıklar) veya sistemik bir hastalığın böbrek tutulumu (sekonder glomerüler hastalıklar) şeklinde görülebilir (1). Bununla beraber, antiglomerüler bazal membran (anti-GBM) glomerülonefriti (GN) veya antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) aracılıklı GN'de böbrek tutulumu hastalığın tek komponenti olabilir. Glomerüler hastalıklarda primer ve sekonder ayırımı bazen güçtür. Örneğin, IgA nefropatisi, pauci-immün kresentik GN, Anti-GBM hastalığı ve membranoproliferatif GN (MPGN) primer bir böbrek hastalığı olabilirken, IgA vaskülit, pauci-immün küçük damar vaskülit, Goodpasture sendromu, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve kriyoglobülinemik vaskülit gibi sistemik bir hastalığın böbrek komponenti de olabilir (1). Nefritik sendromun başlıca nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Glomerülonefritlerin çoğu hem nefrotik hem de nefritik sendrom yapabilmektedir (1). Örneğin, MPGN gibi bazı glomerüler hastalıklarda

rilmesi ve İF'de bir biyobelirteç olan DNAJB9 ile pozitif boyanma ile konur (11). Hastaların yaşı ortalama 53 yıldır ve tipik olarak kanserlere, disproteinemiye veya otoimmün hastalıklara eşlik eder (12,31).

B lenfositlerin veya plazma hücrelerinin klonal proliferasyonuna bağlı gelişen paraproteinler proliferatif glomerülonefrite yol açabilir ve monoklonal immünglobülin depolanmaları ile giden proliferatif glomerülonefrit olarak adlandırılır (32). Dolaşımdaki paraproteinler kronik böbrek hasarına yol açabileceği gibi akut hızlı ilerleyen GN tablosu da gelişebilir (12).

Kresentik GN dışında bazı böbrek hastalıklarında da hızlı ilerleyen GN düşündürecek bulgular görülebilir. Bunlar arasında akut trombotik mikroanjyopati ve ateroembolik böbrek hastalığı sayılabilir. Akut tübüler nekroz ve akut interstisyel nefrit olan hastalarda da böbrek fonksiyonlarında ani kayıp olur ancak bu patolojilerde genellikle dismorfik eritrositler, eritrosit silindirleri veya belirgin proteinüri görülmez (1).

TEDAVİ

Nefritik sendromda tedavi yaklaşımları konservatif ve medikal tedavi başlıkları altında değerlendirilebilir. Konservatif yaklaşımda, sıvı dengesi (sıvı alımı-diürez), ağırlık, kan basıncı izlemi ile su ve tuz kısıtlaması yer alır. İdrar miktarının az ve/veya hipervolemisi olan olgularda diüretik kullanımı (kıvrım diüretikleri) kullanılması uygun olur. PSGN'de hipertansiyon ön planda hipervolemi ile ilişkili olduğundan, bu hastaların kan basıncının kontrol altına alınmasında kıvrım diüretikleri (furosemid gibi) yararlı olur. Kan basıncı kontrolünde diğer antihipertansiflere de (özellikle RAAS inhibitörleri) gereksinim olabilir.

Bu destekleyici tedavi yaklaşımlarıyla beraber alta yatan hastalığın tedavisi önemlidir. Hızlı ilerleyen glomerülonefrit tablosu varlığında, histolojik tanının hemen konulup tedavinin hızlı bir şekilde başlanması geri dönüşümsüz böbrek hasarının gelişmemesi için önemlidir. Etiyolojisinde immün nedenler olan hastalıklarda (vaskülitler,

lupus nefriti, Goodpasture sendromu gibi) steroid/immünsupresif tedavi ve plazma değişimi gibi bazı spesifik tedaviler kullanılır.

Diğer taraftan enfeksiyonlara bağlı glomerülonefritlerde yabancı antijenin elimine edilmesi-ne yönelik tedaviler uygulanır (Hepatit C'ye bağlı kriyoglobülinemide antiviral tedavi veya endokardit tedavisinde antibiyotik kullanımı gibi) (4).

Bazı hastalarda (medikal tedaviye yanıtız sıvı fazlalığı, hiperkalemi, üremik ensefalopati, ciddi metabolik asidoz gibi) diyaliz tedavisine başlanması gerekebilir.

KAYNAKLAR

1. Manish K. Saha, William F. Pendergraft III, J. Charles Jennette, Ronald J. Falk. "Primary glomerular disease". Brenner&Rectors The Kidney. Ed. Alan S.L. Yu - Glenn M. Chertow, Valérie A. Luyckx, Philip A. Marsden, Karl Skorecki, Maarten W. Taal. 1007-1090.11th Edition. Philadelphia: Elsevier,220.
2. Jennette JC, Mandal AK. The nephrotic syndrome. In Mandal AK, Jennette JC, eds. Diagnosis and Management of Renal Disease and Hypertension. Durham NC: Carolina Academic Press; 1994:235-72.
3. Sethi S, Fervenza FC. Standardized classification and reporting of glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 2019;34:193-9.
4. Jürgen Floege, John Feehally. "Introduction to glomerular disease: clinical presentations". Comprehensive Clinical Nephrology. Ed. John Feehally, Jürgen Floege, Marcello Tonelli, Richard J Johnson. 184-198. 6th Edition. Elsevier, 2019.
5. Jennette JC, Nickleleit V. Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis and Goodpasture's syndrome. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, eds. Heptinstall's Pathology of the Kidney. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
6. Ferrario F, Kourilsky O, Morel-Maroger L. Acute endocapillary glomerulonephritis in adults: histologic and clinical comparison between patients with and without initial acute renal failure. Clin Nephrol 1983;19:17-23.
7. Dillon HC Jr. The treatment of streptococcal skin infections. J Pediatr. 1970;76:676-84.
8. Dillon HC Jr, Reeves MS. Streptococcal immune responses in nephritis after skin infections. Am J Med 1974;56:333-46.
9. Becquet O, Pasche J, Gatti H, Chenel C, Abély M, Morville P et al. Acute post-streptococcal glomerulonephritis in children of French Polynesia: a 3-year retrospective study. Pediatr Nephrol 2010; 25:275-80.
10. Richards J. Acute post-streptococcal glomerulonephritis. W V Med J 1991;87:61-5.

11. Okada K, Saitoh S, Sakaguchi Z, Zhang RJ, Kuhara T, Yasutomo K et al. IgA nephropathy presenting clinicopathological features of acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Eur J Pediatr* 1996;155:327-30.
12. Lundquist AL, Kalim S, Mojtahed A, Tomaszewski KJ. Case13-2020: A 29-Year-Old Man with High Blood Pressure, Renal Insufficiency, and Hematuria. *N Engl J Med* 2020;382:1639-47.
13. Galla JH. IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995;47: 377-87.
14. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2013;368: 2402-14.
15. Williams DG, Peters DK, Fallows J, Petrie A, Kourilsky O, Morel-Maroger L et al. Studies of serum complement in the hypocomplementaemic nephritides. *Clin Exp Immunol* 1974; 18:391-405.
16. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998;54:650-71.
17. Couser WG. Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy *Am J Kidney Dis* 1988;11:449-64.
18. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003; 63:1164-77.
19. Jennette JC, Hippi CG. The epithelial antigen phenotype of glomerular crescent cells. *Am J Clin Pathol* 1986; 86:274-80.
20. Hancock WW, Atkins RC. Cellular composition of crescents in human rapidly progressive glomerulonephritis identified using monoclonal antibodies. *Am J Nephrol* 1984; 4:177-81.
21. Shi D, Chan H, Yang X, Zhang G, Yang H, Wang M et al. Risk factors associated with IgA vasculitis with nephritis (Henoch-Schönlein purpura nephritis) progressing to unfavorable outcomes: A meta-analysis. *PLoS One* 2019;e0223218.
22. Senekjian HO, Knight TF, Weinman EJ. The spectrum of renal diseases associated with anti-basement membrane antibodies. *Arch Intern Med*.1980; 14:79-81.
23. Mok CC. Understanding lupus nephritis: diagnosis, management, and treatment options. *Int J Womens Health* 2012;4:213-2
24. Schena FP, Esposito P, Rossini M. A Narrative review on C3 Glomerulopathy: A Rare Renal Disease 2020;21:525.
25. Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, De Vriese AS, Sethi S. C3 Glomerulopathy: Ten Years' Experience at Mayo Clinic. *Mayo Clin. Proc* 2018;93:991-1008.
26. Servais A, Noël LH, Roumenina LT, Le Quintrec M, Ngo S, Dragon-Durey MA et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 2012;82:454-64.
27. Iatropoulos P, Noris M, Mele C, Piras R, Valoti E, Bresin E et al. Complement gene variants determine the risk of immunoglobulin-associated MPGN and C3 glomerulopathy and predict long-term renal outcome. *Mol. Immunol* 2016;71:131-42.
28. Gubler M, Levy M, Broyer M, Naizot C, Gonzales G, Perrin D et al. Alport's syndrome: a report of 58 cases and a review of the literature. *Am J Med* 1981;70:493-505.
29. Savage J, Rana K, Tonna S, Buzza M, Dagher H, Wang YY. Thin basement membrane nephropathy. *Kidney Int* 64: 1169–1178,2003.
30. Savage J, Gregory M, Gross O, Kashtan C, Ding J, Flinter F. Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:364-75.
31. Rosenstock JL, Markowitz GS. Fibrillary glomerulonephritis: an update. *Kidney Int Rep* 2019; 4: 917-22.
32. Motwani SS, Herlitz L, Monga D, Jhaveri KD, Lam AQ. Paraprotein-related kidney disease: glomerular diseases associated with paraproteinemias. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 2260-72.

26.

BÖLÜM

Nefrotik Sendrom

Ferruh ARTUNÇ

TANIM

Nefrotik sendrom; aşırı proteinürinin ön planda olduğu glomerüler böbrek hastalıklarının klinik manifestasyon şeklidir ve dört ayrı ögenin bir araya gelmesi ile karakterize edilmektedir. Bu tetrad (dörtlü) kapsamında günde >3,5 gr ya da >3,5 gr/gr kreatinin'i aşan ve nefrotik olarak tarif edilen proteinüri, hipoalbuminemi (<3 gr/dL), kombine hiperlipidemi ve ödem yer almaktadır. Genelde GFH göreceli korunduğu için proteinüri aşırı düzeylere çıkabilmekte ve bu diğer üç ögeyi değişken boyutlarda ortaya çıkartmaktadır. Nefrotik sendrom non-spesifik glomerüler hasarın bir sonucu olduğu için bir çok glomerüler hastalıklarda meydana gelebilmekte ve genel antiproteinürik ve diüretik tedavinin yanı sıra spesifik tedavi rejimleri altta yatan hastalığa göre belirlenmektedir. Uzun süre devam eden ve remisyonu sağlayamayan nefrotik sendromlu hastalarda böbrek yetmezliği ve artmış mortalite riski söz konusudur.

SIKLIK ve EPİDEMİYOLOJİ

Nefrotik sendrom çok sık olarak görülmektedir ve insidansı altta yatan hastalık ile yaşa göre değişmektedir. Tüm nedenlere bağlı

nefrotik sendromun yıllık insidansı çocuklarda 2-7:100.000, erişkinlerde ise 3:100.000 civarındadır (1). Çocuklarda prevalansı 16:100.000 olarak bildirilen nefrotik sendromun başlıca nedenleri minimal değişiklik hastalığıdır (%75) ve bunu fokal-segmental glomerüloskleroz, membranoproliferatif glomerülo nefritler ve genetik podosit bozuklukları izlemektedir. Buna karşın erişkinlerde nefrotik sendromun başlıca nedeni membranöz glomerülo nefrit ve diyabetik nefropatidir. Dünyanın değişik bölgelerinden elde edilen verilerle yapılan bir meta-analizde (2), minimal değişiklik hastalığı ve fokal segmental glomerüloskleroz'un erişkin ve çocuklardaki yıllık insidansı sırasıyla 100.000'de 0,6 ve 0,23-15,3 olgudur. Membranöz glomerülo nefrit erişkinlerde 100.000'de 1,2 olgu ile (aralık 0,3-1,4) görülmektedir, çocuklarda ise hemen hemen hiç görülmemektedir (0,05 : 100 000).

PATOGENEZ – PATOFİZYOLOJİ

Etiyoloji

Nefrotik sendrom glomerüler filtrasyon bariyerini oluşturan podosit, bazal membran ve endotel'in tek olarak ya da tümünün hasarlanması ile ortaya çıkmaktadır (Tablo 1). Nefrotik

KAYNAKLAR

1. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nature reviews. Nephrology* 2018;14(1):57-70.
2. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(2):414-430
3. Davies RW, Staprans I, Hutchison FN, Kaysen GA. Proteinuria, not altered albumin metabolism, affects hyperlipidemia in the nephrotic rat. *J Clin Invest* 1990;86(2):600-605.
4. Busuioc RM, Covic A, Kanbay M, Banach M, Burlacu A, Mircescu G. Protein convertase subtilisin/kexin type 9 biology in nephrotic syndrome: implications for use as therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2019.
5. Ordonez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, Fireman BH. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993;44(3):638-642.
6. Artunc F, Wörn M, Schork A, Bohnert BN. Proteasuria-The impact of active urinary proteases on sodium retention in nephrotic syndrome. *Acta Physiol (Oxf)* 2019;225(4):e13249.
7. Bohnert BN, Menacher M, Janessa A, Worn M, Schork A, Daiminger S, et al. Aprotinin prevents proteolytic epithelial sodium channel (ENaC) activation and volume retention in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2018;93(1):159-172.
8. Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F, Veeger NJ, Brouwer JL, Vogt L, et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. *Circulation* 2008;117(2):224-230.
9. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and Pathophysiology of Nephrotic Syndrome-Associated Thromboembolic Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2012;7(3):513-520.
10. Ozturk S, Sumnu A, Seyahi N, Gullulu M, Sipahioglu M, Artan S, et al. Demographic and clinical characteristics of primary glomerular diseases in Turkey. *International Urology and Nephrology* 2014.
11. Rivera F, Lopez-Gomez JM, Perez-Garcia R. Clinico-pathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 2004;66(3):898-904.
12. Kosmadakis G, Filiopoulos V, Georgoulas C, Tentolouris N, Michail S. Comparison of the influence of angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril and angiotensin II receptor antagonist losartan in patients with idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome. *Scand J Urol Nephrol* 2010;44(4):251-256.
13. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008;14(9):931-938.
14. Smith DE, Hyneck ML, Berardi RR, Port FK. Urinary protein binding, kinetics, and dynamics of furosemide in nephrotic patients. *J Pharm Sci* 1985;74(6):603-607.
15. Kitsios GD, Mascari P, Ettunsi R, Gray AW. Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: a meta-analysis. *J Crit Care* 2014;29(2):253-259.
16. Ellison DH. Clinical Pharmacology in Diuretic Use. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2019;14(8):1248-1257.
17. Artunc F. Proteolytic Activation of the Epithelial Sodium Channel in Nephrotic Syndrome by Proteasuria: Concept and Therapeutic Potential. *Turk J Nephrol* 2020;29(1):59-65
18. Hinrichs GR, Mortensen LA, Jensen BL, Bistrup C. Amiloride resolves resistant edema and hypertension in a patient with nephrotic syndrome; a case report. *Physiol Rep* 2018;6(12):e13743.
19. Kapur G, Valentini RP, Imam AA, Mattoo TK. Treatment of Severe Edema in Children with Nephrotic Syndrome with Diuretics Alone — A Prospective Study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2009;4(5):907-913.
20. Yamamoto R, Imai E, Maruyama S, Yokoyama H, Sugiyama H, Nitta K, et al. Incidence of remission and relapse of proteinuria, end-stage kidney disease, mortality, and major outcomes in primary nephrotic syndrome: the Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (JNSCS). *Clinical and Experimental Nephrology* 2020.
21. Bazzi C, Rizza V, Casellato D, Tofik R, Berg AL, Gallieni M, et al. Fractional excretion of IgG in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome: a predictive marker of risk and drug responsiveness. *BMC Nephrol* 2014;15:74.
22. Norden AG, Lapsley M, Lee PJ, Pusey CD, Scheinman SJ, Tam FW, et al. Glomerular protein sieving and implications for renal failure in Fanconi syndrome. *Kidney Int* 2001;60(5):1885-1892.

27.

BÖLÜM

Minimal Değişim Hastalığı

Meltem GÜRSU

TANIM

Minimal değişim hastalığı (MDH) nefrotik sendrom (NS) ile karşımıza çıkan, podosit ayakası çıkıntılarında silinme ile karakterize bir klinik tablodur. Bir primer podositopati olarak kabul edilir (1).

Podositopatilerin diğeri olan fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) ile MDH arasındaki ilişki tartışılmaya devam etmektedir. Bazı olgularda klinik ve patolojik bulgular çok net sınırlı olmayıp renal lezyonların MDH bulgularından FSGS'ye çevirildiği görülmektedir. Bu durumda bu iki tablonun aynı hastalığın iki fazı olarak kabul edilebileceği düşünülür. Ancak MDH ve FSGS arasındaki ilişki günümüz bilgileri ile netlik kazanmış değildir (2).

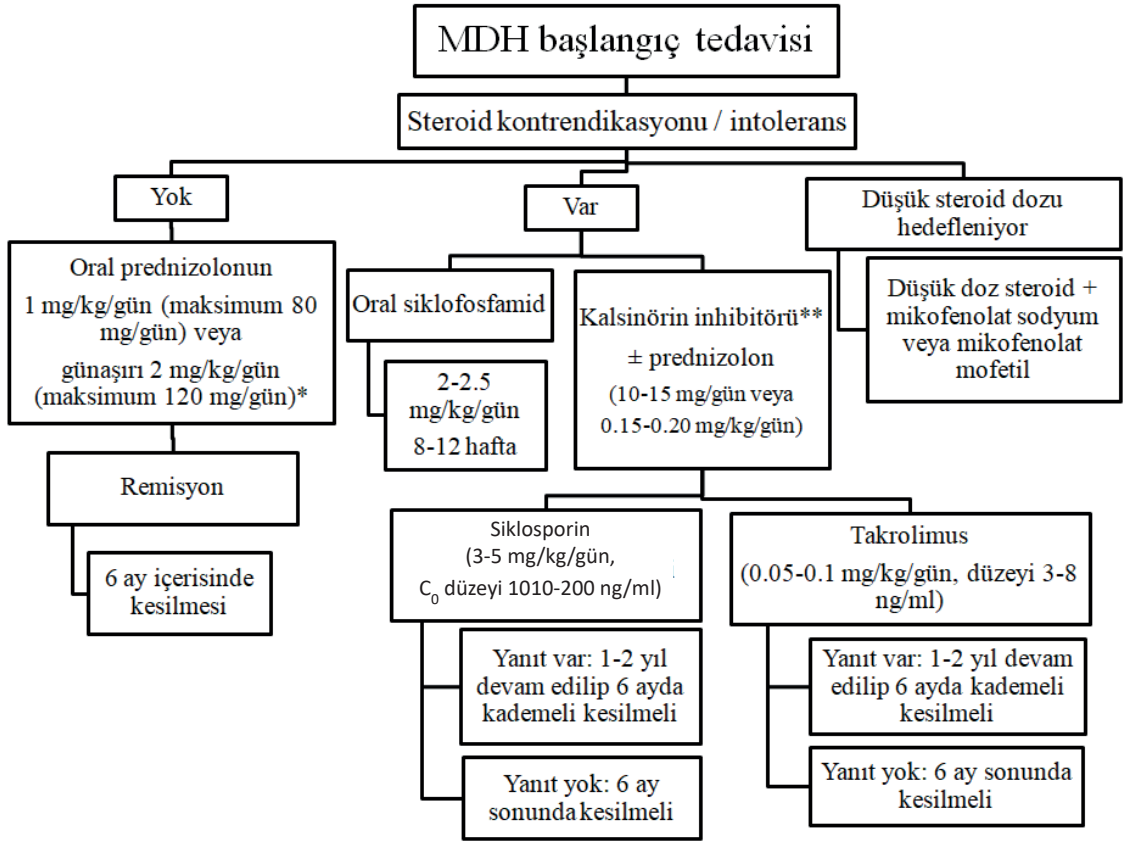
SIKLIK ve EPİDEMİYOLOJİ

Minimal değişim hastalığı çocukluk çağının en sık NS nedenidir. Erişkinlerde NS nedenleri arasındaki oranı ile ilgili olarak literatürde farklı rakamlar görülebilir. Eski yayınlarda erişkinlerde görülen NS nedeni olarak %10-15 oranında MDH'nin sorumlu olduğu bildirilmiştir (3). Ancak

ilerleyen yıllar ile birlikte MDH sıklığının azaldığı, karşılığında da FSGS sıklığının arttığı görülmüştür. Genel prevalans 16/100.000 kabul edilebilir. Dünyanın farklı merkezlerinden biyopsi serilerinde %5 ile %33 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (4-8). Ülkemizde 2014 yılında yapılan analizde primer glomerüler hastalıkların %6.5'i MDH olarak bulunmuştur (9). Türk Nefroloji Derneği Primer Glomerüler Hastalık Çalışma Grubu 2019 verilerine göre ise primer glomerüler hastalıkların %10.3'ünü MDH teşkil etmektedir. MDH beyaz ırkta ve Asya ırkında daha sık görülmektedir. Erişkinlerde cinsiyetler arasında genellikle belirgin bir fark bulunmamıştır (10).

PATOGENEZ-PATOFİZYOLOJİ

Genetik faktörler: Ailesel birikimler, kardeşlerde ve çocuklarda bildirilen vakalar nedeniyle muhtemel bir genetik zeminin olabileceği düşünülmektedir (11). HLA genlerinin bir yatkınlık yarattığı, inflamatuvar olayların tetik görevi gördüğü hipotezi de savunulmaktadır (12). Asya ırkında MDH'nin daha sık olması etnik faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmüştür (13). Birçok genetik



* Tam remisyon sağlansa bile komplikasyon gelişmediği sürece en az 4 hafta tam doz verilmesi önerilir.

** İki kalsinörin inhibitörü arasındaki seçim yan etki profilleri göz önüne alınarak hasta bazında yapılmalıdır.

Şekil 2. Primer glomerüler hastalıkların tanı ve tedavisi: Türk Nefroloji Derneği ulusal uzlaşısı raporu önerileri.

kısmi ya da tam remisyon sağlanamayan hastalar steroid-dirençli kabul edilir. Bu durumda düşük doz steroid (prednizolon 10-15 mg/gün) ile birlikte siklosporin-A veya siklofosfamid kullanılabilir. FSGS açısından tekrar değerlendirilmelidir.

Diğer tedavi yöntemleri: ACTH'nin steroid-dirençli olgularda etkili olabileceği yönünde kanıtlar vardır (52), kemik kaybı ve glukoz metabolizma bozuklukları daha az görülür (53). Levamizol steroid bağımlı NS'li çocuklarda etkin bulunmuştur ancak erişkinlerde veri kısıtlıdır. Plazmaferezin dirençli olgularda yararlı olabileceğine dair vaka takdimleri vardır (54). CD-80'i hedefleyen abatacept ile hedefe yönelik tedavi yapılabileceği yönünde yayınlar olmakla beraber rutin klinik kullanımını önermek adına veriler henüz sınırlıdır (55).

KAYNAKLAR

1. Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. A proposed taxonomy for the podocytopathies: a reassessment of the primary nephrotic diseases. *CJASN* May 2007; 2 (3) 529-542. doi:10.2215/CJN.04121206.
2. Maas RJ, Deegens JK, Smeets B, Moeller MJ, Wetzel JF. Minimal change disease and idiopathic FSGS: manifestations of the same disease. *Nat Rev Nephrol* 2016;12(12):768-776. doi:10.1038/nrneph.2016.147.
3. Cameron JS. The nephrotic syndrome and its complications. *Am J Kidney Dis.* 1987;10(3):157-171. doi:10.1016/s0272-6386(87)80170-1.
4. Zink CM, Ernst S, Riehl J, Helmchen U, Gröne HJ, Floege J et al. Trends of renal diseases in Germany: review of a regional renal biopsy database from 1990 to 2013. *Clin Kidney J* 2019;12(6):795-800. Published 2019 Mar 18. doi:10.1093/ckj/sfz023.
5. Su S, Yu J, Wang Y, Wang Y, Li J, Xu Z. Clinicopathologic correlations of renal biopsy findings from northeast China: A 10-year retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(23):e15880. doi:10.1097/MD.00000000000015880.

6. O'Shaughnessy MM, Hogan SL, Poulton CJ, Falk RJ, Singh HK, Nickleleit V et al. Temporal and Demographic Trends in Glomerular Disease Epidemiology in the Southeastern United States, 1986-2015. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(4):614-623. doi:10.2215/CJN.10871016.
7. Hanko JB, Mullan RN, O'Rourke DM, McNamee PT, Maxwell AP, Courtney AE. The changing pattern of adult primary glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(10):3050-3054. doi:10.1093/ndt/gfp254.
8. Ng JK, Ma TK, Lai FM, Chow KM, Kwan BC, Leung CB et al. Causes of nephrotic syndrome and nephrotic-range proteinuria are different in adult Chinese patients: A single centre study over 33 years. *Nephrology (Carlton)* 2018;23(6):565-572. doi:10.1111/nep.13061.
9. Ozturk S, Sumnu A, Seyahi N, Gullulu M, Sipahioglu M, Artan S et al. Demographic and clinical characteristics of primary glomerular diseases in Turkey. *Int Urol Nephrol* 2014;46(12):2347-2355. doi:10.1007/s11255-014-0838-3.
10. Comprehensive Clinical Nephrology, 6th Edition. Editors: John Feehally, Jürgen Floege, Marcello Tonelli, Richard J. Johnson. 2019;17 Minimal Change Disease:209-218.
11. Motoyama O, Sugawara H, Hatano M, Fujisawa T, Iitaka K. Steroid-sensitive nephrotic syndrome in two families. *Clin Exp Nephrol* 2009;13(2):170-173. doi:10.1007/s10157-008-0117-7.
12. Lagueruela CC, Buettner TL, Cole BR, Kissane JM, Robson AM. HLA extended haplotypes in steroid-sensitive nephrotic syndrome of childhood. *Kidney Int* 1990;38(1):145-150. doi:10.1038/ki.1990.179.
13. Feehally J, Kendell NP, Swift PG, Walls J. High incidence of minimal change nephrotic syndrome in Asians. *Arch Dis Child* 1985;60(11):1018-1020. doi:10.1136/ad.60.11.1018.
14. Bertelli R, Bonanni A, Caridi G, Canepa A, Ghiggeri GM. Molecular and Cellular Mechanisms for Proteinuria in Minimal Change Disease. *Front Med (Lausanne)* 2018;5:170. Published 2018 Jun 11. doi:10.3389/fmed.2018.00170.
15. Tryggvason K, Wartiovaara J. Molecular basis of glomerular permselectivity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10(4):543-549. doi:10.1097/00041552-200107000-00009.
16. Ichimura K, Kurihara H, Sakai T. Actin filament organization of foot processes in rat podocytes. *J Histochem Cytochem* 2003;51(12):1589-1600. doi:10.1177/002215540305101203.
17. Wartiovaara J, Ofverstedt LG, Khoshnoodi J, Zhang J, Makela E, Sandin A et al. Nephrin strands contribute to a porous slit diaphragm scaffold as revealed by electron tomography. *J Clin Invest.* 2004;114(10):1475-1483. doi:10.1172/JCI22562.
18. Tojo A. Mechanism Underlying Selective Albuminuria in Minimal Change Nephrotic Syndrome. *Int J Nephrol* 2019;2019:5859102. Published 2019 Nov 3. doi:10.1155/2019/5859102.
19. Cameron MA, Peri U, Rogers TE, Moe OW. Minimal change disease with acute renal failure: a case against the nephrosarcoma hypothesis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(10):2642-2646. doi:10.1093/ndt/gfh33.
20. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008;14(9):931-938. doi:10.1038/nm.1857.
21. Frank C, Herrmann M, Fernandez M, Dirnecker S, Böswald M, Kolowos W. Dominant T cells in idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *Kidney Int* 2000;57(2):510-517. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00870.x.
22. Araya C, Diaz L, Wasserfall C, Atkinson M, Mu W, Johnson R et al. T regulatory cell function in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24(9):1691-1698. doi:10.1007/s00467-009-1214-x.
23. Stangou M, Spartalis M, Daikidou DV, Kouloukourgiotou T, Sampani E, Lambropoulou IT et al. Impact of Th1 and Th2 cytokines in the progression of idiopathic nephrotic syndrome due to focal segmental glomerulosclerosis and minimal change disease. *J Nephropathol* 2017;6(3):187-195. doi:10.15171/jnp.2017.32.
24. Couser WG. Basic and translational concepts of immune-mediated glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(3):381-399. doi:10.1681/ASN.2011030304.
25. Bertelli R, Bonanni A, Di Donato A, Cioni M, Ravani P, Ghiggeri GM. Regulatory T cells and minimal change nephropathy: in the midst of a complex network. *Clin Exp Immunol* 2016;183(2):166-174. doi:10.1111/cei.12675.
26. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*. 2008;133(5):775-787. doi:10.1016/j.cell.2008.05.009.
27. Yoo TH, Pedigo CE, Guzman J, Correa-Medina M, Wei C, Villareal R. Sphingomyelinase-like phosphodiesterase 3b expression levels determine podocyte injury phenotypes in glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(1):133-147. doi:10.1681/ASN.2013111213.
28. van de Veerdonk FL, Lauwerys B, Marijnissen RJ, Timmermans K, Di Padova F, Koenders MI. The anti-CD20 antibody rituximab reduces the Th17 cell response. *Arthritis Rheum* 2011;63(6):1507-1516. doi:10.1002/art.30314.
29. Garin EH, Diaz LN, Mu W, Wasserfall C, Araya C, Segal M et al. Urinary CD80 excretion increases in idiopathic minimal-change disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(2):260-266. doi:10.1681/ASN.2007080836.
30. Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M, Igarashi M, Narita M. A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. *Kidney Int*. 1991;40(3):453-460. doi:10.1038/ki.1991.232.
31. Clement LC, Avila-Casado C, Macé C, Soria E, Bakker WW, Kersten S et al. Podocyte-secreted angiotensin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *Nat Med*. 2011;17(1):117-122. doi:10.1038/nm.2261.
32. Lai KW, Wei CL, Tan LK, Tan PH, Chiang GS, Lee CG et al. Overexpression of interleukin-13 induces minimal-change-like nephropathy in rats. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(5):1476-1485. doi:10.1681/ASN.2006070710.
33. Audard V, Zhang SY, Copie-Bergman C, Rucker-Martin C, Ory V, Candelier M. Occurrence of minimal change nephrotic syndrome in classical Hodg-

- gkin lymphoma is closely related to the induction of c-mip in Hodgkin-Reed Sternberg cells and podocytes. *Blood* 2010;115(18):3756-3762. doi:10.1182/blood-2009-11-251132.
34. Izzedine H, Massard C, Spano JP, Goldwasser F, Khayat D, Soria JC. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* 2010;46(2):439-448. doi:10.1016/j.ejca.2009.11.001.
 35. Musante L, Candiano G, Petretto A, Bruschi M, Dimasi N, Caridi G et al. Active focal segmental glomerulosclerosis is associated with massive oxidation of plasma albumin. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(3):799-810. doi:10.1681/ASN.2006090965.
 36. Jhaveri KD, Shah HH, Calderon K, Campenot ES, Radhakrishnan J. Glomerular diseases seen with cancer and chemotherapy: a narrative review. *Kidney Int* 2013;84(1):34-44. doi:10.1038/ki.2012.484.
 37. Mallouk A, Pham PT, Pham PC. Concurrent FSGS and Hodgkin's lymphoma: case report and literature review on the link between nephrotic glomerulopathies and hematological malignancies. *Clin Exp Nephrol* 2006;10(4):284-289. doi:10.1007/s10157-006-0437-4.
 38. Meyrier A, Radhakrishnan J. Uptodate- Etiology, clinical features, and diagnosis of minimal change disease in adults. Jan 13, 2020.
 39. Han H, Wang S, Liang Y, Lin J, Shi L, Ye L, et al. Respiratory Tract Infection: A Risk Factor for the Onset and Relapse of Adult-Onset Minimal Change Disease in Southern China. *Biomed Res Int* 2018;2018:1657208. Published 2018 Aug 28. doi:10.1155/2018/1657208.
 40. Niaudet P, Meyrier A. Minimal change disease: clinical features and diagnosis. In: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, 4th ed, Turner N, Lameire N, Goldsmith DJ, et al (Eds), Oxford University Press Oxford 2016. Vol 1, p.501.
 41. Chen T, Lv Y, Lin F, Zhu J. Acute kidney injury in adult idiopathic nephrotic syndrome. *Ren Fail* 2011;33(2):144-149. doi:10.3109/0886022X.2011.553301.
 42. Meyrier A, Niaudet P. Acute kidney injury complicating nephrotic syndrome of minimal change disease. *Kidney Int* 2018;94(5):861-869. doi:10.1016/j.kint.2018.04.024.
 43. Smith JD, Hayslett JP. Reversible renal failure in the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1992;19(3):201-213. doi:10.1016/s0272-6386(13)80001-7.
 44. Pérez V, López D, Boixadera E, Ibernón M, Espinal A, Bonet J et al. Comparative differential proteomic analysis of minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *BMC Nephrol* 2017;18(1):49. Published 2017 Feb 3. doi:10.1186/s12882-017-0452-6.
 45. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Chapter 5: Minimal-change disease in adults. *Kidney International Supplements* (2012) 2, 177-180; doi:10.1038/kisup.2012.18.
 46. Ozeki T, Katsuno T, Hayashi H, Kato S, Yasuda Y, Ando M et al. Short-Term Steroid Regimen for Adult Steroid-Sensitive Minimal Change Disease. *Am J Nephrol* 2019;49(1):54-63. doi:10.1159/000495352.
 47. Rémy P, Audard V, Natella PA, Pelle G, Dussol B, Leray-Moragues et al; MSN Trial Investigators. An open-label randomized controlled trial of low-dose corticosteroid plus enteric-coated mycophenolate sodium versus standard corticosteroid treatment for minimal change nephrotic syndrome in adults (MSN Study). *Kidney Int* 2018;94(6):1217-1226. doi:10.1016/j.kint.2018.07.021.
 48. Ma MKM, Yap DYH, Li CL, Mok MMY, Chan GCW, Kwan LPY et al. Low-dose corticosteroid and mycophenolate for primary treatment of minimal change disease [published online ahead of print, 2019 Nov 26]. *QJM*. 2019;hcz297. doi:10.1093/qjmed/hcz297.
 49. Medjeral-Thomas NR, Lawrence C, Condon M, Sood B, Warwicker P, Brown H et al. Randomized, Controlled Trial of Tacrolimus and Prednisolone Monotherapy for Adults with De Novo Minimal Change Disease: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15(2):209-218. doi:10.2215/CJN.06180519.
 50. King C, Logan S, Smith SW, Hewins P. The efficacy of rituximab in adult frequently relapsing minimal change disease. *Clin Kidney J* 2017;10(1):16-19. doi:10.1093/ckj/sfw100.
 51. Öztürk, S. Primer Glomerüler Hastalıkların Tanı ve Tedavisi: Türk Nefroloji Derneği Ulusal Uzlaş Raporu. 2019;58-61.
 52. Lindskog A, Ebefors K, Johansson ME, Stefánsson B, Granqvist A, Arnadóttir M et al. Melanocortin 1 receptor agonists reduce proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(8):1290-1298. doi:10.1681/ASN.2009101025.
 53. Zaidi M, Sun L, Robinson LJ, Tourkova IL, Liu L, Wang Y et al. ACTH protects against glucocorticoid-induced osteonecrosis of bone. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(19):8782-8787. doi:10.1073/pnas.0912176107.
 54. Naciri Bennani H, Jouve T, Noble J, Rostaing L, Malvezzi P, Tetaz R. Apheresis Therapy for Steroid-Resistant Idiopathic Nephrotic Syndrome: Report on a Case Series. *Case Rep Nephrol* 2019;2019:7304786. Published 2019 Oct 9. doi:10.1155/2019/7304786.
 55. Isom R, Shoor S, Higgins J, Cara-Fuentes G, Johnson RJ. Abatacept in Steroid-Dependent Minimal Change Disease and CD80-uria. *Kidney Int Rep* 2019;4(9):1349-1353. Published 2019 May 31. doi:10.1016/j.ekir.2019.05.1155.

28.

BÖLÜM

Membranöz Nefropati

Savaş ÖZTÜRK

TANIM

Membranöz nefropati (MN) glomerüler bazal membranın (GBM) subepitelyal yüzeyi boyunca immünglobülin G (IgG) depozitleri ve komponent ürünlerinden oluşan immün-komplekslerin biriktiği otoimmün bir hastalıktır. Biriken immün-depozitlerin oluşturduğu podosit hasarı, proteinüri ve nefrotik sendroma yol açar (1). MN, erişkinlerde diyabet dışı nefrotik sendromun en sık nedenidir (2,3). Daha önce İdiyopatik MN olarak tanımlanan primer MN, tüm MN olgularının %75-80'ini oluşturmaktadır (4).

SIKLIK ve EPİDEMİYOLOJİ

Batı ülkelerinde yıllık insidansı milyon nüfus başına 8-10 olgu olarak bildirilmektedir (4). Bazı ülkelerde sıklığı artmaktadır ve bu durum hava kirliliğiyle ilişkilendirilmektedir (5). Pik insidansı dördüncü ve beşinci dekatlarda olmakla birlikte her yaşta görülebilir (6). Genç kadınlarda ortaya çıktığında sistemik lupus eritematozus (SLE), çocuklarda ortaya çıktığında hepatit B enfeksiyonu, sekonder nedenler olarak akla gelmelidir (7). Primer MN beyaz ırkta, 40 yaşından sonra ve erkeklerde daha sık görülür. Erkek kadın oranı 2:1 olarak bildirilmiştir (8). Ülkemizde erişkinlerde

nefrotik sendrom (sekonder nedenler dışlanmış) endikasyonu ile yapılan biyopsilerin %43'ünde primer MN saptanmıştır (9). Primer MN ileri yaşlarda görülen primer nefrotik sendromun da en sık nedenidir.

PATOGENEZ ve ETİYOLOJİ

Membranöz nefropati patogenezinin aydınlatılmasında 1970'lerin sonunda sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar ve Heymann nefriti modeli etkili olmuştur (10). Bu model subepitelyal immün depozitlerin, dolaşan immün-komplekslerin glomerüler kapiller membrandaki intrinsik bir antijene bağlanması sonucu ortaya çıktığını göstermiştir. Daha sonrasında sıçanlardaki bu intrinsik antijenin podositlerin bazal yüzeyinde eksprese olan düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptör ailesinden olan megalin isimli bir transmembran reseptörü olduğu ortaya koyulmuştur. Oluşan subepitelyal immün depozitler komplemanı aktive eder ve membran atak kompleksinin (C5-9a) podosit plazma membranına yerleşmesine ön ayak olur (11). Kompleman aracılı podosit hasarı, podositteki sinyal yolları üzerinden slit diyafram bütünlüğünü bozarak proteinüriye yol açmanın yanında, hasarlı podositler tarafından tip IV kolajen ve lamininin aşırı senteziyle MN'nin ka-

(*Membranous Nephropathy Trial of Rituximab*) çalışmasında >5 gr/gün proteinürisi olan ve göreceli olarak GFH korunmuş primer MN hastalarında 24. ayda remisyon (tam ya da kısmi) ve proteinüri açısından rituksimabın siklosporine üstün olduğu gösterilmiştir (89). Orta düzeyde progresyon riski olan ve daha önce İS tedavi almamış primer MN hastalarının başlangıç tedavisinde kullanılabilir (86). Rituksimab'ın optimal dozu ve süresi net değildir. Başlangıç tedavisi olarak; haftalık 375 mg/m²/4 hafta veya iki hafta arayla 1000 mg şeklindeki uygulamalardan biri tercih edilebilir. Anlamlı antiproteinürik etkisinin ortaya çıkması genellikle tedavinin 6. ayından sonradır. Faydasının görülmesi 18-24 aya kadar gecikebilir. Ponticelli protokolüne göre daha az yan etkisi gösterilmiş olması sebebiyle yan etki riskine daha açık hastalarda başlangıç İS tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılabilir (86). İdeal olarak etkinliğin periferik kan CD19 hücre sayımına göre yapılması gerekir.

Başlangıç tedavisine yanıtız hastalarda, diğer başlangıç tedavi rejimleri kullanılabilir. Nüks tedavilerinde ise ilk remisyonu sağlayan tedavi yeniden verilebilir. Ancak burada dikkat edilmesi gereken nokta kümülatif doz sınırı nedeniyle al-killeyici ajan rejiminin en fazla iki kez kullanılabilir olmasıdır.

Primer MN'de hedef klinik remisyonudur. İmmünolojik remisyon (anti-PLA₂R titresinde azalma ve negatifleşme) iyi prognoz ve klinik remisyon göstergesi olduğundan tedavi takibinde titre kontrolü öneren yazarlar da mevcuttur (90). Anti-PLA₂R antikör tayininin ulaşılabilirliğinin artması, daha yaygın kullanılması klinisyenlere hem tedaviye başlama aşamasında hem tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde hem de gelmekte olan nüksen öngörülmesinde önemli ipuçları verebilecektir. İS tedavi başlanmadan önce veya tedavi altında ardışık antikör düzeyi tayinlerinde azalan trend remisyon prediktörü iken, artış trendi persistan/şiddetli hastalık göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Ponticelli protokolü, kalsinörin inhibitörleri ve rituksimab tedavilerine yanıt alınamayan dirençli primer MN hastalarında adrenal kortikotropik hormon (ACTH) ve mikofeno-

lik asit kullanımı ile ilgili kısıtlı sayıda veri olup çoğunlukla gözlemsel ve küçük vaka bildirimleri şeklindedir. Tedaviye yanıt açısından sonuçlar farklılık göstermekle birlikte, tüm tedavilere dirençli MN'li hastalar için bir seçenek olabilirler (91-93).

Teşekkür: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Işın Kılıçarslan ile Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Seyhun Solakoğlu Hocalarımıza verdikleri materyal destekleri için teşekkürü bir borç biliriz.

KAYNAKLAR

1. Ronco P, Debiec H. Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care. *Lancet* 2015;385(9981): 1983–1992.
2. Swaminathan S, Leung N, Lager DJ, Melton LJ 3rd, Bergstralh EJ, Rohlinger A et al. Changing incidence of glomerular disease in Olmsted County, Minnesota: a 30-year renal biopsy study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 May;1(3):483–7.
3. Rees A, Kain R. Nephrotic syndrome: a watershed in the understanding of membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2009;5(11):617–618.
4. Salant DJ, Cattran DC. Membranous nephropathy. Chapter 20. In: *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5th Ed., edited by Floege J, Johnson RJ, Feehally J, St. Louis, MI, Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2015, pp 239–251.
5. Xu X, Wang G, Chen N, Lu T, Nie S, Xu G et al. Long-Term Exposure to Air Pollution and Increased Risk of Membranous Nephropathy in China. *J Am Soc Nephrol* 2016 Dec;27(12):3739–3746.
6. Saha MK, Pendergraft WF, Jennette JC, Falk RJ. Primary glomerular disease. In: Yu ASL, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, eds. *Brenner and Rector's The Kidney*. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020:chap 31.
7. Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int* 1990 Feb;37(2):663–76.
8. Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, Falk RJ. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1995;25(6):862–875.
9. Ozturk S, Sumnu A, Seyahi N, Gullulu M, Sipahioglu M, Artan S, et al. Demographic and clinical characteristics of primary glomerular diseases in Turkey. *Int Urol Nephrol* 2014 Dec;46(12):2347–55.
10. Farquhar MG, Saito A, Kerjaschki D, Orlando RA. The Heymann nephritis antigenic complex: megalin (gp330) and RAP. *J Am Soc Nephrol* 1995 Jul;6(1):35–47.
11. Nangaku M, Shankland SJ, Couser WG. Cellular response to injury in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005 May;16(5):1195–204.

12. Cunningham PN, Quigg RJ. Contrasting roles of complement activation and its regulation in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2005 May;16(5):1214-22.
13. Floege J, Johnson RJ, Gordon K, Yoshimura A, Campbell C, Iruela-Arispe L et al. Altered glomerular extracellular matrix synthesis in experimental membranous nephropathy. *Kidney Int* 1992 Sep;42(3):573-85.
14. Debiec H, Guignon V, Mougenot B, Decobert F, Haymann JP, Bensman A et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 2002;346(26):2053-2060.
15. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361(1):11-21.
16. Debiec H, Ronco P. PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011 Feb 17;364(7):689-90.
17. Qin W, Beck LH Jr, Zeng C, Chen Z, Li S, Zuo K et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(6): 1137-1143.
18. Hofstra JM, Beck LH Jr, Beck DM, Wetzels JF, Salant DJ. Anti-phospholipase A₂ receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 Jun;6(6):1286-91.
19. Hofstra JM, Debiec H, Short CD, Pellé T, Kleta R, Mathieson PW et al. Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012 Oct;23(10):1735-43.
20. Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA, Roberts SA, Harris S, Nikam M et al. Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2013 May;83(5):940-8.
21. Ruggenenti P, Debiec H, Ruggiero B, Chianca A, Pellé T, Gaspari F et al. Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody Titer Predicts Post-Rituximab Outcome of Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2015 Oct;26(10):2545-58.
22. Qin HZ, Zhang MC, Le WB, Ren Q, Chen DC, Zeng CH et al. Combined assessment of phospholipase A2 receptor autoantibodies and glomerular deposits in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(10):3195-3203.
23. Cattran DC, Brenchley PE. Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management. *Kidney Int* 2017;91(3):566-574.
24. Hoxha E, Kneißler U, Stege G, Zahner G, Thiele I, Panzer U et al. Enhanced expression of the M-type phospholipase A2 receptor in glomeruli correlates with serum receptor antibodies in primary membranous nephropathy. *Kidney Int* 2012 Oct;82(7):797-804.
25. Larsen CP, Messias NC, Silva FG, Messias E, Walker PD. Determination of primary versus secondary membranous glomerulopathy utilizing phospholipase A2 receptor staining in renal biopsies. *Mod Pathol* 2013 May;26(5):709-15.
26. Svobodova B, Honsova E, Ronco P, Tesar V, Debiec H. Kidney biopsy is a sensitive tool for retrospective diagnosis of PLA2R-related membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2013 Jul;28(7):1839-44.
27. Segarra-Medrano A, Jatem-Escalante E, Quiles-Pérez MT, Salcedo MT, Arbós-Via MA, Ostos H et al. Prevalence, diagnostic value and clinical characteristics associated with the presence of circulating levels and renal deposits of antibodies against the M-type phospholipase A2 receptor in idiopathic membranous nephropathy. *Nefrologia* 2014 May 21;34(3):353-9.
28. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2014 Dec 11;371(24):2277-2287.
29. Ren S, Wu C, Zhang Y, Wang AY, Li G, Wang L, Hong D. An update on clinical significance of use of THSD7A in diagnosing idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of THSD7A in IMN. *Ren Fail* 2018 Nov;40(1):306-313.
30. Iwakura T, Ohashi N, Kato A, Baba S, Yasuda H. Prevalence of Enhanced Granular Expression of Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in the Glomeruli of Japanese Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *PLoS One* 2015 Sep 22;10(9).
31. Hoxha E, Wiech T, Stahl PR, Zahner G, Tomas NM, Meyer-Schwesinger C et al. A Mechanism for Cancer-Associated Membranous Nephropathy. *N Engl J Med* 2016 May 19;374(20):1995-6.
32. Hoxha E, Beck LH Jr, Wiech T, Tomas NM, Probst C, Mindorf S et al. An Indirect Immunofluorescence Method Facilitates Detection of Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A-Specific Antibodies in Membranous Nephropathy *J Am Soc Nephrol*. 2017 Feb;28(2):520-531.
33. Sethi S, Debiec H, Madden B, Charlesworth MC, Morelle J, Gross L et al. Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy. *Kidney Int* 2020 Jan;97(1):163-174.
34. Murtas C, Bruschi M, Candiano G, Moroni G, Magistroni R, Magnano A et al. Coexistence of different circulating anti-podocyte antibodies in membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(9):1394-1400.
35. Prunotto M, Carnevali ML, Candiano G, Murtas C, Bruschi M, Corradini E et al. Autoimmunity in membranous nephropathy targets aldose reductase and SOD2. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(3):507-519.
36. Ronco P, Debiec H. Molecular pathomechanisms of membranous nephropathy: from Heymann nephritis to alloimmunization. *J Am Soc Nephrol* 2005 May;16(5):1205-13. Epub 2005 Mar 30.
37. Klouda PT, Manos J, Acheson EJ, Dyer PA, Goldby FS, Harris R et al. Strong association between idiopathic membranous nephropathy and HLA-DRW3. *Lancet* 1979;2(8146):770-771.
38. Hiki Y, Kobayashi Y, Itoh I, Strong association of HLA-DR2 and MT1 with idiopathic membranous nephropathy in Japan. *Kidney Int* 1984;25(6):953-957.
39. Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, Bockenbauer D, Kottgen A, Dragomirescu L et al. Risk HLA-DQA1

- and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011 Feb 17;364(7):616-26.
40. Xie J, Liu L, Mladkova N, Li Y, Ren H, Wang W et al. The genetic architecture of membranous nephropathy and its potential to improve on-invasive diagnosis. *Nat Commun* 2020 Mar 30;11(1):1600.
 41. Kashgarian M. Lupus nephritis: lessons from the path lab. *Kidney Int*. 1994 Mar;45(3):928-38.
 42. Jennette JC, Iskandar SS, Dalldorf FG. Pathologic differentiation between lupus and non lupus membranous glomerulopathy. *Kidney Int* 1983.
 43. Gunnarsson I, Schlumberger W, Ronnelid J. Antibody to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) and membranous lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(4):585-586.
 44. Radford MG Jr, Holley KE, Grande JP, Larson TS, Wagoner RD, Donadio JV et al. Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *JAMA* 1996 Aug 14;276(6):466-9.
 45. Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int* 1990 Feb;37(2):663-76.
 46. Burstein DM, Korbet SM, Schwartz MM. Membranous glomerulonephritis and malignancy. *Am J Kidney Dis* 1993 Jul;22(1):5-10.
 47. Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D, Martel P, Hill GS, Jacquot C, Rossert J; GN-PROGRESS Study Group. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int* 2006 Oct;70(8):1510-7.
 48. Beck LH, Salant DJ. Membranous nephropathy: Epidemiology, pathogenesis, and etiology. In Glasscock RJ, Fervenza FC, (Eds), *UpToDate* 2020.
 49. Couser WG, Wagonfeld JB, Spargo BH, Lewis EJ. Glomerular deposition of tumor antigen in membranous nephropathy associated with colonic carcinoma. *Am J Med* 1974 Dec;57(6):962-70.
 50. Da'as N, Polliack A, Cohen Y, Amir G, Darmon D, Kleinman Y et al. Kidney involvement and renal manifestations in non-Hodgkin's lymphoma and lymphocytic leukemia: a retrospective study in 700 patients. *Eur J Haematol* 2001 Sep;67(3):158-64.
 51. Bjørneklett R, Vikse BE, Svarstad E, Aasarød K, Bostad L, Langmark F et al. Long-term risk of cancer in membranous nephropathy patients. *Am J Kidney Dis*. 2007 Sep;50(3):396-403.
 52. Sherman RA, Dodelson R, Gary NE, Eisinger RP. Membranous nephropathy. *J Med Soc N J* 1980;77(10):649-652.
 53. Wasserstein AG. Membranous glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1997 Apr;8(4):664-74.
 54. Honkanen E, Tornroth T, Gronhagen R. Natural history, clinical course and morphological evolution of membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7(suppl 1):35-41.
 55. James SH, Lien YH, Ruffenach SJ, Wilcox GE. Acute renal failure in membranous glomerulonephropathy: a result of superimposed crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1995;6(6):1541-1546.
 56. Wagoner RD, Stanson AW, Holley KE, Winter CS. Renal vein thrombosis in idiopathic membranous glomerulopathy and nephrotic syndrome: incidence and significance. *Kidney Int* 1983;23(2):368-374.
 57. Jennette JC, Iskandar SS, Dalldorf FG. Pathologic differentiation between lupus and nonlupus membranous glomerulopathy. *Kidney Int* 1983; 24(3):377-385.
 58. Hemminger J, Nadasdy G, Satoskar A, Brodsky SV, Nadasdy T. IgG Subclass Staining in Routine Renal Biopsy Material. *Am J Surg Pathol* 2016 May;40(5):617-26.
 59. Kuroki A, Shibata T, Honda H, Totsuka D, Kobayashi K, Sugisaki T. Glomerular and serum IgG subclasses in diffuse proliferative lupus nephritis, membranous lupus nephritis, and idiopathic membranous nephropathy. *Intern Med*. 2002 Nov;41(11):936-42.
 60. Ohtani H, Wakui H, Komatsuda A, Okuyama S, Matsai R, Maki N et al. Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004 Mar;19(3):574-9.
 61. Bobart SA, De Vriese AS, Pawar AS, Zand L, Sethi S, Giesen C et al. Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney Int* 2019 Feb;95(2):429-438.
 62. Larsen CP, Ambuzs JM, Bonsib SM, Boils CL, Cossey LN, Messias NC et al. Membranous-like glomerulopathy with masked IgG kappa deposits. *Kidney Int* 2014 Jul;86(1):154-61.
 63. Larsen CP, Sharma SG, Caza TN, Kenan DJ, Storey AJ, Edmondson RD et al. Serum amyloid P deposition is a sensitive and specific feature of membranous like glomerulopathy with masked IgG kappa deposits. *Kidney Int* 2020 Mar;97(3):602-608.
 64. Best Rocha A, Larsen CP. Membranous Glomerulopathy With Light Chain-Restricted Deposits: A Clinicopathological Analysis of 28 Cases. *Kidney Int Rep* 2017 Jul 29;2(6):1141-1148.
 65. Guiard E, Karras A, Plaisier E, Duong Van Huyen JP, Fakhouri F, Rougier JP et al. Patterns of noncryoglobulinemic Glomerulonephritis with monoclonal Ig deposits: correlation with IgG subclass and response to rituximab. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 Jul;6(7):1609-16.
 66. Alexander MP, Larsen CP, Gibson IW, Nasr SH, Sethi S, Fidler ME et al. Membranous glomerulonephritis is a manifestation of IgG4-related disease. *Kidney Int* 2013 Mar;83(3):455-62.
 67. Cravedi P, Abbate M, Gagliardini E, Galbusera M, Buelli S, Sabadini E et al. Membranous nephropathy associated with IgG4-related disease. *Am J Kidney Dis* 2011 Aug;58(2):272-5.
 68. Timmermans SA, Ayalon R, van Paassen P, Beck LH Jr, van Rie H, Wirtz JJ et al. Limburg Renal Registry. Anti-phospholipase A2 receptor antibodies and malignancy in membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2013 Dec;62(6):1223-5.
 69. Sharma SG, Larsen CP. Tissue staining for THSD7A in glomeruli correlates with serum antibodies in primary membranous nephropathy: a clinicopathological study. *Mod Pathol* 2018;31(4):616-622. doi:10.1038/modpathol.2017.163.
 70. Hoxha E, Beck LH Jr, Wiech T, Tomas NM, Probst C, Mindorf S et al. An Indirect Immunofluorescence

- Method Facilitates Detection of Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A-Specific Antibodies in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(2):520-531.
71. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, Mecca G, Bertani T, Garattini S et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993 Jul 8;329(2):85-9.
 72. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995 Nov;48(5):1600-4.
 73. Jha V, Ganguli A, Saha TK, Kohli HS, Sud K, Gupta KL et al. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007 Jun;18(6):1899-904.
 74. Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, Falk RJ. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1995 Jun;25(6):862-75.
 75. Hladunewich MA, Troyanov S, Calafati J, Cattran DC; Metropolitan Toronto Glomerulonephritis Registry. The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 Sep;4(9):1417-22.
 76. Pei Y, Cattran D, Greenwood C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992 Oct;42(4):960-6.
 77. Glasscock RJ. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Semin Nephrol* 2003 Jul;23(4):324-32.
 78. Branten AJ, duBoef-Vereijken PW, Klasen IS, Bosch FH, Feith GW, Hollander DA et al. Urinary excretion of beta2-microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a validation study. *J Am Soc Nephrol* 2005 Jan;16(1):169-74.
 79. van den Brand JA, Hofstra JM, Wetzels JF. Low-molecular-weight proteins as Prognostic markers in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 Dec;6(12):2846-53.
 80. Timmermans SA, Abdul Hamid MA, CohenTervaert JW, Damoiseaux JG, vanPaassen P; Limburg Renal Registry. Anti-PLA2R Antibodies as a Prognostic Factor in PLA2R-Related Membranous Nephropathy. *Am J Nephrol* 2015;42(1):70-7.
 81. Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA, Roberts SA, Harris S, Nikam M et al. Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2013 May;83(5):940-8.
 82. Radice A, Trezzi B, Maggiore U, Pregnotato F, Stellato T, Napodano P et al. Clinical usefulness of autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) for monitoring disease activity in idiopathic membranous nephropathy (IMN). *Autoimmun Rev* 2016 Feb;15(2):146-54.
 83. Lee T, Biddle AK, Lionaki S, Derebail VK, Barbour SJ, Tannous S et al. Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int* 2014 Jun;85(6):1412-20.
 84. Floege J, Barbour SJ, Cattran DC, Hogan JJ, Nachman PH, Tang SCW et al. Conference Participants. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019 Feb;95(2):268-280.
 85. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2(2):1.
 86. Savaş Öztürk (Editör) AŞ, Egemen Cebeci (Editör Yardımcıları). Primer Glomerüler Hastalıkların Tanı ve Tedavisi: Türk Nefroloji Derneği Ulusal Uzlaş Raporu. BULUŞ Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri San Tic 2019.
 87. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Passerini P, Roccatello D, Cesana et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998 Mar;9(3):444-50.
 88. Howman A, Chapman TL, Langdon MM, Ferguson C, Adu D, Feehally J et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet* 2013 Mar 2;381(9868):744-51. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61566-9. Epub 2013 Jan 9.
 89. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, Rovin BH, Lafayette RA, Aslam N et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med* 2019 Jul 4;381(1):36-46.
 90. Bech AP, Hofstra JM, Brenchley PE, Wetzels JF. Association of anti-PLA2R antibodies without comes after immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 Aug 7;9(8):1386-92.
 91. Bomback AS, Canetta PA, Beck LH Jr, Ayalon R, Radhakrishnan J, Appel GB. Treatment of resistant glomerular diseases with adrenocorticotrophic hormone gel: a prospective trial. *Am J Nephrol* 2012;36(1):58-67.
 92. Lorusso P, Bottai A, Mangione E, Innocenti M, Cupisti A, Egidi MF. Low-dose synthetic adrenocorticotrophic hormone-analog therapy for nephrotic patients: results from a single-center pilot study. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2015 5;8:7-12.
 93. Miller G, Zimmerman R 3rd, Radhakrishnan J, Appel G. Use of mycophenolatemofetil in resistant membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000;36(2):250-6.

29. BÖLÜM

İmmünglobülin A Nefropatisi

Zerrin BİCİK BAHÇEBAŞI

İmmünglobülin A nefropatisi (IgAN), glomerulopati kaynaklı kronik böbrek hastalığı (KBH) ve böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenidir. Son zamanlardaki uluslararası işbirliğine dayalı çabalar, IgAN'ın immünopatogenezinde yer alan bazı önemli adımlara ilişkin anlayışımızı geliştiren önemli keşiflere yol açmıştır. Ayrıca, çok merkezli ağların kurulması, IgAN'da immünoterapi hakkında önemli bilgiler sağlayan klinik çalışmaların titiz bir şekilde tasarlanmasına ve yürütülmesine katkıda bulunmuştur.

Bu bölümde, klinik ve temel fizyopatolojik IgAN araştırmalarında ortaya çıkan gelişmeleri ve bu yeni bulguların, IgAN hastalarının sonuçlarını iyileştirmek için gelecekteki stratejilere olası katkılarını da gözden geçirmek amaçlanmıştır.

EPİDEMİYOLOJİ

İmmünglobülin A nefropatisi, yeryüzünde görülen en yaygın glomerüler hastalıktır. Böbrek biyopsisinin bir araştırma aracı olarak yaygın olarak kullanıldığı çoğu ülkede bu böyledir. Tahmini sıklığı yetişkinlerde 2.5/100.000 vakadır. Ancak çarpıcı coğrafi değişiklikler göstermesi; IgAN'den koruyan belirli gen allellerinin varlığı ile ilişkilendirilmiştir (1).

İmmünglobülin A nefropatisi Doğu Asyalılar ve Kafkas ırkında sık görülürken, Afrika kökenli

bireylerde nisbeten nadirdir. 13.519 böbrek biyopsisi üzerine yapılan bir Çin çalışmasında IgA nefropatisi, tüm primer glomerülonefrit vakalarının yüzde 45'ini oluşturmuştur (2).

Bununla birlikte, böbrek hastalığı kanıtı olmayan bireylerin böbrek biyopsilerinde IgA birikimleri de görülebilir. Böbrek nakli 0. saat biyopsileri ve otopsi verileriyle sunulan çalışmalarda sağlıklı bireylerde bildirilen mezangial IgA birikimi insidansı yüzde 3 ila 16 arasında değişmektedir.

Bu vakalarda klinik olarak glomerülonefrit özelliği olmaksızın böbrek biyopsilerinin IgA nefropatisi ile uyumlu olması 3 noktada önemlidir: 1. Teşhis edilmemiş (latent) IgAN tanımlanan büyük çalışma gruplarında grubun önemli kısmı Doğu Asya kökenlilerdir, 2. Bu bulgu, IgA nefropatisinde gen polimorfizmlerini normal “sağlıklı” popülasyonlarla karşılaştıran genetik çalışmalar yapılırken dikkate alınmalıdır. 3. IgA nefropatisinin patogenezi için önemli bir nokta olabilir: Mezangiumda IgA birikimi süreci, glomerüler hasarın uyarılmasından ayrı olabilir ve IgA birikiminin mutlaka glomerülonefrit ile sonuçlanması gerekmez. Bu işlemlerin her biri için kritik olabilecek bağımsız faktörlerin belirlenmesi, IgA nefropatisinin patogenezi hakkındaki genel anlayışımızı değiştirebilir (3). Hastalık

İnsan mezangial hücre kültürlerinde IL-6, MCP-1 ve IgA ile tetiklenmiş hücre proliferasyonunun, C3aR ve C5aR antagonistleri ile bastırıldığı gösterilmiştir (64). Humanize anti-C5 monoklonal antikorlu Eculizumab izole vakalarda denenmiş ancak kesin sonuç ifade edilmesi için yetersiz bulunmuştur (65). IgAN'da, anti-C5 (Eculizumab), antiC5a reseptör inhibitörleri, anti-C3 (compstatin), antifaktör D (lampalizumab), MASP-2 inhibitörleri potansiyel antikompleman ilaçlar olarak değerlendirilmektedir.

NF-kB seviyesinin IgAN'ın klinik ve histolojik parametreleri ile ilişkili olduğu ve kötü prognozu belirttiği gösterilmiştir. IgAN'lı bir rat modelinde, Flavonoid olan İcariin ile tedavinin NF-kB'yi bloke ettiği, proteinüride azalma ile sitokin salınımında, glomerüler fibrozisde azalma ve renal fonksiyonda düzelme olduğu gösterilmiştir.

İnterferon alfa ve gama etkisi altında proteazom beta tip katalitik alt ünitesi olan PSMB5, PSMB6 ve PSMB7, diğer alt ünitelere (PMB8, PSMB9, PSMB10) değiştirilip immünproteazom oluşumuna yol açar. Bu değişim T hücre cevabı ve optimal MHC1 peptid sunumunun artmasına yol açar. İmmünproteazom katalitik alt ünitesi olan PSMB8'deki mutasyonlar ve tek nükleotid polimorfizimlerin flamatuar ve otoinflamatuvar hastalıklar ile ilişkili olduğu ve IgAN'lı hastaların periferik mononükleer hücrelerinde PSMB8'in mRNA sunumunda artış rapor edilmiştir (66). Oxford T0 ve normal renal fonksiyonlu, 1gr/gün üzeri proteinürlü IgAN'lı hastalarda, proteazome inhibitörü Bortezomib tedavisi böbrek fonksiyonlarında bozulma olmaksızın 12.ayda proteinüride azalma sağlamıştır (1).

Rekombinant IgA1 proteaz, insan IgA1'i selektif olarak parçalayan bakteriyel bir proteindir. Deneysel otoimmün glomerülonefrit fare modelinde IgA1 proteaza maruz kalan farenin, hem idrar hem de serumunda, IgA1-solübl CD89 kompleksinin, hematüri, fibrozis, inflamasyon ve mezangial IgA1 ve C3 birikiminin önemli derecede azaldığı gösterilmiştir (67).

İmmünglobülin A nefropatisi patogenezinde IgA'nın glukozillenmesinde rol alan Micro RNA148 inhibitörlerinin galaktozillenmiş IgA1

yapımını kontrol etmesi nedeniyle yeni bir tedavi seçeneği sunabilir.

Bilinen immünsupresif tedavilere yanıt vermeyen nefrotik sendromlu ve GFH>30 ml/dk üzerindeki IgAN'lı hastalara altı ay süreyle Acthar® gel (adrenokortikoid hormonun pürifiye formu) verilmesiyle GFH sabit kalırken proteinüride azalma sağlandığı bildirilmiştir (1,68).

IgAN'da Mikrobiyom Düzenlemesi

İmmünglobülin A nefropati hastalarında mikrobiyaya disbiyozu tespit edildiğinde mikrobiyal boşlukların düzeltilmesi, diyet, antibiyotik kullanımı ve fekal mikrobiyaya transplantasyonu gibi yeni destekleyici tedaviler planlanabileceğini savunan çalışmalar mevcuttur (12).

KAYNAKLAR

1. Penfold R, Prendecki M, McAdoo S, Tam F. Primary IgA nephropathy: current challenges and future prospects. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2018;11:137-148.
2. Li L, Liu Z. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: Analysis based on 13,519 renal biopsies. *Kidney International* 2004;66(3):920.
3. Suzuki K, Honda K, Tanabe K, Toma H, Nihei H, Yamaguchi Y. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney International*. 2003;63(6):2286-2294.
4. Kiryluk K, Li Y, Sanna-Cherchi S, Rohanizadegan M, Suzuki H, Eitner F et al. Geographic Differences in Genetic Susceptibility to IgA Nephropathy: GWAS Replication Study and Geospatial Risk Analysis. *PLoS Genetics* 2012;8(6):e1002765.
5. Türkmen A. Türkiye'de Primer Glomerül Hastalıkların Epidemiyolojik Özellikleri. 36 Ulusal Nefroloji Kongresi Antalya 2019.
6. Eren N. Türkiye'de IgA Nefropatili Hastaların Epidemiyolojik ve Klinik Özellikleri. 36 Ulusal Nefroloji Kongresi Antalya 2019.
7. Floege J. The Pathogenesis of IgA Nephropathy: What Is New and How Does It Change Therapeutic Approaches? *American Journal of Kidney Diseases* 2011;58(6):992-1004.
8. Feehally J, Flöge J, Johnson R, Tonelli M. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 6th ed. Edinburgh: Elsevier 2019.
9. Floege J, Feehally J. The mucosa-kidney axis in IgA nephropathy. *Nature Reviews Nephrology* 2015;12(3):147-156.
10. Sallustio F, Curci C, Di Leo V, Gallone A, Pesce F, Gesualdo L. A New Vision of IgA Nephropathy: The Missing Link. *International Journal of Molecular Sciences* 2019;21(1):189.

11. Gharavi A, Kiryluk K, Choi M, Li Y, Hou P, Xie J et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nature Genetics* 2011;43(4):321-327.
12. McCarthy D, Kujawa J, Wilson C, Papandile A, Poreci U, Porfilio E et al. Mice overexpressing BAFF develop a commensal flora-dependent, IgA-associated nephropathy. *Journal of Clinical Investigation* 2011;121(10):3991-4002.
13. Wu M, Chen C, Yang G, Cheng P, Chen Y, Chiu H et al. The Emerging Role of Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Journal of Clinical Medicine* 2018;7(8):225.
14. Ng L, Sutherland A, Newton R, Qian F, Cachero T, Scott M et al. B Cell-Activating Factor Belonging to the TNF Family (BAFF)-R Is the Principal BAFF Receptor Facilitating BAFF Costimulation of Circulating T and B Cells. *The Journal of Immunology* 2004;173(2):807-17.
15. Makita Y, Suzuki H, Kano T, Takahata A, Julian B, Novak J et al. TLR9 activation induces aberrant IgA glycosylation via APRIL- and IL-6-mediated pathways in IgA nephropathy. *Kidney International* 2020;97(2):340-349.
16. Rodrigues J, Haas M, Reich H. IgA Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2017;12(4):677-686.
17. Rops A, Jansen E, van der Schaaf A, Pieterse E, Rother N, Hofstra J et al. Interleukin-6 is essential for glomerular immunoglobulin A deposition and the development of renal pathology in Cd37-deficient mice. *Kidney International* 2018;93(6):1356-1366.
18. Tomana M, Novak J, Julian B, Matousovic K, Konecny K, Mestecky J. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *Journal of Clinical Investigation* 1999;104(1):73-81.
19. Lai K, Leung J, Chan L, Saleem M, Mathieson P, Lai F et al. Activation of podocytes by mesangial-derived TNF- α : glomerulo-podocytic communication in IgA nephropathy. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2008;294(4):945-955.
20. Lai K, Chan L, Tang S, Tsang A, Li F, Lam M et al. Mesangial expression of angiotensin II receptor in IgA nephropathy and its regulation by polymeric IgA1. *Kidney International* 2004;66(4):1403-1416.
21. Hwang V, Ulu A, van Hoorebeke J, Weiss R. Biomarkers in IgA nephropathy. *Biomarkers in Medicine* 2014;8(10):1263-1277.
22. Coppo R. Biomarkers and targeted new therapies for IgA nephropathy. *Pediatric Nephrology* 2016;32(5):725-731.
23. Hall C, Bradley R, Kerr A, Attoti R, Peat D. Clinical value of renal biopsy in patients with asymptomatic microscopic hematuria with and without low-grade proteinuria. *Clinical Nephrology* 2004;62(10):267-272.
24. Topham P, Harper S, Furness P, Harris K, Walls J, Feehally J. Glomerular disease as a cause of isolated microscopic haematuria. *QJM: An International Journal of Medicine* 1994.
25. Bobart S, Alexander M, Shawwa K, Vaughan L, Ghamrawi R, Sethi S et al. The association of microhematuria with mesangial hypercellularity, endocapillary hypercellularity, crescent score and renal outcomes in immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2019.
26. Shin D, Lim B, Han I, Han S, Kwon Y, Park K et al. Glomerular IgG deposition predicts renal outcome in patients with IgA nephropathy. *Modern Pathology* 2016;29(7):743-752.
27. Cheung C, Barratt J. Clinical presentation and diagnosis of IgA nephropathy. *Uptodate* 2020.
28. Roberts I, Cook H, Troyanov S, Alpers C, Amore A, Barratt J et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney International* 2009;76(5):546-556.
29. Barbour S, Espino-Hernandez G, Reich H, Coppo R, Roberts I, Feehally J et al. The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney International* 2016;89(1):167-175.
30. Nasri H, Mubarak M. Updated Oxford classification for IgA nephropathy; current status and future prospects. *Journal of Nephro pharmacology* 2018;8(1):8-8.
31. Roberts I. Pathology of IgA nephropathy. *Nature Reviews Nephrology* 2014;10(8):445-54.
32. Medjeral-Thomas N, Troidborg A, Constantinou N, Lomax-Browne H, Hansen A, Willicombe M et al. Progressive IgA Nephropathy Is Associated With Low Circulating Mannan-Binding Lectin-Associated Serine Protease-3 (MASP-3) and Increased Glomerular Factor H-Related Protein-5 (FHR5) Deposition. *Kidney International Reports* 2018;3(2):426-438.
33. Roos A, Rastaldi M, Calvaresi N, Oortwijn B, Schlagwein N, van Gijlswijk-Janssen D et al. Glomerular Activation of the Lectin Pathway of Complement in IgA Nephropathy Is Associated with More Severe Renal Disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2006;17(6):1724-1734.
34. Espinosa M, Ortega R, Sánchez M, Segarra A, Salcedo M, González F et al. Association of C4d Deposition with Clinical Outcomes in IgA Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2014;9(5):897-904.
35. Segarra A, Romero K, Agraz I, Ramos N, Madrid A, Carnicer C et al. Mesangial C4d Deposits in Early IgA Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2017;13(2):258-264.
36. Trimarchi H, Coppo R. Podocytopathy in the mesangial proliferative immunoglobulin A nephropathy: new insights into the mechanisms of damage and progression. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2019;34(8):1280-1285.
37. Dysart N, Sisson S, Vernier R. Immunoelectron microscopy of IgA nephropathy. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1983;29(2):254-270.
38. Lee H, Choi Y, Lee J, Yu B, Koh H. Ultrastructural changes in IgA nephropathy in relation to histologic and clinical data. *Kidney International* 1989;35(3):880-886.
39. Liu L, Jiang Y, Wang L, Liu N. Urinary mannose-binding lectin is a biomarker for predicting the progression of immunoglobulin (Ig)A nephropathy. *Clinical & Experimental Immunology* 2012;169(2):148-155.
40. Tan K, Chen J, Li W, Chen Y, Sui W, Zhang Y et al. Genome-wide analysis of microRNAs expression profiling in patients with primary IgA nephropathy. *Genome* 2013;56(3):161-169.

41. Berthelot L, Papista C, Maciel T, Biarnes-Pelicot M, Tissandie E, Wang P et al. Transglutaminase is essential for IgA nephropathy development acting through IgA receptors. *The Journal of Experimental Medicine* 2012;209(4):793-806.
42. Launay P, Grossetête B, Arcos-Fajardo M, Gaudin E, Torres S, Beaudoin L et al. Fcα Receptor (Cd89) Mediates the Development of Immunoglobulin a (Iga) Nephropathy (Berger's Disease). *The Journal of Experimental Medicine* 1999;191(11):1999-2010.
43. Zhou X, Cheng F, Qi Y, Zhao Y, Hou P, Zhu L et al. FC-GR2B and FCRLB Gene Polymorphisms Associated with IgA Nephropathy. *PLoS ONE* 2013;8(4):e61208.
44. Reid S, Cawthon P, Craig J, Samuels J, Molony D, Strippoli G. Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011.
45. Selvaskandan H, Cheung C, Muto M, Barratt J. New strategies and perspectives on managing IgA nephropathy. *Clinical and Experimental Nephrology* 2019;23(5):577-588.
46. Papista C, Lechner S, Ben Mkaddem S, LeStang M, Abbad L, Bex-Coudrat J et al. Gluten exacerbates IgA nephropathy in humanized mice through gliadin-CD89 interaction. *Kidney International* 2015;88(2):276-285.
47. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney International Supplements* 2012;2(2):139.
48. Tesar V, Troyanov S, Bellur S, Verhave J, Cook H, Feehally J et al. Corticosteroids in IgA Nephropathy: A Retrospective Analysis from the VALIGA Study. *Journal of the American Society of Nephrology* 2015;26(9):2248-2258.
49. Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, Melis P, Fogazzi G, Altieri P. Corticosteroid Effectiveness in IgA Nephropathy: Long-Term Results of a Randomized, Controlled Trial. *Journal of the American Society of Nephrology* 2004;15(1):157-163.
50. Schimpf J, Klein T, Fitzner C, Eitner F, Porubsky S, Hilgers R et al. Renal outcomes of STOP-IgAN trial patients in relation to baseline histology (MEST-C scores). *BMC Nephrology* 2018;19(1).
51. Rauen T, Fitzner C, Eitner F, Sommerer C, Zeier M, Otte B et al. Effects of Two Immunosuppressive Treatment Protocols for IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 2017;29(1):317-325.
52. Lv J, Zhang H, Wong M, Jardine M, Hladunewich M, Jha V et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy. *JAMA* 2017;318(5):432.
53. Tam F, Pusey C. TESTING Corticosteroids in IgA Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2017;13(1):158-160.
54. Tam F, Pusey C. TESTING Corticosteroids in IgA Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2017;13(1):158-160.
55. Parmaksiz E, Bicik Bahcebasi Z. Nefrolojide Yeni Tedavileri: IgA nefropatisinde yeni tedavi yaklaşımları. *Türkiye Klinikleri*. 2019;79-84.
56. Yang P, Chen X, Zeng L, Hao H, Xu G. The response of the Oxford classification to steroid in IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(35):59748-59756.
57. Xie X, Lv J, Shi S, Zhu L, Liu L, Chen M et al. Plasma Exchange as an Adjunctive Therapy for Crescentic IgA Nephropathy. *American Journal of Nephrology* 2016;44(2):141-149.
58. Fellström B, Barratt J, Cook H, Coppo R, Feehally J, de Fijter J et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *The Lancet* 2017;389(10084):2117-2127.
59. Yang Y, Liu L, Shi S, Wang J, Chen Y, Lv J et al. Effects of Hydroxychloroquine on Proteinuria in Immunoglobulin A Nephropathy. *American Journal of Nephrology* 2018;47(3):145-152.
60. Lafayette R, Canetta P, Rovin B, Appel G, Novak J, Nath K et al. A Randomized, Controlled Trial of Rituximab in IgA Nephropathy with Proteinuria and Renal Dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology* 2016;28(4):1306-1313.
61. Samy E, Wax S, Huard B, Hess H, Schneider P. Targeting BAFF and APRIL in systemic lupus erythematosus and other antibody-associated diseases. *International Reviews of Immunology* 2017;36(1):3-19.
62. Ma T, McAdoo S, Tam F. Targeting the tyrosine kinase signalling pathways for treatment of immune-mediated glomerulonephritis: from bench to bedside and beyond. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2017;32(1):129-138.
63. Coppo R. C4d deposits in IgA nephropathy: where does complement activation come from? *Pediatric Nephrology* 2017;32(7):1097-1101.
64. Zhang Y, Yan X, Zhao T, Xu Q, Peng Q, Hu R et al. Targeting C3a/C5a receptors inhibits human mesangial cell proliferation and alleviates immunoglobulin A nephropathy in mice. *Clinical & Experimental Immunology* 2017;189(1):60-70.
65. Ring T, Pedersen B, Salkus G, Goodship T. Use of eculizumab in crescentic IgA nephropathy: proof of principle and conundrum? *Clinical Kidney Journal* 2015;8(5):489-491.
66. Coppo R, Camilla R, Alfarano A, Balegno S, Mancuso D, Peruzzi L et al. Upregulation of the immunoproteasome in peripheral blood mononuclear cells of patients with IgA nephropathy. *Kidney International* 2009;75(5):536-541.
67. Lechner S, Abbad L, Boedec E, Papista C, Le Stang M, Moal C et al. IgA1 Protease Treatment Reverses Mesangial Deposits and Hematuria in a Model of IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 2016;27(9):2622-2629.
68. Zand L, Canetta P, Lafayette R, Aslam N, Jan N, Sethi S et al. An Open-Label Pilot Study of Adrenocorticotrophic Hormone in the Treatment of IgA Nephropathy at High Risk of Progression. *Kidney International Reports* 2020;5(1):58-65.

30. BÖLÜM

Fokal Segmental Glomerüloskleroz

Abdülmecit YILDIZ

TANIM

Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) tanım olarak, böbrekteki tüm glomerüllerin yarısından azını (fokal) ve glomerülün belirli kısmını (segmental) etkileyen, temel özelliği glomerüllerde skarlaşma olan histopatolojik isimlendirmedir. Fokal ve segmental skleroz şeklindeki glomerül hasarı birçok immünolojik temelli glomerüler hastalıkta da (Ig A nefropatisi, Lupus nefriti, vaskülitik glomerüler hastalıklar vb.) ortaya çıkabilir (1-3). Tüm bu hastalıklarda görülebilen FSGS şeklindeki histopatolojik tanım, podositlerin primer veya sekonder immün mekanizmalarla hasarlanması sonucu olup, spesifik immünfloresan boyanma paterni gösterir ve FSGS'den ayrılır. İmmünfloresan boyama ile negatif veya minimal nonspesifik boyanma özelliği gösteren ve ışık mikroskopisinde FSGS paterni gösteren durumlarda ise etiyoloji primer olarak podositleri etkileyen genetik bozukluklar, podositotoksin (dolaşımda bulunan faktörler), viral hastalıklar, ilaçlar veya hemodinamik strese bağlı viseral epitel (podosit) hasarı olabilir. Patoloji tanısı FSGS olan olgularda tüm bu etiyolojik faktörler (Genetik, hemodinamik stres, ilaçlar) gözden geçirilmelidir (4).

EPİDEMİYOLOJİ

Fokal segmental glomerülosklerozun insidans ve prevalansını belirlemek, ülkeler ve merkezler arasında biyopsi endikasyonlarındaki farklılık, hastalığın Afrika ırkında daha sık ve ağır seyretmesi gibi nedenlerle zordur. Afrika ırkını içeren çalışmalarda tüm glomerülofritler arasında %40 oranında bildirilirken, Avrupa kökenli serilerde %20 oranında bildirilmiştir (2). Tüm çalışmalarda son iki dekatta insidansı en hızlı artan glomerüler hastalık olduğu gösterilmiştir (5,6). Son yıllarda diğer glomerüler hastalıklara göre artışın olası nedeni obezite ve hipertansiyon (HT) gibi glomerüler hemodinami üzerinde olumsuz etkileri olan küresel hastalıkların olduğu öne sürülmektedir (2). Ülkemizde TSN-GOLD (Türk Nefroloji Derneği Glomerüler Hastalıklar Çalışma Grubu) verilerinin yayınlandığı ve 1274 primer glomerüler hastalığı içeren böbrek biyopsi örneklerinde FSGS sıklığı %19,3 ile membranöz nefropatiden (%28,8) sonra en sık görülen primer glomerüler hastalık olarak bulunmuştur (7). Primer glomerüler hastalıklar arasında FSGS, ilaç tedavisine rağmen yüksek oranda Son Dönem Böbrek Hastalığı'na (SDBH) ilerleme potansiyeline sahiptir.

larda etiolojiden bağımsız olarak Renin Anjiyotensin Aldosteron sistemini (RAAS) bloke edici ilaçların etkinliği gösterilmiştir (43). FSGS tanısı alan tüm hastalarda RAAS blokerleri kontrendikasyon yoksa tedaviye eklenmelidir. Antihipertansif tedavide ilk tercih edilecek ilaç grubudur. Vasküler ve diyabetik hastalığı olan yaşlı popülasyonda ACEİ+ARB kombinasyonu ile yapılan ikili blokaj ONTARGET çalışması ile terk edilse de özellikle genç ve proteinürinin kontrol edilemediği hastalarda kâr zarar oranı ile kullanılabilir (49). Potasyum ve renal fonksiyonlar yakından takip edilerek antiproteinürik etkilerinden faydalanmak için aldosteron antagonistleri de RAAS blokerlerine eklenebilir (2).

Dirençli Hastalık

Mevcut immünsupresif ve konservatif tedavi yaklaşımlarıyla proteinüri ve hipoalbuminemisi kontrol edilemeyen hastalarda Kaptopril + indometazin ile medikal nefrektomi, yanıt vermeyen hastalarda tek taraflı nefrektomi, veya son seçenek olarak çift taraflı nefrektomi düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Fogo AB. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Rev Nephrol* 2015 Feb;11(2):76-87.
2. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017 Mar 7;12(3):502-17.
3. Trimarchi H, Coppo R. Podocytopathy in the mesangial proliferative immunoglobulin A nephropathy: new insights into the mechanisms of damage and progression. *Nephrol Dial Transplant* 2019 Aug 1;34(8):1280-85.
4. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011 Dec 22;365(25):2398-411.
5. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. England 2011;26:414-30.
6. Sim JJ, Batech M, Hever A, Harrison TN, Avelar T, Kanter MH et al. Distribution of Biopsy-Proven Presumed Primary Glomerulonephropathies in 2000-2011 Among a Racially and Ethnically Diverse US Population. *Am J Kidney Dis* 2016 Oct;68(4):533-44.
7. Ozturk S, Sumnu A, Seyahi N, Gullulu M, Sipahioglu M, Artan S et al. Demographic and clinical characteristics of primary glomerular diseases in Turkey. *Int Urol Nephrol* 2014 Dec;46(12):2347-55.
8. Campbell KN, Tumlin JA. Protecting Podocytes: A Key Target for Therapy of Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Am J Nephrol* 2018;47(1):14-29.
9. Dumas De La Roque C, Combe C, Rigother C. [Up to date of pathophysiology mechanism of idiopathic nephrotic syndromes: Minimal change disease and focal and segmental glomerulosclerosis]. *Nephrol Ther* 2018 Dec;14(7):501-06.
10. Jourde-Chiche N, Fakhouri F, Dou L, Bellien J, Burtey S, Frimat M et al. Endothelium structure and function in kidney health and disease. *Nat Rev Nephrol* 2019 Feb;15(2):87-108.
11. Zhou L, Liu Y. Wnt/beta-catenin signalling and podocyte dysfunction in proteinuric kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2015 Sep;11(9):535-45.
12. Wharram BL, Goyal M, Wiggins JE, Sanden SK, Hussain S, Filipiak WE et al. Podocyte depletion causes glomerulosclerosis: diphtheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor transgene. *J Am Soc Nephrol* 2005 Oct;16(10):2941-52.
13. Ichimura K, Miyazaki N, Sadayama S, Murata K, Koike M, Nakamura K et al. Three-dimensional architecture of podocytes revealed by block-face scanning electron microscopy. *Sci Rep* 2015;5:8993.
14. Garg P. A Review of Podocyte Biology. *Am J Nephrol* 2018;47(1):3-13.
15. Yao T, Udwan K, John R, Rana A, Haghighi A, Xu L et al. Integration of Genetic Testing and Pathology for the Diagnosis of Adults with FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019 Feb 7;14(2):213-23.
16. Friedrich C, Endlich N, Kriz W, Endlich K. Podocytes are sensitive to fluid shear stress in vitro. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006 Oct;291(4):F856-65.
17. Giannico G, Yang H, Neilson EG, Fogo AB. Dystroglycan in the diagnosis of FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 Nov;4(11):1747-53.
18. Kashtan CE, Gubler MC, Sisson-Ross S, Mauer M. Chronology of renal scarring in males with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998 May;12(4):269-74.
19. Sharif B, Barua M. Advances in molecular diagnosis and therapeutics in nephrotic syndrome and focal and segmental glomerulosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2018 May;27(3):194-200.
20. Gast C, Pengelly RJ, Lyon M, Bunyan DJ, Seaby EG, Graham N et al. Collagen (COL4A) mutations are the most frequent mutations underlying adult focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2016 Jun;31(6):961-70.
21. Kashtan CE, Ding J, Garosi G, Heidet L, Massella L, Nakanishi K et al. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV alpha345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney Int* 2018 May;93(5):1045-51.
22. Meijers B, Maas RJ, Sprangers B, Claes K, Poesen R, Bammens B et al. The soluble urokinase receptor is not a clinical marker for focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2014 Mar;85(3):636-40.
23. Delville M, Sigdel TK, Wei C, Li J, Hsieh SC, Fornoni A et al. A circulating antibody panel for pretransplant prediction of FSGS recurrence after kidney transplantation. *Sci Transl Med* 2014 Oct 1;6(256):136-256.
24. Wei C, Sigdel TK, Sarwal MM, Reiser J. Circulating CD40 autoantibody and suPAR synergy drives glomerular injury. *Ann Transl Med* 2015 Nov;3(19):300.

25. McCarthy ET, Sharma M, Savin VJ. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 Nov;5(11):2115-21.
26. Novelli R, Gagliardini E, Ruggiero B, Benigni A, Remuzzi G. Any value of podocyte B7-1 as a biomarker in human MCD and FSGS? *Am J Physiol Renal Physiol* 2016 Mar 1;310(5):F335-41.
27. Markowitz GS, Bombardier AS, Perazella MA. Drug-induced glomerular disease: direct cellular injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015 Jul 7;10(7):1291-9.
28. Meyrier A. Focal and segmental glomerulosclerosis: multiple pathways are involved. *Semin Nephrol* 2011 Jul;31(4):326-32.
29. Letavernier E, Bruneval P, Mandet C, Duong Van Huyen JP, Peraldi MN, Helal I et al. High sirolimus levels may induce focal segmental glomerulosclerosis de novo. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 Mar;2(2):326-33.
30. D'Agati VD, Chagnac A, de Vries AP, Levi M, Porrini E, Herman-Edelstein M et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nat Rev Nephrol* 2016 Aug;12(8):453-71.
31. Fogo A, Hawkins EP, Berry PL, Glick AD, Chiang ML, MacDonell RC, Jr et al. Glomerular hypertrophy in minimal change disease predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1990 Jul;38(1):115-23.
32. D'Agati VD. The spectrum of focal segmental glomerulosclerosis: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008 May;17(3):271-81.
33. Hommos MS, De Vriese AS, Alexander MP, Sethi S, Vaughan L, Zand L et al. The Incidence of Primary vs Secondary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Clinicopathologic Study. *Mayo Clin Proc* 2017 Dec;92(12):1772-81.
34. Sethi S, Glassock RJ, Fervenza FC. Focal segmental glomerulosclerosis: towards a better understanding for the practicing nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2015 Mar;30(3):375-84.
35. De Vriese AS, Sethi S, Nath KA, Glassock RJ, Fervenza FC. Differentiating Primary, Genetic, and Secondary FSGS in Adults: A Clinicopathologic Approach. *J Am Soc Nephrol* 2018 Mar;29(3):759-74.
36. Chapter 13: Pauci-immune focal and segmental necrotizing glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012 Jun;2(2):233-39.
37. Laurin LP, Gasim AM, Poulton CJ, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ et al. Treatment with Glucocorticoids or Calcineurin Inhibitors in Primary FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 Mar 7;11(3):386-94.
38. Korbet SM. Treatment of primary FSGS in adults. *J Am Soc Nephrol* 2012 Nov;23(11):1769-76.
39. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 2018 Jul 7;392(10141):61-74.
40. Ponticelli C, Locatelli F. Glucocorticoids in the Treatment of Glomerular Diseases: Pitfalls and Pearls. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018 May 7;13(5):815-22.
41. Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, Gibson KL, Hogan JJ, Moeller MJ et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019 Feb;95(2):281-95.
42. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 1999 Dec;56(6):2220-6.
43. Scolari F, Ponticelli C. Focal and segmental glomerular sclerosis. In: Ponticelli C, Glassock RJ, editors. *Treatment of Primary Glomerulonephritis*. New York: Oxford University Press 2009;215-56.
44. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, Greene TH, Radeva MK, Gassman JJ et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int* 2011 Oct;80(8):868-78.
45. Xing CY, Saleem MA, Coward RJ, Ni L, Witherden IR, Mathieson PW. Direct effects of dexamethasone on human podocytes. *Kidney Int* 2006 Sep;70(6):1038-45.
46. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008 Sep;14(9):931-8.
47. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Aguillon-Prada R, Jauregui AN et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med* 2011 Jun 1;3(85):85ra46.
48. Haas M, Godfrin Y, Oberbauer R, Yilmaz N, Borchardt K, Regele H et al. Plasma immunoadsorption treatment in patients with primary focal and segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1998 Aug;13(8):2013-6.
49. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008 Aug 16;372(9638):547-53.
50. Kemper MJ, Lemke A. Treatment of Genetic Forms of Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr* 2018;6:72.

31. BÖLÜM

Membranoproliferatif Glomerülonefrit ve C3 Glomerülopatisi

Ahmet Burak DİRİM
Yaşar ÇALIŞKAN

TANIM

Membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN), mezangial hücre proliferasyonu ve glomerül kapiller duvarında yapısal değişiklikler ile karakterize, nadir bir böbrek hastalığıdır. İdiyopatik ve ikincil MPGN olarak iki grupta incelenir; ayırıcı tanı klinik, laboratuvar bulguları ve böbrek histopatolojisinin incelenmesi ile yapılır (1). Membranoproliferatif glomerülonefritlerde ışık mikroskopisinde artmış intraglomerüler hücreler ve glomerül kapiller duvarlarında diffüz kalınlaşma görülür. Klinik prezentasyon hastalığa spesifik bir şekilde olmamakla birlikte hastalar genellikle proteinüri (sıklıkla nefrotik düzeyde); hipertansiyon, glomerüler hematüri ve bozulmuş böbrek fonksiyonları ile başvururlar. Hipokomplementemi (C3 ve/veya C4 düşüklüğü) genelde bulunur, ancak her zaman saptanmayabilir. Histopatolojik incelemede MPGN paterninde hasar bir çok hastalığa eşlik edebilir (Tablo 1). Tedavinin şekillendirilmesinde etiyojinin aydınlatılması kritik önem taşır.

SINIFLANDIRMA

Membranoproliferatif glomerülonefrit, immünglobülin depozitlerinin ve/veya kompleman bileşenlerinin birikim yeri ve yaygınlığına

göre sınıflandırılmıştır. MPGN'nin ultrastrüktürel görünümüne dayalı bu eski sınıflamaya göre MPGN tip I, II, III şeklinde sınıflandırılmıştır; ancak günümüzde immünopatolojik temelli yeni sınıflandırma şeması bu yaklaşımın yerini almaktadır (2,3). Tip I MPGN, immünglobülin ve/veya C3 kompleman faktörü içeren subendotelial ve mezangial elektron yoğun depozitler ile karakterizedir (4-6). Çoğunlukla kronik hepatit B veya C enfeksiyonundan kaynaklanmaktadır. Tip II MPGN'de ise intramembranöz çok sayıda elektron-yoğun birikimler mevcuttur. Birikimler çok sayıda kompleman komponenti içerirken, immünglobülin içermez (4,5). Hastalık günümüzde "yoğun birikim hastalığı" olarak bilinir. Etiyolojisi kalıtsal veya edinsel kompleman regülatör protein anormalliklerine dayalıdır (4,7). Diğer nadir varyasyonlarda (tip III MPGN) glomerüler bazal membran anormallikleri ve burada elektron yoğun birikimler mevcuttur. Yeni MPGN sınıflamasına göre ise immünopatolojik varyantlar glomerülde IgG ve/veya C3 kompleman birikimi ile tanımlanır. Özellikle C3'ün fazla biriktiği durumlar C3 Glomerülopatisi olarak adlandırılır (2-4, 7).

Neticede MPGN immünfloresan biyopsi bulgularına göre iki alt gruba ayrılmıştır. (İmmünglobülin-pozitif ve kompleman-pozitif olacak şe-

Ortalama takip süresi 9.6 ay olan bu hastalardan 3'ünde böbrek fonksiyonlarında düzelme 4'ünde stabil böbrek fonksiyonları görülürken, 15 hastada böbrek fonksiyonlarında kötüleşme görülmüştür (18). Son olarak Bomback ve ark.nın 111 hastalık datasında 42 hasta MMF almış; bunlardan 19'unda komplet veya parsiyel remisyon saptanmıştır (19). Bizim grubumuzun yaptığı çalışmada ise MMF tedavisinin konservatif RAAS blokajı tedavisine çok belirgin bir üstünlüğü gösterilememiştir (68).

C3 glomerulopati tedavisinde kompleman blokajının yeri halen net değildir. Bomback ve ark.nın bir çalışmasında 3 yoğun birikim hastalığı (1'i böbrek nakil alıcısı) ve 3 C3 glomerulonefriti (2'si böbrek nakil alıcısı) hastasında Eculizumab tedavisi denenmiştir (69). > 1 gr/gün proteinüri veya akut böbrek hasarı ile prezente olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. 1 hastada CFH, 1 hastada ise CD46 geninde patojenik varyantlar mevcutmuş. 3 hastada ise C3 nefritik faktör tespit edilmiş. Hastalara 12 hafta boyunca 2 haftada 1 Eculizumab tedavisi verilmiş; 3 hastada böbrek fonksiyonlarında iyileşme (serum kreatinin ve/veya proteinürde azalma), 1 hastada ise histopatolojik iyileşme ile birlikte böbrek fonksiyonlarında stabilleşme saptanmıştır. Tüm hastalarda başlangıçta terminal kompleman aktivasyon biyomarkırı olan solubl C5b-9 seviyeleri artmış iken, Eculizumab tedavisi sonrası hastaların tümünde solubl C5b-9 seviyeleri normale gelmiştir.

Le Quintrec ve ark.nın yayınladığı yeni bir diğer retrospektif çalışmada ise 26 C3 glomerulopati hastada ortalama 14 ay süreyle Eculizumab tedavisi uygulanmış, % 23 hastada komplet, % 23 hastada parsiyel yanıt elde edilmiştir. % 56 hastada ise tedaviye yanıt alınamamıştır (70). Komplet yanıt elde edilen grup parsiyel yanıt elde edilen veya yanıtsız gruplarla karşılaştırıldığında; komplet yanıt elde edilen grubun daha düşük tGFH değerlerine sahip olduğu, biyopside daha fazla ekstrakapiller proliferasyon bulguları içerdiği ve daha fazla oranda böbrek fonksiyonlarında hızlı kötüleşme olan hastalar içerdiği görülmüş-

tür. Gruplar arasında yaş, biyopside fibrozis oranları, nefrotik sendrom sıklığı ve alternatif yolak aktivasyon bulguları açısından fark saptanmamıştır. Bu çalışmayla Eculizumab'ın glomerüler inflamasyon üzerine etkisi olduğu, kompleman disregülasyonu üzerine etkisinin sınırlı ya da hiç olmadığı şeklinde bir çıkarım yapılmıştır.

Neticede, C3 glomerulopati'de Eculizumab tedavisi literatür bulguları eşliğinde kanıt düzeyi çok yüksek olmasa da, diğer tedavilere yanıtsız progresif hastalık varlığında düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Alchi B, Jayne D. Membranoproliferative glomerulonephritis. Educational Review. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1409-1418
2. Fakhouri F, Fremeaux-Bacchi V, Noel LH, Cook HT, Pickering MC. C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:494-499.308.
3. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. *Semin Nephrol* 2011;31:341-348
4. Glasscock RJ. Membranoproliferative glomerulonephritis. In: Ponticelli C, Glasscock R (eds). *Treatment of Primary Glomerulonephritis*, 2nd edn. Oxford University Press: Oxford, UK 2009;375-398.
5. Appel GB, Cook HT, Hageman G, ennette JC, Kashgarian M, Kirschfink M et al. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1392-1403.310.
6. Holley KE, Donadio JV. Membranoproliferative glomerulonephritis. In: Tisher CC, Brenner BM (eds). *Renal Pathology (with Clinical and Functional Correlations)*, 2nd edn. JB Lippincott and Co: Philadelphia PA 1994;294-329.
7. Servais A, Fremeaux-Bacchi V, Salomon R, Salomon R, Blouin J, Knebelmann B et al. Mutations in complement regulatory genes, Factor H, I and CD46 and C3 nephritic factor predispose to membranoproliferative glomerulonephritis with isolated mesangial C3 deposition (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2005;16:51.
8. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis--a new look at an old entity. *N Engl J Med* 2012;366:1119-1131.
9. Lorenz EC, Sethi S, Leung N, ispenzieri A, Fervenza FC, Cosio FG. Recurrent membranoproliferative glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int* 2010;77:721-728.
10. Caliskan Y, Ozluk Y, Celik D, Oztup N, Aksoy A, Ucar AS et al. The Clinical Significance of Uric Acid and Complement Activation in the Progression of IgA Nephropathy. *Kidney Blood Press Res* 2016;41:148-157.
11. Leung N, Bridoux F, Batuman V et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:45-59.

12. Bhutani G, Nasr SH, Said SM, Sethi S, Fervenza FC, Morice WG et al. Hematologic characteristics of proliferative glomerulonephritides with nonorganized monoclonal immunoglobulin deposits. *Mayo Clin Proc* 2015;90:587-596.
13. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Fervenza FC et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int* 2015;87:698-711.
14. Caliskan Y. Complement pathway associated glomerulopathies. *EMJ* 2016;1[1]:30-38.
15. Gale DP, Martinez-Barricarte R, Hadjisavvas A, McLean AG et al. Identification of a mutation in complement factor H-related protein 5 in patients of Cypriot origin with glomerulonephritis. *Lancet* 2010;376(9743):794-801.
16. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, Smith RJ, Haas M, Appel GB, Alpers CE et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 2013;84:1079-1089.
17. Servais A, Fremeaux-Bacchi V, Lequintrec M, Salomon R, Blouin J, Knebelmann B et al. Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits: a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 2007;44:193-199.
18. Messias NC, Walker PD, Larsen CP. Paraffin immunofluorescence in the renal pathology laboratory: more than a salvage technique. *Mod Pathol* 2015;28:854-860.
19. Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS, Regunathan-Shenk R, Canetta PA, Ahn W et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney Int* 2018;93:977-985.
20. Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, De Vriese AS, Sethi S. C3 Glomerulopathy: Ten Years' Experience at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 2018;93:991-1008.
21. Smith RJH, Appel GB, Blom AM, Cook HT, D'Agati VD, Fakhouri F et al. C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:129-143.
22. Catikkas M, Demir E, Ozluk Y, Caliskan Y, Badur RM, Turkmen A. Case report: C3 glomerulopathy advancing atypical hemolytic uremic syndrome. *Nefrologia* Jul-Aug 2018;38(4):450-452.
23. Sethi S, Quint PS, O'Seaghdha CM, Fervenza FC, Bijol V, Dorman A et al. C4 Glomerulopathy: A Disease Entity Associated With C4d Deposition. *Am J Kidney Dis* 2016;67:949-953.
24. Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1202-1211.
25. Schwartz R, Rother U, Anders D, Gretz N, Schäfer K, Kirschfink M. Complement analysis in children with idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: a long-term follow-up. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:166-172. 313.
26. Smith RJ, Alexander J, Barlow PN, Botto M, Cassavant TL, Cook HT et al. New approaches to the treatment of dense deposit disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2447-2456.
27. Asinobi AO, Gbadegesin RA, Adeyemo AA, Akang EE, Arowolo FA, Abiola OA et al. The predominance of membranoproliferative glomerulonephritis in childhood nephrotic syndrome in Ibadan, Nigeria. *West Afr J Med* 1999;18:203-206.
28. Jones G, Juszczak M, Kingdon E, Harber M, Sweny P, Burns A. Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:3160-3164.
29. Glasscock RJ. Membranoproliferative glomerulonephritis. In: Molony DA, Craig JC (eds). *Evidence-based Nephrology*, 1st edn. John Wiley & Sons: Hoboken, NJ 2008;183-195.
30. Ruggenti P, Daina E, Gennarini A, Carrara C, Gamba S, Noris M et al. C5 Convertase Blockade in Membranoproliferative Glomerulonephritis: A Single-Arm Clinical Trial. *Am J Kidney Dis* 2019;74:224-238.
31. Servais A, Noel LH, Roumenina LT, Le Quintrec M, Ngo S, Dragon-Durey MA et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 2012;82:454-464.
32. Nasr SH, Valeri AM, Appel GB, Herwinter J, Stokes MB, Said SM et al. Dense deposit disease: clinicopathologic study of 32 pediatric and adult patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:22-32.
33. Lu DF, McCarthy AM, Lanning LD, Delaney C, Porter C. A descriptive study of individuals with membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephrol Nurs J* 2007;34:295-302.
34. Chauvet S, Roumenina LT, Aucouturier P, Marinozzi MC, Dragon-Durey MA et al. Both Monoclonal and Polyclonal Immunoglobulin Contingents Mediate Complement Activation in Monoclonal Gammopathy Associated-C3 Glomerulopathy. *Front Immunol* 2018;9:2260.
35. Chauvet S, Fremeaux-Bacchi V, Petitprez F, Karras A, Daniel L, Burtay S et al. Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy. *Blood* 2017;129:1437-1447.
36. Schena FP. Primary glomerulonephritides with nephrotic syndrome. Limitations of therapy in adult patients. *J Nephrol* 1999;2:125-130.
37. Levin A. Management of membranoproliferative glomerulonephritis: Evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl* 1999;70:41-46.
38. Nakopoulou L. Membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:71-73.
39. D'Amico G, Ferrario F. Mesangiocapillary glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1992;2:159-166.
40. Cameron JS, Turner DR, Heaton J, Williams DG, Ogg CS, Chantler C et al. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types 1 and 2 in children and adults and long term prognosis. *Am J Med* 1983;74:175-192.
41. Schena FP, Cameron JS. Treatment of proteinuric glomerulonephritides in adults. *Am J Med* 1988;85(3):315-326.
42. Strife CF, Jackson EC, McAdams AJ. Type III membranoproliferative glomerulonephritis: Long-term clinical and morphologic evaluation. *Clin Nephrol* 1984;21:323-334.
43. Akagun T, Caliskan Y, Kaya O, Yazici H, Yelken B, Alpay N et al. Membranoproliferatif Glomerülonefritler-in Tedavisinde İmmüno-supresif Ajanlar. *Türk Neph Dial Transpl* 2011;20(2):173-177.
44. Tarshish P, Bernstein J, Tobin JN, Edelmann CM Jr. Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone-a report of the Inter-

- national Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1992;6(2):123-130
45. Donadio JV JR, Offord KP. Reassessment of treatment results in membranoproliferative glomerulonephritis, with emphasis on lifetable analysis. *Am J Kidney Dis* 1989;14:445-451
46. Donadio Jr JV, Anderson CF, Mitchell JC 3rd, Holley KE, Ilstrup DM, Fuster V et al. Membranoproliferative glomerulonephritis. A prospective clinical trial of platelet-inhibitor therapy. *N Engl J Med* 1984;310:1421-1426.316.
47. Emre S, Sirin A, Alpaly H, Tanman F, Uysal V, Nayir A et al. Pulse methylprednisolone therapy in children with membranoproliferative glomerulonephritis. *Acta Paediatr Jpn* 1995;37:626-629.
48. Zauner I, Bohler J, Braun N, Grupp C, Heering P, Schollmeyer P et al. Effect of aspirin and dipyridamole on proteinuria in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: a multicentre prospective clinical trial. Collaborative Glomerulonephritis Therapy Study Group (CGTS). *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:619-622.
49. McEnery PT. Membranoproliferative glomerulonephritis: the Cincinnati experience—cumulative renal survival from 1957 to 1989. *J Pediatr* 1990;116:S109-S114.320.
50. McEnery PT, McAdams AJ, West CD. The effect of prednisone in a highdose, alternate-day regimen on the natural history of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:401-424.
51. Tarshish P, Bernstein J, Tobin JN, Edelmann CM. Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone—a report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1992;6:123-130.
52. Warady BA, Guggenheim SJ, Sedman A. Prednisone therapy of membranoproliferative glomerulonephritis in children. *J Pediatr* 1985;107:702-707
53. Bergstein JM, Andreoli SP. Response of type I membranoproliferative glomerulonephritis to pulse methylprednisolone and alternate-day prednisone therapy. *Pediatr Nephrol* 1995;9:268-271.
54. Cattran DC, Cardella CJ, Roscoe JM, Charron RC, Rance PC, Ritchie SM et al. Results of a controlled drug trial in membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1985;27:436-441.
55. Chapman SJ, Cameron JS, Chantler C, Turner D. Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis in children with combined immunosuppression and anticoagulation. *Arch Dis Child* 1980;55:446-451.
56. Faedda R, Satta A, Tanda F, Pirisi M, Bartoli E. Immunosuppressive treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron* 1994;67:59-65.
57. Jones G, Juszczak M, Kingdon E Harber M, Sweny P, Burns A. Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:3160-3164.
58. Levin A. Management of membranoproliferative glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl* 1999;70:S41-S46.
59. Tiller D, Clarkson AR, Mathew T. A prospective randomized trial fo the use of cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin in membranous and membranoproliferative glomerulonephritis. In: Robinson R, Glasscock R, Tisher CC, Andreoli T, et al. (eds). Proceedings of the 8th International Congress of Nephrology. Karger: Basel, Switzerland 1981;345-351.
60. West CD. Childhood membranoproliferative glomerulonephritis: An approach to management. *Kidney Int* 1986;29:1077-1093
61. Faedda R, Satta A, Tanda F, Pirisi M, Bartoli E. Immunosuppressive treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron* 1994;67:59-65
62. Orłowski T, Rancewicz Z, Lao M, Juskowa J, Klepacka J, Gradowska L et al. Long-term immunosuppressive therapy of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. *Klin Wochenschr* 1988;66(20):1019-1023
63. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2020 Clinical Practice Guideline on Glomerular Diseases. Public Review
64. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91:539-551.
65. Medjeral-Thomas NR, O'Shaughnessy MM, O'Regan JA, O'Regan JA, Traynor C, Flanagan M et al. C3 glomerulopathy: clinicopathologic features and predictors of outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:46-53.
66. Rabasco C, Caverio T, Roman E, Rojas-Rivera J, Olea T, Espinosa M et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int* 2015;88:1153-1160.
67. Avasare RS, Canetta PA, Bomback AS, Marasa M, Caliskan Y, Ozluk Y et al. Mycophenolate Mofetil in Combination with Steroids for Treatment of C3 Glomerulopathy: A Case Series. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:406-413.
68. Caliskan Y, Torun ES, Tiryaki TO, Oruc A, Ozluk Y, Akgul SA et al. Immunosuppressive Treatment in C3 Glomerulopathy: Is It Really Effective? *Am J Nephrol* 2017;46(2):96-107
69. Bomback AS, Smith RJ, Barile GR, Zhang Y, Heher EC, Herlitz L et al. Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(5):748-756.
70. Le Quintrec M, Lapeyraque AL, Lionet A, Le Quintrec M, Lapeyraque AL, Lionet A et al. Patterns of clinical response to Eculizumab in patients with C3 glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 2018;72(1):84-92.

32. BÖLÜM

Hızlı İlerleyen Glomerülonefritler

Hayriye SAYARLIOĞLU

Hızlı ilerleyen glomerülonefrit (GN), idrar tahlilinde hematüri, eritrosit silendirleri, proteinüri gibi akut glomerülonefrit bulguları içeren, günler, haftalar veya aylar içinde (sıklıkla 3 aydan az) ilerleyici böbrek fonksiyon kaybı ile kendini gösteren klinik bir sendromdur. Hızlı ilerleyen GN böbrek fonksiyonunun bozulmasına neden olan çeşitli böbrek hastalıklarını içerir. En sık patolojik bulgu böbrek biyopsisinde yaygın kresent (Bowman boşluğunda ekstrakapiller proliferasyon) oluşumudur, sıklıkla %50'den fazla glomerülde tutulum vardır. Hızlı ilerleyen GN herhangi bir yaş grubunda görülebilir. Patolojik görünümde kresentlerin yaygın olması nedeniyle kresentik glomerülonefrit olarak da isimlendirilir.

Bazı patologlar, kresentik GN terimini yüzde 50'den fazla kresent içeren biyopsilerle sınırlarken, diğerleri de % 10-50 kresent içeren biyopsiler için bu terimi kullanır. Genel olarak, % 10'dan daha az kresent içeren biyopsilere kresentik GN denmez ve hızlı ilerleyen GN seyri veya prognozu yoktur (1).

HIZLI İLERLEYEN GN SINIFLAMASI

Kresentik GN primer (idiyopatik) olabildiği gibi, çeşitli glomerüler hastalıklar (membranoproliferatif GN, IgA nefropatisi, membranöz GN) veya sistemik hastalıklara (enfeksiyonlar, sistemik

lupus eritematozus, çeşitli vaskülitler) sekonder de olabilir. İdiyopatik kresentik GN sınıflamasında yaygın kullanılan biyopside immün depolanmaya göre yapılmış sınıflama aşağıdadır (2).

Tip 1-Anti GBM hastalığı, (%10-30): Good-pasture sendromu (akciğer ve böbrek tutulumu), Anti-GBM hastalığı (sadece böbrek tutulumu)

Tip 2-İmmün kompleks hastalığı, (%20-30): Postenfeksiyöz, kollajen vasküler hastalıklar, Lupus nefriti, Henoch-Schönlein purpurası (İmmünglobülin A ve sistemik vaskülit), İmmünglobülin A nefropatisi(vaskülit olmadan), Mikst kryoglobülinemi, Membranoproliferatif glomerülonefrit, Fibriller glomerülonefrit, idiyopatik

Tip 3 -Pauci-immün GN (% 40-50): Granülo-matoz polianjitis (GPA, Wegener granülo-matozu), Mikroskopik polianjitis (MPA), Renal sınırlı vaskülit, Eozinofilik granülo-matoz polianjitis (EGPA, Churg-Strauss sendromu)

Bazı hastalar hem ANCA-pozitif hızlı ilerleyen GN hem de anti-GBM hastalığının özelliklerine sahiptir. İki antikor da pozitifdir, buna "çift antikor" pozitif hastalık da denir.

İdiyopatik tip iki şekilde karşımıza çıkar; tanımlanabilir durumlardan hiçbirine uymayan immün kompleks hastalığı ve ANCA negatif olan bir pauci-immün hastalık. İlki nadirdir, ikinci-

ve gestasyon sırasında rituksimab riski henüz iyi tanımlanmadığından, gebe kalmak isteyen kadınlarda idame tedavisi için azatioprin tercih edimelidir.

Tedavi Komplikasyonlarından Korunma:

İmmünsupresyon ile tedaviye başlamadan önce hepatit B virüsü, hepatit C virüsü, HIV, tüberküloz ve strongiloideslerin taranması önerilir. Hastalar, inaktive edilmiş pnömokok, influenza ve HBV aşılı dahil olmak üzere immün sistemi baskılanmış hastalar için en son CDC önerilerine göre aşılanmalıdır, ancak canlı aşılardan kaçınılmalıdır. Tüberküloz taraması yapılmalıdır.

Pnömosistis jirovecii pnömonisi için profilaksi, prednizon ve siklofosfamid veya rituksimab ile indüksiyon tedavisi alan tüm hastalar için önerilir. AİV hastalarında *Pjirovecii* pnömoni profilaksisinin ne zaman durdurulacağı konusunda bir fikir birliği yoktur, ancak oral prednizon dozu <20 mg / gün azaltıldığında profilaksi kesilebilir. Trimetoprim-sulfametoksazol yaygın olarak kullanılır, ancak alternatif ajanlar arasında dapson, inhale pentamidin ve atovaquone bulunur. Yüksek doz glukokortikoidlerle tedavi edilen hastalarda klotrimazol veya haftalık oral flukonazol ile kandida profilaksisi düşünülmelidir. Steroid kaynaklı osteoporozun önlenmesi için kalsiyum, D vitamini önerilir. Gastropofilaksi yapılmalıdır (67).

KAYNAKLAR

1. Couser WG. Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am J Kidney Dis* 1988;11:449-64
2. Whitworth JA, Morel-Moroger L, Mignon F, Richet G. The significance of extracapillary proliferation. Clinico-pathological review of 60 patients. *Nephron* 1976;16:1-19.
3. Anganco R, Thiru S, Esnault VL, Short AK, Lockwood CM, Oliveira DB. Does truly 'idiopathic' crescentic glomerulonephritis exist? *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:630-6.
4. Wu T, Peng J, Meng T, Liu Q, Ao X, Lin W et al. Clinicopathological features and prognostic analysis of 49 cases with crescentic glomerulonephritis. *Exp Ther Med* 2019;18:3984-90.
5. Pettersson EE, Sundelin B, Heigl Z. Incidence and outcome of pauci-immune necrotizing and crescentic glomerulonephritis in adults. *Clin Nephrol* 1995;43:141-9.
6. Soyoral Y, Beğenik H, Bulut G, Özen S, Erkoç R Van Yöresinde Glomerulonefrit Epidemiyolojisi 2009 Güncellemesi. *Van Tıp Dergisi* 2010;17:12-15
7. Sayarlıoğlu H, Erkoç R, Topal C, Doğan E, Özen S, Bayram İ, S Uğraş. Van ilindeki Glomerulonefritlerin Epidemiyolojisi: 129 Vakanın Patolojik Bulguları *Türk Neph Dial Transpl* 2005;14 (1) 23-25
8. Pişkinpaşa S, Dede F, Akoğlu H, Doğru F, Yenigün EC, Öztürk R ve ark. *Türk Neph Dial Transpl* 2012;2 (2):167-72
9. Singh SK, Jeansson M, Quaggin SE. New insights into the pathogenesis of cellular crescents. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:258-62.
10. Bonsib SM. Glomerular basement membrane discontinuities. Scanning electron microscopic study of acellular glomeruli. *Am J Pathol* 1985;119:357-60.
11. Giorgini A, Brown HJ, Sacks SH, Robson MG. Toll-like receptor 4 stimulation triggers crescentic glomerulonephritis by multiple mechanisms including a direct effect on renal cells. *Am J Pathol* 2010;177:644-53.
12. Smith J, Lai PC, Behmoaras J, Roufosse C, Bhargal G, McDaid JP et al. Genes expressed by both mesangial cells and bone marrow-derived cells underlie genetic susceptibility to crescentic glomerulonephritis in the rat. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1816-23.
13. Naish P, Penn GB, Evans DJ, Peters DK. The effect of defibrination on nephrotoxic serum nephritis in rabbits. *Clin Sci* 1972;42:643-6.
14. Mechanisms of glomerular crescent formation Author: Charles D Pusey, MD Section Editors: Richard J Glassock, Fervenza FC, Deputy Editor: Lam AQ, Uptodate 2020.
15. Baldwin DS, Neugarten J, Feiner HD, Gluck M, Spinowitz B. The existence of a protracted course in crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1987;31:790-4.
16. Bruns FJ, Adler S, Fraley DS, Segel DP. Long-term follow-up of aggressively treated idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Med* 1989;86:400-6.
17. Parmar MS, Bhimji SS. Glomerulonephritis, Crescentic. 2019 Mar. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2020.
18. Glomerular disease: Evaluation and differential diagnosis in adults Author: Radhakrishnan J, Section Editors: Glassock RJ, Rovin BH, Deputy Editor: Lam AQ Uptodate 2020.
19. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1162-72.
20. Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N Engl J Med* 2003;348:2543-56.
21. Derry CJ, Pusey CD. Tissue-specific distribution of the Goodpasture antigen demonstrated by 2-D electrophoresis and western blotting. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:355-61.
22. Pedchenko V, Bondar O, Fogo AB, et al. Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. *N Engl J Med* 2010;363:343-54.
23. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease and Goodpasture Disease. Chapter IV sec ed. Richard G. Phelps, Turner AN. *Comprehensive Clinical Nephrology* 2019.

24. Ang C, Savige J, Dawborn J, Miach P, Heale W, Clarke B, Sinclair RS Anti-glomerular basement membrane (GBM)-antibody-mediated disease with normal renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(4):935-9.
25. Rutgers A, Slot M, van Paassen P et al. Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCAs in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2005;46:253-62.
26. Segelmark M, Hellmark T. Anti-glomerular basement membrane disease: an update on subgroups, pathogenesis and therapies. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:1826-32.
27. Jia X-Y, Hu S-Y, Chen J-L, Qu Z, Liu G, Cui Z et al. The clinical and immunological features of patients with combined anti-glomerular basement membrane disease and membranous nephropathy. *Kidney Int* 2014;85:945-52
28. Salama AD, Dougan T, Levy JB et al. Goodpasture's disease in the absence of circulating anti-glomerular basement membrane antibodies as detected by standard techniques. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1162-7.
29. Clavarino G, Gauthier A, Hellmark T et al. Routinely used immunoassays do not detect circulating anti-GBM antibodies against native NC1 hexamer and EA epitope of the $\alpha 3$ chain of type IV collagen. *Eur J Immunol* 2018; 48:1082-4.
30. Ohlsson S, Herlitz H, Lundberg S et al. Circulating anti-glomerular basement membrane antibodies with predominance of subclass IgG4 and falsenegative immunoassay test results in anti-glomerular basement membrane disease. *Am J Kidney Dis* 2014;63:289-93.
31. Gillion V, Dahan K, Cosyns JP et al. Genotype and outcome after kidney transplantation in Alport syndrome. *Kidney Int Rep* 2018;3:652-60.
32. Costelloe L, Jones J, Coles A. Secondary autoimmune diseases following alemtuzumab therapy for multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2012;12(3):335-341.
33. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001;134:1033-42.
34. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:139-274
35. Rees A. Goodpasture's syndrome. In: *Current Therapy in Nephrology and Hypertension*, 4th ed, Glasscock R (Ed), Mosby, St. Louis 1998;166.
36. Touzot M, Poisson J, Faguer S, Ribes D, Cohen P, Gefrayet L et al. Rituximab in anti-GBM disease: A retrospective study of 8 patients. *J Autoimmun* 2015;60:74-9.
37. Mori M, Nwaogwugwu U, Akers GR, McGill RL. Anti-glomerular basement membrane disease treated with mycophenolate mofetil, corticosteroids, and plasma-pheresis. *Clin Nephrol* 2013;80:67-71.
38. Treatment of anti-GBM antibody (Goodpasture's) disease Authors: Kaplan AA, Appel GB, Pusey CD. Section Editors: Glasscock RJ, Fervenza FC, Deputy Editor: Lam AQ, Uptodate 2020.
39. Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis* 1994;23:817-27.
40. Faurschou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L, Loft AG, Thomsen BS, Tvede N et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol* 2008;35:100-5.
41. Haubitz M, Bohnenstengel F, Brunkhorst R, Schwab M, Hofmann U, Busse D. Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. *Kidney Int* 2002;61:1495-501.
42. Pendse S, Ginsburg E, Singh AK. Strategies for preservation of ovarian and testicular function after immunosuppression. *Am J Kidney Dis* 2004;43(5):772-81.
43. Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82(9):1052-9.
44. Bolton WK. Goodpasture's syndrome. *Kidney Int* 1996;50:1753-66.
45. Couser WG. Basic and Translational Concepts of Immune-Mediated Glomerular Diseases *J Am Soc Nephrol* 2012;23:99-381.
46. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11.
47. Damoiseaux J, Csernok E, Rasmussen N, Tervaert JWC, Bossuyt X. Antineutrophil cytoplasmic antibodies: appropriate use and interpretation. *Ann Rheum Dis* 2017;76:24.
48. Gómez-Puerta JA, Bosch X. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody pathogenesis in small-vessel vasculitis: an update. *Am J Pathol* 2009;175:1790-8.
49. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, Blockmans D, Flores-Suárez LF, Guillemin L et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:683-92.
50. Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* 2002;110:63-955.
51. Silva F, Specks U, Sethi S, Irazabal MV, Fervenza FC. Successful Pregnancy and Delivery of a Healthy Newborn Despite Transplacental Transfer of Antimyeloperoxidase Antibodies From a Mother With Microscopic Polyangiitis. *Am J Kidney Dis* 2009;54:542-5.
52. Roth AJ, Ooi J, Hess JJ, Timmeren MM, Berg EA, Poulton CE et al. ANCA epitope specificity determines pathogenicity, detectability and clinical predictive value. *J Clin Invest* 2013;123:1773-83.
53. Uptodate 2020 version 12 Clinical spectrum of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies Authors: Falk RJ, Merkel PA Section Editors: Glasscock RJ, Appel GB Deputy Editors: Lam AQ, Curtis MR.

54. Alba MA, Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of ANCA-Associated Pulmonary Vasculitis. *Semin Respir Crit Care Med* 2018;39(4):413–424.
55. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum. *Am J Kidney Dis* 2020;75:124–37.
56. Wen YK, Chen ML. Transformation from tubulointerstitial nephritis to crescentic glomerulonephritis: an unusual presentation of ANCA-associated renal vasculitis. *Ren Fail* 2006;28:189–91.
57. Haas M, Eustace JA. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: a study of 126 cases. *Kidney Int* 2004;65:2145–52.
58. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1628–36.
59. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med* 2004 Jul 1;117:39–50.
60. Uptodate Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: Clinical manifestations and diagnosis. Falk RJ, Merkel PA, King TE, Section Editors: Glasscock RJ, Appel GB, Deputy Editors: Lam AQ, Curtis MR.
61. Neumann I, Regele H, Kain R, Birck R, Meisl FT. Glomerular immune deposits are associated with increased proteinuria in patients with ANCA-associated crescentic nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:524–31.
62. Eisenberger U, Fakhouri F, Vanhille P, Beaufils H, Mahr A, Guillevin L et al. ANCA-negative pauci-immune renal vasculitis: histology and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1392–9.
63. Uptodate 2020 version 12 Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: Clinical manifestations and diagnosis Authors: Falk RJ, Merkel PA, King TE Section Editors: Glasscock RJ, Appel GB, Deputy Editors: Lam AQ, Curtis MR.
64. Ying Gao I, Ming-Hui Zhao Review Article: Drug-induced Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis *Nephrology (Carlton)* 2009 Feb;14(1):33–41.
65. Renal and Systemic Vasculitis Chapter IV sec ed. J. Charles Jennette, Ronald J. Falk. *Comprehensive Clinical Nephrology* 6. Ed 2019 Feehally J, Floege J, Tonelli M Johnson RJ.
66. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, Cai J, Jennette CE, Jennette JC, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in ANCA small vessel vasculitis. *Ann Intern Med* 2005;143:621–31.
67. Geetha D, Jefferson AJ. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum. *Am J Kidney Dis* 2020;75(1):124–137.
68. Uptodate 2020 version 12 Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: Initial immunosuppressive therapy Authors: Merkel PA, Kaplan AA, Falk RJ, Section Editors: Appel GB, Fervenza FC Deputy Editors: Lam AQ, Curtis MR.
69. Jennette JC, Nachman PH. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1680–91,
70. Nachman PH, Hogan SL, Jennette C, Falk RJ. Treatment response and relapse in ANCA-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:33–9.
71. De Groot K, Harper L, Jayne DR, Suarez LFF, Gregorini G, Grosset WF et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:670–80.
72. Jones RB, Furuta S, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1178–82.
73. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221–32.
74. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2180–8.
75. Walsh M, Catapano F, Szpirt W, Thorlund K, Bruchfeld A, Guillevin L. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011;57:566–74.
76. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2020;382:622–631.
77. Cortazar FB, Muhsin SA, Pendergraft WF, Wallace ZS, Dunbar C, Laliberte K et al. Combination therapy with rituximab and cyclophosphamide for remission induction in ANCA vasculitis. *Kidney Int Rep* 2018;3:394–402.
78. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaefer M, Venn MC, Hamilton P et al. CLEAR Study Group Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2017;28: 2756–67.
79. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, Groot K, Puechal X, Tervaert JWC, et al. Randomised Controlled Trial of Prolonged Treatment in the Remission Phase of ANCA-associated Vasculitis *Ann Rheum Dis* 2017;76:1662–8.
80. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JWC, Dadoniené J et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36–44.
81. Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, Laurino S, Catapano F, Chaudhry A et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3760–9.
82. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371(19):1771.

83. Pendergraft WF 3rd, Cortazar FB, Wenger J, Murphy AP, Rhee EP, Laliberte KA et al. Long-term maintenance therapy using rituximab-induced continuous B-cell depletion in patients with ANCA vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(4):736-44.
84. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Groot K, Harper L, Hauser T et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2381-8.
85. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008;359(26):2790-803.

33. BÖLÜM

Enfeksiyon ilişkili Glomerülonefritler

Beyza ALGÜL DURAK
Emre TUTAL

TANIM

Enfeksiyonların böbrek hasarı ile ilişkisi uzun süreden beri bilinen bir klinik tablodur. 17. yüzyılda kızıl hastalığı seyrinde, kan üre seviyesi yüksekliliği ve ölümlerin ilişkisi ile ilk vakalar tanımlanmıştır. Wells, Bright ve Miller kızıl hastalığı ilişkili nefrit bulgularını 19. yüzyılda tanımlamıştır (1-3). Bright, akut nefrit hastalarını nefrotik sendrom ve üremiyle giden benign bir tablo olduğunu belirtmiştir. 1881 yılında streptokokların Pasteur ve Sternberg tarafından izole edilmesiyle akut nefritin öncül mikroorganizması olarak tanımlanmıştır. Günümüze dek bakteriyel ve viral ajanlar olmak üzere glomerüler hasara sebep olan birçok mikroorganizma keşfedilmiştir (Tablo 1). 1995 yılında yapılan tanımlamayla hastalık ismi postenfeksiyöz glomerülonefrit (PEGN) olarak değiştirilmiştir (4).

Enfeksiyöz hastalıkların böbrek hasarı sonuçları çok çeşitli olmakla birlikte mikroorganizma ve hastaya bağlı olarak farklı klinik seyirler izlenmektedir. Mikroorganizma antijen üreterek vücutta lokal ve sistemik immün kompleks ve

kompleman aktivasyonuna sebep olarak glomerüllerde inflamasyona sebep olur ve glomerülonefrit (GN) tablosu oluşur. Enfeksiyöz GN, akut tübüler nekroz, tübülointerstisyel nefrit, vaskülit ya da hemolitik üremik sendrom gibi sebeplerle renal problemlere neden olabilmektedir. Glomerüler lezyon enfeksiyonun tipine, miktarına, süresine ve inflamasyon yerine bağlı olarak antijen-antikor immün kompleksleri subepitelyal, subendotelyal, ya da mezangial kısımlarda oluşur.

Postenfeksiyöz glomerülonefrit tipik olarak çocukluk çağı hastalığı olmakla beraber erişkinlerde de gözlenebilmektedir. Erişkinlerde saptanan patojenler çocukluk çağına göre farklılık gösterir. Klasik çocukluk çağı PEGN gelişmekte olan ülkelerde saptanırken, endüstriyel toplumlarda büyük oranda gerilemiştir. Gelişmiş ülkelerde PEGN komorbid hastalığı olan yaşlılarda gözlenmekte olup sıklıkla etken *Metisilin Rezistan Staphylococcus Aureus* (MRSA)'dur. Bu grup hastalarda karakteristik olarak patolojik bulgu immünglobülin A (IgA) depoziti ağırlıklıdır (5-6).

manyetik rezonans görüntülemesi ve X-ray olabilir. SGN destek tedavisinde hipertansiyon ve hipervolemi için sıvı ve tuz kısıtlaması yapılmamıştır. Kalsiyum kanal blokerleri antihipertansif tedavide tercih edilir, ancak renal fonksiyonları stabil hastalarda ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri alternatif olabilir. Elektrolit ve metabolik bozukluklarda diyaliz gerekliliği olabilir. PSGN'nin tersine SGN'de immünsupresif tedavi ile, aktif enfeksiyon durumunda, ölüm riski artabileceğinden, kaçınılmalıdır (66). Diğer yandan immünsupresif tedavi alan hastalarla sadece destek tedavi alan hastaların ilerleyici böbrek hastalığı veya son dönem böbrek hastalığı olması riski benzer bulunmuştur. Buna göre SGN tedavisinde immünsupresif tedavi etkili olmayabilir. Nasr ve arkadaşlarının GN bulunan hastalarda yaptığı bir çalışmada hastaların yaklaşık yarısında SGN varken, kortikosteroid ile tedavi edilen hastaların sadece %14'ünde renal hasar düzelmiştir. Ek olarak hastaların %18'i sepsis nedeniyle ölmüştür (6). Endokardit ilişkili SGN olan hastalarda yapılan başka bir çalışmada immünsupresif tedavinin renal düzelmeyi arttırmadığı ve kortikosteroid ile tedavi edilenlerde mortalitenin (%23.5) antibiyotiklerle tedavi edilenlere göre (%10) daha yüksek olduğu görülmüştür (67).

Bu gözlemler önemli bir sorunu gündeme getirmiştir. Enfeksiyon eradike edildikten sonra renal fonksiyon bozukluğu ilerlerse, ilk seçenek yeterli antibiyotik kürü tamamlandıktan sonra nefritin halen aktif olduğunu göstermek için böbrek biyopsisi yapılmasıdır. Enfeksiyon hala aktifken kalıcı böbrek hasarı nedeniyle renal fonksiyon bozukluğu ilerleyebilir. Bakteriyel eliminasyon sağlandıktan sonra böbrek hasarının ilerlemesinin durdurmak için kortikosteroid tedavisi çok dikkatli bir şekilde yakın enfeksiyon relapsı takibi yapılarak başlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Von Poelnitz MA, De Scarlatina T III. Opera Medico-Physica, Tract III. Vienna, Austria: Trattner; 1762. 2. Miller J. The kidney in its relation to scarlatina. *Lancet*. 1849;54:1, 57, 113, 124, 197, 281, 524, 685.
2. Bright R. Tabular view of the morbid appearances in 100 cases connected with albuminous urine. *Guy's Hosp Rep* 1836;380-489.
3. Wells CD. Observations on the dropsy that succeeds scarlet fever. *Trans Soc Improve Med Chir Knowledge* 1812;3:167-186.
4. Montseny JJ, Meyrier A, Kleinknecht D, Callard P. The current spectrum of infectious glomerulonephritis. Experience with 76 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1995;74: 63-73.
5. Rodriguez-Iturbe B, Musser JM. The current state of Post-streptococcal Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1855-1864.
6. Nasr SH, Fidler ME, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Zoller A. et al Postinfectious glomerulonephritis in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:187-195.
7. Ilyas M, Tolaymat A. Changing epidemiology of acute post streptococcal glomerulonephritis in Northeast Florida: a comparative study. *Pediatr Nephrol* 2008;23: 1101-1106.
8. Dillon HC, Reeves MS, Maxted WR. Acute glomerulonephritis following skin infection due to streptococci of M-type 2. *Lancet* 1968;1:543.
9. Whitworth JA, Morel-Maroger L, Mignon F, Richet G. The significance of extracapillary proliferation: clinico-pathological review of 60 patients. *Nephron* 1976;16:1.
10. Barsoum RS. Glomerulonephritis in disadvantaged populations. *Clin Nephrol* 2010;74(1):S44-S50.
11. Coppo R, Gianoglio R, Porcellini MG, Maringhini S. Frequency of renal diseases and clinical indications for renal biopsy in children (Report of the Italian National Registry of Renal Biopsies in Children. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:293-297.
12. Stratta P, Segoloni GP, Canavese C, Sandri L, Mazzucco G, Roccatello D. et al Incidence of biopsy-proven primary glomerulonephritis in an Italian province. *Am J Kidney Dis* 1996;27(5):631-639.
13. Segal D, Earle DP. A consideration of certain biological differences between glomerulonephritis and rheumatic fever. *Am J Med Sci* 1941;201:528-539.
14. Rodriguez-Iturbe B, Batsford S. Pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis a century after Clemens von Pirquet. *Kidney Int* 2007;71: 1094.

15. Oda T, Tamura K, Yoshizawa N, Sugisaki T, Matsumoto K, Hattori M et al. Elevated urinary plasmin activity resistant to alpha2-antiplasmin in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2254.
16. Cu GA, Mezzano S, Bannan JD, Zabriskie JB. Immunohistochemical and serological evidence for the role of streptococcal proteinase in acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998;54:819.
17. Poon-King R, Bannan J, Viteri A, Cu G, Zabriskie JB. Identification of an extracellular plasmin binding protein from nephritogenic streptococci. *J Exp Med* 1993;178:759.
18. Yoshizawa N. Acute glomerulonephritis. *Intern Med* 2000;39:687-694.
19. Barsoum RS. Tropical parasitic nephropathies. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(3):79-91.
20. Brodsky SV, Nadasdy T. Infection-related glomerulonephritis. *Contrib Nephrol* 2011;169:153-160.
21. Moroni G, Pozzi C, Quaglini S, Segagni S, Banfi G, Baroli A. et al. Long term prognosis of diffuse proliferative glomerulonephritis associate with infections in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1204-1211.
22. Becquet O, Pasche J, Gatti H, Chenel C, Abe'ly M, Morville P et al. Acute post-streptococcal glomerulonephritis in children of French Polynesia: a 3-year retrospective study. *Pediatr Nephrol* 2010;25(2):275-280.
23. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, Said SM, Valeri AM, D'Agati VD. Acute post infectious glomerulonephritis in the modern era: Experience with 86 adults and review of the literature. *Medicine* 2008;87:21-32.
24. Nasr SH, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Bacterial infection related glomerulonephritis in adults. *Kidney Int* 2010;83(5):792-803.
25. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Meyer NC, Borsa N et al. Atypical post infectious glomerulonephritis is associated with abnormalities in the alternative pathway of complement. *Kidney Int* 2013;83(2):293-299.
26. Nast CC. Infection-related glomerulonephritis: changing demographics and outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2012;19(2):68-75.
27. Mqhayi M. Causes for defaulting antiretrovirals in an urban clinic. in 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. CROI 2006. Denver, USA.
28. Friedman J, van de Rijn I, Ohkuni H, Fischetti VA, Zabriskie JB. Immunological studies of poststreptococcal sequelae. Evidence for presence of streptococcal antigens in circulating immunocomplexes. *J Clin Invest* 1984;74(3):1027-1034.
29. Moroni G, Ponticelli C. Acute post-infectious glomerulonephritis. In: Ponticelli C, Glasscock R (eds). *Treatment of Primary Glomerulonephritis*, 2nd edn. Oxford University Press: Oxford, UK 2009;153-177.
30. Satoskar A, Nadasdy T, Silva F. in *Heptinstall's Pathology of the Kidney* 7th edn Vol. 1 Ch. 10 (eds Jennette, J. C. et al.) (WoltersKluwer, 2014).
31. Kitamura T, Nakase H, Iizuka H. Henoch-Schonlein purpura after postoperative Staphylococcus aureus infection with hepatic IgA nephropathy. *J. Nephrol* 2006;19:687-690.
32. Satoskar A. A, Nadasdy G, Plaza JA, Sedmak D, Shidham G, Hebert L et al. Staphylococcus infection associated glomerulonephritis mimicking IgA nephropathy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol* 2006;1:1179-1186.
33. Foster, T. J. Colonization and infection of the human host by staphylococci: adhesion, survival and immune evasion. *Vet. Dermatol* 2009;20:456-470.
34. Nagaba Y, Hiki Y, Aoyama T, Sano T, Matsuo T, Shimizu T et al. Effective antibiotic treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus associated glomerulonephritis. *Nephron* 2002;92:297-303.
35. Riley AM, Wall BM, Cooke CR. Favorable outcome after aggressive treatment of infection in a diabetic patient with MRSA-related IgA nephropathy. *Am. J. Med. Sci* 2009;337:221-223.
36. Wang S, Bu R, Zhang Q, Liang S, Wu J, Liu XG et al. Clinical, pathological, and prognostic characteristics of glomerulonephritis related to staphylococcal infection. *Medicine* 2016;95:3386.
37. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-242.
38. Han SH. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2004;8(2):403-418.
39. Levy M, Chen N. Worldwide perspective of hepatitis B associated glomerulonephritis in the 80s. *Kidney IntSuppl* 1991;35:S24-S33.
40. Appel G. Viral infections and the kidney: HIV, hepatitis B, and hepatitis C. *Cleve Clin J Med* 2007;74:353-360.
41. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, Gareen IF, Grem JL, Inadomi JM et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis B. *Ann Intern Med* 2009;150:104-110.
42. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN, Mares A et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. *N Engl J Med* 1992;327(27):1899-905.
43. Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:56-63.
44. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998;54(2):650-671.
45. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, Hammond LA, Howie AJ, Lipkin GW et al. Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1782-1787.
46. Baldwin DS. Poststreptococcal glomerulonephritis. A progressive disease? *Am J Med* 1977; 62:1.
47. Bayer AS, Theofilopoulos AN. Immunopathogenetic aspects of infective endocarditis. *Chest* 1990;97:204-212.
48. Zhou XJLZ, Nadasdy T, D'Agati VD, Silva FG, eds. *Silva's Diagnostic Renal Pathology*. New York: Cambridge University Press 2009:178-228.

49. Neugarten J, Baldwin DS. Glomerulonephritis in bacterial endocarditis. *Am J Med* 1984;77:297–304.
50. Choi HK, Lamprecht P, Niles JL, Gross WL, Merkel PA. Subacute bacterial endocarditis with positive cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies and anti-proteinase 3 antibodies. *Arthritis Rheum* 2000;43:226–231.
51. Daimon S, Mizuno Y, Fujii S, Mukai K, Hanakawa H, Otsuki N et al. Infective endocarditis induced crescentic glomerulonephritis dramatically improved by plasmapheresis. *Am J Kidney Dis* 1998;32:309–313.
52. Ploier R, Geley L, Syre G. The clinical picture in shunt nephritis. *Wien Med Wochenschr.* 1985;135:311–315.
53. Haffner D, Schindera F, Aschoff A, Matthias S, Waldherr R, Schärer K. The clinical spectrum of shunt nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1143–1148.
54. Vella J, Carmody M, Campbell E, Browne O, Doyle G, Donohoe J. Glomerulonephritis after ventriculo-atrial shunt. *QJM* 1995;88:911–918.
55. Fukuda Y, Ohtomo Y, Kaneko K, Yabuta K. Pathologic and laboratory Dynamics following the removal of the shunt in shunt nephritis. *Am J Nephrol* 1993;13:78–82.
56. Satoskar AA, Suleiman S, Ayoub I, Hemminger J, Parikh S, Brodsky SV et al. Staphylococcus infection associated GN — spectrum of IgA staining and prevalence of ANCA in a single- center cohort. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol* 2017;12:39–49.
57. Boils CL, Nasr SH, Walker PD, Couser WG, Larsen CP. Update on endocarditis- associated glomerulonephritis. *Kidney Int* 2015;87:1241–1249.
58. Tattevin P, Diep BA, Julia M, Perdreau-Remington F. Methicillin- resistant Staphylococcus aureus USA300 clone in long- term care facility. *Emerg. Infect. Dis* 2009;15:953–955.
59. Ozkok A, Yildiz A. Hepatitis C virus associated glomerulopathies. *World J. Gastroenterol* 2014;20:7544–7554.
60. El-Husseini AA, Sheashaa HA, Sabry AA, Moustafa FE, Sobh MA. Acute post infectious crescentic glomerulonephritis: clinicopathologic presentation and risk factors. *Int Urol Nephrol* 2005;37:603–609.
61. Worawichawong S, Girard L, Trpkov K, Gough JC, Grewson DB, Benediktsson H. Immunoglobulin A-dominant postinfectious glomerulonephritis: frequent occurrence in nondiabetic patients with Staphylococcus aureus infection. *Hum Pathol* 2011;42:279–284.
62. Parikh SV, Haddad N, Heber, LA. In *Comprehensive Clinical Nephrology* 5th edn Ch. 80 (eds Johnson R, Feehally J, Floege, J.) (Saunders, 2014).
63. Pavelsky PM. Renal replacement therapy in AKI. *Adv. Chronic Kidney Dis* 2013;20:76–84.
64. Johnston F, Carapetis J, Patel MS, Wallace T, Spillane P. Evaluating the use of penicilin to control outbreaks of acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:327.
65. Roy S3rd, Murphy WM, Arant BS. Jr. Poststreptococcal crescentic glomerulonephritis in children: comparison of quintuple the rapy versus supportive care. *J. Pediatr.* 1981;98, 403–410.
66. Nagaba Y, Hiki Y, Aoyama T, Sano T, Matsuo T, Shimizu T et al. Effective antibiotic treatment of methicillin- resistant Staphylococcus aureus associated glomerulonephritis. *Nephron* 2002;92:297–303.
67. Boils CL. Bacterial Infections and the Kidney Ch. 4 (eds Satoskar AA, Nadasdy T.) 87–116 (Springer, 2017).

34.

BÖLÜM

İnce Bazal Membran Hastalığı

Kamil DİLEK

TANIM

İnce bazal membran hastalığı (İBMH) kalıcı veya tekrarlayan hematüri ile seyreden, nadiren makroskopik hematüri oluşturan, çoğu zaman renal fonksiyonların korunduğu, hereditör geçişli bir nefropatidir. Eskiden “İyi Huylu Ailesel Nefropati” olarak da bilinen hastalık günümüzde İBMH veya İnce Bazal Membran Nefropatisi olarak adlandırılmıştır (1).

EPİDEMİYOLOJİ

Transplantasyon amacı ile alınan donör böbreklerde yapılan biyopsi çalışmalarında sıklık %5-9 olarak bildirilmesine rağmen klinik olarak nüfusun %1'inin daha azında İBMH tanısı konulabilmiştir. Tanıda elektron mikroskopisi ve genetik testlerin gerekmesi gerçek prevalansın bilinmesini engellemektedir. Ancak çocuklarda asemptomatik hematüri %15-26 gibi yüksek oranda görülürken, bu olguların yaklaşık %50'sinin İBMH olduğu tahmin edilmektedir (2).

KLİNİK ÖZELLİKLER

İnce bazal membran hastalığı sıklıkla ailesel otozomal dominant geçişlidir. Ailesel hematüri olguların yaklaşık %50'si İBMH'dir. Karakteristik

kllinik bulgu kalıcı veya tekrarlayıcı hematüridir (1). Glomerüler hematürinin kanıtı olarak idrar sedimentinin incelenmesinde dismorfik eritrositler gözlenebilir. Makroskopik hematüri atakları bel ağrısı oluşturabilir. Üriner protein atılımı ve kan basıncı çoğunlukla normaldir (1,2). Bununla birlikte bazı hastalarda 1.5 gr/gün'den az, nadiren nefrotik sendrom düzeyinde proteinüri saptanabilir. Hipertansiyon da klinik tabloya eşlik edebilir. Tanı konulması çocukluk çağında daha sık olmakla beraber her yaşta mümkün olabilir. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. İBMH'lı çocuklarda renal fonksiyonlar tamamen normal olmasına rağmen çok nadir olarak yetişkin hastalarda renal yetmezlik bildirilmektedir (3). Erişkin İBMH'lı olgularda yapılan toplam 11 çalışmadan elde edilen verilere göre ortalama makroskopik hematüri %7, 500 mg/gün' den fazla proteinüri %16, hipertansiyon %17, renal yetmezlik %0 olarak rapor edilmiştir (3). Literatürde erişkinlerde renal yetmezlik oranı en yüksek %29 olarak bildirilmektedir. Ancak bu yüksek oranın, İBMH ile çok karışan Alport sendromu (AS) ve IgA nefropatisine bağlı olabileceği veya toplumda sık görülen İBMH'nın diğer glomerüler hastalıklarla birlikteliği nedeni ile oluşabileceği düşünülmektedir. İBMH tanısı biyopsi ile kanıtlanmış olguların 1. derece yakınlarının hematüri yönün-

mi yönünden yakinen, 1-2 yılda bir izlenmeleri gerekir (1,7). Bu bulguların ortaya çıktığı hastalarda AS'de olduğu gibi renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi blokajı (ACE inhibitörleri, ARB, Spironolakton) renal koruma amaçlı gündeme gelmelidir (10,14,15).

İnce bazal membran hastalığı olan kadaverik donörlerden yapılan renal transplantasyonda başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak İBMH'li canlı donörlerden yapılan transplantasyon sonuçları konusunda bilgilerimiz yeterli değildir. İBMH'li olgular normal kan basıncı ve normal renal fonksiyonlara sahip iseler ve proteinüri-leri yok ise, gerek genetik testler, gerekse renal biyopsi ile XAS'den ayırımları yapılmış ise canlı böbrek donörü olabilirler. Özellikle işitme kaybı olan İBMH'li olgular AS olasılığı nedeni ile donör olarak tercih edilmemelidir (1,7). AS ile ayırım transplantasyon sonrası dönem için önemlidir. Çünkü AS'li olguların %15'inde anti GBM antikorları gelişirken, %3-5'inde ise bu antikorlar, anti GBM hastalığı ve buna bağlı çok erken greft kaybına neden olur.

KAYNAKLAR

1. Kashtan CE. Thin basement membrane nephropathy (benign familial hematuria). UpToDate 2020.
2. Plevova P, Gut J, Janda J. Familial hematuria: A review. *Medicina* 2017;53:1-10.
3. Savige J, Rana K, Tonna S, Buzza M, Dagher H, Wang YY. Thin basement membrane nephropathy. *Kidney International* 2003;64: 1169-1178.
4. Özdemir K, Yasin Köksoy A, Temizkan Dinçel N. Ailel Hematürik Hastalıklara Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2016;25:212-220.
5. Kumru G, Şengül Ş. Alport Sendromu ve İlişkili Hastalıklar. *Türkiye Klinikleri* 2018;16-23.
6. Deltas C, Pierides A, Voskarides K. Molecular genetics of familial hematuric diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2946-2960.
7. Savige J, Gregory M, Gross O, Kashtan C, Ding J, Flinter F. Expert Guidelines for the Management of Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol* 2013;24:364-375.
8. Kashtan CE, Segal Y. Genetic Disorders of Glomerular Basement Membranes. *Nephron Clin. Pract* 2011;118:9-18.
9. Frasca GM, Onetti-Muda A, Mari F, Longo I, Scala E, Pescuci C et al. Thin glomerular basement membrane disease: clinical significance of a morphological diagnosis-a collaborative study of the Italian Renal Immunopathology Group. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:545-551.
10. Kashtan EC. Clinical manifestations, diagnosis and treatment of Alport syndrome (hereditary nephritis). Up To Date 2019.
11. Savige J. Should We Diagnose Autosomal Dominant Alport Syndrome When There Is a Pathogenic Heterozygous COL4A3 or COL4A4 Variant? *Kidney Int. Rep* 2018;3:1239-1241.
12. Tryggvason K, Patrakka J. Thin Basement Membrane Nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol* 2006;17:813-822.
13. Imafuku A, Nozu K, Sawa N, Hasegawa E, Hiramatsu R, Kawada M et al. Autosomal dominant form of type IV collagen nephropathy exists among patients with hereditary nephritis difficult to diagnose clinico-pathologically. *Nephrology* 2018; 23: 940-947.
14. Thorner S.P. Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy. *Nephron Clin. Pract* 2007;106:82-88.
15. Torra R, Furlano M. New therapeutic options for Alports yndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2019;1272-1279.

35.

BÖLÜM

Diğer Glomerülonefritler

Necmi EREN
Serkan BAKIRDÖĞEN

Diğer glomerülonefritler başlığı altında aşağıda sıralanan glomerülonefrit türlerini inceleyeceğiz.

- Mezangioproliferatif glomerülonefrit
- Mikst kriyoglobülinemi
- Nonamiloid fibriller ve immünotaktoid glomerülopatiler
- IgM Nefropatisi
- C1q Nefropatisi
- İdiyopatik nodüler glomerüloskleroz
- IgG4 ilişkili böbrek hastalığı
- Lipodistrofiler

Lipoprotein glomerülopati (LPG)

Lesitin kolesterol açıl transferaz eksikliği

- Kollajen III Glomerülopati
- Fibronektin Glomerülopati

MEZANGİOPROLİFERATİF GLOMERÜLONEFRİT

Tanım

Mezangioproliferatif glomerülonefrit (MesPGN), diffüz ve global olarak mezangial hücre ve matris artışının olduğu bir glomerül lezyonudur (1).

Sıklık ve Epidemiyoloji

Mezangioproliferatif glomerülonefrit, Avrupa ve Kuzey Amerika'da yaşayan nefrotik sendrom-

lu (NS) hastaların %2-10'unda görülür. Hastalığın seyri ve prognozu, kadın ve erkekler arasında farklılık gösterir. Otuz yaş sonrası kadınlarda prognoz daha iyidir. NS gelişmesi ve erkek cinsiyet kötü prognoz ile ilişkilidir (1,2). MesPGN, genç erişkinlerde NS'nin önemli bir nedenidir (3).

Patogenez-Patofizyoloji

Mezangioproliferatif glomerülonefrit, farklı glomerüler hastalıkların ortak bir histopatolojik bulgusudur. IgA nefropatisi, IgM nefropatisi, lupus nefriti (LN), fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), fibriller glomerülonefrit (GN), minimal değişim hastalığı (MDH), ince bazal membran hastalığı, Alport sendromu, Henoch-Schönlein purpurası (HSP), Goodpasture hastalığı ve postenfeksiyöz GN gibi sistemik hastalıklar başlangıçta glomerüllerde fokal ve segmental tutulum gösterebilir. Zaman ilerledikçe histopatolojik görünüm diffüz ve global karakter kazanarak saf MesPGN şeklinde değişebilir (3,4).

Böbrek biyopsisinde, ışık mikroskopisinde (IM) mezangiumda hücre ve matris artışı, visceral ve parietal hücrelerde hiperplazi, tübül atrofisi ve interstisyel fibrozis görülebilir. Saf MesPGN histopatolojik bulguları; mezangiumda hücre artışı, periferik kapiller duvarda incelmeye, parietal epitel hücre proliferasyonu ve sklerozun bulun-

niyle fibronektin zincirlerinin heparinle bağlantısı (Hep-III) bozularak fonksiyonel bozuklukların önu açılır (45).

Böbrek biyopsisinde IM'de glomerül lobler görünümündedir. Mezangial hücre artışına bağlı endokapiller hiperselülerite bulunur. Mezangium ve subendotelyal alanlarda eozinofilik, homojen ve kaba depozitler görülür. IF mikroskopide, fibronektin güçlü pozitif bulunur. EM'de, fokal fibriler yapıdaki granüler depozitler saptanır (45).

Klinik Özellikler

Proteinüri (masif düzeyde olabilir), hematüri, HT ve böbrek fonksiyonlarında azalma mevcuttur. Hastalık sıklıkla yaşamın üçüncü ve dördüncü dekatlarında ortaya çıkar. Çoğu hastanın tanı sırasında böbrek fonksiyonları normaldir fakat zaman ilerledikçe SDBH gelişebilir (11).

Tanı

Böbrek biyopsisinde hastalığa özgü histopatolojik bulguların saptanması ve genetik analizde fibronektin mutasyonunun gösterilmesiyle FNG tanısı konur.

Ayrırcı Tanı

Fibriler depozitler ile glomerülopatiye neden olan diğer hastalıklar (amiloidoz, kriyoglobüline-mi, fibriler, immünotaktoid GN ve KFG) ayrırcı tanıya girer. Hastalıkları birbirinden ayırmak için fibril çapı önemlidir: Amiloidozda 8-12 nm, fibriler GN'de 18-22 nm, immünotaktoid GN'de 10-90 nm, KFG'de 43-65 nm ve FNG'de 9-16 nm dir (11). Ayrımın tam yapılamaması durumunda, depozitlerde hücrel fibronektinin varlığını gösteren immünoelektron mikroskopiden faydalanılır (12).

Tedavi-Yönetim ve Prognoz

Hastalığa özgü bir tedavi yoktur. Bununla birlikte, KBH'nın ilerlemesini önleyen ACE inhibitörü ve ARB grubu ilaçlar faydalı olabilir. Tedaviye rağmen masif düzeydeki proteinüri gerilemeyebilir. Tanıdan 15-20 yıl sonra genellikle SDBH gelişir. Bu aşamadan sonra RRT önerilir (11). Böbrek naklinden sonra nüks görülebilir (44).

KAYNAKLAR

1. Alexopoulos E, Papagianni A, Stangou M, Pantzaki A, Papadimitriou M. Adult-onset idiopathic nephrotic syndrome associated with pure diffuse mesangial hypercellularity. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:981-7.
2. Axelsen M, Smith Pedersen R, Heaf JG, Ellingsen T. Mesangioproliferative Glomerulonephritis: A 30-Year Prognosis Study. *Nephron Extra* 2014;4:26-32.
3. Mokhtar GA, Jalalah S, Sultana S. Pathological patterns of mesangioproliferative glomerulonephritis seen at a tertiary care center. *J Nephropharmacol* 2014;3(2):33-7.
4. Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ. Comprehensive Clinical Nephrology. Sixth Edition. In: Rare Glomerular Disorders. Glasscock RJ 2019;28:333-42.
5. Usha, Kumar S, Singh RG, Tapas S, Prakash J, Garbyal RS. Mesangioproliferative Glomerulonephritis: An Important Glomerulonephritis in Nephrotic Syndrome of Young Adult. *Indian J Pathol Microbiol* 2008 Jul-Sep;51(3):337-41.
6. Chen YP, Cheng H, Rui HL, Dong HR. Cryoglobulinemic vasculitis and glomerulonephritis: concerns in clinical practice. *Chin Med J (Engl)* 2019 Jul 20;132(14):1723-32.
7. Cobelo C, Sola E, López V, Gutiérrez-de la Fuente C, Hernández Marrero D. Mixed Cryoglobulinaemia in a Patient after Kidney Transplant. *Nefrologia* 2010;30(4):480-1.
8. Rosenstock JL, Markowitz GS, Valeri AM, Sacchi G, Appel GB, D'Agati VD. Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis: Distinct entities with different clinical and pathologic features. *Kidney Int* 2003 Apr;63(4):1450-61.
9. Bridoux F, Hugue V, Coldefy O, Goujon JM, Bauwens M, Sechet A et al. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid (microtubular) glomerulopathy are associated with distinct immunologic features. *Kidney Int* 2002;62:1764-75.
10. Rosenstock JL, Markowitz GS. Fibrillary Glomerulonephritis: An Update. *Kidney Int Rep* 2019 Apr 29;4(7):917-22.
11. Dos Reis Monteiro MLG, Custódio FB, de Menezes Neves PDM, Ferreira FM, Watanabe EH, Lerário AM et al. A novel single amino acid deletion impairs fibronectin function and causes familial glomerulopathy with fibronectin deposits: case report of a family. *BMC Nephrology* 2019;20:322.
12. Yong JL, Killingsworth MC, Spicer ST, Wu XJ. Fibronectin non-amyloid glomerulopathy. *Int J Clin Exp Pathol* 2010;3(2):210-6.
13. Mallett A, Tang W, Hart G, McDonald SP, Hawley CM, Badve SV et al. End-Stage Kidney Disease Due to Fibrillary Glomerulonephritis and Immunotactoid Glomerulopathy – Outcomes in 66 Consecutive ANZDATA Registry Cases. *Am J Nephrol* 2015;42(3):177-84.
14. Brugnano R, Del Sordo R, Covarelli C, Gnappi E, Pasquali S. IgM nephropathy: is it closer to minimal change disease or to focal segmental glomerulosclerosis? *J Nephrol* 2016 Aug;29(4):479-86.
15. Panzer SE, Laskowski J, Renner B, Kulik L, Ljubanovic D, Huber KM et al. IgM exacerbates glomerular disease

- progression in complement-induced glomerulopathy. *Kidnet Int* 2015;88:528-37.
16. Mubarak M, Kazi JI. IgM nephropathy revisited. *Nephrourol Mon* 2012 Fall;4(4):603-8.
 17. Zeis PM, Kavazarakis E, Nakopoulou L, Moustaki M, Messaritaki A, Zeis MP et al. Glomerulopathy with mesangial IgM deposits: long-term follow up of 64 children. *Pediatr Int* 2001 Jun;43(3):287-92.
 18. Devasahayam J, Erode-Singaravelu G, Bhat Z, Oliver T, Chandran A, Zeng X et al. C1q Nephropathy: The Unique Underrecognized Pathological Entity. *Anal Cell Pathol (Amst)* 2015;2015:490413.
 19. Tariq N, Nasir H, Ahmed TA, Usman M, Ahmed KS. C1Q Nephropathy: A Multifaceted Disease With Infrequent Diagnosis. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2019 Jul-Sep;31(3):308-13.
 20. Kanai T, Akioka Y, Miura K, Hisano M, Koike J, Yamaguchi Y. Predominant but silent C1q deposits in mesangium on transplanted kidneys – long-term observational study. *BMC Nephrol* 2018 Apr 6;19(1):82.
 21. Wu J, Yu S, Tejwani V, Mao M, Muriithi AK, Ye C, et al. Idiopathic nodular glomerulosclerosis in Chinese patients: a clinicopathologic study of 20 cases. *Clin Exp Nephrol* 2014 Dec;18(6):865-75.
 22. Pradhan D, Pattnaik N, Silowash R, Mohanty SK. IgG4-related kidney disease – A review. *Pathol Res Pract* 2015 Oct;211(10):707-11.
 23. Kawano M, Saeki T, Nakashima H, Nishi S, Yamaguchi Y, Hisano S, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4 – related kidney disease. *Clin Exp. Nephrol* 2011;15:615-26.
 24. Chibbar R, Wright GR, Dokouhaki P, Dumanski S, Prasad B, Mengel M et al. Recurrent IgG4-related tubulointerstitial nephritis concurrent with chronic active antibody mediated rejection: A case report. *Am J Transplant* 2018 Jul;18(7):1799-1803.
 25. Saito T, Sato H, Kudo K, Oikawa S, Shibata T, Hara Y et al. Lipoprotein glomerulopathy: glomerular lipoprotein thrombi in a patient with hyperlipoproteinemia. *Am J Kidney Dis* 1989;13:148-53.
 26. Zou GM, Zhou L, Tan M, Li WG. [Clinicopathologic features of lipoprotein glomerulopathy: observation of 6 cases]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2018 Sep 25;98(36):2910-13.
 27. Majeed NK, McLaughlin J, Gongalez M. Lipoprotein Glomerulopathy in a Hispanic Female: A Case Report and Literature Review. *Can J Kidney Health Dis* 2019 Jun;27:6.
 28. Cambruzzi E, Pégas KL. Pathogenesis, histopathologic findings and treatment modalities of lipoprotein glomerulopathy: A review. *J Bras Nephrol* 2019 Jul-Sep;41(3):393-9.
 29. Ito K, Nakashima H, Watanabe M, Ishimura A, Miyahara Y, Abe Y et al. Macrophage impairment produced by Fc receptor gamma deficiency plays a principal role in the development of lipoprotein glomerulopathy in concert with apoE abnormalities. *Nephrol Dial Transplant* 2012 Oct;27(10):3899-907.
 30. Batal I, Fakhoury G, Groopman E, D'Agati VD, Morris H. Unusual Case of Lipoprotein Glomerulopathy First Diagnosed in a Protocol Kidney Allograft Biopsy. *Kidney Int Rep* 2018 Sep 28;4(2):350-4.
 31. Matsunaga A, Saito T. Apolipoprotein E mutations: a comparison between lipoprotein glomerulopathy and tip III hyperlipoproteinemia. *Clin Exp Nephrol* 2014;18:220-4.
 32. Chang CF, Lin CC, Chen JY, Yang AH, Shiao MS, Kao JT et al. Lipoprotein glomerulopathy associated with psoriasis vulgaris: report of 2 cases with apolipoprotein E3/3. *Am J Kidney Dis* 2003 Sep;42(3):E18-23.
 33. Hu Z, Huang S, Wu Y, Liu Y, Liu X, Su D et al. Hereditary features, treatment, and prognosis of the lipoprotein glomerulopathy in patients with the APOE Kyoto mutation. *Kidney Int* 2014;85:416-24.
 34. Ieiri N, Hotta O, Taguma Y. Resolution of typical lipoprotein glomerulopathy by intensive lipid-lowering therapy. *Am J Kidney Dis* 2003 Jan;41(1):244-9.
 35. Hirashio S, Ueno T, Naito T, Masaki T. Characteristic kidney pathology, gene abnormality and treatments in LCAT deficiency. *Clin Exp Nephrol* 2014;18:189-93.
 36. Gene Mutation Database Human. (<http://www.biobaseinternational.com/product/hgmd;2010>)
 37. Saeedi R, Li M, Frohlich J. A review on lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency. *Clin Biochem* 2015 May;48(7-8):472-5.
 38. Takahashi S, Hiromura K, Tsukida M, Ohishi Y, Hamatani H, Sakurai N et al. Nephrotic syndrome caused by immune-mediated acquired LCAT deficiency. *J Am Soc Nephrol*.2013;24:1305–12.
 39. Schaefer EJ, Anthanont P, Diffenderfer MR, Polisecki E, Asztalos BF. Diagnosis and Treatment of High Density Lipoprotein Deficiency. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;59(2):97-106.
 40. Ahmad SB, Miller M, Hanish S, Bartlett ST, Hutson W, Barth RN et al. Sequential kidney-liver transplantation from the same living donor for lecithin cholesterol acyl transferase deficiency. *Clin Transplant* 2016 Oct;30(10):1370-4.
 41. Duggal R, Nada R, Rayat CS, Rane SU, Sakhuja V, Joshi K. Collagenofibrotic glomerulopathy. *Clin Kidney J* 2012;5:7-12.
 42. Goto S, Nakai K, Ito J, Fujii H, Kazuyuki T, Suzuki T et al. Marked Elevation of Serum Hyaluronan Levels in Collagenofibrotic Glomerulopathy. *Intern Med* 2014;53:1801-4.
 43. Gubler MC, Dommergues JP, Foulard M, Bensman A, Leroy JP, Broyer M et al. Collagen type III glomerulopathy: a new type of hereditary nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1993;7:354–60.
 44. Strøm EH, Banfi G, Krapf R, Abt AB, Mazzucco G, Monga G et al. Glomerulopathy associated with predominant fibronectin deposits: a newly recognized hereditary disease. *Kidney Int* 1995;48:163–70.
 45. Nadamuni M, Piras R, Mazbar S, Higgins JP, Kambham N. Fibronectin Glomerulopathy: an unusual cause of adult-onset nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2012;60(5):839–42.

36

BÖLÜM

Lupus Nefriti

Mustafa GÜLLÜLÜ

Lupus Nefriti (LN), immünkompleks glomerülonefritinin prototipidir. Sistemik Lupus Eritematozusda (SLE) böbrek tutulumu oldukça sıktır. Tanı esnasında hastaların %25-50'sinde anormal idrar tahlili bulguları, hatta serum kreatinin artışı vardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 5 yıllık izlemde SLE görülme oranı 144/100.000 iken, lupus nefriti görülme oranı 31/100.000'dir (1-3). SLE'de hasta prognozunu belirleyen en önemli organ tutulumu, böbrek tutulumudur. Çünkü LN'li olguların %50'den fazlasında kronik böbrek hastalığı gelişir. Bunların %10-20'si son dönem böbrek yetmezliğine ilerler (4). Sonuçta diyaliz veya transplantasyon gibi renal replasman tedavisi gereksinimi ortaya çıkar. Böbrek tutulumu olan lupus hastalarında mortalite oranı böbrek tutulumu olmayanlara göre belirgin yüksektir (% 2,4 e 6,8). Ancak LN'de günümüzdeki etkin tedavi protokolleri ile remisyon elde edilir, remisyon sağlanan vakalarda 10 yıllık sağkalım % 95'e çıkar. Bazı hastalarda böbrek tutulumu hastalığın tek bulgusu olarak başlayıp, SLE tanısını koyduracak diğer klinik kriterler sonradan ortaya çıkabilir (1-4).

ETİYOLOJİ ve PATOGENEZ

Sistemik lupus eritematozus'un etiyolojisi bilinmemektedir. Birçok gözlem genetik, hormonal,

immünolojik ve çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasına katkı sağladığını göstermektedir.

Genetik: Monozigotik ikizlerde birlikte SLE görülme oranının artışı (%24–57), SLE'li hastaların, birinci derece akrabalarında hastalığın görülme riskinin 17 kat, kardeşlerinde 29 kat artışı, SLE'li annelerin çocuklarında %27 oranında anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği bulunması hastalıkta genetik faktörlerin etkili olduğunu gösteren gözlemlerdir (5,6). Ancak gen çalışmalarında nadir TREX1 mutasyonu veya kompleman kaskadının erken bileşenlerinin eksiklikleri dışında, SLE için yüksek risk oluşturan tek bir gen polimorfizmi bile tespit edilmemiştir. Hastalık gelişimi için duyarlı genlerin bir kombinasyonu veya koruyucu genlerin olmaması gereklidir. Epigenetik değişikliklerin önemli bir rol oynaması muhtemeldir. SLE risk genlerindeki bazı tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler), SLE'nin belirli klinik tutulumlarına yatkınlığı artırır. FcγRIIIa polimorfizmi lupus nefritine yatkınlığı artırır (7).

En yaygın genetik yatkınlık doku uyumluluk (MHC) lokusunda bulunur. Yatkınlık yaratan lokuslar; HLA-DR2, HLA-DR1, HLA-DR3, HLA-DRB1, HLA-DRB0301, HLA-DRB1150 olarak sayılabilir. Komplemanları (C2, C4, C1q) kodlayan genlerdeki anomaliler, mannoz bağlayan lektin,

greft sağkalım oranları lupuslu hastalarda, diğer hastalıklara bağlı transplant olanlara göre benzerdir. Antifosfolipid antikorları olan lupus hastaları, trombotik olaylar için yüksek riskli olduğundan, böbrek nakli öncesi bu antikorların varlığı araştırılmalıdır (54).

Lupus nefritinin nakledilen böbrekte de hastaların % 2-11'inde tekrarladığı bildirilmektedir. Transplant böbreklerdeki nükslerin çoğu ilk 10 yıl içinde ortaya çıkar. Tanı biyopsi ile konur. Tekrarlayan LN iyi bir prognoza sahiptir. Tekrarlayan LN'ye bağlı greft kaybı insidansı % 2-4'ten azdır. Tekrarlayan LN'nin tedavisi klinik tabloya ve histolojiye bağlıdır (56).

KAYNAKLAR

1. Trotter K, Clark MR, Liarski M. Overview of pathophysiology and treatment of humanlupusnephritis. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28(5): 460-67.
2. Imran TF, Yick F, Verma S, Estiverne C, Ogbon-naya-Odar C, Thiruvarusothy S et al. Lupus nephritis: an update. *Clin Exp Nephrol* 2016;20:1-13.
3. Bomback AS, Appel GB. Diagnosis and classification of renal disease in systemic lupus erythematosus. *UpTo-Date* 2018;1-18.
4. Yu F, Haas M, Glasscock R, Zhao M-H. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nature Reviews Nephrology* 2017;13:483-95.
5. Deapen D, Escalante A, Weinrib L, Horwitz D, Bachman B, Roy-Burman P et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992;35:311.
6. Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, See LC, Luo SF, Yu KH et al. Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus and Coaggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families. *JAMA Intern Med* 2015;175:1518.
7. Jönsen A, Gunnarsson I, Gullstrand B, Svenungsson E, Bengtsson AA, Nived O et al. Association between SLE nephritis and polymorphic variants of the CRP and FcgammaRIIIa genes. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1417.
8. Cohen-Solal JF, Jeganathan V, Hill L, Kawabata D, Rodriguez-Pinto D et al. Hormonal regulation of B-cell function and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008;17:528.
9. Cutolo M, Sulli A, Seriole B, Accardo S, Masi AT. Estrogens, the immune response and autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:217.
10. Lahita RG. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:352.
11. Graham KL, Utz PJ. Sources of autoantigens in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:513.
12. Muñoz LE, Janko C, Grossmayer GE, Frey B, Voll RE, Kern P et al. Remnants of secondarily necrotic cells fuel inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;60:1733.
13. Kim SJ, Lee K, Diamond B. Follicular Helper T Cells in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol* 2018;9:1793.
14. Munoz LE, Gaip US, Franz S, Sheriff A, Voll RE, Kalden JR et al. SLE-a disease of clearance deficiency? *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1101.
15. Marto N, Bertolaccini ML, Calabuig E, Hughes GR, Khamashta MA. Anti-C1q antibodies in nephritis: correlation between titres and renal disease activity and positive predictive value in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:444.
16. Wucherpfennig KW, Strominger JL. Selective binding of self peptides to disease-associated major histocompatibility complex (MHC) molecules: a mechanism for MHC-linked susceptibility to human autoimmune diseases. *J Exp Med* 1995;181:1597.
17. Perl A, Fernandez D, Telarico T, Phillips PE. Endogenous retroviral pathogenesis in lupus. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:483.
18. Lehmann P, Hölzle E, Kind P, e Goerz G, Plewig G. Experimental reproduction of skin lesions in lupus erythematosus by UVA and UVB radiation. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:181.
19. Azzouz D, Omarbekova A, Heguy A, Schwudke D, Gisch N, Rovin BH et al. Lupus nephritis is linked to disease-activity associated expansions and immunity to a gut commensal. *Ann Rheum Dis* 2019;78:947.
20. Kiremtçi S, Ensari A. Son gelişmeler ışığında lupus nefriti patogenezi. *TürkNeph Dial Transpl* 2014;23(3):175-80.
21. Sisirak V, Sally B, D'Agati V, Martinez-Ortiz W, Özçakar ZB, David J et al. Digestion of chromatin in apoptotic cell microparticles prevents autoimmunity. *Cell* 2016;166(1):88-101.
22. Yung S, Tsang RC, Leung JK, Chan TM. Increased mesangial cell hyaluronan expression in lupus nephritis is mediated by anti-DNA antibody-induced IL-1beta. *Kidney Int* 2006;69:272.
23. Fries JW, Mendrick DL, Rennke HG. Determinants of immune complex-mediated glomerulonephritis. *Kidney Int* 1988;34:333.
24. Venuturupalli S. Rethinking biologics in lupus nephritis. *Lupus* 2016;25:1102-10.
25. Pekvig OP, Thiyagarajan D, Pedersen HL, Horvei KD, Seredkina N. Future perspectives on pathogenesis of lupus nephritis. *The American Journal of Pathology* 2016;186(11):2772-82.
26. Mercadal L, Montcel ST, Nochy D, Queffeuilou G, Piette JC, Isnard-Bagnis C et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1771.
27. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:797.

28. Moroni G, Depetri F, Ponticelli C. Lupus nephritis: When and how often to biopsy and what does it mean? *Journal of Autoimmunity* 2016;14:27-40.
29. Hervier B, Hamidou M, Haroche J, Durant C, Mathian A, Amoura Z. Systemic lupus erythematosus associated with ANCA-associated vasculitis: an overlapping syndrome? *Rheumatol Int* 2012;32:3285.
30. Güllülü M, Aktaş N, Ersoy A, Güçer Ş, Yavuz M, Filiz G. ve ark. 42 sistemik lupus eritematozuslu olguda klinikopatolojik korelasyon. *T Klin İmmünol Romatol* 2003;3:59-65.
31. Huang DL, Papo T, Beaufils H, Wechsler B, Blétry O, Baumelou A et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:148.
32. Schwartz N, Goilav B, Putterman C. The pathogenesis, diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26(5):502-9.
33. Soliman S, Mohan C. Lupus nephritis biomarkers. *Clinical Immunology* 2017;185:10-20.
34. Wilhelmus S, Bajema I, Bertsias GK, Boumpas DT, Gordon C, Lightstone L et al. Lupus nephritis management guidelines compared. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:904-13.
35. Moroni G, Doria A, Mosca M, Alberighi OD, Ferraccioli G, Todesco S et al. A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:925.
36. Chen Y, Sun J, Zou K, Yang Y, Liu G. Treatment for lupus nephritis: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Rheumatol Int* 2017;37:1089-99.
37. Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162:18-26.
38. Lee T, Oh K-H, Joo KW, Kim YS, Ahn C, Han JS et al. Tacrolimus is an alternative therapeutic option for the treatment of refractory lupus nephritis. *Lupus* 2010;19:974-80.
39. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The lupus nephritis assessment with rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64(4):1215-26.
40. Gregersen JW, Jayne DRW. B-cell depletion in the treatment of lupus nephritis. *Nature Reviews Nephrology* 2012;8:505-14.
41. Frieri M, Heuser W, Bliss J. Efficacy of novel monoclonal antibody belimumab in the treatment of lupus nephritis. *J Pharmacol Pharmacother* 2015;6(2):1-9.
42. Sciascia S, Radin M, Yazdany J, Levy RA, Roccatello D, Dall'Era M et al. Efficacy of belimumab on renal outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Autoimmun Rev* 2017;16(3):287-93.
43. Zhang H, Liu Z, Huang L, Hou J, Zhou M, Huang X et al. The short-term efficacy of bortezomib combined with glucocorticoids for the treatment of refractory lupus nephritis. *Lupus* 2017;26:952-58.
44. Sciascia S, Radin M, Yazdany J, Tektonidou M, Cecchi I, Roccatello D et al. Expanding the therapeutic options for renal involvement in lupus: eculizumab, available evidence. *Rheumatol Int* 2017;37(8):1249-55.
45. Rauova L, Lukac J, Levy Y, Rovinsky J, Shoenfeld Y. High-dose intravenous immunoglobulins for lupus nephritis: a salvage immunomodulation. *Lupus* 2001;10(3):209-13.
46. Stummvoll GH, Aringer M, Smolen JS, Schmaldienst S, Jimenez-Bo J E, Hörl WH et al. IgG immunoabsorption reduces systemic lupus erythematosus activity and proteinuria: a long term observational study. *Ann Rheum Dis* 2005;64(7):1015-21.
47. Deng D, Zhang P, Guo Y, Lim TO. A randomised double-blind, placebo-controlled trial of allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cell for lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(8):1436-39.
48. Gu F, Wang D, Zhang H, Feng X, Gilkeson GS, Shi S et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation for lupus nephritis patients refractory to conventional therapy. *Clin Rheumatol* 2014;33(11):1611-19.
49. Austin HA 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int* 1994;45:544.
50. Contreras G, Pardo V, Cely C, Borja E, Hurtado A, De La Cuesta C et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:890.
51. Parikh SV, Nagaraja HN, Hebert L, Rovin BH. Renal flare as a predictor of incident and progressive CKD in patients with lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:279.
52. Moroni G, Tantardini F, Ponticelli C. Renal replacement therapy in lupus nephritis. *J Nephrol* 2003;16:787.
53. Contreras G, Pagan J, Chokshi R, Virmani S, Diego JM, Byers P et al. Comparison of mortality of ESRD patients with lupus by initial dialysis modality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1949.
54. Jorge A, Wallace ZS, Zhang Y, Lu N, Costenbader KH, Choi HK. Renal Transplantation and Survival Among Patients With Lupus Nephritis: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2019;170:240.
55. Contreras G, Mattiazzini A, Guerra G, Ortega LM, Tozman EC, Li H et al. Recurrence of lupus nephritis after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1200.
56. Norby GE, Strøm EH, Midtvedt K, Hartmann A, Gilboe IM, Leivestad T et al. Recurrent lupus nephritis after kidney transplantation: a surveillance biopsy study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1484.

37. BÖLÜM

Diğer Bağ Dokusu Hastalıkları ve Böbrek

Didem TURGUT

Romatizmal hastalıklar eklemleri, ilgili yumuşak dokuyu ve konnektif dokuyu birlikte tutan ve genel belirtilerle birlikte sistemik tutulum da gösterebilen klinik tabloları kapsar. Romatolojik hastalıklar non-inflamatuvar (inflamasyon sınırlı bölgede) ve inflamatuvar hastalıklardan oluşur. İnflamatuvar romatolojik hastalıklar Romatoid artrit, bağ dokusu hastalıkları (Sistemik lupus eritamatozus, Sjögren sendromu, Sistemik skleroz, İdiyopatik inflamatuvar miyopatiler gibi) spondiloartropatiler ve vaskülitik sendromlardan oluşmaktadır. İnflamatuvar romatolojik hastalıklarda kas-iskelet sistemi dışında tutulum varlığı hastalık şiddetinin bir göstergesi olduğu gibi, artmış morbidite ve erken mortalite ile de ilişkilidir. Böbrek tutulumu gibi organı ve hayatı tehdit edici tutulumlarda daha agresif immünsupresif tedaviler gerekli olabilmektedir. Ya da uygulanan immünsupresif tedaviler yan etki olarak böbreği etkileyebilmektedir.

ROMATOİD ARTRİT ve BÖBREK

Romatoid artrit (RA) primer olarak eklemleri etkileyen, kronik, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Dünya prevalansı etnik gruplarda farklılık göstermesine rağmen %1-2 olup, kadınlarda, erkeklere göre 2,5 kat daha sık görülür (1). RA

hastalarının yaklaşık %40'ında ekstraartiküler tutulum gözlenir. Ekstraartiküler tutulumlar için bilinen risk faktörleri yaş, sigara kullanımı, seropozitiflik, eklem hasarının erken gelişmesi ve HLA-DRB1*04 allel varlığıdır (2).

Romatoid artrit'de görülen böbrek problemleri yeni gelişen tedavi protokolleri sayesinde son yıllarda giderek azalmıştır. Böbrek problemleri direkt hastalığın tutulumuna, tedavi komplikasyonu olarak ya da hastalığın kontrolsüz gitmesine sekonder gelişebilir. İlaç yan etkisi tedavide kullanılan nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), penisillamin, altın tuzları ve siklosporin (CsA) gibi konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlarla (disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) daha sıktır. Yeni geliştirilen biyolojik DMARD'lar ya da hedefe yönelik tedavilerin böbreği nasıl etkileyeceği bilinmemektedir. Sistemik hastalığın kötü kontrol edildiği hastalarda sekonder amiloidoz sıktır.

Romatoid Artrit ve Böbrek Tutulumu

Romatoid artrit tutulumu ve/veya tedaviye bağlı olarak gelişebilecek böbrek problemleri glomerül, tübüler alan, vasküler yatak ya da interstisyel alan olmak üzere böbreğin farklı bölümlerini

KAYNAKLAR

- Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1316.
- Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(8):722.
- Horak P, Smrzova A, Krejci K, Tichy T, Zadrazil J, Skacelova M. Renal manifestations of rheumatic diseases: A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2013;157(2): 98–104.
- Kapoor T, Bathon J. Renal Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2018; 44:571–584.
- Mittal T, Rath M. Rheumatological diseases and kidneys: a nephrologist's perspective. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2014; 17: 834–844.
- Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(2):242–7.
- Real de Asúa D, Costa R, Galván JM, Filigheddu MT, Trujillo D, Cadiñanos J. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Epidemiol* 2014;6:369–77.
- Kuroda T, Tanabe N, Sato H, Ajiro J, Wada Y, Murakami S, et al. Outcome of patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis in dialysis treatment. *Rheumatol Int* 2006; 26:1147–53.
- Korpela M, Mustonen J, Teppo AM, Helin H, Pasternack A. Mesangial glomerulonephritis as an extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36:1189–1195.
- Horii Y, Muraguchi A, Iwano M, Matsuda T, Hirayama T, Yamada H, et al. Involvement of IL-6 in mesangial proliferative glomerulonephritis. *J Immunol* 1989; 143(12):3949–55.
- Giordano A, Cencioni L, Salvo DP, Berrettini M. Membranous nephropathy secondary to rheumatoid arthritis occurring during anti-TNF α therapy and responsive to second-line treatment with rituximab. *G Ital Nefrol* 2011; 28:214–218.
- Katz WA, Blodgett RC Jr, Pietrusko RG. Proteinuria in gold-treated rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 1984;101(2):176.
- Makino H1, Yoshinaga Y, Yamasaki Y, Morita Y, Hashimoto H, Yamamura M. Renal involvement in rheumatoid arthritis: analysis of renal biopsy specimens from 100 patients. *Mod Rheumatol* 2002; 12(2):148–54.
- Karie S, Gandjbakhch F, Janus N, Launay-Vacher V, Rozenberg S, Mai Ba CU, et al. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(3):350–4.
- Moeller B, Pruijm M, Adler S, Scherer A, Villiger PM, Finckh A. Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):718–23.
- Gilani ST, Khan DA, Khan FA, Ahmed M. Adverse effects of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *J Coll Physicians Surg Pak* 2012; 22:101–4.
- Jani M, Dixon W, Chinoy H. Drug safety and immunogenicity of tumour necrosis factor inhibitors: the story so far. *Rheumatology (Oxford)* 2018. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex434>.
- Chiu HY, Huang HL, Li CH, Chen HA, Yeh CL, Chiu SH et al. Increased Risk of Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis Associated with Cardiovascular Complications – A National Population-Based Cohort Study. *PLoS One* 2015;10(9):e0136508.
- Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(2):223. Epub 2018 Sep 14.
- Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, Berezneá, Agard C, Mehrenberger M, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(1):110.
- Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:1897–1905.
- Guillevin L, Berezneá, Seror R, Teixeira L, Pourrat J, Mahr A, et al. Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(3):460. Epub 2011 Nov 15.
- Batal I, Domsic RT, Shafer A, Medsger TA Jr, Kiss LP, Randhawa P, Bastacky S. Renal biopsy findings predicting outcome in scleroderma renal crisis. *Hum Pathol*. 2009 Mar;40(3):332–40.
- Shanmugam VK, Steen VD. Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24:669–76.
- Izzedine H, Rouvier P, Deray G. Endothelin receptor antagonism-based treatment for scleroderma renal crisis. *Am J Kidney Dis* 2013; 62:394–5.
- Okroj M, Johansson M, Saxne T, Blom AM, Hesselstrand R. Analysis of complement biomarkers in systemic sclerosis indicates a distinct pattern in scleroderma renal crisis. *Arthritis Res Ther* 2016;18:267.
- Cozzi F, Marson P, Rosada M, De Silvestro G, Bullo A, Punzi L. Long-term therapy with plasma exchange in systemic sclerosis: effects on laboratory markers reflecting disease activity. *Transfus Apher Sci* 2001; 25:25–31.
- Zanatta E, Polito P, Favaro M, Larosa M, Marson P, Cozzi F et al. Therapy of scleroderma renal crisis: State of the art. *Autoimmunity Reviews* 2018; 17: 882–889.
- Siva B, McDonald SP, Hawley CM, Rosman JB, Brown FG, Wiggins KJ, et al. Endstage kidney disease due to scleroderma—outcomes in 127 consecutive ANZDATA registry cases. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:3165–71.

30. Pham P-TT, Pham P-CT, Danovitch GM, Gritsch HA, Singer J, Wallace WD, et al. Predictors and risk factors for recurrent scleroderma renal crisis in the kidney allograft: case report and review of the literature. *Am J Transplant* 2005; 5:2565-9.
31. Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, Oder G, Durusoy R, Mete N, et al. The prevalence of Sjogren's syndrome in adult women. *Scand J Rheumatol* 2006; 35:379-83.
32. Fox PC. Autoimmune Diseases and Sjögren's Syndrome An Autoimmune Exocrinopathy. *Ann N.Y. Acad Sci* 2007; 1098: 15-21.
33. Luo J, Huo YW, Wang JW, Guo H. High-Risk Indicators of Renal Involvement in Primary Sjogren's Syndrome: A Clinical Study of 1002 Cases. *Journal of Immunology Research*, 2019, Article ID 3952392. <https://doi.org/10.1155/2019/3952392>.
34. Maripuri S, Grande JP, Osborn TG, Fervenza FC, Matteson EL, Donadio JV et al. Renal involvement in primary Sjogren's syndrome: A clinicopathologic study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1423-31.
35. Lusco MA, Najafian B, Alpers CE, Fogo AB. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Kidney Disease in Primary Sjögren Syndrome*. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(6):29-30.
36. Goules AV, Tatouli IP, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Clinically significant renal involvement in primary Sjogren's syndrome: clinical presentation and outcome. *Arthritis Rheum* 2013; 65:2945-53.
37. Centric A, Herve JP, Cleles Y. Sicca syndrome with severe renal insufficiency. *Rev Med Interne* 1986;5:486-489.
38. Bakland G, Nossent HC, Gran JT. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. *Arthritis Rheum* 2005;53:850-855.
39. Yan Wu, Guangli Zhang, Niansong Wang, Qin Xue. Risk Factors of Renal Involvement Based on Different Manifestations in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Kidney Blood Press Res* 2018;43:367-377
40. Min Xiao, Qing Lv, Yanli Zhang, Liudan Tu, Mingcan Yang, Zhiming Lin, et al. Spondyloarthritis Patients Suffer Increased Risk of Renal Complications Compared With General Population: A Retrospective Observational Study. *Front. Pharmacol*. 10:1073. doi: 10.3389/fphar.2019.01073
41. Yen TH, Lai PC, Chen CC, Hsueh S, Huang JY. Renal involvement in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Int J Clin Pract* 2005; 59, 188-93.
42. Sinico R, Cavazzana I, Nuzzo M. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome: retrospective analysis of 160 patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1211-7.
43. Fakhouri F1, Noël LH, Zuber J, Beaufile H, Martinez F, Lebon P et al. The expanding spectrum of renal diseases associated with antiphospholipid syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1205-11.
44. Kronbichler A, Mayer G. Renal involvement in autoimmune connective tissue diseases. *BMC Medicine* 2013, 11:95.

38. BÖLÜM

Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi, Tanısı, Patogenezi, Kliniği ve Tedavisi

Kültigin TÜRKMEN
İsmail BALOĞLU

GİRİŞ

Dişabet hem ölkemizde hem de dünyada en önemli sağık sorunlarından biri olup, dünya genelindeki artışa paralel olarak ölkemizde de her geçen gün sıklığı artmaktadır. Diabetes Mellitus (DM) terimi, hiperglisemi ile karakterize edilen anormal karbonhidrat metabolizması hastalıklarını tanımlamaktadır. Bu hastalıkta; insülin etkisine karşı gelişen değışen derecelerde periferik direnç veya insülin sekresyonunda göreceli veya mutlak bir bozulma sonucunda kronik, geniş yelpazeli bir metabolizma bozukluğu ortaya çıkmaktadır.

Uluslararası Dişabet Federasyonu (IDF); verilerine göre günümüzde 463 milyon yetişkin dişabetli hasta bulunmakta, bu sayı dünya nüfusunun %9.3'ünü temsil etmektedir. Tüm dünyada her 11 kişiden birinde dişabet gözlenirken, güncel IDF verilerine göre ölkemizde de 6.6 milyon dişabetik hasta bulunmaktadır. Türkiye Dişabet Epidemiyolojisi çalışmasına göre ölkemizde dişabet görülme oranı %13.7 iken, son IDF verilerinde ölkemizde erişkin nüfusta bu oran %12'dir. Ölkemiz, yaşa göre karşılaştırılmalı prevalans değerlendirmesinde Avrupa bölgeleri arasında en yüksek orana (%11.1) sahipken, orta gelirli

ölkeler arasında dişabete bağılı ölümlerin en sık görüldüğü ölkeler arasında yer almaktadır. Tüm dünyada sağık harcamalarının önemli bir kısmı dişabet nedenli yapılırken ölkemizde de dişabet nedenli harcamalar tüm sağık giderlerinin %23.8' ini oluşturmaktadır.

DİŞABET EPİDEMİYOLOJİSİ

Diabetes mellitus (DM) yüksek kan şekeri seviyeleri ile karakterize sonuçta, birçok organın etkilendiğı kronik metabolik bir hastalıktır. Son 30 yılda tüm dünyada olduğı gibi ölkemizde de gelir düzeyinden bağımsız olarak DM prevalansı ve insidansı önemli ölçüde artmıştır. Dünya Sağık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2014 yılında dünya çapında yetişkinlerin yaklaşık %8.5'inde DM görülürken, bu sayının 2030 yılında iki katına çıkacağı tahmin edilmektedir. Günümüzde dünya genelinde özellikle düşük ve orta gelirli ölkelerde yaklaşık 422 milyon dişabet hastası bulunmakta ve her yıl 1.6 milyon bireyin ölümü doğrudan dişabete bağlanmaktadır (1). Dişabetik gebelerde kötü kan şekeri kontrolü özellikle fetal ölüm ve diğer komplikasyon riskini arttırmaktadır (1).

Dünya Sağık Örgütü tarafından belirlenen hedefler arasında 2025 yılına kadar dişabet ve obe-

Eğer hastanıza ikili orta-uzun insülin tedavisi (karışım insülin) uygulamak isterseniz, bu hastanın günlük ihtiyacı olan 48 ünitenin üçte ikisi (2/3'ü) sabah, üçte biri (1/3) akşam olacak şekilde yani 32 Ü sabah, 16 Ü akşam %30 insülin aspart + %70 insülin aspart protamin SC yapılabilir.

Analog Karışım insülinler aşağıda verilmiştir.

i) Bifazik İnsülin Aspar: İnsülin Aspart %30 + İnsülin Protamin Aspart %70

ii) Bifazik İnsülin Lispro 25: İnsülin Lispro %25 + İnsülin Protamin Lispro %75

iii) Bifazik İnsülin Lispro 50: İnsülin Lispro %50 + İnsülin Protamin Lispro %50

DIYABETİK HASTALARDA DİYETTE PROTEİN KISITLAMASI

Tip 1DM hastalarında yapılan klinik çalışmaların meta-analizinde, diyet protein kısıtlamasının (0,6-0,8 gr/kg/gün, yeterli kalori alımına sahip yüksek biyolojik değerli proteine kadar) uzun vadede GFH'deki düşüş oranını yavaşlattığı ve malnütrisyona neden olmadan proteinüriyi azalttığı gösterilmiştir (31). Bu konuda diyetisyenlerden gerekli diyabetik diyet önerileri alınmalı ve hastalara uygun dil ile bu diyetler detaylı olarak anlatılmalıdır. Diyetisyenler ayrıca hastalara günlük sodyum, potasyum ve fosfat kısıtlaması konularında tavsiyelerde bulunmalı ve karbonhidrat ve yağ seçimi konusunda detaylı bilgi vermelidirler.

DIYABETİK HASTALARDA LİPİT YÖNETİMİ

Hiperlipidemi tedavisinin aterosklerozun önlenmesinde önemli olduğu bilinmektedir. Hiperlipidemisinin statinlerle tedavisi, azalmış proteinüri ve artmış serum kreatinin düzeylerinin gösterdiği gibi glomerüloskleroz gelişimine karşı koruyabileceği konusunda bazı kanıtlar vardır. Statinler nitrik oksit ve Endotelin-1 üzerinde faydalı etkilerinin yanı sıra TGF- β 'nın glukoz aracılı up-regülasyonunun bastırılması da dahil olmak üzere birçok olumlu etkisi gösterilmiştir. ADA kılavuzunda mevcut tedavi hedefleri; LDL-kolesterolün

100 mg dL'den düşük, trigliserit düzeyinin 150 mg/dL'den az ve HDL düzeylerinin 40 mg/dL'den yüksek olması yer almaktadır. HbA1c'yi, kan basıncını, serum kolesterolünü ve vücut kitle indeksini düşürmeyi amaçlayan yoğun bir kombine tedavi yaklaşımı, anemi yönetimi, fiziksel aktiviteyi arttırmak ve sigarayı bırakmak, kardiyovasküler vakaların önemli ölçüde azalmasına ve ilerleyici nefropatinin yavaşlamasını sağlayabilir.

SONUÇ

Diabetes mellitus toplum sağlığını yakından ilgilendiren halk sağlığı problemidir. Diyabetin patogenezinde gün geçtikçe eksik noktalar aydınlatılmakta ve açığa çıkarılan mekanizmalara yönelik güncel partiğimizde kullanabileceğimiz yeni nesil ilaçlar oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Who Global Report on Diabetes (2016).
2. Seuring T, Archangelidi O, Suhrcke M. The Economic Costs of Type 2 Diabetes: A Global Systematic Review. *Pharmacoeconomics* 2015;33(8):811-831.
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35(6):1364-1379.
4. Inzucchi SE. Clinical practice. Diagnosis of diabetes. *N Engl J Med* 2012;367(6):542-550.
5. Turkmen K. Inflammation, oxidative stress, apoptosis, and autophagy in diabetes mellitus and diabetic kidney disease: the Four Horse men of the Apocalypse. *Int. Urol Nephrol* 2017;49(5):837-844.
6. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences and medical therapy: part I. *Eur Heart J* 2012;34(31):2436-2443.
7. Luis-Rodriguez D, Martinez-Castelao A, Gorris JL, De-Alvaro F, Navarro-Gonzalez JF. Pathophysiological role and therapeutic implications of inflammation in diabetic nephropathy. *World J Diabetes* 2012; 3(1):7-18.
8. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int* 2013;17(3):391-396.
9. Turkmen K. Platelet-to-Lymphocyte Ratio: One of the novel and valuable platelet indices in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2013;17(4):670.

10. Guclu A, Yonguc N, Dodurga Y, Gundogdu G, Guclu Z, Yonguc T. The effects of grape seed on apoptosis-related gene expression and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Ren Fail* 2017;37(2):192-197.
11. Quan W, Jo EK, Lee MS. Role of pancreatic beta-cell death and inflammation in diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:141-151.
12. Santin I, Moore F, Grieco FA, Marchetti P, Brancolini C, Eizirik DL. USP18 is a key regulator of the interferon-driven gene network modulating pancreatic beta cell inflammation and apoptosis. *Cell Death Dis* 2018;3:e419.
13. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52(1):102-110.
14. Holzer RG, Park EJ, Li N, Tran H, Chen M, Choi C. Saturated fatty acid induce c-Src clustering within membrane subdomains, leading to JNK activation. *Cell* 2011;147(1):173-184.
15. Koves TR, Ussher JR, Noland RC, Slentz D, Mosedale M, Ilkayeva O. Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance. *Cell Metab* 2005;7(1):45-56.
16. Tanaka Y, Kume S, Kitada M, Kanasaki K, Uzu T, Maegawa H. Autophagy as a therapeutic target in diabetic nephropathy. *Exp Diabetes Res* 2012;628-978.
17. Wei Y, Sinha S, Levine B. Dual role of JNK1-mediated phosphorylation of Bcl-2 in autophagy and apoptosis regulation. *Autophagy* 2008; 4(7):949-951.
18. Fujitani Y, Kawamori R, Watada H. The role of autophagy in pancreatic beta-cell and diabetes. *Autophagy* 2009;5(2):280-282.
19. Demirtas L, Turkmen K, Kandemir FM, Ozkaraca M, Kucukler S, Gurbuzel M. The possible role of interleukin-33 as a new player in the pathogenesis of contrast-induced nephropathy in diabetic rats. *Ren Fail* 2016;38(6):952-960.
20. Laybutt DR, Preston AM, Akerfeldt MC, Kench JG, Busch AK, Biankin AV. Endoplasmic reticulum stress contributes to beta cell apoptosis in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50 (4):752-763.
21. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329(20):1456-1462.
22. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):851-860.
23. Investigators O, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358(15):1547-1559.
24. Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-986.
25. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2015;129(5):587-597.
26. Ojima A, Matsui T, Nishino Y, Nakamura N, Yamagishi S. Empagliflozin, an Inhibitor of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Exerts Anti-Inflammatory and Anti-fibrotic Effects on Experimental Diabetic Nephropathy Partly by Suppressing AGEs-Receptor Axis. *Horm Metab Res* 2015;47(9):686-692.
27. Terami N, Ogawa D, Tachibana H, Hatanaka T, Wada J, Nakatsuka A. Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice. *PLoS One* 2014;9(6):e100777.
28. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Ey-natten M, Matthews M. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):323-334.
29. Tanaka T, Higashijima Y, Wada T, Nangaku M. The potential for renal protection with incretin-based drugs. *Kidney Int* 2014;86(4):701-711.
30. Gorriz JL, Nieto J, Navarro-Gonzalez JF, Molina P, Martinez-Castelao A, Pallardo LM. Nephroprotection by Hypoglycemic Agents: Do We Have Supporting Data? *J Clin Med* 2016;4(10):1866-1889.
31. Rhee CM, Ahmadi SE, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9(2):235-245.

39. BÖLÜM

Diyabetik Böbrek Hastalığı

Neriman Sıla KOÇ
Mustafa ARICI

EPİDEMİYOLOJİ

Diabetes mellitus (DM), dünyada ve ülkemizde kronik böbrek hastalığı (KBH)'nın en sık nedenidir. Hem Tip 1 ve Tip 2 diyabet, hem de diyabetin diğer formlarının (gestasyonel diyabet, gençlerde görülen erişkin tip diyabet (MODY), metabolik hastalıklara veya kortikosteroid/immünomodülatör ilaç kullanımına sekonder diyabet) seyrinde diyabetle ilişkili böbrek hastalığı görülebilir.

Diyabetli bir hastada görülen kronik böbrek hasarı, çoğunlukla diyabete atfedilerek diyabetik böbrek hastalığı (DBH), veya diyabetik nefropati (DNP) olarak adlandırılmaktadır. Bunlardan DBH, diyabete bağlı ortaya çıkan KBH'yı (3 aydan daha uzun süre glomerüler filtrasyon hızının (GFH) $<60 \text{ ml/dk/1,73m}^2$ olması veya idrarda 30 mg/g üzerinde albümin atılımının olması), DNP ise böbrek biyopsisinde diyabete bağlı tipik mikroanjyopatik değişikliklerin görülmesini ifade etmek için kullanılmaktadır. Ancak böbrek hasarı patogenezinin her diyabetik vakada tipik şekilde seyretmemesi, ya da kronik hasarın tek nedeninin diyabetle ilişkili olduğunun her vakada gösteril(e)memesi nedeni ile 2020 yılında yayınlanan "The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2020 Clinical Practice Guideline for Di-

abetes Management in Chronic Kidney Disease (CKD) (bundan sonra 'KDIGO 2020 DM ve KBH kılavuzu' olarak anılacaktır) (1) bu terimler yerine daha kapsayıcı olması için "diyabet ve kronik böbrek hastalığı" ifadesini kullanmayı tercih etmektedir. Diyabetik hastalarda, diyabet dışı nedenlerle (örneğin glomerüler hastalıklara bağlı) KBH gelişebileceği de düşünüldüğünde, KDIGO 2020 DM ve KBH kılavuzunun tanımlaması daha kapsayıcıdır.

Bu bölümde, "diyabetik böbrek hastalığı" başlığı altında, diyabetle birlikte görülen/gelişen ve "makrovasküler komplikasyonların da eşlik ettiği mikrovasküler diyabet komplikasyonunun" ve kronik böbrek hastalığının epidemiyolojisi, patogenezi, tanı ve tedavi süreçleri ele alınacaktır. Diyabetik hastalarda görülen akut böbrek hasarına veya diyabet dışı patolojilerle gelişen böbrek hasarlarına bu kitabın diğer bölümlerinde yer verilmiştir.

Dünyada salgın halinde artış gösteren DM'li hasta sayısı ile birlikte KBH'lı olan diyabetli sayısı da giderek artmaktadır (1). Diyabeti olan kişilerde KBH görülme riski, diyabeti olmayanlardan ortalama 2 kat daha yüksektir. Bu risk dünyanın değişik bölgelerinde 1.3 ile 4.6 kat arasında değişmektedir ve hastalarda hipertansiyon varlığı

KAYNAKLAR

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2020;98(4S):S1–S115
2. Koye DN, Magliano DJ, Nelson RG, Pavkov ME. The global epidemiology of diabetes and kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018; 25: 121–32.
3. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, et al. A population-based survey of chronic renal disease in Turkey - the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1862–71.
4. United States Renal Data System. USRDS 2018 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, editor, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda MD 2017.
5. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon – Registry 2019. Türk Nefroloji Derneği Yayınları Ankara 2020 (http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/REGISTRY_2019.pdf (15 Ocak 2021))
6. John Feehally, Jurgen Floege, Richard J. Johnson, Marcello Tonelli. Comprehensive Clinical Nephrology 6th Edition. Diabetic Kidney Disease 2019;357–75.
7. Harjutsalo V, Groop PH. Epidemiology and risk factors for diabetic kidney disease. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2014 May 1;21(3):260–6.
8. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR, Group US. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006;55(6):1832–9.
9. Parving HH, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney international* 2006 Jun 1;69(11):2057–63.
10. So WY, Ma RC, Ozaki R. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition in type 2, diabetic patients: interaction with ACE insertion/deletion polymorphism. *Kidney Int* 2006;69:1438–43.
11. Whaley-Connel IA, Sowers JR, McCullough PA. Diabetes mellitus and CKD awareness. Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Kidney Dis* 2009;4(suppl 1):S11–S21.
12. Boer IH, Rue TC, Cleary PA. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications cohort. *Arch Intern Med* 2011;171(5):412–20.
13. DCCT/EDIC research group. Effect of intensive diabetes treatment on albuminuria in type 1 diabetes: long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(10):793–800.
14. Groop P-H, Thomas MC, Moran JL. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009;58(7):1651–8.
15. Orchard TJ, Secrest AM, Miller RG, Costacou T. In the absence of renal disease, 20 year mortality risk in type 1 diabetes is comparable to that of the general population: a report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetologia* 2010;53(11):2312–9.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease Surveillance System. United States 2018(15 Ocak 2021).
17. Tsai WC, Wu HY, Peng YS, Ko MJ, Wu MS, Hung KY et al. Risk factors for development and progression of chronic kidney disease: a systematic review and exploratory meta-analysis. *Medicine* 2016 Mar;95(11).
18. Narres M, Claessen H, Droste S, Kvitkina T, Koch M, Kuss O et al. The incidence of end-stage renal disease in the diabetic (compared to the non-diabetic) population: a systematic review. *PloS one* 2016 Jan 26;11(1):e0147329.
19. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease: Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1989;320:1161–65.
20. Nelson RG, Morgenstern H, Bennett PH. Intrauterine diabetes exposure and the risk of renal disease in diabetic Pima Indians. *Diabetes* 1998;47: 1489–93.
21. Amri K, Freund N, Van Huyen JP. Altered nephrogenesis due to maternal diabetes is associated with increased expression of IGF-II/mannose-6-phosphate receptor in the fetal kidney. *Diabetes* 2001;50:1069–75.
22. Sandholm N, Van Zuydam N, Ahlqvist E, Juliusdottir T, Deshmukh HA, Rayner NW et al. The genetic landscape of renal complications in type 1 diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology* 2017 Feb 1;28(2):557–74.
23. Mehrabzadeh M, Pasalar P, Karimi M, Abdollahi M, Daneshpour M, Asadolahpour E et al. Association between ELMO1 gene polymorphisms and diabetic nephropathy in an Iranian population. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 2015 Dec;15(1):1–7.
24. Bodhini D, Chidambaram M, Liju S. Association of rs11643718 SLC12A3 and rs741301 ELMO1 Variants with Diabetic Nephropathy in South Indian Population. *Ann Hum Genet* 2016;80(6):336–41.
25. Wu HY, Wang Y, Chen M. Association of ELMO1 gene polymorphisms with diabetic nephropathy in Chinese population. *J Endocrinol Invest* 2013;36(5):298–302.
26. Yoshida H, Kuriyama S, Atsumi Y. Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1996;50(2):657–64.
27. Schmidt S, Strojek K, Grzeszczak W. Excess of DD homozygotes in haemodialysed patients with type II diabetes. The Diabetic Nephropathy Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(3): 427–9.
28. Marre M, Jeunemaitre X, Gallois Y, Rodier M, Chatellier G, Sert C et al. Contribution of genetic polymorphism

- in the renin-angiotensin system to the development of renal complications in insulin-dependent diabetes: Genetique de la Nephropathie Diabetique (GENEDIAB) study group. *The Journal of clinical investigation* 1997 Apr 1;99(7):1585-95.
29. Solini A, Dalla Vestra M, Saller A. The angiotensin-converting enzyme DD genotype is associated with glomerulopathy lesions in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51(1):251-5.
30. Rurali E, Noris M, Chianca A. ADAMTS13 predicts renal and cardiovascular events in type 2 diabetic patients and response to therapy. *Diabetes* 2013;62(10):3599-609.
31. Kato M, Natarajan R. Epigenetics and epigenomics in diabetic kidney disease and metabolic memory. *Nat Rev Nephrol* 2019 Jun;15(6):327-45.
32. Mahajan A, Taliun D, Thurner M, Robertson NR, Torres JM, Rayner NW et al. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nature genetics* 2018 Nov;50(11):1505-13.
33. Cooper ME. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998;352(9123):213-19.
34. Scott LJ, Warram JH, Hanna LS. A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2001;50(12):2842-49.
35. Thorn L. M, Forsblom C, Fagerudd J. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care* 2005;28: pp.2019-24
36. Hu J, Yang S, Zhang A, Yang P, Cao X, Li X et al. Abdominal Obesity Is More Closely Associated With Diabetic Kidney Disease Than General Obesity. *Diabetes Care* 2016 Oct;39(10): e179-80.
37. D'Agati VD, Chagnac A, de Vries AP. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nat Rev Nephrol* 2016;12:453.
38. Bayliss G, Weinrauch LA, D'Elia JA. Pathophysiology of obesity-related renal dysfunction contributes to diabetic nephropathy. *Curr Diab Rep* 2012;12:440.
39. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arteriosclerosis thrombosis and vascular biology* 2014 Mar;34(3):509-15.
40. Ku E, McCulloch CE, Mauer M, Gitelman SE, Grimes BA, Hsu CY. Association between blood pressure and adverse renal events in type 1 diabetes. *Diabetes care* 2016 Dec 1;39(12):2218-24.
41. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Johnson RJ, Parving HH. Serum uric acid as a predictor for development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: an inception cohort study. *Diabetes* 2009 Jul;58(7):1668-71.
42. Brenner BM. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 1983;23(4):647-55.
43. Hostetter TH, Meyer TW, Rennke HG. Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass. *Kidney Int* 1986;30(4):509-17.
44. Tolonen N, Forsblom C, Thorn L, Wadén J, Rosengård-Bärlund M, Saraheimo M et al. Lipid abnormalities predict progression of renal disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2009 Dec;52(12):2522-30.
45. Cummings LAM, Clarke A, Sochetti E, Daneman D, Cherney DZ, Reich HNet al. Social Determinants of Health Are Associated with Markers of Renal Injury in Adolescents with Type 1 Diabetes. *J Pediatr* 2018 Jul;198:247-53.
46. He J, Gao HX, Yang N, Zhu XD, Sun RB, Xie Y et al. The aldose reductase inhibitor epalrestat exerts nephritic protection on diabetic nephropathy in db/db mice through metabolic modulation. *Acta Pharmacologica Sinica* 2019 Jan;40(1):86-97.
47. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation research* 2010 Oct 29;107(9):1058-70.
48. Warren AM, Knudsen ST, Cooper ME. Diabetic nephropathy: an insight into molecular mechanisms and emerging therapies. *Expert opinion on therapeutic targets* 2019 Jul 3;23(7):579-91.
49. Bohlender JM, Franke S, Stein G, Wolf G. Advanced glycation end products and the kidney. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2005 Oct;289(4):F645-59.
50. Rüster C, Bondeva T, Franke S, Tanaka N, Yamamoto H, Wolf G. Angiotensin II upregulates RAGE expression on podocytes: role of AT2 receptors. *American journal of nephrology* 2009;29(6):538-50.
51. Declèves AE, Mathew AV, Cunard R, Sharma K. AMPK mediates the initiation of kidney disease induced by a high-fat diet. *Journal of the American Society of Nephrology* 2011 Oct 1;22(10):1846-55.
52. Tang SC, Lai KN. The pathogenic role of the renal proximal tubular cell in diabetic nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2012 Aug 1;27(8):3049-56.
53. Lin YC, Chang YH, Yang SY, Wu KD, Chu TS. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *J Formos Med Assoc* 2018 Aug;117(8):662-75.
54. Satriano J, Vallon V. Primary kidney growth and its consequences at the onset of diabetes mellitus. *Amino acids* 2006 Jul 1;31(1):1-9.
55. Riser BL, Denichilo M, Cortes P, Baker C, Grondin JM, Yee J, Narins RG. Regulation of connective tissue growth factor activity in cultured rat mesangial cells and its expression in experimental diabetic glomerulosclerosis. *Journal of the American Society of Nephrology* 2000 Jan 1;11(1):25-38.
56. Voelker J, Berg PH, Sheetz M, Duffin K, Shen T, Moser B et al. Anti-TGF- β 1 antibody therapy in patients with diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 2017 Mar 1;28(3):953-62.
57. Reidy K, Kang HM, Hostetter T, Susztak K. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *The Journal of clinical investigation* 2014 Jun 2;124(6):2333-40.
58. Ju W, Nair V, Smith S, Zhu L, Shedden K, Song PX et al. Tissue transcriptome-driven identification of epidermal growth factor as a chronic kidney disease biomarker. *Science translational medicine* 2015 Dec 2;7(316):316ra193-.

59. Border WA, Brees D, Noble NA. Transforming Growth Factor-Beta and Extracellular Matrix Deposition in the Kidney1. *Extracellular Matrix in the Kidney* 1994;107:140-5.
60. Pergola PE, Raskin P, Toto RD. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;365:327-36.
61. de Zeeuw D, Bekker P, Henkel E, Hasslacher C, Gouni-Berthold I, Mehling H et al. The effect of CCR2 inhibitor CCX140-B on residual albuminuria in patients with type 2 diabetes and nephropathy: a randomised trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2015 Sep 1;3(9):687-96.
62. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Ey-natten M, Mattheus M et al. Empagliflozin and progres-sion of kidney disease in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2016 Jul 28;375(4):323-34.
63. Hesp AC, Schaub JA, Prasad PV, Vallon V, Laverman GD, Bjornstad P et al. The role of renal hypoxia in the pathogenesis of diabetic kidney disease: a promising target for newer renoprotective agents including SGLT2 inhibitors? *Kidney Int* 2020 Sep;98(3):579-89.
64. Tang C, Livingston MJ, Liu Z, Dong Z. Autophagy in kidney homeostasis and disease. *Nat Rev Nephrol* 2020 Sep;16(9):489-508.
65. Lin M, Yiu WH, Wu HJ. Toll-like receptor 4 promotes tubular inflammation in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(1): 86-102.
66. Gilbert RE, Marsden PA. Activated protein C and diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2008 Apr 10;358(15):1628-30.
67. Redon J. Measurement of microalbuminuria: What the nephrologist should know. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:573-76.
68. Mourad JJ, Le Jeune S. Blood pressure control, risk fac-tors and cardiovascular prognosis in patients with di-abetes: 30 years of progress. *Journal of Hypertension* 2008 Sep 1;26:S7-13.
69. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici Ü, Abacı A et al. Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu 2019. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2019;47(6):535-46.
70. Girach A, Vignati L. Diabetic microvascular complica-tions—can the presence of one predict the development of another?. *Journal of Diabetes and its Complications* 2006 Jul 1;20(4):228-37.
71. Wolf G, Müller N, Mandacka A, Müller UA. Association of diabetic retinopathy and renal function in patients with types 1 and 2 diabetes mellitus. *Clinical nephrology* 2007 Aug;68(2):81-6.
72. Güngör Ö, Ulu MS, Arıkan İH. Diyabetik Böbrek Hastalarında Hipergliseminin İlaçlarla Yönetimi. *Türk Nefroloji Derneği Uzman Görüşü Raporu* 2020. [http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/TND_Diyabetik_Bo-breke_Hastasinda_Hiperglisemi_Yonetimi_Uzman_Gorusu_\(15_Aralik_2020\).pdf](http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/TND_Diyabetik_Bo-breke_Hastasinda_Hiperglisemi_Yonetimi_Uzman_Gorusu_(15_Aralik_2020).pdf)
73. Pham TT, Sim JJ, Kujubu DA. Prevalence of nondia-betic renal disease in diabetic patients. *Am J Nephrol* 2007;27:322-8.
74. Fioretto P, Mauer M, Brocco E. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetolo-gia* 1996;39:1569-76.
75. Wolf G, Chen S, Ziyadeh FN. From the periphery of the glomerular capillary wall toward the center of disease: Podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2005;54:1626-34
76. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K. Pathologic clas-sification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:556-63.
77. Krolewski AS. Progressive renal decline: the new para-digm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabe-tes care* 2015 Jun 1;38(6):954-62.
78. Gall MA, Borch-Johnsen K, Hougaard P. Albumin-uria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM. *Diabetes* 1995;44: 1303-09.
79. Brantsma AH, Bakker SJ, de Zeeuw D. Extended prog-nostic value of urinary albumin excretion for cardio-vascular events. PREVEND Study Group. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1785-91.
80. Gaede P, Oellgaard J, Carstensen B. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years fol-low-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 2016;59(11):2298-307.
81. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemi-ology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Intensive diabetes therapy and glom-erular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2011;365:2366-76.
82. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal di-abetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;23(suppl 2):21-9.
83. Mulec H, Blohme G, Grande B, Bjorck S. The effect of metabolic control on rate of decline in renal function in insulin-dependent diabetes mellitus with overt diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:651-5.
84. Fioretto P, Sutherland DE, Najafian B, Mauer M. Re-modeling of renal interstitial and tubular lesions in pan-creas transplant recipients. *Kidney Int* 2006;69:907-12.
85. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glu-cose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
86. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
87. Duckworth W, Abraira C, Moritz T. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 di-abetes. *N Engl J Med* 2009;360: 129-39.
88. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N. Renal he-modynamic effect of SGLT2 inhibition in patients with type 1 diabetes. *Circulation* 2014;129:587-97.
89. Zinman B, Wanner C, Lachin JM. Empagliflozin, car-diovascular outcome, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373: 2117-28.
90. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJ, Charytan DM et al. Canagliflozin and renal out-

- comes in type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine* 2019 Jun 13;380(24):2295-306.
91. Heerspink HJ, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine* 2020 Oct 8;383(15):1436-46.
92. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
93. Marso SP, Bain SC, Consoli A. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375: 1834-44.
94. Mannucci E, Mosenzon O, Avogaro A. Analyses of results from cardiovascular safety trials with DPP4 inhibitors: cardiovascular outcomes, predefined safety outcomes, and pooled analysis and meta-analysis. *Diabetes Care* 2016;39(2):196-204.
95. Rhee CM, Leung AM, Kovesdy CP. Updates on the management of diabetes in dialysis patients. *Semin Dial* 2014;27(2): 135-45.
96. Blickle JF. Meglitinide analogues: a review of clinical data focused on recent trials. *Diabetes Metab* 2006; 32(2): 113-20.
97. Parving HH, Andersen AR, Smidt VM. Effect of anti-hypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *BMJ* 1987;294: 1443-7.
98. Cushman WC, Evans GW, Byington RP. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
99. Cederholm J, Gudbjornsdottir S, Eliasson B. Systolic blood pressure and risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes: an observational study from the Swedish national diabetes register. *J Hypertens* 2010;28:2026-35.
100. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, DeFerrari G, Eisner G et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *Journal of the American Society of Nephrology* 2005 Oct 1;16(10):3027-37.
101. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici Ü, Abacı A et al. Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu 2019. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2019;47(6):535-46.
102. Bilous R. DIRECT-Renal: The effect of the angiotensin type 1 receptor blocker candesartan on the development of microalbuminuria in type 1 and type 2 diabetes; 2008. Philadelphia: American Society of Nephrology (ASN) 41st Annual Meeting and Scientific Exp.
103. WRuggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2004 Nov 4;351(19):1941-51.
104. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001;134:370-9.
105. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New England journal of medicine* 2001 Sep 20;345(12):861-9.
106. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
107. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106:672-8.
108. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
109. Barnett AH, Bain SC, Bouter P. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952-61.
110. Bomback AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:486-92.
111. Hollenberg NK. Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int* 2004;66:1-9.
112. Epstein M, Williams GH, Weinberger M. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:940-51.
113. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
114. VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892-903.
115. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-13.
116. Koshy S, Bakris GL. Therapeutic approaches to achieve desired blood pressure goals: focus on calcium channel blockers. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000;14:295-301.
117. Bakris GL, Weir MR, Secic M. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 2004;65:1991-2002.
118. Tonolo G, Velussi M, Brocco E. Simvastatin maintains steady patterns of GFH and improves AER and expression of slit diaphragm proteins in type II diabetes. *Kidney Int* 2006;70:177-86.
119. Ansquer JC, Foucher C, Rattier S. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis* 2005;45:485-93.
120. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:259-305.
121. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual

- vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008;102:1K–34K.
122. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–74.
123. Giordano M, Lucidi P, Ciarambino T. Effects of dietary protein restriction on albumin and fibrinogen synthesis in macroalbuminuric type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2008;51:21–8.
124. Pan Y, Guo LL, Jin HM. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008;88: 660–6.
125. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W et al. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. *American Journal of Kidney Diseases* 2020 Sep 1;76(3):S1–07.
126. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2020 Dec 3;383(23):2219–29.
127. Mann JF, Green D, Jamerson K. Avasentan for overt diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:527–35.
128. De Zeeuw D, Coll B, Andress D. The endothelin antagonist atrasentan lowers residual albuminuria in patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1083–93.
129. Heerspink HJ, Parving HH, Andress DL, Bakris G, Correa-Rotter R, Hou FF et al. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2019 May 11;393(10184):1937–47.

40. BÖLÜM

Gebelikte Böbrek Fizyolojisi

R. Kübra KAYNAR

GEBELİKTE GÖRÜLEN RENAL FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Gebelikte, yeni oluşan embriyo ve fetüsün ihtiyaçlarını karşılamak ve anne bedeninin gebelik ve doğum için adaptasyonunu sağlamak için ortaya çıkan hem yapısal hem de işlevsel değişiklikler, “gebeliğin fizyolojik etkileri” olarak tanımlanmaktadır. Rahim içi (intrauterin) büyüyen fetüs nedeniyle maternal sayısız fizyolojik değişiklikler olmaktadır. Plasentanın oluşması ve uterusun büyümesi ile bu organlar, kan akımının büyük kısmını almaktadır. Aynı zamanda anne ve fetüsün atıklarını atmak, fetüsün gelişimi için gerekli sıvı ve elektrolitleri sağlamak ve eritropoezi desteklemek için böbreklerde de tüm yönleriyle değişiklikler olmaktadır. Bu değişiklikler, gebeliğin ilk trimester (konsepsiyon-13 hafta 6 gün arası dönem), ikinci trimester (14 hafta-27 hafta 6 gün arası dönem), son trimester (28 hafta-doğum arası dönem), doğum sırası ve postpartum dönemlerinde farklılık göstermektedir (1,2).

Bu bölümde sırasıyla, gebelikte maternal kan basıncında, renal anatomide ve renal fizyolojide gözlenen fizyolojik değişiklikler anlatılacaktır.

A. Gebelikte Kan Basıncı Fizyolojisi

Normal kan basıncı, böbrekler, plasenta ve fetüs dahil olmak üzere iç organların ve dokuların yeterli perfüzyonu, gelişimi ve yaşamının idamesi için gereklidir. Renal değişiklikleri, kan basıncındaki değişikliklerden ayrı düşünmek mümkün değildir. Gebelik, doğum ve postpartum dönemlerde kan basıncını etkileyen farklı fizyolojik değişiklikler olmaktadır. Bu değişiklikler, konsepsiyon anından itibaren oluşmaya başlamaktadır. Temel olarak gebelikte en belirgin değişiklikler, kardiyovasküler sistemde olmaktadır. Bu sistemin etkilediği kan basıncı (KB), kardiyak debi (KD) ve sistemik vasküler direnç (SVD) ile doğrudan ($KB=KD \times SVD$) ilişkilidir (3). Burada, önce bu faktörlerin gebelikteki değişimi, sonrasında da kan basıncına etkileri tartışılacaktır.

Kardiyak Debide Görülen Fizyolojik Değişiklikler

Kardiyak debi, gebeliğin 20-28. haftaları arasında ortalama 4 litreden 4,7-6 litreye çıkarak yaklaşık %30-50 oranında artış göstermektedir (Tablo 1). Tüm bu sıvı artışı, hem kan hacmi hem de interstisyel sıvıya ek olarak plasenta, deri ve böb-

Sonuç olarak, gebelik süresince gelişen renal fizyolojik değişiklikler, renin, anjiyotensin, aldosteron düzeylerindeki artışa ve osmostatta ADH salınımı için gereken plazma ozmolalitesindeki eşik değerin düşmesine rağmen sistemik vasküler dirençte azalma, kardiyak debide artışa rağmen kan basıncında düşüş, renal plazma akımında ve GFH'de artış, serum kreatinin, ürik asit, ve üre düzeylerinde azalma, sodyum, potasyum ve su dengesinde net kazanım, plazma ozmolalitesinde düşüş (hipervolemik hipo-osmolar durum), böbrek boyutlarında artış, toplayıcı üreter sistemde dilatasyon, metabolik asidoz ile kompanse edilmiş hafif solunumsal alkaloz, kan şekeri düzeyinden bağımsız glukozüri olarak özetlenebilir. Gebelik kaynaklı olan bu fizyolojik değişiklikler, doğum sonrası 4-12 hafta içinde gebelik öncesi duruma geri dönmektedir. Bu hemodinamik, hormonal ve yapısal değişikliklerin, sıvı ve elektrolit dengesini, laboratuvar parametrelerini ve kliniği nasıl etkilediğini anlamak gebe takibi yapan hekimler için önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr.* 2016; 27: 89-94. doi:10.5830/CVJA-2016-021.
2. Foley MR. Maternal adaptations to pregnancy: Cardiovascular and hemodynamic changes. 2020 Jan. UpToDate.com.
3. Torgersen KL, Curran CA. A systematic approach to the physiologic adaptations of pregnancy. *Crit Care Nurs Q.* 2006; 29(1): 2-19.
4. Ngene NC, Moodley J. Physiology of blood pressure relevant to managing hypertension in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 32: 1368-1377. doi: 10.1080/14767058.2017.
5. Ouzounian JG, Elkayam U. Physiologic changes during normal pregnancy and delivery. *Cardiol Clin.* 2012; 30(3): 317-329. doi:10.1016/j.ccl.2012.05.004.
6. Comprehensive Clinical Nephrology. 2015; Eds:Johnson RJ, Feehally J, Floege J. Renal physiology in normal pregnancy. pp:498-504.
7. Kazma JM, van den Anker J, Allegaert K, Dallmann A, Ahmadzia HK. Anatomical and physiological alterations of pregnancy. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2020.doi:10.1007/s10928-020-09677-1.
8. Brenner & Rector's The Kidney. 2016; Eds: Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL, Wasser WG. Hypertension and kidney disease in pregnancy. pp:1610-1639.
9. Carlin A, Alfirevic Z. Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008; 22(5):801-823. doi:10.1016/j.bpobgyn.2008.06.005.
10. Chaudhry R, Miao JH, Rehman A. Physiology, Cardiovascular. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020- last update: March 4, 2020.
11. Primer on Kidney Diseases. 2018; Eds: Gilbert SJ, Weiner DE. The Kidney in Pregnancy. pp:444-454.
12. Thadhani RI, Maynard SE. Maternal adaptations to pregnancy: Renal and urinary tract physiology. 2020 Apr. UpToDate.com
13. Jeyabalan A, Lain KY. Anatomic and functional changes of the upper urinary tract during pregnancy. *Urol Clin North Am.* 2007; 34: 1-6.
14. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013 May; 20(3): 209-214. doi:10.1053/j.ackd.2013.01.012.
15. Koren G, Pariente G. Pregnancy-associated changes in pharmacokinetics and their clinical implications. *Pharm Res.* 2018; 35: 61. doi:10.1007/s11095-018-2352-2.

41. BÖLÜM

Gebelikte Böbrek İlişkili Sorunlar

Dilek TORUN

GEBELİĞİN HİPERTANSİYF HASTALIKLARI

Gebelikte hipertansiyon ile ilişkili hastalıklara %5-10 sıklıkta rastlanır. Hemorajik serebrovasküler olay, böbrek hasarı, dissemine intravasküler koagülasyon, ölüm, erken doğum, intrauterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı ve perinatal ölüm gibi komplikasyonları içermektedir (1). Bu nedenle gebelik sürecinde hipertansiyonun tespiti ve yönetimi oldukça önemlidir.

Gebeliğin herhangi bir döneminde en az iki farklı zamanda ve en az iki ofis ölçümünde ortalama sistolik kan basıncının (SKB) ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının (DKB) ≥ 90 mmHg olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (2-4). Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı Çalışma Grubu (*National High Blood Pressure Education Programe Working Group*) 2000 yılı raporunu temel alan Amerika Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (*American College of Obstetricians and Gynecologists-ACOG*) tarafından belirlenen 2013 önerilerinde gebeliğin hipertansiyf hastalıkları 4 gruba ayrılmıştır (2-3).

1. Kronik hipertansiyon
2. Gestasyonel hipertansiyon
3. Preeklampsi

4. Kronik hipertansiyon üzerine eklenmiş preeklampsi

Kronik Hipertansiyon

Gebelik öncesi veya gebeliğin 20. haftasından önce kan basıncı (KB) yüksekliğinin saptanması ve doğum sonrasında devam etmesi kronik hipertansiyon olarak tanımlanır. İlk trimesterden itibaren KB yüksek olan hastalarda tanı kolaylıkla konulurken, ilk trimesterde KB takibi yapılmayan ve gebeliğin 20. haftasından sonra başvuran hastalarda gestasyonel hipertansiyon ve kronik hipertansiyon ayırımı yapmak zordur (5). Kronik hipertansiyon, SKB 140-159 mmHg ve/veya DKB 90-109 mmHg ise hafif, SKB ≥ 160 mmHg ve/veya DKB ≥ 110 mmHg ise şiddetli hipertansiyon olarak sınıflandırılır (3). Gebeliklerin yaklaşık % 1-5'i kronik hipertansiyondan etkilenir; artan gebelik yaşı ve obezite bu oranın artmasına katkıda bulunmaktadır (2). Kronik hipertansiyon % 13-40 preeklampsi, (6) % 33-35 prematüre doğum, % 10-15 intrauterin gelişme geriliği, % 1-3 ablasyo plasenta ve % 4-5 perinatal mortaliteyle ilişkilidir (7).

Gestasyonel Hipertansiyon

Preeklampsi kriteri olmadan gebeliğin 20. haftasından sonra de-novo gelişen ve doğum sonrası

kısıtlanmasıyla düzelir. Hipokalsemi genellikle asemptomatik olup özellikli tedavi gerektirmez. Eğer semptomatik ise iv kalsiyum verilmelidir. Özellikle kronik böbrek hastalığı üzerine ABH eklenen vakalarda hiperfosfatemi görülebilir ve fosfat bağlayıcılarla tedavi gerekebilir (62).

Metabolik Asidoz

Böbrekten asit atılımının azalması nedeniyle metabolik asidoz en sık görülen asid baz bozukluğudur. Tedavi altta yatan nedenin düzeltilmesiyle birlikte bikarbonat verilmesidir. Sodyum bikarbonat uygulaması pratikte asidozu düzeltmesine rağmen, son yıllarda gebelerde sodyum bikarbonat uygulaması önerilmemektedir. Ayrıca gebe kadında metabolik asidozu düzeltirken, gebeliğe bağlı fizyolojik respiratuar alkaloz nedeniyle bikarbonat konsantrasyonunda sıklıkla 4 mEq/L bir azalma olduğu gözününde bulundurulmalıdır (63).

Nütrisyonel Destek

Gebelikte ABH'da artmış katabolizma bulantı, kusma ve iştahsızlık nedeniyle beslenme desteği gereklidir. Oral beslenme yeterli gelmiyorsa veya hasta oral alamıyorsa yeterli kalori ve protein içelikli parateral beslenme düşünülmelidir (64).

Diyaliz Endikasyonu

Diyaliz tedavisi diüretik tedaviye yanıt vermeyen hipervolemi, hiperpotasemi ve metabolik asidoz, perikardit, ensefalopati ve nöropati gibi üremik semptomların varlığında başlanmalıdır. Periton diyaliz veya hemodiyaliz tedavisinin fetal ve maternal mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir. Gebelerde periton diyalizi ve hemodiyalizin etkinliğini karşılaştıran randomize bir çalışma olmamakla birlikte, en yaygın uygulanan diyaliz modalitesi hemodiyalizdir. Son trimesterde büyüyen uterus nedeniyle yeterli abdominal alan olmayacağı için periton diyaliz uygulaması zor olabilir. Renal replasman tedavisinde dikkat edilmesi gereken serum üre seviyesini 45-60 mg/dL arasında tutacak şekilde kısa süreli sık diyaliz yapılmasıdır. Diyaliz seansı sırasında fetoplesantal dolaşımı bozacak aşırı ultrafiltrasyondan kaçınılmalıdır (65).

Akut Böbrek Hasarı Sonrası Kronik Böbrek Hasar Riski

Geçmişe ait verilerin retrospektif analizinde ve prospektif çalışmalarda ABH varlığında kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ve mortalite riskinin arttığı gösterilmiştir. Prospektif bir kohort çalışmasında geçmişte ABH geçiren hastaların %30'unda 3 yılda böbrek fonksiyonlarında bozukluk tespit edilmiştir. Kronik böbrek hastalığı, ABH'nın şiddeti ile aşamalı olarak artar (66,67). Geçmişte ABH atağı olan ve böbrek fonksiyonları normale gelen hastalarda dahi, sonraki gebeliklerinde preeklampsi, düşük doğum ağırlıklı bebek riskinin arttığı gösterilmiştir (68). Bu çalışmaların aksine son zamanlarda yapılan bir çalışmada, gebelikteki fizyolojik değişikliklerin, rejenerasyon ve proliferasyonla ilişkili yolları düzenlediği, böylece gebelik sırasında ABH riskini hafiflettiği ileri sürülmektedir (69). Gebelik ilişkili ABH geçiren hastaların kronik böbrek hasarı takibi için, doğum sonrası 6-12 ay boyunca böbrek fonksiyonları, proteinüri ve kan basınçlarının takip edilmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. J Obstet Gynaecol Can. 2014;36(5):416-41.
2. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2000;183(1):S1-S22.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2013; 122(5):1122-31.
4. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton M, North RA, et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2015;55(5):e1-29.
5. Chahine KM, Sibai BM. Chronic Hypertension in Pregnancy: New Concepts for Classification and Management. Am J Perinatol. 2019;36(2):161-8.
6. Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH; Vitamins in Pre-eclampsia (VIP) Trial Consortium. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for

- pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2006; 8;367(9517):1145-54.
7. Umesawa M, Kobashi G. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis. *Hypertens Res*. 2017;40(3):213-20.
8. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2003;102(1):181-92.
9. Cruz MO, Gao W, Hibbard JU. Obstetrical and perinatal outcomes among women with gestational hypertension, mild preeclampsia, and mild chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 205(3):260.e1-9.
10. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22(2):143-8.
11. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanch SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(5):275-89.
12. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;19;353:i1753.
13. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(2):460-4.
14. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2005;105(2):402-10.
15. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;17;377(7):613-22.
16. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 2006;8;354(23):2443-51.
17. ElFarra J, Bean C, Martin JN Jr. Management of Hypertensive Crisis for the Obstetrician/Gynecologist. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2016;43(4):623-37.
18. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumachi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). The hypertensive disorders in pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:291-310.
19. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet*. 1982;20;1(8273):647-9.
20. Magee LA; CHIPS Study Group, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, Ross S, et al. Do labetalol and methyldopa have different effects on pregnancy outcome? Analysis of data from the Control of Hypertension In Pregnancy Study (CHIPS) trial. *BJOG*. 2016;123(7):1143-51.
21. Smith P, Anthony J, Johanson R. Nifedipine in pregnancy. *BJOG*. 2000;107(3):299-307.
22. Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;5;290(6461):17-23.
23. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1;10:CD002252.
24. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ*. 2003;25;327(7421):955-60.
25. Sass N, Itamoto CH, Silva MP, Torloni MR, Atallah AN. Does sodium nitroprusside kill babies? A systematic review. *Sao Paulo Med J*. 2007;1;125(2):108-11.
26. Lambert G, Brichant JF, Hartstein G, Bonhomme V, Dewandre PY. Preeclampsia: an update. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2014;65(4):137-49.
27. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, et al. Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;1;359(9321):1877-90.
28. Jeyabalan A, Lain KY. Anatomic and functional changes of the upper urinary tract during pregnancy. *Urol Clin North Am*. 2007;34(1):1-6.
29. MacLean AB. Urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17(4):273-6.
30. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med*. 2002;8;113 Suppl 1A:5S-13S.
31. 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;1;40(5):643-54.
32. Guinto VT, De Guia B, Festin MR, Dowswell T. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;8(9):CD007855.
33. Glaser AP, Schaeffer AJ. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. *Urol Clin North Am*. 2015;42(4):547-60.
34. Harris RE, Gilstrap LC 3rd. Cystitis during pregnancy: a distinct clinical entity. *Obstet Gynecol*. 1981;57(5):578-80.
35. Jolley JA, Wing DA. Pyelonephritis in pregnancy: an update on treatment options for optimal outcomes. *Drugs*. 2010;10;70(13):1643-55.
36. Mazor-Dray E, Levy A, Schlaeffer F, Sheiner E. Maternal urinary tract infection: is it independently associated with adverse pregnancy outcome? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22(2):124-8.
37. Cormier CM, Canzonieri BJ, Lewis DE, Briery C, Knoepp L, Mailhes JB. Urolithiasis in pregnancy: Current diagnosis, treatment, and pregnancy complications. *Obstet Gynecol Surv*. 2006;61(11):733-41.

38. Conti-Ramsden FI, Nathan HL, De Greeff A, Hall DR, Seed PT, Chappell LC, et al. Pregnancy-Related Acute Kidney Injury in Preeclampsia: Risk Factors and Renal Outcomes. *Hypertension*. 2019;74(5):1144-51.
39. Najar MS, Shah AR, Wani IA, Reshi AR, Banday KA, Bhat MA, et al. Pregnancy related acute kidney injury: A single center experience from the Kashmir Valley. *Indian J Nephrol*. 2008;18(4):159-61.
40. Bentata Y, Housni B, Mimouni A, Azzouzi A, Abouqal R. Acute kidney injury related to pregnancy in developing countries: etiology and risk factors in an intensive care unit. *J Nephrol*. 2012;25(5):764-75.
41. Liu Y, Ma X, Zheng J, Liu X, Yan T. Pregnancy outcomes in patients with acute kidney injury during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;18(1):235.
42. Fakhouri F, Deltombe C. Pregnancy-related acute kidney injury in high income countries: still a critical issue. *J Nephrol*. 2017;30(6):767-71.
43. Sabban H, Zakhari A, Patenaude V, Tulandi T, Abenhaim HA. Obstetrical and perinatal morbidity and mortality among in-vitro fertilization pregnancies: a population-based study. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(1):107-13.
44. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Section 2: AKI Definition. *Kidney Int. Suppl*. 2012; (2), 19-36.
45. Jim B, Garovic VD. Acute Kidney Injury in Pregnancy. *Semin Nephrol*. 2017;37(4):378-85.
46. Wiles K, Bramham K, Seed PT, Nelson-Piercy C, Lightstone L, Chappell LC. Serum Creatinine in Pregnancy: A Systematic Review. *Kidney Int Rep*. 2018;29(4):408-19.
47. Piccoli GB, Zakharova E, Attini R, Ibarra Hernandez M, Covella B, Alrukhaimi M, et al. Acute Kidney Injury in Pregnancy: The Need for Higher Awareness. A Pragmatic Review Focused on What Could Be Improved in the Prevention and Care of Pregnancy-Related AKI, in the Year Dedicated to Women and Kidney Diseases. *J ClinMed*. 2018;1(7)(10). pii: E318.
48. Barasch J, Zager R, Bonventre JV. Acute Kidney Injury: A Problem of Definition. *Lancet* 2017;389, 779-81.
49. Acharya, A, Santos J, Linde B, Anis K. Acute kidney injury in pregnancy-current status. *Adv. Chronic Kidney Dis*. 2013;20(3):215-22.
50. Maltepe C, Koren G. The management of nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum--a 2013 update. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2013;20(2):e184-92.
51. Abou Arkoub R, Xiao CW, Claman P, Clark EG. Acute Kidney Injury Due to Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(3), 416-20.
52. Wagenlehner FM, Tandogdu Z, Johansen BTE. An update on classification and management of urosepsis. *Curr Opin Urol*. 2017;27(2):133-7.
53. Beji S, Hajji M, Rais L, Kheder R, Jebali H, Smaoui W, et al. Acute renal cortical necrosis in pregnancy: Clinical course and changing prognosis. *Nephrol Ther*. 2017;13(7): 550-52.
54. Arnold DM, Patriquin CJ, Nazy I. Thrombotic microangiopathies: A general approach to diagnosis and management. *CMAJ* 2017; 189(4): E153-59.
55. Kappler S, Ronan-Bentle S, Graham A. Thrombotic microangiopathies (TTP, HUS, HELLP). *Emerg Med Clin North Am*. 2014;32(3):649-71.
56. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallee M, Caillard S, Couzi L, et al. Pregnancy-Associated Hemolytic Uremic Syndrome Revisited in the Era of Complement Gene Mutations. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21(5); 859-67.
57. Wong EK, Goodship TH, Kavanagh D. Complement therapy in atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Mol Immunol*. 2013; 56(3):199-212.
58. Rahman M, Shad F, Smith MC. Acute kidney injury: A guide to diagnosis and management. *Am FamPhys*. 2012; 86(7); 631-9.
59. Park J, Gage BF, Vijayan A. Use of EPO in critically ill patients with acute renal failure requiring renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(5):791-8.
60. Grams ME, Estrella MM, Coresh J, Brower RG, Liu KD; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(5):966-73.
61. Bagshaw SM, Delaney A, Haase M, Ghali WA, Bello-mo R. Loop diuretics in the management of acute renal failure: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Resusc*. 2007;9(1):60-8.
62. Kovesdy CP. Updates in hyperkalemia: Outcomes and therapeutic strategies. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(1):41-7.
63. Hewitt J, Uniacke M, Hansi NK, Venkat-Raman G, McCarthy K. Sodium bicarbonate supplements for treating acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;13(6):CD009204.
64. Fiaccadori E, Maggiore U, Cabassi A, Morabito S, Castellano G, Regolisti G. Nutritional evaluation and management of AKI patients. *J Ren Nutr*. 2013;23(3):255-8.
65. Hladunewich M, Schatell D. Intensive dialysis and pregnancy. *Hemodial Int*. 2016;20(3):339-48.
66. Horne KL, Packington R, Monaghan J, Reilly T, Selby NM. Three-year outcomes after acute kidney injury: results of a prospective parallel group cohort study. *BMJ Open*. 2017;29(7(3):e015316.
67. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. 2012;81(5):442-8.
68. Tangren JS, Powe CE, Ankers E, Ecker J, Bramham K, Hladunewich MA, et al. Pregnancy Outcomes after Clinical Recovery from AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(5):1566-74.
69. Popkov VA, Andrianova NV, Manskikh VN, Silachev DN, Pevzner IB, Zorova LD, et al. Pregnancy protects the kidney from acute ischemic injury. *Sci Rep*. 2018;28(8(1):14534.

42. BÖLÜM

Böbrek Hastalıklarında Gebelik

Saime PAYDAŞ

Günümüzde ileri evre kronik böbrek hastalığı (KBH) olan kadınlarda başarılı gebelik mümkün olmaktadır. KBH'lı kadınlarda gebelik şansı azalmış ve gebeliklerinde; preeklampsi, şiddetli hipertansiyon, proteinüride artma, böbrek fonksiyon kaybının hızlanması, prematürite, erken doğum, yeni doğan yoğun bakım ünitesinde yatış gerekliliği gibi riskler artmıştır. Gebelik öncesi optimal koşulların sağlanması için gebelik planlı olmalıdır. Gelişmiş ülkelerde gebe kadınların %3'ünde KBH bulunduğu tahmin edilmektedir. KBH prevalansının anne yaşının artması ve obezite nedeniyle gelecekte artacağı öngörülmektedir (1). Gelişmiş ve az gelişmiş ülkelerde çocuk doğurma yaşında olan kadınların sırası ile %6 ve %9'unda KBH olduğu bildirilmiştir. Günümüzdeki tıbbi bakım koşullarının düzelmesi ile gebelik sonlanımının eski verilere göre daha iyi olduğu söylenebilir. KBH'lı kadınlarda anne ve fetüsle ilgili gelişebilecek komplikasyonlar Tablo 1'de özetlenmiştir. KBH da riskler; preeklampsi için 10.4, prematüre doğum için 5.7, gebelik yaşına göre küçük/düşük doğum ağırlığı için 4.9, sezeryan için 2.7, gebelik başarısızlığı için ise 1.8 kat artmıştır (2).

Tablo 1. KBH'lı Kadınlarda Gebeliğin Etkisi

Anneye ait
Böbrek fonksiyonlarının ve/veya proteinürinin kötüleşmesi
Altta yatan hastalığın alevlenme olasılığı
Gebeliğin hipertansif bozuklukları
Gestasyonel hipertansiyon
Preeklampsi
HELLP sendromu
İmmüsupresyonun komplikasyonları
Düşük
Fetüse ait
Erken doğum
Ölü doğum veya neonatal ölüm
Düşük doğum ağırlığı
Fetal büyüme kısıtlılığı
Gebelik yaşına göre küçük bebek

KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ GEBELİKTEKİ ETKİLERİ

Gebe kadında; vasküler, glomerüler, tübüler komponentlerin etkilenmesi ile böbrek fonksiyonu ve fizyolojik proteinüri artar, kan basıncı düşer ve intravasküler volüm artar. Gebelik kaynaklı hipertansiyon ve preeklampsiyi KBH'lı hastalar-daki hipertansiyon veya proteinüriden ayırt et-

rama göre tedavi edilmesi önerilmektedir. Tekrarlayan ataklarda profilaktik antibiyotik önerilebilir.

ÖZET

Çocuk doğurma çağındaki kadınlarda KBH, fertilitenin azalması ve gebelikte preeklampsi, hipertansiyon, böbrek fonksiyon kaybı, erken doğum gibi olumsuz gebelik riskinde artışa neden olmaktadır. Gebelik planlı olmalı ve doğum kontrolü için progesteronlu tablet veya implantlar önerilmelidir. Anemi, vitamin D eksikliği ve hipertansiyon KBH'nın sonucu olarak gelişebilir. Böbrek fonksiyon kaybı yanı sıra, hipertansiyon ve proteinüri gebelik seyrini komplike hale getirebilir. KBH'da kullanılan; ACEİ/ARB, MMF, metotreksat, mTOR inhibitörleri, siklofosfamid gibi ilaçlar teratojen veya fetotoksiktir ve gebelikten önce kesilmelidir. Alfametil dopa, labetalol, nifedipin, siklosporin, takrolimus, azatioprin, hidroklorokin, intravenöz demir (ilk 3 ay dışında), eritropoetin, vitamin D gebelik sırasında güvenle kullanılacak ilaçlardır. Proteinüri<500mg/gün ve iyi kan basıncı 140-110/85-70 mmHg kontrolü yanı sıra eşlik eden hastalıklar inaktif ve stabil olduğunda gebeliğe izin verilebilir. Gebelik öncesi; diyabetik nefropati kadınlarda kan şekerlerinin çok iyi kontrol edilmiş olması, lupuslu hastalarda gebelikte kullanılabilecek en düşük doz immünsupresif ile takip edilirken hastalık aktivitesinin olmaması gerekir. Optimal koşullar sağlanmış ise renal transplant alıcılarının 1. yıldan tercihen 2. yıldan sonra stabil durumda iken, rejeksiyon veya CMV tedavisi almış ise tedaviden 6-12 ay beklendikten sonra gebelik kararı alınabilir. Gebelik öncesi hipertansiyon, proteinürisi olan KBH'lı gebelerde proteinüri ve/veya hipertansiyon şiddetlendiğinde bu tabloyu preeklampside ayırmak güç olabilir. Preeklampsi bulgular doğum sonrası düzelecektir. Preeklampsi geliştiğinde yakın takip gerekir ve erken doğum gerekebilir. KBH'lı hastalara preeklampsi için aspirin 75-150 mg/gün ile profilaksi önerilmektedir. KBH'lı gebelerde kadınlarda eklenen preeklampsinin ön tanısı için vazoaktif belirteçlerin geçerliliği henüz araştırma

aşamasındadır. Venöz tromboz profilaksisinde düşük molekül ağırlıklı heparin güvenlidir. Diyaliz hastalarında haftalık diyaliz süresi ≥ 20 saat artırılması gebelik başarısını artırmaktadır. Vajinal doğum KBH'lı kadınlarda mümkündür. Sezaryen endikasyonu diğer KBH'sı olmayan gebelerdeki gibidir.

KAYNAKLAR

1. Wiles K, Chappell L, Clark K, Elman L, Hall M, Lightstone L, et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):401.
2. Zhang JJ, Ma XX, Hao L, Liu LJ, Lv JC, Zhang H. A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes of Pregnancy in CKD and CKD Outcomes in Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 6;10(11):1964-78.
3. Hladunewich MA. Chronic Kidney Disease and Pregnancy. *Semin Nephrol.* 2017;37(4):337-346.
4. Garg AX, Nevis IF, McArthur E, Sontrop JM, Koval JJ, Lam NN, et al. DONOR Network. Gestational hypertension and preeclampsia in living kidney donors. *N Engl J Med.* 2015;372(2):124-33.
5. Hladunewich MA, Kim SJ. Kidney Donation: What Might It Mean for Women Wishing to Become Pregnant. *Am J Kidney Dis.* 2015; 66(3):386-8
6. Ibrahim HN, Akkina SK, Leister E, Gillingham K, Cordner G, Guo H, et al. Pregnancy outcomes after kidney donation. *Am J Transplant.* 2009;9(4):825-34.
7. Reisaeter AV, Roislien J, Henriksen T, Irgens LM, Hartmann A. Pregnancy and birth after kidney donation: the Norwegian experience. *Am J Transplant.* 2009;9(4):820-4.
8. Piccoli GB, Zakhara E, Attini R, Ibarra Hernandez M, Orozco Guillien A, Alrukhaimi M, et al. Pregnancy in Chronic Kidney Disease: Need for Higher Awareness. A Pragmatic Review Focused on What Could Be Improved in the Different CKD Stages and Phases. *J Clin Med.* 2018 5;7(11). pii: E415.
9. Zhang JJ, Ma XX, Hao L, Liu LJ, Lv JC, Zhang H. A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes of Pregnancy in CKD and CKD Outcomes in Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 6;10(11):1964-78.
10. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN, Maxia S, Lepori N, et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015 ;26(8):2011-22.
11. Su X, Lv J, Liu Y, Wang J, Ma X, Shi S, Liu L, Zhang H. Pregnancy and Kidney Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2017;70(2):262-269.
12. Limardo M, Imbasciati E, Ravani P, Surian M, Torres D, Gregorini G, et al. Rene e Gravidanza Collaborative Group of the Italian Society of Nephrology. Pregnancy

- and progression of IgA nephropathy: results of an Italian multicenter study. *Am J Kidney Dis.* 2010 ;56(3):506-12.
13. Young EC, Pires ML, Marques LP, de Oliveira JE, Zajdenverg L. Effects of pregnancy on the onset and progression of diabetic nephropathy and of diabetic nephropathy on pregnancy outcomes. *Diabetes Metab Syndr.* 2011;5(3):137-42.
 14. Jones DC, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Engl J Med.* 1996 ;335(4):226-32. Erratum in: *N Engl J Med* 1997 Mar 6;336(10):739.
 15. Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, Gammara L, Ambroso G, Del Giudice A, Ravani P. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(6):753-62.
 16. Jungers P, Houillier P, Forget D, Henry-Amar M. Specific controversies concerning the natural history of renal disease in pregnancy. *Am J Kidney Dis.* 1991;17(2):116-22.
 17. Hou S. Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33(2):235-52. Review.
 18. Hayslett JP. Interaction of renal disease and pregnancy. *Kidney Int.* 1984 Mar;25(3):579-87. Review.
 19. Surian M, Imbasciati E, Cosci P, Banfi G, Barbiano di Belgiojoso G, Brancaccio D, et al. Glomerular disease and pregnancy. A study of 123 pregnancies in patients with primary and secondary glomerular diseases. *Nephron.* 1984;36(2):101-5.
 20. Jungers P, Houillier P, Forget D, Labrunie M, Skhiri H, Giatras I, et al. Influence of pregnancy on the course of primary chronic glomerulonephritis. *Lancet.* 1995;346(8983):1122-4.
 21. Bar J, Ben-Rafael Z, Padoa A, Orvieto R, Boner G, Hod M. Prediction of pregnancy outcome in subgroups of women with renal disease. *Clin Nephrol.* 2000;53(6):437-44.
 22. Rouse DJ, MacPherson C, Landon M, Varner MW, Leveno KJ, Moawad AH, et al. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Blood transfusion and cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2006; 108(4):891-7. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2006; 108(6):1556.
 23. Wiles KS, Nelson-Piercy C, Bramham K. Reproductive health and pregnancy in women with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018 ;14(3):165-184.
 24. Hod M, van Dijk DJ, Karp M, Weintraub N, Rabinerson D, Bar J, et al. Diabetic nephropathy and pregnancy: the effect of ACE inhibitors prior to pregnancy on fetomaterial outcome. *Nephrol Dial Transplant.* ;10(12):2328-33.
 25. Smith MC, Moran P, Ward MK, Davison JM. Assessment of glomerular filtration rate during pregnancy using the MDRD formula. *BJOG.* 2008;115(1):109-12.
 26. Alper AB, Yi Y, Rahman M, Webber LS, Magee L, von Dadelszen P, et al. Performance of estimated glomerular filtration rate prediction equations in preeclamptic patients. *Am J Perinatol.* 2011; 28(6):425-30.
 27. Kristensen K, Lindström V, Schmidt C, Blirup-Jensen S, Grubb A, Wide-Svensson D, et al. Temporal changes of the plasma levels of cystatin C, beta-trace protein, beta2-microglobulin, urate and creatinine during pregnancy indicate continuous alterations in the renal filtration process. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007;67(6):612-8.
 28. Higby K, Suiter CR, Phelps JY, Siler-Khodr T, Langer O. Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(4):984-9.
 29. Piccoli GB, Daidola G, Attini R, Parisi S, Fassio F, Naretto C, et al. Kidney biopsy in pregnancy: evidence for counselling? A systematic narrative review. *BJOG.* 2013;120(4):412-27.
 30. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Oct 1;10:CD002252.
 31. Agrawal S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Meta-Analysis and Systematic Review to Assess the Role of Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 and Placenta Growth Factor Ratio in rediction of Preeclampsia: The SaPPPhirE Study. *Hypertension.* 2018 ;71(2):306-316.
 32. Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, Mackillop L, et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation.* 2013 5;128(19):2121-31.
 33. Kim MY, Buyon JP, Guerra MM, Rana S, Zhang D, Laskin CA, et al. Angiogenic factor imbalance early in pregnancy predicts adverse outcomes in patients with lupus and antiphospholipid antibodies: results of the PROMISSE study. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(1):108.e1-108.e14.
 34. Steer P, Alam MA, Wadsworth J, Welch A. Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. *BMJ.* 1995; 310(6978):489-91.
 35. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jan 14;(1):CD008873.
 36. Palacios C, De-Regil LM, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation during pregnancy: Updated meta-analysis on maternal outcomes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;164:148-155.
 37. Kate Bramham, Mark A. Brown Pregnancy With Preexisting Kidney Disease. In Tonelli M, Jonhson RJ, Feehally J, Floege J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology.* Elsevier Saunders, 2019: 522-531
 38. Piccoli GB, Minelli F, Versino E, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN, et al. Pregnancy in dialysis patients

- in the new millennium: a systematic review and meta-regression analysis correlating dialysis schedules and pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(11):1915-1934.
39. Sachdeva M, Barta V, Thakkar J, Sakhiya V, Miller I. Pregnancy outcomes in women on hemodialysis: a national survey. *Clin Kidney J*. 2017;10(2):276-281.
 40. Normand G, Xu X, Panaye M, Jolivot A, Lemoine S, Guebre-Egziabher F, et al. Pregnancy Outcomes in French Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol*. 2018;47(4):219-227.
 41. Hladunewich MA, Hou S, Odutayo A, Cornelis T, Pieratos A, Goldstein M, et al. Intensive hemodialysis associates with improved pregnancy outcomes: a Canadian and United States cohort comparison. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(5):1103-9.
 42. Gill JS, Zalunardo N, Rose C, Tonelli M. The pregnancy rate and live birth rate in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(7):1541-9.
 43. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, Boyarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Montgomery RA, et al. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2011;11(11):2388-404.
 44. Bramham K, Nelson-Piercy C, Gao H, Pierce M, Bush N, Spark P, et al. Pregnancy in renal transplant recipients: a UK national cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(2):290-8.
 45. Sibanda N, Briggs JD, Davison JM, Johnson RJ, Rudge CJ. Pregnancy after organ transplantation: a report from the UK Transplant pregnancy registry. *Transplantation*. 2007 ;83(10):1301-7.
 46. Levidiotis V, Chang S, McDonald S. Pregnancy and maternal outcomes among kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(11):2433-40.
 47. Rebecca Rojas, Biff F Palmer. Kidney transplantation in adults: Sexual and reproductive health after kidney transplantation. This topic last updated: Nov 11, 2019.
 48. Blom K, Odutayo A, Bramham K, Hladunewich MA. Pregnancy and Glomerular Disease: A Systematic Review of the Literature with Management Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 ;12(11):1862-1872.
 49. Bansal S, Okoye O, Rajora N. Pregnancy and lupus nephritis in developing countries: A systematic review. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2020;31(1):10-20.
 50. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, Khamashta MA, Kim MY, Saxena A, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation*. 2012;126(1):76-82.
 51. Klemetti MM, Laivuori H, Tikkanen M, Nuutila M, Hiilesmaa V, Teramo K. Obstetric and perinatal outcome in type 1 diabetes patients with diabetic nephropathy during 1988-2011. *Diabetologia*. 2015; 58(4):678-86.
 52. Piccoli GB, Clari R, Ghiotto S, Castelluccia N, Colombi N, Mauro G, et al. Type 1 diabetes, diabetic nephropathy, and pregnancy: a systematic review and meta-study. *Rev Diabet Stud*. 2013 Spring;10(1):6-26.
 53. Bell R, Glinianaia SV, Tennant PW, Bilous RW, Rankin J. Peri-conception hyperglycaemia and nephropathy are associated with risk of congenital anomaly in women with pre-existing diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2012 Feb 8.
 54. Vèrier-Mine O, Chaturvedi N, Webb D, Fuller JH. Is pregnancy a risk factor for microvascular complications? The EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabet Med*. 2005 Nov;22(11):1503-9.

43. BÖLÜM

Üriner Sistem Enfeksiyonlarına Yaklaşım

Faruk Hilmi TURGUT

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE), idrar yollarının bakteri kolonizasyonu sonucu bir veya birden fazla bileşenin enfeksiyonudur. Üriner sistem enfeksiyonları, erişkinlerde en sık görülen enfeksiyonlardan biridir. Sağlık sistemi üzerine ciddi bir yük getirmenin yanında hem yaşam kalitesi hem de morbidite ve mortalite üzerine de olumsuz etkileri çok fazladır. Üriner sistem enfeksiyonlarında tanı ve tedavi yaklaşımları, hastaya ait faktörlere, enfeksiyonun olduğu anatomik bölgeye ve üropatojenlere göre değişmektedir. Son yıllarda antibiyotik direnci çok hızlı artmakta olup yaygın bir sorun haline gelmiştir. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, hastanede yatan hastalarda 2000 yılından 2009 yılına kadar 'Extended-spectrum beta-lactamase' (ESBL) üreten enterobakter sıklığının 3 kat arttığı gösterilmiştir (1). Dolayısı ile klinisyenlerin hastalarına en etkin ve en uygun tedaviyi vermeleri için sürekli bilgilerini güncellemeleri ve tedavi yaklaşımlarını değiştirmeleri gerekmektedir.

Üriner sistem enfeksiyonu etkilenen anatomik bölgeye göre alt üriner sistem (sistit, üretrit) ve üst üriner sistem (piyelonefrit), şiddetine göre komplike ve komplike olmayan ve kliniğine göre asemptomatik ve semptomatik üriner sistem enfeksiyonları olarak sınıflandırılmaktadır. Yapısal

ve fonksiyonel olarak normal idrar yoluna sahip olan sağlıklı bireylerdeki enfeksiyon, komplike olmayan ÜSE; genel durumu bozuk ve/veya idrar yolunda enfeksiyonu kolaylaştırıcı etmenlere sahip, tedavinin etkinliğini azaltan yapısal ya da fonksiyonel bozukluk olan bireylerdeki enfeksiyon ise, komplike ÜSE olarak tanımlanır. Hem sistit hem de piyelonefrit komplike veya komplike olmayan ÜSE şeklinde görülebilir. Aslında bu sınıflandırmalar, hangi hastanın daha ileri tanı tetkikleri, geniş spektrumlu antibiyotik ve/veya daha uzun süre tedavi gerektirdiği noktasında yardımcı olmayı amaçlamaktadır.

EPİDEMİYOLOJİ

Üriner sistem enfeksiyonları, kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. ÜSE insidansı 20-40 yaş arası cinsel aktif kadınlarda en yüksektir. Yirmi dört yaşına kadar kadınların 3'te 1'i, hayatları boyunca da yarısından fazlası en az bir kez tedavi gerektiren ÜSE geçirmektedir (2). ÜSE geçiren tüm hastalar hastaneye başvurmduğundan ve doğru tanı için idrar kültürü gerektiğinden, ÜSE insidansını doğru bir şekilde değerlendirmek oldukça güçtür. Genel popülasyonda asemptomatik bakteriüri prevalansının %3.5 civarında olduğu ve yaş ile birlikte prevalansının

baktam 4.5 gr altı saatte bir, meropenem 1 gr sekiz saatte bir veya vankomisin 15 mg/kg 12 saatte bir ve sefepim 1 gr sekiz saatte bir verilebilir. Optimal tedavi süresi net olmamakla birlikte 14-21 gün antibiyotik tedavisi verilmelidir. Genel durumu düzelen, oral alabilen hastalara uygun oral antibiyotik tedavisine geçilebilir. Bu hastalarda tüm antibiyotik dozları böbrek fonksiyon düzeyine göre ayarlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Zilberberg MD, Shorr AF. Secular trends in gram-negative resistance among urinary tract infection hospitalizations in the United States, 2000-2009. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34(9):940-6.
2. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002;113 Suppl 1A:5S-13S.
3. Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 2007;45(3):273-80.
4. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;37(11):1288-301.
5. Alvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, León C, Palomar M, Jordá R, Carrasco N, et al. Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. *Intensive Care Med* 2003;29(7):1069-76.
6. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2019;68(10):1611-5.
7. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: a clinical review. *JAMA* 2014;311(8):844-54.
8. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA* 2002;287(20):2701-10.
9. Johnson JR, Russo TA. Acute Pyelonephritis in Adults. *N Engl J Med* 2018;378(12):1162.
10. Hooton TM, Gupta K. Acute complicated urinary tract infection (including pyelonephritis) in adults. Uptodate 2020 Nisan.
11. Hooton TM, Gupta K. Acute simple cystitis in women. Uptodate 2020 Nisan.
12. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52(5):e103-20.
13. Seroy JT, Grim SA, Reid GE, Wellington T, Clark NM. Treatment of MDR urinary tract infections with oral fosfomycin: a retrospective analysis. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(9):2563-8.
14. Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ* 2015;351:h6544.
15. Kronenberg A, Bütikofer L, Odutayo A, Mühlemann K, da Costa BR, Battaglia M, et al. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. *BMJ* 2017;359:j4784.
16. Cox GM, Kauffman CA. Candida infections of the bladder and kidneys. Uptodate 2020 Nisan.
17. Hooton TM, Gupta K. Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Uptodate 2020 Nisan.
18. Wing DA, Fassett MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210(3):219.e1-6.
19. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(2):CD000490.
20. Dashe JS, Gilstrap LC. Antibiotic use in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24(3):617-29.
21. Lee JR, Bang H, Dadhania D, Hartono C, Aull MJ, Satlin M, et al. Independent risk factors for urinary tract infection and for subsequent bacteremia or acute cellular rejection: a single-center report of 1166 kidney allograft recipients. *Transplantation* 2013;96(8):732-8.
22. Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, Kremers WK, Cosio FG, Razonable RR. Urinary tract infections in kidney transplant recipients: role of gender, urologic abnormalities, and antimicrobial prophylaxis. *Ann Transplant* 2013;18:195-204.
23. Carlos, AQ Santos DCB. Kidney transplantation in adults: Urinary tract infection in kidney transplant recipients. Uptodate 2020 Nisan.
24. Britt NS, Hagopian JC, Brennan DC, Pottebaum AA, Santos CAQ, Gharabagi A, et al. Effects of recurrent urinary tract infections on graft and patient outcomes after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(10):1758-66.

44. BÖLÜM

Kan Basıncı Kontrolü ve Hipertansiyon Fizyopatolojisi

Ercan TÜRKMEN
Nurol ARIK

Kan, dokulara oksijen ve besin taşınmasını sağlayan temel araçtır ve kan basıncının kontrolü bu nedenle kritik bir öneme sahiptir. Kan basıncının kontrolü oldukça karmaşık mekanizmaların etkisi altında yürütülür. Bu mekanizmalar vücudu hem düşük hem de yüksek kan basıncının olumsuz etkilerinden korumak için, kan basıncını belirli bir aralıkta tutmaya çalışır. Bu bölümde öncelikle kan basıncının kontrolünde etkili mekanizmalar ve mekanizmaların parçaları sonrasında da kan basıncının sürekli yüksek seyretmesine (hipertansiyon) neden olan patofizyolojik mekanizmalar anlatılmaya çalışılacaktır.

KAN BASINCININ DÜZENLENMESİ

Kalp debisi ve toplam periferik direnç arteriyel kan basıncının iki temel belirleyicisidir. Kalp debisini, kalp hızı ile atım hacminin çarpımından elde edilir. Kalp hızı sempatik ve parasempatik sinir sistemi ile kontrol edilmekte olup hızın artış ya da azalması sağlanır. Kalbin (ventriküllerin) kasılma gücü ve diyastol esnasındaki dolum hacmi ise atım hacmini belirler. Toplam periferik direnç ise aortun başlangıcından sağ atriuma kadar bölgedeki toplam vasküler direnci ifade eder. Toplam periferik direnç hem lokal hem de sistemik çoklu vazoaktif belirleyiciler ile artırılır ya da azaltılır.

Kalp debisi ve toplam periferik direnci etkileyen faktörlerin tümü bu parametrelerdeki ciddi ya da önemli değişikliklere rağmen kan basıncını normal aralıkta tutmaya çalışan hızlı, orta hızlı ve yavaş etkili (geç ya da uzun dönem etkili) mekanizmaların kontrolünde yönetilmektedir (1-3).

Kan basıncındaki akut gelişen değişiklikleri saniyeler içinde gerçekleşen refleks mekanizmalar kontrol altına alıp düzeltir. Arkus aorta ve karotis sinüste yer alan özelleşmiş sinir uçları olan yüksek basınç reseptörleri, onların santral sinir sistemine taşınmasını sağlayan afferent sinirleri, medulla oblongatada yer alan vazomotor (kardiyovasküler) merkez ile refleks yanıtın kalp ve damarlara ulaşan sempatik ve parasempatik fibriller refleks yanıt sisteminin parçalarını oluşturur (4). Baroreseptör özelleşmiş sinir uçlarının kan basıncındaki değişiklikleri doğrudan algıladıkları bunun yerine damar duvarındaki gerilim durumunu algılayarak merkezi sinir sistemine uyarı göndererek bu refleks mekanizma içinde yer aldıkları bilinmektedir. Kan basıncındaki artış damar duvarlarında gerilmeye neden olur. Bu gerilme vazomotor merkezlere ulaştırılarak arteriol ve venlere giden sempatik aktiviteyi refleks olarak azaltır ve periferik direnç ile kalbin dolum basıncını azaltır. Eş zamanlı olarak parasempatik

erken dönemde (2. gün) kan basıncının yükselmesine neden olmuştur. Ancak genetik delesyon yapılmış grupta Ang-2 infüzyonuna rağmen kan basıncı 2. günden sonra stabil kalırken, normal farelerde kan basıncında artış devam etmiş ve diğer grup ile ortalama kan basıncında yaklaşık 30 mm Hg'lık fark oluşmuştur. Bu bulgular IL-6'nın farelerde Ang-2'ye kronik hipertansif yanıtın oluşumunda önemli bir aracılık ettiğini göstermesi açısından önemlidir (48).

Çeşitli çalışmalarda elde edilen sonuçlar, T hücrelerin hipertansiyon progresyonunda rol aldığını göstermektedir. Harrison ve arkadaşları, hipertansiyonun erken evrelerinde renal ve vasküler hasara neden olduğu ve bu hasar sonrası gelişen antijenlerin dendritik hücreler tarafından sunulmasıyla böbreklerde T hücre aktivasyonu geliştiği bunun ise aşikâr hipertansiyon gelişimine aracılık ettiğini ileri sürmüşlerdir (49). T hücre kaynaklı sinyaller makrofajlar gibi diğer inflamatuvar hücrelerin girişine neden olur ki bu durum renal vazokonstriksiyon ve artmış sodyum geri emilimi dolayısıyla da kan basıncında artışla sonuçlanır. Bu görüşü destekleyen bulgular T ve B hücrelerine sahip olmayan RAG1-/- fare çalışmalarından elde edilmiştir. Bu farelerde Ang-2 infüzyonuna hipertansif yanıtın yeterli olmadığı ve vasküler fonksiyonlarda değişikliklerin gelişmediği görülmüştür. Daha da ilginç olarak T hücre transferi ile bu etkilerin geriye döndürüldüğü saptanmıştır (50). Crowley ve arkadaşları da T lenfosit hücreleri olmayan SCID farelerinde Ang-2 infüzyonuna kan basıncı yanıtı ile renal hasar, sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyak fibrozis gibi hasar bulgularının kontrol grubuna göre oldukça az olduğu görülmüştür (51).

İmmün sistemin hipertansiyonun progresyonunda rol aldığına dair kanıtlar giderek artmakla birlikte hipertansiyonun hangi mekanizmalar ile immün cevabı stimüle ettiği hala bilinmemektedir. Ancak yeni antijen oluşumunun adaptif immüniteyi aktive ediyor olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca deneysel çalışmalardan elde edilen sonuçlar ilgi çekici olsa da insan çalışmaları ile desteklenmeye ihtiyaçları vardır. İnsan T hücrelerinin

hipertansiyonda aktif olup olmadıklarını göstermek için Itani ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada oldukça ilginç sonuçlar rapor edilmiştir. Fare immün-sistemi, insan immün-sistemi yer değiştirilerek 'hümanize fare modeli' oluşturulmuştur. Çalışmada Ang-2 infüzyonu verilen hümanize farelerde hipertansif uyarının sonucu olarak böbrekler, aorta ve lenf nodlarında T hücre birikiminin olduğu görülmüştür. Enteresan olarak aorta ve lenf nodlarında memory T (CD3+/CD45RO+) hücrelerinde bir artış gözlenmiştir. Daha sı hidralazin ve hidroklorotiazid kullanılarak kan basıncındaki yükselme engellendiğinde bu dokulardaki birikimin de engellendiği rapor edilmiştir. Ayrıca hipertansiyonlu insan T hücrelerinde aktivasyona işaret eden IL-17A ve IFN- γ üretiminde de artışlar olduğunu gösterilmiştir. Sonuç olarak hümanize fare modelinde hipertansiyona yanıt olarak insan T hücrelerinin aktive olduğu ve hedef dokulara invaze oldukları ayrıca bu etkinin Ang-2'den değil de hipertansif durumun kendisinden kaynaklandığı ifade edilmiştir (52).

Özet olarak, kan basıncı kontrolü oldukça karmaşık bir yapıya sahiptir. Özellikle uzun dönem kan basıncı kontrolünde böbrekler ve basınç natriürez mekanizması önemli bir rol oynar. Basınç natriürez üzerinde etkili olan çeşitli bozukluklar kan basıncının yüksek düzeyde kalmasına ve hipertansiyona yol açar.

KAYNAKLAR

1. Guyton AC. Abnormal renal function and autoregulation in essential hypertension. *Hypertension* 1991;18(5 Suppl):III49-53.
2. Izzo JL Jr, Taylor AA. The sympathetic nervous system and baroreflexes in hypertension and hypotension. *Curr Hypertens Rep* 1999;1(3):254-63.
3. Sobel BJ, Bakris GL. Hypertension: a clinician's guide to diagnosis and treatment. Philadelphia Hanley & Belfus; 1999.
4. Mohrman DE, Heller LJ. Regulation of arterial pressure. In: Mohrman DE, Heller LJ, editors. *Cardiovascular physiology*. 6th edition. New York: McGraw Hill 2006;9:161e83.
5. Lorenz JN, Weihprecht H, Schnermann J, Skøtt O, Briggs JP. Renin release from isolated juxtaglomerular apparatus depends on macula densa chloride transport. *Am J Physiol* 1999;260(4 Pt 2):F486-93.
6. Itoh S, Carretero OA. Role of the macula densa in renin release. *Hypertension* 1985;7:149-54.

7. Kopp UC, Dibona GF. Neural regulation of renin secretion. *Semin Nephrol* 1993Nov;13(6):543-51.
8. Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, Premen AJ. Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone "escape". *Hypertension* 1984;6:1183-92.
9. Hall JE, Guyton AC, Smith MJ Jr, Coleman TG. Blood pressure and renal function during chronic changes in sodium intake: role of angiotensin. *Am J Physiol* 1980;239(3):F271-80.
10. Hall JE, Mizelle HL, Hildebrandt DA, Brands MW. Abnormal pressure natriuresis. A cause or a consequence of hypertension? *Hypertension* 1990;15:547-59.
11. Hall JE. Renal dysfunction, rather than nonrenal vascular dysfunction, mediates salt-induced hypertension. *Circulation* 2016;133(9):894-906.
12. Hall JE, Granger JP, Do Carmo JM, da Silva AA, Dubin J, George E et al. Hypertension: physiology and pathophysiology. *Compr Physiol* 2012;2(4):2393-442.
13. Disorders of Blood Pressure Regulation, Updates in Hypertension and Cardiovascular Protection. Springer International Publishing AG, A.E. Berbari and Mancia (eds.). Granger JP, Spradley FT. The Kidneys, Volume and Blood Pressure Regulation, and Hypertension. Chapter 2018;5:47-66.
14. Crowley SD, Zhang J, Herrera M, Griffiths R, Ruiz P, Coffman TM. Role of α_1 receptor-mediated salt retention in angiotensin II-dependent hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;301(5):F1124-130.
15. Gurley SB, Riquier Brison ADM, Schnermann J, Sparks MA, Allen AM, Haase VH, et al. $\text{AT}_{1\text{a}}$ angiotensin receptors in the renal proximal tubule regulate blood pressure. *Cell Metab* 2011;13(4):469-475.
16. Yamazaki O, Ishizawa K, Hirohama D, Fujita T, Shibata S. Electrolyte transport in the renal collecting duct and its regulation by the renin-angiotensin-aldosterone system. *Clin Sci (Lond)* 2019;133(1):75-82.
17. Shibata S, Fujita T. The kidneys and aldosterone/mineralocorticoid receptor system in salt-sensitive hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2011;13(2):109-15.
18. Dibona GF. Role of the renal nerves in renal sodium retention and edema formation. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1990;101:38-45.
19. Sherry R, Winternitz, Richard EK, Suzanne O. Role of the renal sympathetic nerves in the development and maintenance of hypertension in the spontaneously hypertensive rat. *J Clin Invest* 1980;66(5):971-978.
20. Daniela G, Monica N, Giorgio I, Stefano T, Rosa MB. The role of the autonomic nervous system in the pathophysiology of obesity. *Front Physiol* 2017;8:665.
21. Kassab S, Kato T, Wilkins FC, Chen R, Hall JE, Granger JP. Renal denervation attenuates the sodium retention and hypertension associated with obesity. *Hypertension* 1995;25(4Pt2):893-7.
22. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009Apr11;373(9671):1275-81.
23. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Symplicity htn-2 investigators. renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the symplicity htn-2 trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010Dec4;376(9756):1903-9.
24. Bakris GL, Townsend RR, Liu M, Cohen SA, D'Agostino R, Flack JM, et al; Symplicity htn-3 investigators. impact of renal denervation on 24-hour ambulatory blood pressure: results from symplicity htn-3. *J Am Coll Cardiol* 2014Sep16;64(11):1071-8.
25. De Miguel C, Speed JS, Kasztan M, Gohar EY, Pollock DM. Endothelin-1 and the kidney: new perspectives and recent findings. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016Jan;25(1): 35-41.
26. Kohan DE, Rossi NF, Inscho EW, Pollock DM. Regulation of blood pressure and salt homeostasis by endothelin. *Physiol Rev* 2011;91(1):1-77.
27. Schneider MP, Boesen EI, Pollock DM. Contrasting actions of endothelin ET_A and ET_B receptors in cardiovascular disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007;47: 731-759.
28. Gariepy CE, Ohuchi T, Williams SC, Richardson JA, Yanagisawa M. Salt-sensitive hypertension in endothelin-b receptor-deficient rats. *J Clin Invest* 2000;105(7):925-933.
29. Ge Y, Bagnall A, Stricklett PK, Webb D, Kotelevtsev Y, Kohan DE. Combined knockout of collecting duct endothelin A and B receptors causes hypertension and sodium retention. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295(6):F1635-F1640.
30. Ge Y, Bagnall A, Stricklett PK, Strait K, Webb DJ, Kotelevtsev Y, et al. Collecting duct-specific knockout of the endothelin B receptor causes hypertension and sodium retention. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;291(6):F1274-80.
31. Granger JP, Alexander BT. Abnormal pressure-natriuresis in hypertension: role of nitric oxide. *Acta Physiol Scand* 2000Jan;168(1):161-8.
32. Granger JP, Alberola AM, Salazar FJ, Nakamura T. Control of renal hemodynamics during intrarenal and systemic blockade of nitric oxide synthesis in conscious dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20Suppl12:S160-2.
33. Shultz PJ, Tolins JP. Adaptation to increased dietary salt intake in the rat. role of endogenous nitric oxide. *J Clin Invest* 1993Feb;91(2):642-50.
34. Cowley AWJ, Mori T, Mattson D, Zou AP. Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284(6):1355-69.
35. Mattson DL, Lu S, Nakanishi K, Papanek PE, Cowley AW Jr. Effect of chronic renal medullary nitric oxide inhibition on blood pressure. *Am J Physiol* 1994;266(5Pt2):1918-26.
36. Granger JP, Opgenorth TJ, Salazar J, Romero JC, Burnett JC Jr. Long-term hypotensive and renal effects of atrial natriuretic peptide. *Hypertension* 1986;8(6Pt2):III112-6.
37. Melo LG, Veress AT, Chong CK, Pang SC, Flynn TG, Sonnenberg H. Salt-sensitive hypertension in anp knockout mice: potential role of abnormal plasma renin activity. *Am J Physiol* 1998;274(1):R255-61.
38. Melo LG, Veress AT, Ackermann U, Sonnenberg H. Chronic regulation of arterial blood pressure by anp :

- role of endogenous vasoactive endothelial factors. *Am J Physiol* 1998;275(5):H1826-33.
39. Cheng HF, Harris RC. Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension. *Hypertension* 2004;43(3):525-30.
40. Zhang MZ, Yao B, Wang Y, Yang S, Wang S, Fan X, Harris RC. Inhibition of cyclooxygenase-2 in hematopoietic cells results in salt-sensitive hypertension. *J Clin Invest* 2015;125(11):4281-94.
41. Fan F, Roman RJ. Effect of cytochrome p450 metabolites of arachidonic acid in nephrology. *J Am Soc Nephrol* 2017Oct;28(10):2845-2855.
42. Taniyama Y, Griendling KK. Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms. *Hypertension* 2003Dec;42(6):1075-81.
43. Cowley AWJ, Abe M, Mori T, O'Connor PM, Ohsaki Y, Zheleznova NN. Reactive oxygen species as important determinants of medullary flow, sodium excretion, and hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015;308(3):F179-97.
44. Wilcox CS. Reactive oxygen species: roles in blood pressure and kidney function. *Curr Hypertens Rep* 2002;4(2):160-6.
45. Manning RD Jr, Meng S, Tian N. Renal and vascular oxidative stress and salt-sensitivity of arterial pressure. *Acta Physiol Scand* 2003;179(3):243-50.
46. De Miguel C, Guo C, Lund H, Feng D, Mattson DL. Infiltrating t lymphocytes in the kidney increase oxidative stress and participate in the development of hypertension and renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;300(3):734-42.
47. De Miguel C, Das S, Lund H, Mattson DL. T lymphocytes mediate hypertension and kidney damage in dahl salt-sensitive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010Apr;298(4):R1136-42.
48. Lee DL, Sturgis LC, Labazi H, Osborne JB Jr, Fleming C, Pollock JS et al. Angiotensin II hypertension is attenuated in interleukin-6 knockout mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290(3):935-40.
49. Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, Madhur MS, Marvar PJ, Thabet SR et al. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension* 2011;57(2):132-40.
50. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, McCann LA, Rahman A, Dikalov S et al. Role of the t cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med* 2007;204(10):2449-60.
51. Crowley SD, Song YS, Lin EE, Griffiths R, Kim HS, Ruiz P. Lymphocyte responses exacerbate angiotensin II-dependent hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;298(4):1089-97.
52. Itani HA, McMaster WG Jr, Saleh MA, Nazarewicz RR, Mikolajczyk TP, Kaszuba A et al. Activation of human t cells in hypertension: studies of humanized mice and hypertensive humans. *Hypertension* 2016;68(1):123-132.

45. BÖLÜM

Primer Hipertansiyon ve Tedavisi

Şükrü ULUSOY
Gülsüm ÖZKAN

GİRİŞ

Hipertansiyon (HT) ile ilgili epidemiyoloji ve fizyopatoloji'nin yıllar içerisinde daha iyi anlaşılması, HT ile kardiyovasküler risk (KVR) ilişkisinin çözülmesi ve antihipertansif ilaçlardaki gelişmelere rağmen kan basıncı (KB) kontrol oranları tüm dünyada istenilen seviyelerde değildir (1,2). Dolayısıyla HT halen dünyada önlenabilir kardiyovasküler hastalıkların (KVH) ve tüm nedenlere bağlı ölümlerin en belirgin nedeni olmaya devam etmektedir (3,4).

HT'nin tüm hastalıklar arasında gerek hekimler, gerekse de hastalar ve toplumlar için bu derece önemli olmasının bazı sebepleri vardır. Bunların en önemlisi;

a) Görülme sıklığının yüksek olmasıdır. 55 yaşında normotansif olan bir insanın yaşamı süresince HT gelişme ihtimali % 90'dır (5). Ülkemiz için 18 yaş üstü erişkinde HT prevalansı % 30.8'dir (6).

b) İkinci önemli husus ise HT semptomlarının silik olması yada hiç hissedilmemesidir. Bu nedenle farkındalık oranları oldukça düşüktür. Amerika Birleşik devletlerinde (ABD) 2012 yılında National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) verilerine göre farkındalık,

erkeklerde % 80.2, kadınlarda % 85.4 iken (7) ülkemizde 2012'de erkeklerde % 40.6, kadınlarda % 66.9 oranındadır (6).

c) Önemli olan 3. husus ise tedavi olanlarda kontrol oranlarının tahmin edilen düzeyde olmasıdır. Yine ABD'de tedavi ile kontrol oranları erkeklerde % 49.3, kadınlarda % 55.2 iken (7) ülkemizde erkeklerde % 49.2, kadınlarda % 56.2 oranında olduğu görülmektedir (6).

d) Nihayetinde HT'ye bağlı ölüm ve komplikasyonlar çeşitli ve ciddi boyutlardadır. Mortalitenin yanı sıra yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürebilen komplikasyonlar gelişmektedir. Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) çalışmasında toplum bazlı KV olayların (KVO), % 25'nin HT'ye bağlı olduğu görülmüştür (8). Ülkemizde HT, SDBH'nin 2. sırada nedenini oluşturmaktadır (9).

Son yıllarda yapılan çalışmalar ışığında gerek KB ölçüm yöntemleri, gerek HT tanı kriterleri, hedefler, evreleme, gerekse de tedavisi konusunda önemli gelişmeler olmaktadır. HT rehberleri de bu gelişmeleri takiben kendini yenilemiş, 2018 ESC-ESH kılavuzu ve 2017 AHA/ACC kılavuzu yayınlanmıştır (10,11). Bu gelişmelerde, KVR değerlendirmesi hem prognoz hem de tedaviyi şekillendiren önemli bir faktör olmuştur. Öte

HT'nin tedavisinde diğer antihipertansiflerden daha etkili bulunmuştur (186). HT'li hasta kronik olarak Beta bloker kullanıyorsa, majör cerrahiye girerken kesilmemelidir (187). ACEİ ve ARB kullanan hastalarda ve majör cerrahiye girerken ACEİ ve ARB'lerin peroperatif kesilmesi düşünülebilir. Yakın zamanda yapılan prospektif bir çalışmada ACEİ ve ARB'lerin KVO ve mortalitede anlamlı azalmayla ilişkisi gösterilmiştir (188).

İntraoperatif dönemde ise, cerrahi için indüksiyon anestezi sırasında KB'de 20-30 mmHg, nabızda ise 15-20/dk artış olabilir. Tedavisiz ya da yeterli tedavi edilmeyenlerde bu artış daha fazla görülebilir. Ancak anestezi aldıkça sempatik sistem inhibe olur ve baroreseptör kontrolü kalkar ve KB düşme yönünde değişir. Labil KB kötü kontrollü hastalarda daha fazladır (189). Dolayısıyla operasyon ve anestezezinin dönemine göre tedaviyi temkinli yönlendirerek KB labilitesini düşürmek gerekir.

TAKİP ve KAN BASINCI KONTROLÜNÜN ARTTIRILMASI İÇİN STRATEJİLER

İlaç uyumu ve tedavide kalmayı arttırmak için ilk düşünülmesi gereken antihipertansif ilaç ya da ilaçların mümkünse günde 1 kez alınması yönündedir (190). İkinci dikkat edilecek husus ise, kombinasyon ilaçların tek tablette buluşturulan sabit doz şeklinde seçilmesi birçok çalışmada hem ilacın düzenli ve istikrarlı alımını, hem de KB kontrol oranlarını arttırdığı görülmüştür (191).

Hastaya HT kontrolü için primer takip eden doktoru, konsültanı, eczacısı, diyetisyeni, hemşiresi, sosyal hizmet uzmanı dahil bir ekip olarak hizmet verilmesi KB kontrolünü arttırıcı bir faktördür (192). Bu sebepten hastanın bilgilendirilmesi, yaşam stiline anlatılması ve önemi, ilaç kullanım bilgileri, ölçümler ve takip planının paylaşılması, yeterli zaman ayırmakla mümkün olur. Bu ekip yaklaşımı ile hastanın güven duygusu artar, uyumu artar ve KB kontrol oranları olumlu etkilenir.

Bir diğer strateji de teknolojinin kullanılmasıdır (193). Elektronik sağlık kayıtlarından yarar-

lanılarak önemli veriler görülebilir. Bu kayıtlarda hastanın tetkikleri olabildiği gibi ilaçları, raporları, kontrolleri ve kontrollerindeki verileri görülebilir. Bu faktör ile HT'li hastaya daha doğru ve dinamik bir yaklaşım sağlama imkanı artar. Tele sağlık, e-sağlık gibi imkanların hastaların yönetiminde iyileştirmeler yapacağı açıktır. Yaşam tarzı değişikliklerini hatırlatıcı uygulamalar, monitörizasyon ve takibi için yararlı araçlardır.

Hastanın takibinde tedavisi başlayan veya değişiklik yapılan hastalarda KB takibi 3-4 hafta sonra yapılmalı ve etki yoksa tedavi değişikliğine gidilir. Kontrollerde ev ölçümleri ile birlikte değerlendirme daha doğru olur. Kontrollerde KB seviyesi yanı sıra yan etkileri detaylı değerlendirilmeli, istenilen tetkikler de bu yönde düşünülmelidir (12). KB hedefe geldikten sonra 3-6 ay arayla kontrole çağırılabilir. Hastanın komorbid durumları varsa takip sıklığı arttırılabilir (10).

KAYNAKLAR

1. Lopez F, Feigin VL, Fernandes JC, Fischer F, Gebru AA, Gona P et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm hg 1990-2015. JAMA 2017;317:165-182.
2. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. Lancet 2014;383:1899-1911.
3. Falaschetti E, Mindell J, Knott C, Poulter N. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011. Lancet 2014;383:1912-1919.
4. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A et al. Pure study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. JAMA 2013;310:959-968.
5. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the framingham heart study. JAMA 2002;287:1003-1010.
6. Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, Derici U, Arici M, Sindel S et al; Turkish society of hypertension and renal diseases. J Hypertens. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. 2016;34:1208-17
7. Nwankwo T, Yoon SS, Burt V, Gu Q. Hypertension among adults in the United States: national health and nutrition examination survey, 2011-2012. NCHS Data Brief. 2013;1-8.

8. Cheng S, Claggett B, Correia AW, Shah AM, Gupta DK, Skali H et al. Temporal trends in the population attributable risk for cardiovascular disease: the atherosclerosis risk in communities study. *Circulation* 2014;130:820–8.
9. Türk Nefroloji Derneği Registry 2018. http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/REGISTRY_2018.pdf (erişim 07.06.2020)
10. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021–3104.
11. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey Jr DE, Collins KJ, Himmelfarb CD et al. acc/aha/aapa/abc/acpm/ags/apha/ash/aspc/nma/pcna guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the american college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2018;138:e484–e594.
12. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici U, Abacı A et al. Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu 2019. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2019;47(6):535–46.
13. Guo X, Zhang X, Guo L, Guo L, Li Z, Zheng L et al. Association between pre-hypertension and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Curr Hypertens Rep* 2013;15:703–16.
14. Huang Y, Wang S, Cai X, Mai W, Hu Y, Tang H et al. Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis. *BMC Med* 2013;11:177.
15. Shen L, Ma H, Xiang M-X. Meta-analysis of cohort studies of baseline prehypertension and risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2013;112:266–71.
16. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A et al. pure study investigators. prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013;310:959–968.
17. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–13.
18. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957–967.
19. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017;3:235–250.
20. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *JAMA Neurol* 2017;74:1246–1254.
21. Ulusoy S. Assessment of cardiovascular risk in hypertensive patients: a comparison of commonly used risk scoring programs. *Kidney Int Suppl* 2011;2013;3:340–342.
22. Ulusoy Ş, Özkan G, Güvercin B, Sökmen Y, Erdem Y. Do physicians measure patients' blood pressure, and are those measurements reliable. *J Hum Hypertens* 2018;32:203–211.
23. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G et al. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2017;35:1727–1741.
24. Cordero A, Morillas P, Bertomeu-Gonzalez V, Quiles J, Mazon P, Guindo J et al. Prevalence of peripheral arterial disease in patients with acute coronary syndrome investigators. Clustering of target organ damage increases mortality after acute coronary syndromes in patients with arterial hypertension. *J Hum Hypertens* 2011;25:600–607.
25. Greve SV, Blicher MK, Sehestedt T, Gram-Kampmann EM, Rasmussen S, Vishram JK et al. Effective risk stratification in patients with moderate cardiovascular risk using albuminuria and atherosclerotic plaques in the carotid arteries. *J Hypertens* 2015;33:1563–1570.
26. Lonnabakken MT, Izzo R, Mancusi C, Gerdtts E, Losi MA, Caciello G et al. Left ventricular hypertrophy regression during antihypertensive treatment in an outpatient clinic (the Campania Salute Network). *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004152.
27. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *SPRINT Research Group. N Engl J Med* 2015;373:2103–16.
28. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:905–914.
29. Myers MG. A short history of automated office blood pressure - 15 years to SPRINT. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016;18:721–724.
30. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension* 2010;55:195–200.

31. Filipovsky J, Seidlerova J, Kratochvil Z, Karnosova P, Hronova M, Mayer OJ. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *Blood Press* 2016;25:228–234.
32. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 2012;30:449–456.
33. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens* 2008;26:1919–1927.
34. Ulusoy Ş, Özkan G, Arıcı M, Derici Ü, Akpolat T, Şengül Ş et al; Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Which out-of-office measurement technique should be used for diagnosing hypertension in prehypertensives. *J Hum Hypertens* 2019Nov7;doi: 10.1038/s41371-019-0284-x. Online ahead of print.
35. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003;107:1401–1406.
36. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertension* 2012;60:512–517.
37. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Cruz JJ, Gorostidi M, Segura J et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. *Eur Heart J* 2014;35:3304–12.
38. Mancia G, Bombelli M, Cuspidi C, Facchetti R, Grassi G. Cardiovascular risk associated with white-coat hypertension: pro side of the argument. *Hypertension* 2017;70:668–675.
39. Gorostidi M, Vinyoles E, Banegas JR, De La Sierra A. Prevalence of white-coat and masked hypertension in national and international registries. *Hypertens Res* 2015;38:1–7.
40. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013;31:1731–68.
41. Tocci G, Presta V, Figliuzzi I, Halabieh NA, Battistoni A, Coluccia R et al. Prevalence and clinical outcomes of white-coat and masked hypertension: analysis of a large ambulatory blood pressure database. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018;20:297–305.
42. Piper MA, Evans CV, Burda BU, Margolis KL, O'Connor E, Whitlock EP. Diagnostic and predictive accuracy of blood pressure screening methods with consideration of rescreening intervals: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015;162:192–204.
43. Siu AL. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for high blood pressure in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2015;163:778–86.
44. Huang Y, Huang W, Mai W, Cai X, An D, Liu Z et al. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality. *J Hypertens* 2017;35:677–688.
45. Briasoulis A, Androulakis E, Palla M, Papageorgiou N, Tousoulis D. White-coat hypertension and cardiovascular events: a meta-analysis. *J Hypertens* 2016;34:593–59.
46. Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ, Dell'oro R, Bolla G, Cuspidi C et al. Neurogenic abnormalities in masked hypertension. *Hypertension* 2007;50:537–542.
47. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J et al. Prognosis of “masked” hypertension and “white-coat” hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:508–15.
48. Stergiou GS, Asayama K, Thijs L, Kollias A, Niiranen TJ, Hozawa A et al. Prognosis of white-coat and masked hypertension: international database of home blood pressure in relation to cardiovascular outcome. *Hypertension* 2014;63:675–82.
49. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–2219.
50. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014;32:1359–1366.
51. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007;25:2193–2198.
52. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B et al. Cardiovascular prognosis of “masked hypertension” detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004;291:1342–1349.
53. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT et al. for the Symplicity HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:1393–1401.
54. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289(19):2560–72.

55. Bavikati VV, Sperling LS, Salmon RD, Faircloth GC, Gordon TL, Franklin BA et al. Effect of comprehensive therapeutic lifestyle changes on prehypertension. *Am J Cardiol* 2008;102:1677-80.
56. Stamler J. The intersalt study: background, methods, findings, and implications. *Am J Clin Nutr* 1997;65(2Suppl):626-642.
57. He FJ, MacGregor GA. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. *J Hum Hypertens* 2009;23(6):363-84.
58. Erdem Y, Arici M, Altun B, Turgan C, Sindel S, Erbay B et al. The relationship between hypertension and salt intake in Turkish population: SALTURK study. *Blood Press*. 2010;19(5):313-8.
59. Erdem Y, Akpolat T, Derici Ü, Şengül Ş, Ertürk Ş, Ulusoy Ş et al. Dietary Sources of High Sodium Intake in Turkey: SALTURK II. *Nutrients*. 2017Aug24;9(9).
60. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2010;362(7):590-9.
61. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2011;378(9789):380-2.
62. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, Dagenais G, Lear S, McQueen M et al. pure, epidream and ontarget/transcend investigators. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet* 2016;388:465-75.
63. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013;346:f1326.
64. Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, Bingham SF, Follmann D, Harford T et al. Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Arch Intern Med* 1998 Jun 8;158(11):1197-207.
65. Z Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z et al; InterAct Consortium. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2014;349:g4164.
66. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006;24(2):215-33.
67. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010Nov;92(5):1189-96.
68. Doménech M, Roman P, Lapetra J, García de la Corte FJ, Sala-Vila A, De La Torre R et al. Mediterranean diet reduces 24-hour ambulatory blood pressure, blood glucose, and lipids: one-year randomized, clinical trial. *Hypertension* 2014 Jul;64(1):69-76.
69. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997; 336:1117.
70. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D et al; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (dash) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
71. Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a metaregression analysis of randomised trials. *J Hum Hypertens* 2003;17:471-80.
72. Whelton PK. Sodium, potassium, blood pressure, and cardiovascular disease in humans. *Curr Hypertens Rep* 2014;16:465.
73. Kass L, Weekes J, Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2012;66:411-8.
74. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002;20:1493-9.
75. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;136:493-503.
76. Pescatello LS, Kulikowich JM. The after effects of dynamic exercise on ambulatory blood pressure. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:1855-61.
77. Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2000;35:838-43.
78. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM; American Heart Association. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006;47:296-308.
79. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878-84.
80. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-2381.

81. Sjöström CD, Peltonen M, Wedel H, Sjöström L. Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension. *Hypertension* 2000 ;36:20-5.
82. Groppelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992;10:495-9.
83. Primates P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension* 2001;37(2):187-93.
84. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994;309(6959):901-11.
85. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336:1121.
86. Hebert PR, Moser M, Mayer J, Glynn RJ, Hennekens CH. Recent evidence on drug therapy of mild to moderate hypertension and decreased risk of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1993; 153:578.
87. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2285-2295.
88. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P et al. HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2009-2020.
89. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009;27:923-93.
90. Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, Ungar A, Agabiti Rosei E, Cherubini A et al. An expert opinion from the European Society of Hypertension-European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the management of hypertension in very old, frail subjects. *Hypertension* 2016;67:820-825.
91. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM et al. SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged > 75 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2673-2682.
92. Beckett N, Peters R, Leonetti G, Duggan J, Fagard R, Thijs L et al. HYVET Study Group. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2014;32:1478-1487.
93. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;35:2150-2160.
94. Brunstrom M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018;178:28-36.
95. Sundstrom J, Arima H, Woodward M, Jackson R, Karmali K, Lloyd-Jones D et al. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. Blood pressure-lowering treatment trialists' collaboration. *Lancet* 2014;384:591-598.
96. Montgomery AA, Fahey T, Ben-Shlomo Y, Harding J. The influence of absolute cardiovascular risk, patient utilities, and costs on the decision to treat hypertension: a Markov decision analysis. *J Hypertens* 2003;21:1753-9.
97. Kassai B, Boissel J-P, Cucherat M, Boutitie F, Gueyffier F. Treatment of high blood pressure and gain in event-free life expectancy. *Vasc Health Risk Manag* 2005;1:163-9.
98. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels—updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016;34:613-22.
99. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, Bu X, Kelly TN, Mills KT et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2017;2:775-81.
100. Brunstrom M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016;352:717.
101. Accord Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
102. Perkovic V, Rodgers A. Redefining blood-pressure targets—sprint starts the marathon. *N Engl J Med* 2015;373:2175-8.
103. Allen NB, Siddique J, Wilkins JT, Shay C, Lewis CE, Goff DC et al. Blood pressure trajectories in early adulthood and subclinical atherosclerosis in middle age. *JAMA* 2014;311:490-7.
104. Ference BA, Julius S, Mahajan N, Levy PD, Williams KA Sr, Flack JM. Clinical effect of naturally random allocation to lower systolic blood pressure beginning before the development of hypertension. *Hypertension* 2014;63:1182-8.
105. Bohm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JFE, et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from on-target and transcend trials. *Lancet* 2017;389:2226-2237.
106. Mancia G, Kjeldsen SE, Zappe DH, Holzhauser B, Hua TA, Zanchetti A et al. Cardiovascular outcomes at dif-

- ferent on-treatment blood pressures in the hypertensive patients of the value trial. *Eur Heart J* 2016;37:955–964.
107. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127/documents/hypertension-update-draft-nice-guideline2> (erişim 07.06.2020).
 108. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507–20.
 109. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–97.
 110. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension* 2003;42:239–46.
 111. Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, Ogedegbe G, Falzon L, Mann DM. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation* 2011;123:1611–1621.
 112. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H et al. ONTARGET Investigators, Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559.
 113. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;33:1321–1341.
 114. William J Elliott WJ, Ram CVS Calcium Channel Blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13(9):687–9.
 115. Zanchetti A, Mancia G. Strategies for antihypertensive treatment decisions: how to assess benefits. *J Hypertens* 1997;15:215–216.
 116. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;33:195–211.
 117. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA et al. GEMINI investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227–2236.
 118. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens* 2008;26:819–824.
 119. Brown MJ, Williams B, Morant SV, Webb DJ, Caulfield MJ, Cruickshank JK et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:136–147.
 120. Chapman N, Chang CL, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation* 2008;118:42–48.
 121. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290–300.
 122. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, Morant S, Caulfield M, Cruickshank JK, et al. British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc* .2017;6:e006986.
 123. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Initial antihypertensive treatment strategies and therapeutic inertia. *Hypertension* 2018;72(4):846–853.
 124. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55:399–407.
 125. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892–903.
 126. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G et al. British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059–2068.
 127. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427.
 128. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:713–9.
 129. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U et al. Life study group. cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (Life): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.

130. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006;24:3–10.
131. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366–372.
132. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417–2428.
133. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Saito I, Shimamoto K, Matsuoka H et al. COLM Investigators. Combination therapy of hyper-tension in the elderly: a subgroup analysis of the combination of olmesartan and a calcium channel blocker or diuretic in Japanese elderly hypertensive patients trial. *Hypertens Res* 2015;38:89–96.
134. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, Rakugi H, Matsuoka H, Shimada K et al. Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a random-ized controlled trial. *J Hypertens* 2011;29:1649–1659.
135. Gradman AH. A quarter-dose quadpill for initial treatment of hypertension. *Lancet* 2017; 389:989.
136. Calhoun DA, Booth JN, Oparil S, Irvin MR, Shimbo D, Lackland DT et al. Refractory hyperten-sion: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension* 2014;63:451–8.
137. Liu G, Zheng XX, Xu YL, Lu J, Hui RT, Huang XH. Effect of aldosterone antagonists on blood pressure in patients with resistant hypertension: a meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2015;29:159–66.
138. Rosa J, Widimsky P, Waldauf P, Lambert L, Zelinka T, Táborský M et al. Role of adding spironolactone and renal denervation in true resistant hypertension: one-year outcomes of randomized Prague-15 study. *Hypertension* 2016;67:397–403.
139. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:765–73.
140. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT et al. British Hypertension Society programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:464–475.
141. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation* 1991;83:52–60.
142. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
143. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardio-vascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:435–443.
144. Piller LB, Baraniuk S, Simpson LM, Cushman WC, Massie BM, Einhorn PT et al. Long-term follow-up of participants with heart failure in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Circulation* 2011;124:1811–8.
145. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2013; 185:949–57.
146. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2016;134:e282–93.
147. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, Dubourg O, Le Heuzey JY, Lechat P. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:457–462.
148. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H et al. EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1598–1603.
149. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet* 2015;385:2047–56.
150. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA et al. Leader steering committee, leader trial investigators. liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–322.

151. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA et al. sustain-6 investigators. Semaglutide and cardiovascular out-comes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–1844.
152. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empa-reg outcome investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortal-ity in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.
153. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondun N et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657.
154. Rossignol P, Massy ZA, Azizi M, Bakris G, Ritz E, Covic A et al. ERA-EDTA EURECA-m Working Group, Red de Investigacion Renal (REDINREN) Network, Cardiovascular and Renal Clinical Trialists (F-CRIN INI-CRCT) Network. The double challenge of resist-ant hypertension and chronic kidney disease. *Lancet* 2015;386:1588–1598.
155. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, Brecklin CS, Charleston J, Chen J et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort Study Investigators. Masked hypertension and elevated nighttime blood pressure in CKD: prevalence and association with target organ damage. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:642–652.
156. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, Gao P, Mancina G, Weber MA et al. ONTARGET Investigators. Changes in albumi-nuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1353–1364.
157. Bakris gl, sarafidis pa, weir mr, dahlof b, pitt b, jamerson k et al. accomplish trial Investigators. Renal out-comes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (accomplish): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:1173–1181.
158. Boan AD, Lackland DT, Ovbiagele B. Lowering of blood pressure for recurrent stroke prevention. *Stroke*. 2014;45:2506–13.
159. Rodriguez-Luna D, Pineiro S, Rubiera M, Ribo M, Coscojuela P, Pagola J et al. Impact of blood pressure changes and course on hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol* 2013;20:1277–1283.
160. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C et al. INTERACT2 Investigators. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracere-bral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013;368:2355–2365.
161. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL et al. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2016;375:1033–43.
162. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, Suri MF, Kirmani JF, Hussein HM et al. Prevalence of elevated blood pressure in 563 704 adult patients with stroke present-ing to the ED in the United States. *Am J Emerg Med* 2007;25:32–8.
163. Castillo J, Leira R, Garcia MM, Serena J, Blanco M, Dávalos A. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke*. 2004;35:520–526.
164. Zhao R, Liu FD, Wang S, Peng JL, Tao XX, Zheng B et al. Blood pressure reduction in the acute phase of an ischemic stroke does not improve short or long term dependency or mortality: a meta-analysis of current literature. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e896.
165. Robinson TG, Potter JF, Ford GA, Bulpitt CJ, Chernova J, Jagger C et al. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, ran-domised, open, blinded-endpoint tri-al. *Lancet Neurol* 2010 ;9:767–75.
166. Liu L, Wang Z, Gong L, Zhang Y, Thijs L, Staessen JA et al. Blood pressure reduction for the sec-ondary prevention of stroke:a Chinese trial and a systematic re-view of the literature. *Hypertens Res* 2009;32:1032–40.
167. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihyperten-sive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)*1995;108:710–717.
168. Odden MC, McClure LA, Sawaya BP, White CL, Peralta CA, Field TS et al. Achieved blood pressure and outcomes in the Secondary Prevention of Small Sub-cortical Strokes Trial. *Hypertension* 2016;67:63–69.
169. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindo-pril-based blood-pressure-lowering regi-men among 6 105 indi-viduals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–41.
170. Jain M, Townsend RR. Chemotherapy agents and hy-pertension: a focus on angiogenesis blockade. *Curr Hypertens Rep* 2007;9:320–328.
171. Abi Aad S, Pierce M, Barmaimon G, Farhat FS, Benjo A, Mouhayar E. Hypertension induced by chemothera-peutic and immunosuppressive agents: a new challenge. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;93:28–35.
172. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, Moudgil R, Yeh ETH. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and manage-ment: Part 2. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2552–2565.
173. Milan A, Puglisi E, Ferrari L, Bruno G, Losano I, Veglio F. Arterial hypertension and cancer. *Int J Cancer* 2014;134:2269–2277.
174. Garovic VD, August P. Preeclampsia and the future risk of hypertension: the pregnant evidence. *Curr Hyper-tens Rep* 2013; 15:114–21.
175. Pucci M, Sarween N, Knox E, Lipkin G, Martin U. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angio-tensin receptor blockers in women of child-bearing age: risks versus benefits. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015;8:221–31
176. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD002863.

177. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377:613–622.
178. Viigimaa M, Doumas M, Vlachopoulos C, Anyfanti P, Wolf J, Narkiewicz K et al. Hypertension and sexual dysfunction: time to act. *J Hypertens* 2011;29:403–407.
179. Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. *Lancet* 2013;381:153–165.
180. Vasquez EC, Gava AL, Graceli JB, Balarini CM, Campagnaro BP, Pereira TMC et al. Novel therapeutic targets for phosphodiesterase 5 inhibitors: current state-of-the-art on systemic arterial hypertension and atherosclerosis. *Curr Pharm Biotechnol* 2016;17:347–64.
181. Pickering TG, Shepherd AM, Puddey I, Glasser DB, Orazem J, Sherman N et al. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men receiving multiple antihypertensive agents: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 2004;17:1135–1142.
182. Charlson ME, MacKenzie CR, Gold JP, Ales KL, Topkins M, Fairclough GP Jr et al. The preoperative and intraoperative hemodynamic predictors of postoperative myocardial infarction or ischemia in patients undergoing noncardiac surgery. *Ann Surg* 1989;210:637–48.
183. Cheung AT. Exploring an optimum intra/postoperative management strategy for acute hypertension in the cardiac surgery patient. *J Card Surg* 2006;21(suppl1):8–14.
184. Fleisher LA. Preoperative evaluation of the patient with hypertension. *JAMA* 2002;287:2043–6.
185. Aronson S, Dyke CM, Stierer KA, Levy JH, Cheung AT, Philip D et al. The ECLIPSE trials: comparative studies of clevidipine to nitroglycerin, sodium nitroprusside and nicardipine for acute hypertension treatment in cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 2008;107:1110–21.
186. Espinosa A, Ripolles-Melchor J, Casans-Frances R, Abad-Gurumeta A, Bergese SD, Zuleta-Alarcon A et al. Perioperative use of clevidipine: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2016; Mar 28;11(3):e0150625.
187. Shammash JB, Trost JC, Gold JM, Berlin JA, Golden MA, Kimmel SE. Perioperative beta-blocker withdrawal and mortality in vascular surgical patients. *Am Heart J* 2001;141:148–53.
188. Roshanov PS, Rochweg B, Patel A, Salehian O, Duceppe E, Belley-Cote EP et al. Withholding versus continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers before noncardiac surgery: an analysis of the vascular events in noncardiac surgery patients cohort evaluation prospective cohort. *Anesthesiology* 2017;126:16–27.
189. Goldman L, Caldera DL. Risks of general anesthesia and elective operation in the hypertensive patient. *Anesthesiology* 1979;50:285–92.
190. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care. Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2004;164:722–32.
191. Yang W, Chang J, Kahler KH, Fellers T, Orloff J, Wu EQ et al. Evaluation of compliance and health care utilization in patients treated with single pill vs. free combination antihypertensives. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 2065–76.
192. Carter BL, Coffey CS, Ardery G, Uribe L, Ecklund D, Jame P et al. Cluster-randomized trial of a physician/pharmacist collaborative model to improve blood pressure control. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8: 235–43.
193. Rakotz MK, Ewigman BG, Sarav M, Ross RE, Robicsek A, Konchak CW et al. A technology-based quality innovation to identify undiagnosed hypertension among active primary care patients. *Ann Fam Med* 2014;12:352–8.

46.

BÖLÜM

Renovasküler Hipertansiyon

Hadim AKOĞLU

TANIM

Renovasküler hipertansiyon (RVH) düzeltilen bir sekonder hipertansiyon tipi olup, erişkin yaş grubunda parankimal böbrek hastalığı, aldosteronizm ve obstrüktif uyku apne sendromu ile birlikte sekonder hipertansiyonun en sık nedenlerinden biridir. RVH, herhangi bir nedene bağlı böbrek perfüzyonunda azalma sonucu sistolik ve/veya diyastolik kan basıncında artış ile seyreden bir sendrom olarak tanımlanır. Renal perfüzyon basıncının azalması hormonal ve nöronal yanıt yollarını aktive ederek sistemik arteriyel basıncı artırır ve azalmış renal arteriyel perfüzyon basıncını normal düzeye getirmeye çalışır. Birçok RVH'li vakada kan basıncı kontrolünde zorluk çekilmediği veya böbrek fonksiyonlarında ilerleyici bozukluk gelişmediği sürece RVH tanısı konulamamaktadır. Tipik olarak, renal arter darlığı için tanısız değerlendirme yapılan hastalar, şiddetli veya dirençli hipertansiyonu olan veya stabil olmayan böbrek veya kardiyak fonksiyon bozukluğu olan hasta grubu içinde yer almaktadır.

SIKLIK ve EPİDEMİYOLOJİ

Renovasküler hipertansiyon sıklığı klinik özelliklere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Orta şiddetli hipertansiyonu olan hastalarda

sıklık %1 civarında iken, akut başlangıçlı, şiddetli, dirençli veya malign hipertansiyonu olan olgular da sıklık %10-45 arasında değişmektedir. RVH sıklıkla, koroner, aortik veya periferik aterosklerotik hastalığı olup renal arter darlığı (RAD) eşlik eden hastalarda görülmektedir. Genç erişkinlerde, özellikle kadınlarda ise, RVH'nin en sık sebebi fibromusküler displazidir (FMD) (1).

ETİYOLOJİ

Renovasküler hipertansiyon, böbrek perfüzyonunda azalmaya bağlı sistemik arteriyel kan basıncının artması sonucu gelişir. Böbrek perfüzyonunda azalma, çoğunlukla renal arteriyel lümende daralma veya tıkanmaya neden olan aterosklerotik lezyonlar veya FMD'ye bağlı gelişir. Bunların dışında daha az sıklıkta görülen diğer nedenlere bağlı olarak da RVH gelişebilir (1, 2) (Tablo 1).

Ancak, bu vasküler lezyonlar her zaman kan basıncı yüksekliğine neden olmaz. Kan basıncı ve böbrek fonksiyonları normal olan bireylerin % 3-5'inde görüntüleme yöntemleri ile rastlantısal olarak renal vasküler lezyonlar saptanabilmektedir (3). Bir renal vasküler lezyonun RVH'ye neden olabilmesi için böbrek perfüzyon basıncını eşik değerin altına düşürmesi gereklidir. Dolayısıyla,

nılmalıdır. FMD'li hastalarda PTRAs sonrası tam iyileşme oranı (ilaçsız KB<140/90 mmHg) %14-85 arasında değişmekte olup; girişim öncesi kan basıncı daha düşük olanlarda, genç yaşta girişim yapılanlarda, hipertansiyon süresi kısa olanlarda oran daha yüksektir (34). Olguların %34'ünde primer yetersizlik ya da restenoz gelişmekte olup, bu olguların çoğunluğunu multifokal FMD oluşturmaktadır (35). Primer yetersizlik ya da restenoz gelişen hastalarda tekrar PTRAs yapılabilir, ancak olası cerrahi tedavi seçeneklerini riske atmadan kaçınılmalıdır.



Resim 4. Anjiyografik olarak multifokal FMD'nin, PTRAs sonrası renal parankimal perfüzyonun sağlandığı görülüyor (Prof. Dr. Bora Peynircioğlu, HÜTF Radyoloji ABD, izniyle kullanılmıştır.)

Cerrahi Tedavi

Aterosklerotik renal arter darlıklı olgularda antihipertansif tedavi ve PTRAs ile oldukça etkin tedavi yapılabildiğinden cerrahi tedaviye oldukça nadir ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle, renovasküler girişim endikasyonu olan hastalarda vasküler cerrahi girişim, çoklu küçük renal arterlere sahip hastalarda, ana renal arterin erken primer dallandığı hastalarda, diğer nedenlere bağlı aortik rekonstrüksiyon gereken durumlarda (aor-

tik anevrizma veya şiddetli aortoiliak oklüzif hastalık) veya PTRAs+stentlemenin başarısız olduğu restenozlarda kullanılmaktadır (15). İskemiye bağlı belirgin renal atrofiye eşlik eden ve medikal tedaviye refrakter hipertansiyon varlığında iskemik böbreğin cerrahi olarak çıkarılması kan basıncında düzelmeye sağlayabilir.

FMD'li hastalarda, segmental arterlerde kompleks lezyon varlığında, kompleks anevrizma ile ilişkili darlıklarda, makroanevrizma varlığında veya PTRAs'nın başarısız olduğu durumlarda cerrahi tedavi uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Textor SC, Lerman L. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Am J Hypertens* 2010;23(11):1159-1169.
2. Parikh SA, Shishehbor MH, Gray BH, White CJ, Jaff MR. SCAI expert consensus statement for renal artery stenting appropriate use. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;84(7):1163-71.
3. Lorenz EC, Vrtiska TJ, Lieske JC, Dillon JJ, Stegall MD, Li X et al. Prevalence of renal artery and kidney abnormalities by computed tomography among healthy adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:431-438.
4. Garovic VD, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation* 2005;112:1362-1374.
5. Lerman LO, Nath KA, Rodriguez-Porcel M, Krier JD, Schwartz RS, Napoli C et al. Increased oxidative stress in experimental renovascular hypertension. *Hypertension* 2001;37:541-546.
6. Comprehensive Clinical Nephrology, 6th Edition, by Drs. John Feehally, Jurgen Floege, Richard J. Johnson, and Marcello Tonelli. Elsevier, 28 2019. Renovascular Hypertension and Ischemic Nephropathy, Barbara A. Greco, Kausik Umanath.
7. Simon G. What is critical renal artery stenosis. Implications for treatment. *Am J Hyper* 2000;13:1189-1193.
8. Losito A, Fagugli RM, Zampi I, Parente B, de Rango P, Giordano G et al. Comparison of target organ damage in renovascular and essential hypertension. *Am J Hypertens* 1996;9: 1062-1067.
9. Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, Cherr GS, Jackson SA, Appel RG et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: A population-based study. *J Vasc Surg* 2002;36: 443-451.
10. Olin JW, Melia M, Young JR, Graor RA, Risius B. Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with atherosclerosis elsewhere. *Am J Med* 1990 Jan;88(1N):46N-51N.
11. Metcalfe W, Reid AW, Geddes CC. Prevalence of angiographic atherosclerotic renal artery disease and its relationship to the anatomical extent of peripheral vascular

- atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:105–8.
12. Olin JW, Froehlich J, Gu X, Bacharach JM, Eagle K, Gray BH et al. The United States Registry for Fibromuscular Dysplasia: results in the first 447 patients. *Circulation* 2012 Jun 26;125(25):3182–90.
13. Slovut DP, Olin JW. Current concepts: Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 2004;350:1862–1871.
14. Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM, Biller J, Fine LJ, Gray BH et al. Fibromuscular dysplasia: state of the science and critical unanswered questions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014 Mar 4;129(9):1048–78.
15. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013 Apr 2;127(13):1425–43.
16. Soares GM, Murphy TP, Singha MS, Parada A, Jaff M. Renal artery duplex ultrasonography as a screening and surveillance tool to detect renal artery stenosis: a comparison with current reference standard imaging. *J Ultrasound Med* 2006;25:293–298.
17. Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, Kroon AA, Maki JH, Leiner T et al. Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 2004;14:674–682.
18. Textor SC. Pitfalls in imaging for renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 2004 Nov 2;141(9):730–1.
19. Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, Kroon AA, Maki JH, Leiner T et al. Renal Artery Diagnostic Imaging Study in Hypertension (RADISH) Study Group. Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 2004 Nov 2;141(9):674–82.
20. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 2006 Mar 21;113(11):e463–654.
21. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018 Jun;71(6):1269–1324.
22. Krijnen P, van Jaarsveld BC, Deinum J, Steyerberg EW, Habbema JD. Which patients with hypertension and atherosclerotic renal artery stenosis benefit from immediate intervention. *J Hum Hypertens* 2004 Feb;18(2):91–6.
23. Rossi GP, Cesari M, Chiesura-Corona M, Miotto D, Semplicini A, Pessina AC. Renal vein renin measurements accurately identify renovascular hypertension caused by total occlusion of the renal artery. *J Hypertens* 2002 May;20(5):975–84.
24. Gornik HL, Persu A, Adlam D, Aparicio LS, Azizi M, Boulanger M et al. First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *Vasc Med* 2019 Apr;24(2):164–189.
25. Raman G, Adam GP, Halladay CW, Langberg VN, Azodo IA, Balk EM. Comparative Effectiveness of Management Strategies for Renal Artery Stenosis: An Updated Systematic Review. *Ann Intern Med* 2016 Nov 1;165(9):635–649.
26. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM et al. CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014 ;370:13–22.
27. Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C. ASTRAL Investigators. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361(20):1953–62.
28. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, Mali WP, Buskens E, Beek FJ et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Int Med* 2009;150:840–848.
29. Kalra PA, Chrysochou C, Green D, Cheung CM, Khavandi K, Sixt S et al. The benefit of renal artery stenting in patients with atheromatous renovascular disease and advanced chronic kidney disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010 Jan 1;75(1):1–10.
30. Ritchie J, Green D, Chrysochou C, Chalmers N, Foley RN, Kalra PA. High-risk clinical presentations in atherosclerotic renovascular disease: prognosis and response to renal artery revascularization. *Am J Kidney Dis* 2014 Feb;63(2):186–97.
31. Chrysochou C, Foley RN, Young JF, Khavandi K, Cheung CM, Kalra PA. Dispelling the myth: the use of renin-angiotensin blockade in atheromatous renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012 Apr;27(4):1403–9.
32. Boateng FK, Greco BA. Renal artery stenosis: prevalence of, risk factors for, and management of in-stent stenosis. *Am J Kidney Dis* 2013 Jan;61(1):147–60.
33. Stone PA, Campbell JE, Aburahma AF, Hamdan M, Broce M, Nanjundappa A et al. Ten-year experience with renal artery in-stent stenosis. *J Vasc Surg* 2011 Apr;53(4):1026–31.
34. Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia. A systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2010; 56: 525–532.
35. Savard S, Steichen O, Azarine A. Association between 2 angiographic subtypes of renal artery fibromuscular dysplasia and clinical characteristics. *Circulation* 2012; 126: 3062–3069.

47. BÖLÜM

Endokrin Hipertansiyon

Ayşe HACIOĞLU
Züleyha KARACA

Hipertansiyon sık görülen önemli morbiditelere ve mortaliteye sebep olan bir hastalıktır. Ülkemizde 2010 yılında yapılmış TURDEP II çalışmasına göre hipertansiyon prevalansı %31.4'tür (1). Altta yatan bir nedene bağlı ortaya çıkan ve bu nedene yönelik tedavi ile gerileyebilen sekonder hipertansiyon ise, hipertansif hastaların %5-15'ini oluşturmaktadır (2).

Endokrinolojik patolojiler, sekonder hipertansiyonun sık nedenleri arasında yer almaktadır ve hipertansif hastada belirli klinik bulguların (stria, santral obezite, kas güçsüzlüğü, terleme ve çarpıntı ataklarının eşlik ettiği ani tansiyon yükselmeleri, hipopotasemi, metabolik alkaloz gibi.) varlığı durumunda ileri tetkikler yapılmalıdır (2,3). Sekonder hipertansiyona neden olan endokrinolojik patolojiler Tablo 1'de gösterilmiştir.

PRİMER ALDOSTERONİZM

Tanım

Primer aldosteronizm (PA) adrenal bezlerden otonom aldosteron salgılanması durumudur. İlk defa 1954 yılında Jerome Conn tarafından 'sodyum-tutucu bir kortikoid'in etkisine bağlı ortaya çıkan, hipertansiyon, hipernatremi, hipopotase-

mi, metabolik alkaloz ve kas güçsüzlüğü ile seyreden bir klinik sendrom olarak tanımlanmıştır (4, 5).

Epidemiyoloji

Primer aldosteronizm tanımlandığı ilk yıllarda hipertansiyon ve hipopotaseminin beraber görüldüğü nadir bir hastalık olarak bilinmekteyken normokalemik hastalarda da PA'nın sık görülebileceği farkedildikten sonra saptanma oranı da artmıştır (6-8). PA hipertansif hastalardaki %5.9-11.2 prevalans ile endokrin hipertansiyon nedenleri arasında birinci sıradadır (9, 10). PA saptanma oranı hipertansiyonun şiddeti arttıkça yükselmektedir. Evre I hipertansiyonu olan bireylerde sıklık %3.9 iken, evre III hipertansiyonda %11.8, dirençli hipertansiyonda ise %20'dir (9, 11).

Patofizyoloji

Adrenal bezin zona glomerüloza tabakasında üretilen steroid yapıda bir hormon olan aldosteron renal distal kıvrımlı tübüller üzerinde etki göstererek sodyumun emilimine, potasyum ve hidrojenin ise atılımına yol açar (Şekil 1) (12). Artmış sodyum emilimi intravasküler volüm artışına yol açarak renal perfüzyon basıncını arttırır ve renin salınımını baskılar. Bunun sonucunda intrarenal vazodilatas-

gulanamamıştır (83). Bu nedenle hipertansiyon tek başına operasyon için endikasyon oluşturmamaktadır (72). Hipertansiyon tedavisi diğer hipertansif hastalarda yapılan rutin tedavi gibidir.

DİĞER NEDENLER

Konjenital Adrenal Hiperplazi

Konjenital adrenal hiperplazi adrenal steroidogenezden sorumlu enzimlerin tam veya kısmi eksikliği nedeniyle ortaya çıkar. 11- β hidroksilaz ve 17- α hidroksilaz eksikliği tiplerinde mineralokortikoid birikimine bağlı hipertansiyon görülür. 11- β hidroksilaz eksikliğinde aldosteron ve kortizol sentez kusuru olur ancak mineralokortikoid etkisi olan öncüllerde ve androjenlerde artış görülür. 17- α hidroksilaz eksikliği ise nadirdir ve klinikte kortizol ve androjen eksikliği ve mineralokortikoid fazlalığının etkileri görülür. Hastalar genel olarak elektrolit imbalansı, ambigus genitaliya ile çocukluk döneminde tanı alır ancak erişkin yaşta hipertansiyon ile prezente olan vakalar bildirilmiştir (84).

Karsinoid Sendrom

Karsinoid sendrom, nöroendokrin tümörler olan karsinoid tümörlerin salgıladığı serotonin, histamin, bradikinin ve diğer nörohormonların etkisiyle ortaya çıkan semptomlar bütünüdür. Bu tümörler çoğunlukla gastrointestinal sistemden kaynaklanır ve karsinoid sendrom genellikle karaciğer metastazları varlığında görülür. Hastalarda ciltte kızarma, ishal, bronkospazm, hipotansiyon, kilo kaybı, kardiyak valvüler tutulum görülebilir. Sekonder hipertansiyonun nadir bir nedenidir ve diğer klinik bulguların varlığında ayırıcı tanıya alınmalıdır.

SONUÇ

Endokrinolojik patolojiler hem primer aldosteronizm gibi sık saptanan hem de feokromasitoma, konjenital adrenal hiperplazi gibi nadir görülen ve tanı için yüksek klinik şüphe gerektirebilen sekonder hipertansiyon nedenlerini kapsar. Kli-

nik semptom ve bulgulardan hareketle, hipertansiyonun altında yatan endokrin hastalıkları teşhis ve tedavi etmek, hipertansiyonun daha kolay kontrol altına alınması veya tamamen ortadan kaybolmasını sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincag N et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28(2):169-80.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39(33):3021-104.
3. Cristian K. Overview of Endocrine Hypertension. *Endotext*. 2020 February 4.
4. Conn JW. Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med*. 1955;45(1):3-17.
5. Conn JW. Aldosterone in clinical medicine; past, present, and future. *AMA Arch Intern Med* 1956;97(2):135-44.
6. Sinclair AM, Isles CG, Brown I, Cameron H, Murray GD, Robertson JW. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch Intern Med* 1987;147(7):1289-93.
7. Tucker RM, Labarthe DR. Frequency of surgical treatment for hypertension in adults at the Mayo Clinic from 1973 through 1975. *Mayo Clin Proc* 1977;52(9):549-5.
8. Conn JW, Rovner DR, Cohen EL. Normal and altered function of the renin-angiotensin-aldosterone system in man: applications in clinical and research medicine. *Ann Intern Med* 1965;63:266-84.
9. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F, et al. Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in primary care practice. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(14):1811-20.
10. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(11):2293-300.
11. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002;40(6):892-6.
12. Palmer BF. Regulation of Potassium Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(6):1050-60.
13. Fourkios V, Vonend O, Diederich S, Fischer E, Lang K, Endres S et al. Effectiveness of eplerenone or spironolactone treatment in preserving renal function in primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol* 2013;168(1):75-81.
14. Catena C, Colussi G, Sechi LA. Mineralocorticoid receptor antagonists and renal involvement in primary

- aldosteronism: opening of a new era. *Eur J Endocrinol* 2013;168(1):C1-5.
15. Sechi LA, Colussi G, Di Fabio A, Catena C. Cardiovascular and renal damage in primary aldosteronism: outcomes after treatment. *Am J Hypertens* 2010;23(12):1253-60.
16. Group TS, Wu VC, Chueh SC, Chang HW, Lin LY, Liu KL et al. Association of kidney function with residual hypertension after treatment of aldosterone-producing adenoma. *Am J Kidney Dis* 2009;54(4):665-73.
17. Mulatero P, Tizzani D, Viola A, Bertello C, Monticone S, Mengozzi G et al. Prevalence and characteristics of familial hyperaldosteronism: the PATOGEN study (Primary Aldosteronism in TOriNO-GENetic forms). *Hypertension* 2011;58(5):797-803.
18. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66(5):607-18.
19. Nakamura Y, Maekawa T, Felizola SJ, Satoh F, Qi X, Velarde-Miranda C et al. Adrenal CYP11B1/2 expression in primary aldosteronism: immunohistochemical analysis using novel monoclonal antibodies. *Mol Cell Endocrinol* 2014;392(1-2):73-9.
20. Omata K, Anand SK, Hovelson DH, Liu CJ, Yamazaki Y, Nakamura Y et al. Aldosterone-Producing Cell Clusters Frequently Harbor Somatic Mutations and Accumulate With Age in Normal Adrenals. *J Endocr Soc* 2017;1(7):787-99.
21. William F. Young J, David A. Calhoun, Jacques W.M. Lenders, Michael Stowasser, Stephen C. Textor screening for endocrine hypertension: an endocrine society scientific statement. *Endocrine Reviews* 2017;38(2):103-22.
22. Markou A, Pappa T, Kaltsas G, Gouli A, Mitsakis K, Tsounas P et al. Evidence of primary aldosteronism in a predominantly female cohort of normotensive individuals: a very high odds ratio for progression into arterial hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(4):1409-16.
23. Rossi GP, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G et al. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. *Hypertension* 2006;48(2):232-8.
24. Prejbisz A, Warchol-Celinska E, Lenders JW, Januszewicz A. Cardiovascular Risk in Primary Hyperaldosteronism. *Horm Metab Res* 2015;47(13):973-80.
25. Novello M, Catena C, Nadalini E, Colussi GL, Baroselli S, Chiuch A, et al. Renal cysts and hypokalemia in primary aldosteronism: results of long-term follow-up after treatment. *J Hypertens* 2007;25(7):1443-50.
26. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(3):1045-50.
27. Rossi GP, Di Bello V, Ganzaroli C, Sacchetto A, Cesari M, Bertini A et al. Excess aldosterone is associated with alterations of myocardial texture in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002;40(1):23-7.
28. Rossi GP, Sacchetto A, Pavan E, Palatini P, Graniero GR, Canali C et al. Remodeling of the left ventricle in primary aldosteronism due to Conn's adenoma. *Circulation* 1997;95(6):1471-8.
29. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(8):1243-8.
30. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(5):1889-916.
31. Derneği TEvM. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu 2019:41-4.
32. Vaidya A. Hyperaldosteronism. *Endotext* 2016 October 19.
33. Maiolino G, Calo LA, Rossi GP. The time has come for systematic screening for primary aldosteronism in all hypertensives. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(14):1821-3.
34. Holaj R, Rosa J, Zelinka T, Strauch B, Petrak O, Indra T et al. Long-term effect of specific treatment of primary aldosteronism on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 2015;33(4):874-82.
35. Catena C, Colussi G, Di Fabio A, Valeri M, Marzano L, Uzzau A et al. Mineralocorticoid antagonists treatment versus surgery in primary aldosteronism. *Horm Metab Res* 2010;42(6):440-5.
36. Anderson GH, Jr., Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens* 1994;12(5):609-15.
37. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004;27(3):193-202.
38. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med* 2003;138(5):424-9.
39. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study group on adrenal tumors of the italians society of endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(2):637-44.
40. Farrugia FA, Martikos G, Tzanetis P, Charalampopoulos A, Misiakos E, Zavvas N et al. Pheochromocytoma, diagnosis and treatment: Review of the literature. *Endocr Regul* 2017;51(3):168-81.
41. Goldstein RE, O'Neill JA, Jr., Holcomb GW, 3rd, Morgan WM, 3rd, Neblett WW, 3rd, Oates JA et al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg* 1999;229(6):755-64; discussion 64-6.
42. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005;366(9486):665-75.
43. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH et al. Pheochromocytoma and

- paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(6):1915-42.
44. William Y. Clinical presentation and diagnosis of pheochromocytoma. UpToDate. 2020 February 13.
 45. Stumvoll M, Radjaipour M, Seif F. Diagnostic considerations in pheochromocytoma and chronic hemodialysis: case report and review of the literature. *Am J Nephrol* 1995;15(2):147-51.
 46. Motta-Ramirez GA, Remer EM, Herts BR, Gill IS, Hamrahian AH. Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185(3):684-8.
 47. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM* 2000;93(2):105-11.
 48. Broder MS, Neary MP, Chang E, Cherepanov D, Ludlam WH. Incidence of Cushing's syndrome and Cushing's disease in commercially-insured patients <65 years old in the United States. *Pituitary* 2015;18(3):283-9.
 49. Valassi E, Santos A, Yaneva M, Toth M, Strasburger CJ, Chanson P et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol* 2011;165(3):383-92.
 50. Cicala MV, Mantero F. Hypertension in Cushing's syndrome: from pathogenesis to treatment. *Neuroendocrinology* 2010;92 Suppl 1:44-9.
 51. Baid S, Nieman LK. Glucocorticoid excess and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2004;6(6):493-9.
 52. Vaidya A, Mulatero P, Baudrand R, Adler GK. The Expanding Spectrum of Primary Aldosteronism: Implications for Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr Rev* 2018;39(6):1057-88.
 53. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1526-40.
 54. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO et al. Treatment of Cushing's syndrome: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(8):2807-31.
 55. Rossi GP. Losartan metabolite EXP3179: an AT1-receptor-independent treatment strategy for patients with the metabolic syndrome. *Hypertension* 2009;54(4):710-2.
 56. Rosario PW, Calsolari MR. Screening for acromegaly by application of a simple questionnaire evaluating the enlargement of extremities in adult patients seen at primary health care units. *Pituitary* 2012;15(2):179-83.
 57. Puglisi S, Terzolo M. Hypertension and acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019;48(4):779-93.
 58. Bondanelli M, Ambrosio MR, degli Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary* 2001;4(4):239-49.
 59. Katznelson L, Laws ER, Jr., Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(11):3933-51.
 60. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary* 2013;16(3):294-302.
 61. Thomas JDJ, Dattani A, Zemrak F, Burchell T, Akker SA, Kaplan FJL et al. Renin-Angiotensin system blockade improves cardiac indices in acromegaly patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2017;125(6):365-7.
 62. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14(5):301-16.
 63. Berta E, Lengyel I, Halmi S, Zrinyi M, Erdei A, Harangi M et al. Hypertension in thyroid Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:482.
 64. Prisant LM, Gujral JS, Mulloy AL. Hyperthyroidism: a secondary cause of isolated systolic hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8(8):596-9.
 65. Klein I, Danzi S. Thyroid Disease and the Heart. *Curr Probl Cardiol* 2016;41(2):65-92.
 66. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Lauberg P, Maia AL et al. 2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26(10):1343-421.
 67. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014;24(12):1670-751.
 68. Iglesias P, Acosta M, Sanchez R, Fernandez-Reyes MJ, Mon C, Diez JJ. Ambulatory blood pressure monitoring in patients with hyperthyroidism before and after control of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63(1):66-72.
 69. He W, Li S, Zhang JA, Zhang J, Mu K, Li XM. Effect of levothyroxine on blood pressure in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:454.
 70. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ*. 2015;350:h2723.
 71. Insogna KL. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2018;379(11):1050-9.
 72. Pepe J, Cipriani C, Sonato C, Raimo O, Biamonte F, Minisola S. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. *Eur J Endocrinol* 2017;177(6):R297-R308.
 73. Yagi S, Aihara K, Kondo T, Endo I, Hotchi J, Ise T et al. High serum parathyroid hormone and calcium are risk factors for hypertension in Japanese patients. *Endocr J* 2014;61(7):727-33.
 74. Chen G, Xue Y, Zhang Q, Xue T, Yao J, Huang H et al. Is Normocalcemic Primary Hyperparathyroid-

- ism Harmful or Harmless. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(6):2420-4.
75. Gennari C, Nami R, Gonnelli S. Hypertension and primary hyperparathyroidism: the role of adrenergic and renin-angiotensin-aldosterone systems. *Miner Electrolyte Metab* 1995;21(1-3):77-81.
76. Fallo F, Rocco S, Pagotto U, Zangari M, Luisetto G, Musaio F et al. Aldosterone and pressor responses to angiotensin II in primary hyperparathyroidism. *Horm Metab Res* 1989;21(8):457-9.
77. Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, Rus-Machan J, Kienreich K, Verheyen N et al. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. *Metabolism* 2014;63(1):20-31.
78. Nilsson IL, Aberg J, Rastad J, Lind L. Endothelial vasodilatory dysfunction in primary hyperparathyroidism is reversed after parathyroidectomy. *Surgery* 1999;126(6):1049-55.
79. Neunteufl T, Katzenschlager R, Abela C, Kostner K, Niederle B, Weidinger F, et al. Impairment of endothelium-independent vasodilation in patients with hypercalcemia. *Cardiovasc Res* 1998;40(2):396-401.
80. Rodriguez-Portales JA, Fardella C. Primary hyperparathyroidism and hypertension: persistently abnormal pressor sensitivity in normotensive patients after surgical cure. *J Endocrinol Invest* 1994;17(5):307-11.
81. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(11):3993-4004.
82. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(10):3561-9.
83. Chiodini I, Cairoli E, Palmieri S, Pepe J, Walker MD. Non classical complications of primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018;32(6):805-20.
84. Hinz L, Pacaud D, Kline G. Congenital adrenal hyperplasia causing hypertension: an illustrative review. *J Hum Hypertens* 2018;32(2):150-7.

48. BÖLÜM

Diğer Sekonder Hipertansiyon Nedenleri

Ali Rıza UÇAR
Halil YAZICI

Sekonder hipertansiyon sıklıkla renal ve endokrin nedenlere bağlı olarak görülür. Renal ve endokrin dışı sekonder hipertansiyon nedenleri *diğer* başlığı altında anlatılmaktadır. Bunların başlıcaları obstrüktif uyku apne, nörolojik hastalıklara bağlı hipertansiyon, akut stres ilişkili hipertansiyon, aort koarktasyonu ve ilaçlara bağlı hipertansiyondur (1). Bu bölümde bu konulara temas edilecektir.

OBSTRÜKTİF UYKU APNE

Obstrüktif uyku apne (OSA), uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının en sık görülenidir, erişkinlerin %2-4'ünü etkiler; yaşlı erkeklerde daha sık görülmekle birlikte, kadınlar ve çocuklarda da görülebilir (2). Obezite prevalansının artışına paralel olarak sıklığı da artmaktadır. OSA olan hastaların %50'sinden fazlasında hipertansiyon (HT) görülür. Bu hastalarda HT riski 3 kat fazladır. Hipertansif hastaların %30-40'nda eşlik eden OSA olduğu tahmin edilmektedir, ancak bu birliktelik sıklıkla tanınmamaktadır (3). OSA sadece hipertansiyon riskini artırmamakta, aynı zamanda inme gibi hipertansiyona bağlı komplikasyon riskini de artırmaktadır.

Erişkinlerde apne inspiratuar hava akımının >10 saniye olmaması olarak tanımlanır. Hipopne

ise hava akımında >10 saniye azalma olmasıdır. Bu durumda arteriyel oksijen satürasyonunda azalma olur. Uyku esnasındaki apne-hipopne epizotları merkezi veya obstrüktif nedenlere bağlı olabilir. OSA'da uyku esnasında faringeal hava yolunda anormal kollaps olmaktadır OSA tanısında apne-hipopne indeksi (AHI) kullanılır. AHI uyku esnasında meydana gelen apne ve hipopne epizotlarının uyku süresine bölünmesi ile hesaplanır. AHI'nin tek başına >15 olması veya uyumlu belirti, bulgu ve komorbiditeler ile birlikte >5 olması OSA tanısı koydurur (4).

Klinik belirti ve bulgular arasında gündüz uyuklamaya ve yorgunluk sıktır. Ayrıca sabahları olan baş ağrısı, uykudan dinlenmemiş olarak uyanma, hafıza kaybı, kişilik değişiklikleri, dikkat azalması görülebilir. Hasta yakını tarafından fark edilen gürültülü horlama, apne epizotları olabilir, muayenede ise obezite ve kalın boyun saptanabilir.

Obstrüktif uyku apne ve HT ilişkisini açıklamaya yönelik mekanizmalar oldukça karmaşıktır, ancak temelde sempatik aşırı aktivite ile ilişkilidir. Normal bireylerde uyku esnasında sempatik sinir sistemi aktivitesi azalır ve parasempatik aktivite artar. Böylece kan basıncı, kalp hızı ve kan basıncı değişkenliği azalır. OSA olan hastalarda ise apne veya hipopne epizotları ile birlikte hipoksemi ve

panib gibi). Bu ilaçlar günümüzde renal hücreli, tiroid ve bazı ileri solid organ tümörlerinde kullanılmaktadırlar (29). Bu ilaçları alanların %70-90'nda HT görülebilir (37).

Anti-VEGF ilaçlar nitrik oksit (NO) sentezini azaltır. Sonuçta vazokonstriksiyon nedeniyle kan basıncı yükselir. NO üretiminin azalması endotel fonksiyon bozukluğuna ve mikrovasküler yatakta seyrekleşmeye yol açar. Ayrıca endotelin-1 gibi potent vazokonstriktörler artar. Böbrek damar yatağında da vasküler tonusun değişmesi HT'nin sürekli hale gelmesine katkıda bulunur (29).

Birçok kanser derneği bu ilaçları kullanan hastalarda kan basıncı takibini önermektedir. Kan basıncı yükselir veya HT kötüleşirse tedaviye devam etme kararı yeniden değerlendirilmelidir. Eğer tedaviye devam etmek gerekiyorsa en düşük doz ve en kısa süre ile verilmelidir. Albüminüri varlığı araştırılmalı, eğer varsa antihipertansif tedavide anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör blokerleri tercih edilmelidir. Nondihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri CYP3A4 inhibisyonu yaparlar, bu nedenle TKI ile birlikte kullanılmamalıdır. Dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri VEGF sekresyonunu indüklerler, bu nedenle seçilebilirler (38).

Kalsinörin İnhibitörleri (KNİ)

Takrolimus ve siklosporin iki kalsinörin inhibitörüdür. Bu ilaçlar potent immünsupresif ilaçlardır ve organ naklinde ve otoimmün hastalıklarda kullanılmaktadırlar. Siklosporin takrolimusa göre daha fazla kan basıncı artışına yol açar. HT insidansı siklosporin kullanan hastalarda %65-100 arasında değişmektedir (39).

Kalsinörin inhibitörlerine bağlı HT'de için öne sürülen mekanizmalar çok faktörlüdür. Siklosporin endotelin-1 üretimini artırarak ve NO üretimini azaltarak renal vazokonstriksiyona neden olur. Ek olarak KNİ'ye bağlı HT, sodyum bağımlıdır. KNİ, tiazid duyarlı sodyum klorid eş taşıyıcısını stimüle ederken renal dış medulla potasyum kanal aktivitesini inhibe ederler. Böylece hastalarda HT yanı sıra hiperpotasemi ve meta-

bolik asidoz da gelişir (29). Bir diğer mekanizma da sempatik sinir aktivitesindeki artıştır.

KNİ'ye bağlı HT'de ilk seçenek dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleridir. Bu ilaçlar renal vasküler direnci azaltarak böbrek kan akımını artırır. Tiazid grubu diüretikler hiperpotasemi ve metabolik asidoz gelişmiş hastalarda özellikle faydalı olur (29).

Eritropoezi Stimüle Eden İlaçlar (ESA)

Bu ilaç grubu ilaçlar en sık kronik böbrek hastalarında anemi tedavisinde kullanılır. Bu ilaçlar kardiyovasküler birçok yan etkiye neden olurlar(40). Bunlardan biri de HT'dir. ESA bağlı HT gelişiminde birçok mekanizma ileri sürülmüştür. Bunlar, tromboksan ve endotelin-1 düzeylerinde artma, prostasiklin düzeylerinde azalmadır. Kronik böbrek hastalarında ayrıca endotelin-1 karşıtı gibi rol alan NO üretimin de azalması HT gelişimine katkıda bulunur.

Bu ilaç tedavisinden önce kan basıncı mutlaka kontrol altına alınmalıdır. Eğer ESA kullanımı esnasında HT gelişirse, ESA dozu azaltılmalı veya kesilmelidir. Diyaliz hastalarında övolemi sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Chiong JR, Aronow WS, Khan IA, Nair CK, Vijayaraghavan K, Dart RA et al. Secondary hypertension: current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol* 2008;124(1):6-21.
2. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiol* 2013;177(9):1006-14.
3. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa E, Culebras A et al. Sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(8):686-717.
4. Venkataraman S, Vungarala S, Covassin N, Somers VK. Sleep apnea, hypertension and the sympathetic nervous system in the adult population. *J Clin Med* 2020;9(2):591
5. Fletcher EC. Sympathetic Over Activity in the Etiology of Hypertension of Obstructive Sleep Apnea. *Sleep* 2003;26(1):15-9.
6. Izci B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the epworth sleepiness scale. *Sleep Breath* 2008 (2):161-8.
7. Pépin JL, J Krieger, Rodenstein D, Cornette A, Sforza E, Delguste P. Effective compliance during the first 3

- months of continuous positive airway pressure. A European prospective study of 121 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(4):1124-9.
8. Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, Davidson W, Schulzer M, Mak E, et al. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung* 2007;185(2):67-72.
9. Iftikhar IH, Valentine CW, Bittencourt LR, Cohen DL, Fedson AC, Gislason T et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Hypertens* 2014;32(12):2341-50.
10. Schwartz AR, Bennett ML, Smith PL, De Backer W, Hedner J, Boudewyns A et al. Therapeutic electrical stimulation of the hypoglossal nerve in obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127(10):1216-23.
11. Walia HK, Thompson NR, Strohl KP, Faulx MD, Waters T, Kominsky A et al. Upper airway stimulation vs positive airway pressure impact on BP and sleepiness symptoms in OSA. *Chest* 2020;157(1):173-183.
12. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kądziała J, Śliwiński P, Bieliński et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011;58(4):559-65.
13. Aiyagari V, Osman M, Gorelick PB. Neurogenic hypertension, including hypertension associated with stroke or spinal cord injury. *Comprehensive Clinical Nephrology*, Sixth Edition pp:473-481.
14. Testai FD, Aiyagari V. Acute Hemorrhagic Stroke Pathophysiology and Medical Interventions: Blood Pressure Control, Management of Anticoagulant-Associated Brain Hemorrhage and General Management Principles. *Neurol Clin.* 2008;26(4):963-85.
15. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, Suri MFK, Kirmani JF, Hussein HM et al. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med* 2007; 25: 32-38.
16. Pedelty L, Gorelick PB. Chronic management of blood pressure after stroke. *Hypertension* 2004; 44: 1-5.
17. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004; 35: 1024.
18. the Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.
19. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC et al. 2015 American Heart Association/ American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46(10):3020-35.
20. Ntaios G, Bornstein NM, Caso V, Christensen H, De Keyser J, Diener HC et al. European Stroke Organisation. The European Stroke Organisation guidelines: a standard operating procedure. *Int J Stroke* 2015; 10: 128-135.
21. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringer MN, Mayer SA et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006;66:1175-1181.
22. Hemphill CJ, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M et al. guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46: 2032-2060.
23. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R. European Stroke Organization (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke* 2014; 9:840-855.
24. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012; 43:1711-1733.
25. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2013; 35:93-112.
26. Haas CE, LeBlanc JM. Acute Postoperative Hypertension: A Review of Therapeutic Options. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61(16):1661-73.
27. Watts RA, Hoffbrand BI. Hypertension following renal trauma. *J Hum Hypertens* 1987;1(2):65-71.
28. Shih MC, Tholpady A, Kramer CM, Sydnor MK, Hagspiel KD. Surgical and endovascular repair of aortic coarctation: normal findings and appearance of complications on CT angiography and MR angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2006 ;187(3):W302-12.
29. Foy MC, Vaishnav J, Sperati CJ. Drug-Induced Hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019;48(4):859-873.
30. Johnson AG. NSAIDs and increased blood pressure. What is the clinical significance. *Drug Saf* 1997;17(5):277-89.
31. White WB. Cardiovascular Effects of the Cyclooxygenase Inhibitors. *Hypertension* 2007;49(3):408-18.
32. Ruschitzka F, Borer JS, Krum H, Flammer AJ, Yeomans ND, Libby P et al. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial. *Eur Heart J* 2017;38(44):3282-3292.

33. Goodwin JE, Geller DS. Glucocorticoid-induced Hypertension. *Pediatr Nephrol* 2012;27(7):1059-66.
34. Dhar AK, Barton DA. Depression and the Link with Cardiovascular Disease. *Front Psychiatry* 2016;7:33.
35. Thase ME. Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1998;59(10):502-8.
36. Augustin M, Schoretsanitis G, Gründer G, Haen E, Paulzen M. How to Treat Hypertension in Venlafaxine-Medicated Patients-Pharmacokinetic Considerations in Prescribing Amlodipine and Ramipril. *J Clin Psychopharmacol* 2018;38(5):498-501.
37. Katsi V, Magkas N, Georgiopoulos G, Athanasiadi E, Virdis A, Masi S et al. Arterial hypertension in patients under antineoplastic therapy: a systematic review. *J Hypertens* 2019;37(5):884-901.
38. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, Chen HX, Durand JB, Elliott WJ et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(9):596-604.
39. Cífková R, Hallen H. Cyclosporin-induced hypertension. *J Hypertens* 2001;19(12):2283-5.
40. Palmer SC, Saglimbene V, Mavridis D, Salanti G, Craig JC, Tonelli M et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014(12):CD010590.

49. BÖLÜM

Hipertansif Aciller

Kürşad ÖNEÇ
Ülver BOZTEPE DERİCİ

Hipertansiyon, sık görülmesinin yanında hem akut hem de kronik süreçte yol açtığı morbidite ve mortalite nedeniyle tüm ülkeleri ilgilendiren önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hipertansiyon; Amerikan Kalp Cemiyeti 2017 verilerine göre Amerika Birleşik Devletlerinde yetişkin popülasyonda %46 oranında görülmekteyken, PatenT2 çalışmasına göre ülkemizde 18 yaş üzerindeki popülasyonda %30,3, tüm dünyada ise 25 yaş üstündeki popülasyonda %40 oranında bildirilmektedir (1-3). Tüm hipertansif hastaların %1-2'si hayatları boyunca en az bir kez hipertansif acil durum yaşamaktadır (4-6) ve acil servise yapılan başvuruların %47'sinin hipertansiyon ve buna bağlı komplikasyonlar nedeniyle olduğu bilinmektedir (7). Bu nedenle hipertansif acil durumların doğru tanımlanması ve acil servis, nefroloji, yoğun bakım, nöroloji, kardiyoloji, kalp damar cerrahisi gibi farklı branşlar tarafından uygun yaklaşımlarla acil tedavilerinin yapılması son derece önemlidir.

Hipertansif acil durumlar, daha önceden hipertansiyon tanısı olan hastalarda gelişebileceği gibi, öncesinde normotansif seyreden kişilerde de hipertansif acil durumların ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Hipertansif acil durumlar iki grupta incelenirler.

1) “**Hipertansif acil**” (**hypertensive emergency**) yüksek kan basıncı ile beraber akut hedef organ hasarının bulunduğu durumlar olarak tanımlanabilir. Hipertansif acil durumlarda genellikle kan basıncı sistolik ≥ 180 mm/Hg ve/veya diyastolik ≥ 120 mm/Hg olması beklense de, bu tanımlama için kan basıncı değerlerinin bu sınırların üzerinde olma şartı yoktur (8).

2) “**Hipertansif ivedi durum**” (**hypertensive urgency**) tanımı ise sistolik ≥ 180 mm/Hg ve/veya diyastolik ≥ 120 mm/Hg olmasına rağmen hastada hedef organ hasarına ait klinik ve laboratuvar bulguların olmadığı tabloyu tariflemek için kullanılmaktadır (9).

Hipertansiyon hastaları yüksek kan basıncına bağlı olarak hedef organ hasarının geliştiği organlara göre farklı klinik bulgularla acil servise başvurmaktadırlar. Hipertansif acil olarak değerlendirilen bu klinik tablolar aşağıdaki şekilde gruplandırılabilir (8).

- Yüksek kan basıncı ile beraber göz dibinde kanama ve/veya papil ödemi, mikroanjiyopati, yaygın damar içi pıhtılaşması, ensefalopati, akut sol kalp yetmezliği, akut böbrek hasarı bulgularının olduğu ve kötü prognozlu “malign hipertansiyon” olarak adlandırılan durumlar

KAYNAKLAR

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Himmelfarb DC et al. 2017ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/ NMA/ PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the american college of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018 Jun;71(6):e13-e115
2. Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, Derici U, Arıcı M, Sindel S et al. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. *J. Hypertens* 2016, 34, 1208–1217.
3. Ustundag S. Acilde Hipertansiyon ve Tedavisi. *Turkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics* 2017;10(1):45-54
4. Suneja M, Sanders ML. Hypertensive emergency. *Med Clin North A* 2017 May;101(3):465-478.
5. McRae RP, Liebson Jr PR. Hypertensive crisis. *Med. Clin North Am* 1986 70(4) 749-767.
6. Vidt DG. Current concepts in treatment of hypertensive emergencies. *Am Heart J* 1986, 111(1), 220-225.
7. Salkic S, Batic-Mujanovic O, Ljuca F, Brkic S. Clinical presentation of hypertensive crises in emergency medical services. *Mater Sociomed* 2014;26(1):12–6.
8. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei AE, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018 Sep 1;39(33):3021-3104
9. Grassi D, O'Flaherty M, Pellizzari M, Bendersky M, Rodriguez P, Turri D et al. Hypertensive urgencies in the emergency department: evaluating blood pressure response to rest and to antihypertensive drugs with different profiles. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:662–667.
10. Brathwaite L, Reif M. Hypertensive Emergencies: A Review of Common Presentations and Treatment Options. *Cardiol Clin* 2019 Aug;37(3):275-286.
11. Johnson W, Nguyen ML, Patel R. Hypertension crisis in the emergency department. *Cardiol Clin.* 2012 Nov;30(4):533-43
12. Gardner CJ, Lee K. Hyperperfusion syndromes:insight into the pathophysiology and treatment of hypertensive encephalopathy. *CNS Spectr* 2007;12(1):35–42.
13. Aggarwal M, Khan I. Hypertensive crisis: hypertensive emergencies and urgencies. *Cardiol Clin* 2006;24:135–46.
14. Frohlich ED. Target organ involvement in hypertension:a realistic promise of prevention and reversal. *Med Clin North Am* 2004;88:1–9.
15. Braverman AC. Aortic dissection: prompt diagnosis and emergency treatment are critical. *Cleve Clin J Med* 2011;78(10):685–96.
16. Ozkayar N. Hypertension in Pregnancy and Treatment *Turkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics.* 2017;10(1):63-8
17. Maloberti A, Cassano G, Capsoni N, Gheda S, Magni G, Azin GM et al. Therapeutic Approach to Hypertension Urgencies and Emergencies in the Emergency Room. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2018 Jun;25(2):177-189
18. Marik PE, Varon J. Hypertensive crises: challenges and management. *Chest* 2007;131:1949–62.
19. Pinna G, Pascale C, Fornengo P, Arras S, Piras C, Panzarasa P et al. Hospital admissions for hypertensive crisis in the emergency departments: a large multicenter Italian study. *PLoS One* 2014 Apr 2;9(4)
20. Rodriguez MA, Kumar SK, De Caro M. Hypertensive crisis. *Cardiol Rev* 2010 Mar-Apr;18(2):102-7.
21. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: *Stroke* 2007 May;38(5):1655-711.
22. Katz JN, Gore JM, Amin A, Anderson FA, Dasta JF, Ferguson JJ et al. Practice patterns, outcomes and end-organ dysfunction for patients with acute severe hypertension:the Studying the Treatment of Acute hyperTension (STAT) Registry. *Am Heart J* 2009;158:599–606.
23. Vlcek M, Bur A, Woisetschlger C, Herkner H, Laggner AN, Hirschl MM. Association between hypertensive urgencies and subsequent cardiovascular events in patients with hypertension. *J Hypertens* 2008;26:657–62.

50. BÖLÜM

Ozmotik Diüretikler

Özgür Akın OTO

Böbrek itrah fonksiyonlarının azaldığı ya da kaybolduğu durumların tedavisi için diüretiklere sıklıkla müracaat edilir. Nefron boyunca dizilenmiş olan karmaşık iyon pompaları bu ilaçların temel hedefleridir. Gündelik klinik kullanımda olan hemen tüm diüretik ilaçlar temelde sodyum reabsorbsiyonundan sorumlu olan bu pompalar üzerinde etkili olurlar. Arzulanan, nefron boyunca sodyum emilimini bloke ederek hücre dışı sıvı volümünün en temel belirleyenlerinden birisi olan sodyumun vücuttaki miktarını azaltmaktır. Klinisyenler son derece rasyonel olan bu yaklaşımın faydalı sonuçlarını sıklıkla deneyimlerler.

Ozmotik diüretikler de diğer tüm diüretikler gibi, vücuttan sodyumu uzaklaştırarak etki gösterirler. Ancak bu sınıfı diğerlerinden ayıran bazı eşsiz özellikleri de vardır. Bu ilaçlar nefron boyunca dizilen bu iyon pompalarına spesifik olarak etki etmekten ziyade, tübül içinde kitle etkisi yaratarak su ve bazı diğer iyonları adeta sürükleyip vücuttan uzaklaştırırlar (1). Bu benzersiz etkinin bu ilaçların hem kimyasal yapıları hem de intravasküler ve intratübüler dinamikler ile yakın bir ilişkisi vardır.

Bir ozmotik diüretiğin sahip olduğu en temel özellikler şunlardır:

1- Genelde küçük moleküllerdir.

2- Plazma proteinlerine ve dokulara bağlanmazlar. Böylece glomerüler filtrata yüksek oranlarda ve hızlıca geçerler.

3- Tübüler reabsorbsiyona hemen hiç uğramazlar.

4- Genel olarak diğer dokulardaki etkileri ihmal edilecek kadar düşük olduğu için diğer ilaçlara kıyasla oldukça yüksek dozda verilebilirler. (Örneğin mannitol için günde 100 gram veya da daha fazlası)

5- Oral olarak kullanımlarında ozmotik diyareye neden olurlar, bu nedenle hemen daima hipertonic solüsyonlar şeklinde ve parenteral yolla kullanılırlar.

Bu grup içinde yer alan ilaçlar mannitol, üre, sorbitol ve gliseroldür. Ancak prototip ilaç olarak mannitol kabul edilir. Sınıf etkilerinin anlaşılması mannitol merkezli çalışmalar sayesinde mümkün olmuştur.

MANNİTOL

Altı karbonlu, yapısında 6 adet hidroksil kökü içeren basit bir şekerdir (Şekil 1). Vücutta metabolize edilemez ve plazma proteinlerine bağlan-

uygunsuz ADH sendromu olmak üzere hiponatremik durumlardır (15).

Üre molekül ağırlığı 60 kd olan, hidrofilik bir moleküldür. Glomerüllerden serbestçe filtre olur. Filtrata geçen ürenin yaklaşık yarısı elektrolitsiz su ile birlikte idrarla atılır. Üre temelde serbest su klerensini artırarak etki gösterir ki bu durum hiponatremik durumlarda ürenin neden etkili bir tedavi seçeneği olduğunu açıklar. Bir örnek verecek olursak; idrar osmolaritesi 500 mosm/kg olan bir kişiye 30 gram (500 mosmol) üre verildiğinde yaklaşık olarak 1 litre elektrolitsiz su kaybı gelişir, ki bu da 50 kiloluk bir kadında serum sodyum düzeyini yaklaşık 5 meq/lt artırır. Böbrek fonksiyonları normal olan kişilerde uygulanan ürenin neredeyse tamamen atılır (16).

Üre oral yolla kullanılır. En önemli dezavantajı kötü tadıdır. Bu nedenle özellikle şuuru açık hastalarda kullanımı kolay değildir. Öte yandan yoğun bakım hastalarında nazogastrik sonda aracılığıyla kolaylıkla uygulanabilir. Önerilen doz 0.25-0.50 gr/kg/gündür. Majistral reçeteler aracılığıyla hazırlanan şaşe formları önerilmektedir. Önerilen formülasyon şöyledir. 10 gram üre + 2 gram sodyum bikarbonat + 1.5 gram sitrik asit + 200 mg sükröz. Bu karışım 50-10 mL su içinde eritilir ve hastaya içirilir (17).

KAYNAKLAR

1. Better OS, Rubinstein I, Winaver JM, Knochel JP. Mannitol therapy revisited (1940–1997). *Kidney international* 1997;52(4):886-94.
2. Anderson RJ, Linas SL, Berns AS, Henrich WL, Miller TR, Gabow PA, et al. Nonoliguric acute renal failure. *New England Journal of Medicine* 1977;296(20):1134-8.
3. Weiner I, Mudge G. Diuretics and other agents employed in the mobilization of edema fluid. *The pharmacological basis of therapeutics*: Pergamon Press New York; 1990:713-31.
4. Bhardwaj A. Osmotherapy in neurocritical care. *Current neurology and neuroscience reports*. 2007;7(6):513-21.
5. Shawkat H, Westwood M-M, Mortimer A. Mannitol: a review of its clinical uses. *Continuing education in anaesthesia. Critical Care & Pain* 2012;12(2):82-5.
6. Buerkert J, Martin D, Prasad J, Trigg D. Role of deep nephrons and the terminal collecting duct in a mannitol-induced diuresis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 1981;240(5):F411-F22.
7. Gennari FJ, Kassirer JP. Osmotic diuresis. *New England Journal of Medicine* 1974;291(14):714-20.
8. Blantz RC. Effect of mannitol on glomerular ultrafiltration in the hydropenic rat. *The Journal of Clinical Investigation* 1974;54(5):1135-43.
9. Yallop K, Sheppard S, Smith D. The effect of mannitol on renal function following cardio pulmonary bypass in patients with normal pre operative creatinine. *Anaesthesia* 2008;63(6):576-82.
10. Vanholder R, Sever MS, Ereğ E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *Journal of the American Society of Nephrology* 2000;11(8):1553-61.
11. Schnuelle P, Johannes van der Woude F. Perioperative fluid management in renal transplantation: a narrative review of the literature. *Transpl Int* 2006;19(12):947-59.
12. Wahbah AM, el-Hefny MO, Wafa EM, el-Kharbotly W, el-Enin AA, Zaglol A et al. Perioperative renal protection in patients with obstructive jaundice using drug combinations. *Hepatogastroenterology* 2000;47(36):1691-4.
13. Guenaga KF, Matos D, Wille-Jorgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(9):Cd001544.
14. Otvos B, Kshetry VR, Benzel EC. The history of urea as a hyperosmolar agent to decrease brain swelling. *Neurosurg Focus* 2014;36(4):E3.
15. Decaux G, Andres C, Gankam Kengne F, Soupart A. Treatment of euvoletic hyponatremia in the intensive care unit by urea. *Crit Care* 2010;14(5):R184.
16. Verhoeven A, Musch W, Decaux G. Treatment of the polydipsia-hyponatremia syndrome with urea. *J Clin Psychiatry* 2005;66(11):1372-5.
17. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2014;29(suppl_2):i1-i39.

51.

BÖLÜM

Tiazid ve Benzeri Diüretikler

Ayça İNCİ

Distal kıvrımlı tübülün luminal yüzeyinde bulunan Na^+/Cl^- eş taşıyıcısını bloke eden bu grup ilaçlar; tiazid diüretikler (benzotiyadiazin türevleri) ve farmakolojik olarak tiazid diüretiklerine benzeyen ancak yapısal olarak farklı olan tiazid benzeri diüretiklerden oluşur. Distal tübül proksimal tübüle ve henle kulpuna göre hayli kısa olan ve filtre edilen sodyum ve klorürün %5'inin reabsorbe olduğu segmenttir. Bu nedenle tiazid ve benzeri diüretikler orta güçlü diüretikler grubundadır. Benzotiyadiazin türevi olan Klorotiazid bu sınıfın ilk onaylı ilacıdır. Daha potent karbonik anhidraz inhibitörleri bulmak için araştırmalar yapılırken, beklenmedik şekilde bikarbonat yerine klorür ekskresyonunu artırdığı saptanmış ve distal tübülde Na^+/Cl^- eş taşıyıcısı etkilediği gösterilmiştir (1,2).

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Karbonik anhidraz inhibitörleri gibi sulfamid grubu içerirler. Tüm tiazidler oral alınabilirler ancak metabolizmaları arasında farklılıklar vardır. Vücut ağırlığına eşit veya daha fazla dağılım hacmine sahiptirler. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanırlar ve bu durum glomerül tarafından filtrasyonlarını sınırlar, vasküler alanda diüretiği hapseder, renal proksimal tübüler

hücrelerdeki sekretuar alanlara ulaşmasını sağlar. Loop diüretikleri gibi tiazid diüretikler de organik anyonlardır. Proksimal tübülün S2 segmentinden organik anyon taşıyıcı 1 (OAT1) ve organik anyon taşıyıcı 2 (OAT2) aracılığı ile sekrete edilerek elemine olurlar. Ürik asitle bu sekretuar sistemde yarışır, ürik asit sekresyonunda azalmaya ve hiperürisemiye neden olurlar. Birçok tiazid diüretikte etkinlik 2-3 saat sonra başlar. Klorotiazid lipitte fazla çözünmez ve diğer grup üyelerine göre daha yüksek dozda verilmesi gerekmektedir. Paranteral yolla verilebilen tek tiazid diüretiktir. Hidroklorotiazidin biyoyararlanımı daha iyidir, yaklaşık %60-70'i emilir, gıdalarla kullanımı emilimini artırır yarılanma ömrü yaklaşık 9-10 saattir ve idrarla değişmeden atılır. Klortalidon yavaş absorbe olur ve geniş dağılım hacmine sahip olduğu için yarı ömrü 50-60 saattir, idrarla değişmeden atılır. İndapamid primer olarak biliyer sistem tarafından ekskrete olsa da aktif formun bir kısmı böbrek tarafından atılır. Ağız yoluyla alımından sonra hızla emilir, yarılanma ömrü bifaziktir; 14 ve 25 saat olarak tespit edilmiştir. Potasyum ve ürik asit atımına etkisi azdır; kalsiyum antagonistine benzer etkiye sahiptir (3-5). Tablo 1'de bu grup ilaçların farmakokinetik özellikleri özetlenmiştir.

Hipopotasemi-Metabolik Alkaloz: Tiazid ve benzeri diüretiklere bağlı gelişen hipopotasemi; distal tübül akımının artması, non-ozmotik yolla arjinin vazopresin düzeylerinde artış, aldosteron sekresyonunda artış ve alkaloz nedeniyle olur. Potasyum düzeylerinde ortalama 0.6 mmol/L azalma olur. Ilımlı diüretik ilişkili hipopotasemide (K:3-3.5mmol/L) ventriküler ektopik atımlar indüklenebilir. Potasyum tutucu bir diüretikle kullanıldıklarında hipopotasemi ve sonuçta gelişebilecek aritmiler önlenir. Hipopotasemi insülin salınımı bozar ve hiperglisemiye yatkınlık yaratır. Hipopotasemi tiazidlerin antihipertansif etkinliğini de sınırlandırmaktadır. Plasebo kontrollü bir çalışmada tiazid diüretik kullanan hipopotasemik hastalarda KCl ile potasyum düzeylerinin düzeltilmesi kan basıncının anlamlı olarak düşmesini sağlamıştır. Bir diğer strateji de tedaviye anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokleri veya mineralokortikoid reseptör antagonisti eklenerek artan anjiyotensin 2 ilişkili hiperaldosteronizm ve sonuçta artan distal potasyum sekresyonunun dengelenmesidir. Hipopotaseminin indüklediği amonyogenez ve mineralokortikoid artışı net asit ekskresyonunu artırır. Gelişen metabolik alkaloz hepatik siroz ve asiti olan hastada amonyak üretimi artışına bağlı olarak hepatik komayı provake edebilir veya pulmoner yetmezliği olanlarda ventilasyonu azaltabilir. Distal potasyum tutucu diüretik veya karbonik anhidraz inhibitörü tedaviye eklenirse düzeltilebilir (3,15).

Hipomagnezemi: Tedavi süresi uzadıkça magnezyum ekskresyonunda artış olur. Diüretik ilişkili hipopotasemi magnezyum eksikliği replase edilmeden düzeltilemez.

Hiperkalsemi: Tiazidler total ve iyonize kalsiyum düzeylerini yükseltir. Ancak tek başlarına ciddi hiperkalsemi nedeni değildirler. Primer hiperparatiroidiye bağlı hiperkalsemiyi şiddetlendirebilirler veya aşırı kalsiyum alımı, sarkoidoz gibi durumlarda kalsiyumun ciddi yükselmesine neden olurlar (1).

Hiperürisemi: Tiazid tedavisi süresince serum ürik asit konsantrasyonu %35 oranında artar.

Renal ürik asit klirensi azalır; diüretik ve ürik asit arasında proksimal tübülde sekresyon için bir yarışma olur ve volüm eksikliği sonucunda ürik asit reabsorpsiyonu artar. Hiperürisemi gelişimi doz ilişkilidir ve gut hastalığına sebep olabilir (16).

Metabolik Anormallikler: Karbonhidrat toleransını bozarlar ve nadiren diyabet gelişimine neden olurlar. Diüretiklere bağlı kardiyak output-da azalma sonucunda sempatik sinir sisteminde refleks aktivasyon ve katekolamin sekresyonu olur, katekolaminler hepatik ve kas hücresine glukoz alımını azaltırlar ve kaslarda kan akımında azalmaya yol açarlar. Birlikte beta adrenerjik reseptör blokleri kullanılıyorsa kan glukoz değerleri daha yüksek olur. İnsülin salgısında azalma hipopotasemi ile ilişkilidir. Diyabetik hastalarda tiazid ve benzeri diüretikler mutlak kontrendike değildir. Muhtemel insülin sekresyonundaki bozulma ile ilişkili olarak total kolesterol, LDL kolesterol ve tirigliserid düzeyleri artmaktadır (3).

Seksüel Fonksiyon Bozukluğu: Yapılan çalışmalarda tiazid ve benzeri diüretik kullanan hastalarda impotansın fazla olduğu gösterilmiştir.

Alerjik reaksiyonlar-Malignite: Sülfonamidler ve diğer grup üyeleriyle çapraz reaksiyon gösterebilirler, sülfonamidlere hipersensitivitesi olanlara tiazid diüretikler verilmemelidir. Nadiren fotosensitivite ve jeneralize dermatit gelişebilir. Cilt ve dudak kanserleriyle tiazid kullanımı ilişkili bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-97.
2. Booker JA. Severe symptomatic hyponatremia in elderly outpatients: the role of thiazide therapy and stress. J Am Geriatr Soc. 1984;32:108-113.
3. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008;358:1887-98.

4. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. *Hypertension* 2004;43:4–9.
5. Cauley JA, Cummings SR. Thiazide diuretics preserve bone mass and reduce the risk of fractures in elderly women: a prospective study. *J Bone Miner Res.* 1989;4(suppl 1):216–217.
6. Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. *N Engl J Med.* 2009 Nov 26;361(22):2153–64.
7. Grønbeck L, Marples D, Nielsen S, Christensen S. Mechanism of antidiuresis caused by bendroflumethiazide in conscious rats with diabetes insipidus. *Br J Pharmacol.* 1998;123:737–745.
8. Hoorn EJ, Wilcox CS, Ellison DH. Diuretics. In: Yu, Alan S.L., MB, BChir, eds.; Brenner and Rector's The Kidney, Eleventh Edition. 2020 by Elsevier:p:1709-1734.
- 9- Jackson EK. Drugs Affecting Renal Excretory Function In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, eds.: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Thirteenth Edition. New York: McGraw-Hill, 2018;p:445-470.
10. Mann DL. Management of Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E, eds: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eleventh Edition, 2019:p:490-522.
11. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–40.
12. Schiavi P, Jochemsen R, Guez D. Pharmacokinetics of sustained and immediate release formulations of indapamide after single and repeated oral administration in healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol* 2000;14:139–46.
13. Schoofs MW, Van Der Klift M, Hofman A, De Laet CE, Herings RM, Stijnen T et al. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med.* 2003;139: 476–482.
14. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest.* 1993;103:601–606. 487.
15. Siegel D, Hulley SB, Black DM, Cheitlin MD, Sebastian A, Seeley DG et al. Diuretics, serum and intracellular electrolyte levels, and ventricular arrhythmias in hypertensive men. *J Am Med Assoc.* 1992;267:1083–1089.
16. Weinman EJ, Eknayan G, Suki WN. The influence of the extracellular fluid volume on the tubular reabsorption of uric acid. *J Clin Invest.* 1975;55:283–291

52.

BÖLÜM

Loop Diüretikleri

Fatma AYERDEN EBİNÇ

GİRİŞ

Loop diüretikleri, hücre dışı sıvı artışının olduğu durumlarda, etiyolojiden bağımsız olarak sıklıkla kullanılan ilaçlardır ve ödem ile birlikte seyreden hastalıkların yönetiminde önemli bir yer tutmaktadırlar (1,2). Bu nedenle farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin anlaşılması, güvenli ve etkili bir tedavi için gereklidir (2). Etki mekanizmaları Henle kulpunun kalın çıkan kolunda gerçekleşen sodyum geri emilimini engellemektir. Böylece idrar sodyum ve su atılımında artışa neden olurlar. Bu bölümde loop diüretiklerinin farmakokinetik, farmakodinamik özellikleri ile birlikte klinik uygulamada dikkat edilmesi gerekenler gözden geçirilecektir.

LOOP DİÜRETİKLERİNİN FARMAKOLOJİSİ

Loop diüretikleri sülfonamid olan furosemid, torsemid, bumetanid ve sülfonamid olmayan etakrinik asitten oluşurlar. Bütün loop diüretik-

leri aynı mekanizma ile Henle'nin kalın çıkan kısmında yer alan sodyumun geri emilimini engellerler. Hepsi eşdeğer dozlarda uygulandığında benzer güçte etki gösterirler (Tablo 1) (3).

Etki için hedef bölgesi Henle'nin çıkan kalın kolunda bulunan NaK2Cl taşıyıcısıdır (Şekil 1). Bu taşıyıcıyı bloke ederek tübüllerde gerçekleşen en yüksek sodyum geri emilim mekanizmasını durdurmuş olurlar (4). Tedaviye maksimum cevap alındığında glomerüler filtratta bulunan sodyumun %25'inin geri emilimi gerçekleşmez (5,6).

Henle'nin kalın çıkan kolunda yer alan NaK2Cl taşıyıcısı kromozom 2 üzerinde yer alan Tip 1 Bumetanide duyarlı Na-Cl eş taşıyıcı (BSC-1) / NKCC2 geni tarafından kodlanır. NaK2Cl taşıyıcısı kortikal ve medüller bölgede Henle'nin kalın çıkan kolu boyunca luminal membran üzerinde eksprese olur. Ayrıca sitoplazmik veziküller içinde yer almaktadır. Bunlar membrana eklenen taşıyıcının sayısını artırmak ve azaltmak amacıyla rezervuar görevi yapabilir. Bu şekilde taşıyıcının aktivitesinde değişiklik sağlanabilir (7).

Tablo 1. Loop Diüretiklerinin Eşdeğer Dozları

	Furosemid	Torsemid	Bumetanid	Etakrinik Asit
Oral (mg)	80	40	1	100
iv (mg)	40	40	1	100

Loop diüretigi tedavisinde izlenen böbrek fonksiyonlarındaki artış her zaman kötü prognoz göstergesi değildir. Bu nedenle her zaman tedavinin kesilmesini gerektirmez. Etkili bir diürez sonucu oluşan böbrek fonksiyonlarındaki artış bir hemokonsantrasyon göstergesidir. Yapılan ESCAPE çalışmasının gözlemsel bir incelemesinde böbrek fonksiyonlarında artış izlenen hastalarda istatistiksel anlamlı olacak şekilde mortalitenin 180 gün daha geç geliştiği görülmüştür. Bu nedenle eşlik eden doku perfüzyon bozukluğu yok ise diüretik tedavisine yakın takip ile devam edilmesi düşünülmelidir (1,16,18).

KAYNAKLAR

- Anisman SD, Erickson SB, Morden NE. How to prescribe loop diuretics in oedema BMJ 2019;364:l359.
- Almeshari K, Ahlstrom NG, Capraro FE, Wilcox CS. A volume-independent component to postdiuretic sodium retention in humans. J Am Soc Nephrol 3 1993;1878-1883.
- Akcicek F, Yalniz T, Basci A, Ok E, Mees EJ. Diuretic effect of frusemide in patients with nephrotic syndrome: is it potentiated by intravenous albumin? BMJ 1995;310: 162-163.
- Alqahtani F, Koulouridis I, Susantitaphong P, Dahal K, Jaber BL. A meta-analysis of continuous vs intermittent infusion of loop diuretics in hospitalized patients. J Crit Care 2014;29:10-17.
- Brater DC. Update in Diuretic Therapy: Clinical Pharmacology Semin Nephrol 31:483-494 2011.
- Brater DC, Ellison DH. Loop diuretics: Dosing and major side effects Up To Date August 2019.
- Brater DC. Diuretic pharmacokinetics and pharmacodynamics. In: van Bostel CJ, Holford NHG, Danhof M, editors. The in vivo study of drug action. Principles and applications of kinetic-dynamic modelling. Amsterdam: Elsevier Science Publishers 1992;p:253-75.
- Brater DC. Diuretic therapy. N Engl J Med 339: 1998;387-395.
- Bragg-Gresham JL, Fissell RB, Mason NA, Bailie GR, Gillespie BW, Wizemann V, et al. Diuretic use, residual renal function, and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (DOPPS). Am J Kidney Dis 2007;49:426-431.
- Castrop H, Lorenz JN, Hansen PB, Friis U, Mizel D, Oppermann M et al. Contribution of the basolateral isoform of the Na-K-2Cl- cotransporter (NKCC1/BSC2) to renin secretion. Am J Physiol Renal Physiol 2005;289:F1185-F1192.
- Chalasani N, Gorski JC, Horlander JC Sr, Craven R, Hoen H, Maya J. Effects of albumin/furosemide mixtures on responses to furosemide in hypoalbuminemic patients. J Am Soc Nephrol 2001;12:1010-1016.
- Cosín J, Díez J, TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart Fail 2002;4:507-13.
- Delpire E, Lu J, England R, Dull C, Thorne T. Deafness and imbalance associated with inactivation of the secretory Na-K-2Cl co-transporter. Nat Genet 1999;22:192-5.
- Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure N Engl J Med 2017;377:1964-75.
- Ellison DH. Clinical Pharmacology in Diuretic Use Clin J Am Soc Nephrol.14;201
- Ellison DH, Velazquez H, Wright FS. Adaptation of the distal convoluted tubule of the rat. Structural and functional effects of dietary salt intake and chronic diuretic infusion. J Clin Invest 1989;83:113-126.
- Ferguson JA, Sundblad KJ, Becker PK, Gorski JC, Rudy DW, Brater DC. Role of duration of diuretic effect in preventing sodium retention. Clin Pharmacol Ther 1997;62: 203-208.
- Fliser D, Zurbruggen I, Mutschler E, Bischoff I, Nussberger J, Franek E. Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. Kidney Int 1999;55:629-634.
- Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med 2011;364:797-805.
- Hammarlund MM, Odland B, Paalzow LK. Acute tolerance to furosemide diuresis in humans. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling. J Pharmacol Exp Ther 1985;233:447-453.
- Inoue M, Okajima K, Itoh K, Ando Y, Watanabe N, Yasaka T. Mechanism of furosemide resistance in albuminemic rats and hypoalbuminemic patients. Kidney Int 1987;32:198-203.
- Kaissling B, Stanton BA. Adaptation of distal tubule and collecting duct to increased sodium delivery. I. Ultrastructure. Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol 1988;255:F1256-F1268.
- Kobayashi S, Clemmons DR, Nogami H, Roy AK, Venkatachalam MA. Tubular hypertrophy due to work load induced by furosemide is associated with increases of IGF-1 and IGFBP-1. Kidney Int 1995;47: 818-828.
- Loon NR, Wilcox CS, Unwin RJ. Mechanism of impaired natriuretic response to furosemide during prolonged therapy. Kidney Int 1989;36: 682-689.
- Murray MD, Deer MM, Ferguson JA, Dexter PR, Bennett SJ, Perkins SM et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. Am J Med 2001;111:513-20.
- Murray MD, Haag KM, Black PK, Hall SD, Brater DC. Variable furosemide absorption and poor predictability of response in elderly patients. Pharmacotherapy 1997;17:98-106.
- Nigam SK, Wu W, Bush KT, Hoenig MP, Blantz RC, Bhatnagar V. Handling of drugs, metabolites, and uremic toxins by kidney proximal tubule drug transporters. Clin J Am Soc Nephrol 10:2039-2049,2015
- Oppermann M, Hansen PB, Castrop H, Schnermann J. Vasodilatation of afferent arterioles and paradoxical increase of vascular resistance by furosemide in mice. Am J Physiol Renal Physiol 2007;293:F279-F287.

29. Oh SW, Han SY. Loop Diuretics in Clinical Practice *Electrolyte Blood Press* 2015;13:17-21.
30. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. Authors/Task Force Members Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891-975.
31. Rose BD. Diuretics. *Kidney Int.* 1991;39(2):336.
32. Stanton BA, Kaissling B. Adaptation of distal tubule and collecting duct to increased Na delivery. II. Na⁺ and K⁺ transport. *Am J Physiol.* 1988;255(6 Pt 2):F1269.
33. Shankar SS, Brater DC. Loop diuretics: from the Na-K-2Cl transporter to clinical use *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;284: F11-F21.
34. Sica DA. Diuretic use in renal disease *Nat. Rev. Nephrol.* 8, 100-109 (2012).
35. Stanton BA, Kaissling B. Adaptation of distal tubule and collecting duct to increased Na delivery. II. Na⁺ and K⁺ transport. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol* 1988;255:F1269-F1275.
36. Sibbel S, Walker AG, Colson C, Tentori F, Brunelli SM, Flythe J. Association of continuation of loop diuretics at hemodialysis initiation with clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14: 95-102.
37. Shah S, Pitt B, Brater DC, Feig PU, Shen W, Khwaja FS et al. Sodium and Fluid Excretion With Torsemide in Healthy Subjects is Limited by the Short Duration of Diuretic Action *J Am Heart Assoc.* 2017 Oct 5;6(10).
38. Wakelkamp M, Alvan G, Gabrielsson J, Paintaud G. Pharmacodynamic modeling of furosemide tolerance after multiple intravenous administration. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:75-88.
39. Wang K, Bansal N. Diuretic use in incident ESKD *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019 Jan 7;14(1): 13-15.
40. Vallon V, Rieg T, Ahn SY, Wu W, Eraly SA, Nigam SK. Overlapping in vitro and in vivo specificities of the organic anion transporters OAT1 and OAT3 for loop and thiazide diuretics. *Am J Physiol Renal Physiol* 294:F867-F873,2008.
41. Van Olden R, Van Meyel JJM, Gerlag PGG. Sensitivity of residual nephrons to high furosemide described by diuretic efficiency. *Eur J Clin Pharmacol.* 1995;47:483-8.
42. Voelker JR, Cartwright-Brown D, Anderson S, Leinfelder J, Sica DA, Kokko JP et al. Comparison of loop diuretics in patients with chronic renal insufficiency: mechanism of difference in response. *Kidney Int.* 1987;32:572-8.
43. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH et al. ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:776-803.
44. Alqahtani F, Koulouridis I, Susantitaphong P, Dahal K, Jaber BL. A meta-analysis of continuous vs intermittent infusion of loop diuretics in hospitalized patients. *J Crit Care* 29:10-17, 2014

53.

BÖLÜM

Diğer Diüretikler

Yasemin COŞKUN YAVUZ

GİRİŞ

Karbonik anhidraz inhibitörleri ve potasyum tutucu diüretikler, tek başına kullandıklarında diüretik etkileri zayıf moleküllerdir. Ancak diüretik olmalarının yanında, başka pek çok hastalıkta kullanılmaktadırlar. Bu bölümde her 2 grubun özellikleri, geniş kullanım alanları ve yan etkilerinden bahsedilecektir.

POTASYUM TUTUCU DİÜRETİKLER

Bu gruptaki diüretikler; distal tübül ve toplayıcı tübülde luminal membranda bulunan epitelyal sodyum kanalları (ENaC) üzerinden etki oluştururlar. Bu etkinin bir sonucu olarak Na reabsorbsiyonunu azaltırken, H^+ ve K^+ 'nin atılımını azaltırlar. Sonuç olarak hiperpotasemi ve metabolik asidoz ortaya çıkar. Bu grup diüretikler filtre edilen Na^+ 'nın yalnızca %1-2'sinin atılımına sebep oldukları için diüretik etkileri zayıftır (1).

Epitelyal sodyum kanalları üzerine direkt etki ederek diürez oluşturanlar amilorid ve triamteren iken, indirek yolla etki eden Mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) steroidal ve nonsteroidal olmak üzere ikiye ayrılır (2) (Şekil 1).

MINERALOKORTİKÖİD RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Renal epitelyal hücrelerde Mineralokortikoid reseptörlerini inhibe ederler. Ancak böbrek dışında, nonepitelyal dokularda pek çok faydalı etkileri de bulunmaktadır.

Mineralokortikoid reseptörleri, böbreküstü bezinin korteksinde, zona glomerulozadan salgılanan aldosteronun aktivasyonunu sağlarlar. Bu sayede kan basıncının ve sıvı-elektrolitlerin kontrolü sağlanmış olur. Mineralokortikoid reseptörleri, vücutta pek çok dokuda bulunur: böbrek, endotelial ve vasküler düz kas hücreleri, fibroblastlar, kardiyomyositler, adipositler, makrofajlar ve beyin. Yaygın dağılımından dolayı multisistemik etkileri mevcuttur (3).

Böbrekte mineralokortikoid reseptörleri, mezangial hücreler, podositler, distal tübül ve toplayıcı tübülden, ayrıca, vasküler endotelial hücrelerde ve interlober arterlerin vasküler düz kas hücrelerinden de eksprese edilir (4).

1950'li yılların ikinci yarısında aldosteron tanımlanmıştır. Aldosteronun aşırı aktivasyonu, arteriyel sertliği artırır, proinflamatuar sitokinleri aktive ederek inflamasyonu ve fibrozisi

kılanma yapabilirler. Sülfonamid benzeri içeriklerinden dolayı raş, anafaksi, eritema multiforme ve Steven- Johnson gibi allerjik reaksiyonlara yol açabilirler. Ayrıca nadir olarak hipersensitivite reaksiyonu oluşturarak ciddi hepatotoksisite ve akut interstisyel nefrit yapabilirler. Ancak genel olarak yan etkileri az görülen moleküllerdir (1). Ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu ve sirozu olan hastalarda kontrendikedirler (17).

KAYNAKLAR

1. Battle DC, von Rott AB, Gaviria M, Grupp M. Amelioration of polyuria by amiloride in patients receiving long-term lithium therapy. *N Engl J Med* 1985;312(7):408-14.
2. Carbonic Anhydrase Inhibitors. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
3. Dhaybi OA, Bakris G. Mineralocorticoid antagonists in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017;26(1):50-5.
4. Epstein M, Calhoun DA. Aldosterone blockers (mineralocorticoid receptor antagonism) and potassium-sparing diuretics. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13(9):644-8.
5. Fairley KE, Woo KT, Birch DF, Leaker BR, Ratnaik S. Triamterene-induced crystalluria and cylinduria: clinical and experimental studies. *Clin Nephrol* 1986;26(4):169-73.
6. Girerd S, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists in kidney transplantation: time to consider? *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(12):2080-91.
7. Kolkhof P, Bärack L. 30 Years Of The Mineralocorticoid Receptor: Mineralocorticoid receptor antagonists: 60 years of research and development. *J Endocrinol* 2017;234(1):T125-t40.
8. Lainscak M, Pelliccia F, Rosano G, Vitale C, Schiariti M, Greco C et al. Safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: Spironolactone and eplerenone. *Int J Cardiol* 2015;200:25-9.
9. Leaf-nosed bat. *Encyclopædia Britannica: Encyclopædia Britannica Online*; 2009.
10. Occhipinti R, Boron WF. Role of Carbonic Anhydrases and Inhibitors in Acid-Base Physiology: Insights from Mathematical Modeling. *Int J Mol Sci* 2019;20(15).
11. Purkerson JM, Schwartz GJ. The role of carbonic anhydrases in renal physiology. *Kidney Int* 2007;71(2):103-15.
12. Rahman S, Bibi S, Javed T, Alam F, Ali A, Qureshi ZR, et al. Review: Therapeutic potential of carbonic anhydrase inhibitors. *Pak J Pharm Sci* 2019;32(2):709-20.
13. Ruilope LM, Tamargo J. Renin-angiotensin system blockade: Finerenone. *Nephrol Ther.* 2017;13 Suppl 1:S47-s53.
14. Supuran CT. How many carbonic anhydrase inhibition mechanisms exist? *J Enzyme Inhib Med Chem* 2016;31(3):345-60.
15. Tamargo J, Solini A, Ruilope LM. Comparison of agents that affect aldosterone action. *Semin Nephrol* 2014;34(3):285-306.
16. Wile D. Diuretics: a review. *Ann Clin Biochem* 2012;49(Pt 5):419-31.
17. Yang J, Young MJ. Mineralocorticoid receptor antagonists-pharmacodynamics and pharmacokinetic differences. *Curr Opin Pharmacol* 2016;27:78-85.

54.

BÖLÜM

Akuaretikler

İrem PEMBEGÜL

Su vücutta en yaygın bulunan moleküldür. Erişkin erkekte vücut ağırlığının yaklaşık %60'ını, kadınlarda ise %50-55'ini su oluşturur. Vücudumuzda dolaşan etkin sıvının ve plazma ozmolalitesinin dar sınırlar içerisinde dengede sürdürülmesinde büyük oranda böbrekler sorumludur. Böbrekte suyun geri Emilimi temel olarak proksimal tübüller (%65), henle kulpunun inen kolu (%10) ve toplayıcı tübüllerde (%5-24) gerçekleşir. Toplayıcı tübüllerde bulunan su kanalları (akuaporinler) su Emiliminin majör komponentidir. Akuaporinler (AQP) 1, 2, 3, 4, 6, 7 ve 11 böbrekte bulunur. Böbrek dokusundaki akuaporinlerin dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir (1-3).

Akuaretikler (Vaptanlar), son yıllarda kullanımı giderek artan Arjinin Vazopresin (AVP) reseptör antagonistleridir. AVP, diğer ismi ile Anti-Diüretik Hormon (ADH), hipotalamusta bulunan supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerde üretilip, supraoptik hipofizyal kanal yoluyla arka hipofize gelerek burada depolanır. Ozmotik yani serum ozmolalitesinde meydana gelen değişiklikler ya da kan basıncındaki düşme veya plazma hacmindeki azalma gibi non-ozmotik uyarılara cevap olarak ekzositoz yoluyla salınır. AVP etkilerini G-protein bağımlı membran reseptörleri olan V1a, V1b ve V2 olarak adlandırılan 3 ana

reseptör üzerinden gerçekleştirir (4-5). Bu reseptörlerin farklı yerleşim yerleri ve sinyal ileti sistemleri vardır (Tablo 2).

Akuaretiklerin, akut veya kronik Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salınımı Sendromu (SIA-DH), kalp yetmezliği ve sirozda, doza bağımlı olarak idrarla serbest su atılımında artışa neden olduğu ve bunun sıvı alımında orta derecede bir kısıtlama ile kombine edilmesi durumunda, vücut suyunu yavaş bir şekilde azalttığı ve olumsuz bir etkiye neden olmadan hiponatremiyi düzelttiği gösterilmiştir (6).

Tolvaptan, mozavaptan, satavaptan ve liksivaptan selektif V2 reseptör antagonistleri olup, oral kullanılmakta iken, konivaptan V1a/V2 reseptör antagonisti olup intravenöz kullanılmaktadır. Karaciğerden metabolize olurlar ve sodyumu (Na^+)/potasyumu (K^+) etkilemeksizin su diürezi sağlarlar (7).

Konivaptan: V1a ve V2 reseptörleri üzerine dual antagonistik etki gösterir. ABD'de FDA (Food and Drug Administration) tarafından normovolemik ve hipervolemik hiponatremi tedavisinde onaylanan ilk ve en potent vaptandır (8). İntravenöz kullanılır. Kullanım dozu, 20 mg/gün yükleme dozu infüzyonu yapıldıktan sonra 20

KAYNAKLAR

1. Abir-Awan M, Kitchen P, Salman MM, Conner MT, Conner AC, Bill RM. Inhibitors of Mammalian Aquaporin Water Channels. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 29;20(7).
2. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, Czerwiec FS; SALTWATER Investigators. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:705.
3. Dunlay SM, Gheorghiade M, Reid KJ, Allen LA, Chan PS, Hauptman PJ et al. Critical elements of clinical follow-up after hospital discharge for heart failure: Insights from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail* 2010;12:367-74.
4. Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet* 2008;371:1624-32.
5. Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int* 2006; 69:2124.
6. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 2007;297:1332-43.
7. Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor CM, Adams KF Jr, Elkayam U, Barbagelata A et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1963-71.
8. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, Grantham JJ, Bae K, Watnick TJ et al. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2499.
9. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;297:1319-31.
10. Lehtcig RW, Ortiz-Melo DI, Patel MB, Greenberg A. Role of Vaptans in the management of hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2013;62(2):364-376.
11. Murphy T, Dhar R, Diringer M. Conivaptan bolus dosing for the correction of hyponatremia in the neurointensive care unit. *Neurocrit Care* 2009;11:14
12. Nielsen S, Know T, Christensen BM, Promeneur D, Frokiaer J, Marples D. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:647-663.
13. Os CH, Deen PMT. Role of aquaporins in renal water handling: Physiology and pathophysiology. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1645-1651.
14. Rangarajan B, Binoy V, Hingmire SS, Noronha V. Tolvaptan. *South Asian J Cancer* 2014;3:182-4
15. Robinson AG. Posterior pituitary (Neurohypophysis). In: Gardner DG, Shoback D (eds). *Greenspan's Basic&clinical Endocrinology*. th ed. USA: Mc Graw Hill 2007:157-170.
16. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS et al. SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2- receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099-2112.
17. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D et al; Hyponatraemia Guideline Development Group : Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014;170:G1-G47.
18. Torres VE. Pro: Tolvaptan delays the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:30.
19. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Koch G et al. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1930.
20. Torres VE, Higashihara E, Devuyst O, Chapman AB, Gansevoort RT, Grantham JJ et al. Effect of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease by CKD Stage: Results from the TEMPO 3:4 Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11:803.
21. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 2007;120 (11 Suppl 1):1-21.
22. Zeltser D, Rosansky S, van Rensburg H, Verbalis JG, Smith N. Conivaptan Study Group. Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in euvolemic and hypervolemic hyponatremia. *Am J Nephrol* 2007; 27:447.

55. BÖLÜM

Kistik Böbrek Hastalıkları

İsmail KOÇYİĞİT
Eray EROĞLU

KALITSAL KİSTİK BÖBREK HASTALIKLARI

Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı

Tanım

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) son dönem böbrek hastalığı (SDBH) ile sonuçlanan ilerleyici böbrek kistleri ile karakterize olan, ayrıca karaciğer, pankreas ve seminal veziküller gibi diğer organlarda da kist oluşumunun görüldüğü multisistem tutulumlu genetik bir hastalıktır. SDBH'nin en sık dördüncü nedeni olan ODPBH, çoğunlukla iki ana genden birinde meydana gelen mutasyonlara bağlı olarak gelişir ve otozomal dominant bir kalıtım özelliği gösterir. Aile hikayesi ve birden fazla sayıda böbrek kisti olan hastalarda böbrek fonksiyonları normal dahi olsa akla gelmesi gereken bir hastalıktır (1).

Epidemiyoloji

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı varlığı ilk kez 18. yüzyılda tespit edilmiştir. Böbrekteki kistlerin bilateral geliştiği ve klinik olarak semptomlara yol açtığı öne sürülmüştür (2). ODPBH'nin 400-1000 canlı doğumda 1 ol-

guda görüldüğü ve tüm dünyada yaklaşık 12.5 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir (3). Klinik kayıt verilerinden elde edilen çalışmalarda prevalansının 1/543-1/4000 olduğu tahmin edilmektedir. SDBH olgularının % 5-10'unu ODPBH oluşturmaktadır (4). Kadın ve erkekleri eşit olarak etkilemekte ve tüm etnik gruplarda görülebilmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda erkeklerde daha progresif bir seyri olduğu belirtilmiştir (5). Hipertansiyon, SDBH ve kardiyovasküler sistem tutulumu hastalıkta en önemli morbidite ve mortalite sebebidir (6). Son on yıldaki gelişmeler, hastalığın erken tanınması ve gerekli önlemlerin alınmasına; SDBH tanısı yaşının artmasına ve tüm nedenlere bağlı mortalitede azalmaya yol açmıştır (7).

Patofizyoloji

Genetik: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı otozomal dominant kalıtım ile bir sonraki kuşağa aktarılan bir hastalıktır, hasta bireylerin cinsiyetten bağımsız olarak %50 ihtimalle hastalığı bir sonraki nesile aktarma riski vardır. Hastalıktan sorumlu genler; 16. kromozomda yer alan PKD1 (16p13.3) ve 4. kromozomda yer alan PKD2 (4q21) genidir (1). Hastaların yaklaşık %78'inde PKD1 gen mutasyonu, %14'ünde ise PKD2 gen mutasyonu tespit edilirken yaklaşık

KAYNAKLAR

- Gabow PA. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 1993 Jul 29;329(5):332–42.
- Balat A. Tear drops of kidney: a historical overview of Polycystic Kidney Disease. *G Ital Nefrol* 2016;33(s66):1–6.
- Chebib FT, Torres VE. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis* 2016 May 1;67(5):792–810.
- Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, Orskov B, Wanner C, Abad JM, et al. Renal replacement therapy for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in Europe: prevalence and survival-an analysis of data from the ERA-EDTA Registry on behalf of the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transpl* 2014;29:15–25.
- Heyer CM, Sundsbak JL, Abebe KZ, Chapman AB, Torres VE, Grantham JJ et al. Predicted mutation strength of nontruncating PKD1 mutations AIDS genotype-phenotype correlations in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(9):2872–84.
- Eccer T, Schrier RW. Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology* 2009;p:221–8.
- Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, Gansevoort RT, Harris T, Horie S et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): Executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2015 Jul 2;88(1):17–27.
- Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, Dillinger EK, Heyer CM, Hopp K et al. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase IIa Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *Am J Hum Genet* 2016 Jun 2;98(6):1193–207.
- Hateboer N, Dijk MAV, Bogdanova N, Coto E, Sagar-Malik AK, San Millan JL et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. *Lancet* 1999 Jan 9;353(9147):103–7.
- Cornec-Le Gall E, Torres VE, Harris PC. Genetic complexity of autosomal dominant polycystic kidney and liver diseases. Vol. 29, *Journal of the American Society of Nephrology*. American Society of Nephrology 2018;p:13–23.
- Torres VE, Harris PC. Progress in the understanding of polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2019 Feb 1;15(2):70–2.
- Hopp K, Ward CJ, Hommerding CJ, Nasr SH, Tuan HF, Gainullin VG et al. Functional polycystin-1 dosage governs autosomal dominant polycystic kidney disease severity. *J Clin Invest* 2012 Nov 1;122(11):4257–73.
- Harris PC, Torres VE. Genetic mechanisms and signaling pathways in autosomal dominant polycystic kidney disease. Vol. 124, *Journal of Clinical Investigation*. American Society for Clinical Investigation 2014;p:2315–24.
- Gallagher AR, Hidaka S, Gretz N, Witzgall R. Molecular basis of autosomal-dominant polycystic kidney disease. Vol. 59, *Cellular and Molecular Life Sciences*. Cell Mol Life Sci 2002;p:682–93.
- Wilson PD. Polycystic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. *N Engl J Med* 2004;350:151–64.
- Magenheimer BS, St. John PL, Isom KS, Abrahamson DR, De Lisle RC, Wallace DP et al. Early embryonic renal tubules of wild-type and polycystic kidney disease kidneys respond to camp stimulation with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator/Na⁺,K⁺,2Cl⁻ Co-transporter-dependent cystic dilation. *J Am Soc Nephrol* 2006 Dec;17(12):3424–37.
- Yamaguchi T, Nagao S, Wallace DP, Belibi FA, Cowley BD, Pelling JC et al. Cyclic AMP activates B-Raf and ERK in cyst epithelial cells from autosomal-dominant polycystic kidneys. *Kidney Int*. 2003 Jun 1;63(6):1983–94.
- Torres VE, Wang X, Qian Q, Somlo S, Harris PC, Gattone VH. Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med*. 2004 Apr;10(4):363–4.
- Zhou JX, Li X. Apoptosis in Polycystic Kidney Disease: From Pathogenesis to Treatment. In: *Polycystic Kidney Disease*. Codon Publications 2015;p:197–230.
- Liu Y, Pejchinovski M, Wang X, Fu X, Castelletti D, Watnick TJ et al. Dual mTOR/PI3K inhibition limits PI3K-dependent pathways activated upon mTOR inhibition in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Sci Rep*. 2018 Dec 1;8(1).
- Ravine D, Sheffield L, Danks DM, Gibson RN, Walker RG, Kincaid-Smith P. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* 1994 Apr 2;343(8901):824–7.
- Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009 Jan;20(1):205–12.
- Pei Y, Hwang YH, Conklin J, Sundsbak JL, Heyer CM, Chan W et al. Imaging-based diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2015 Mar 1;26(3):746–53.
- Helal I, Reed B, Mcfann K, Yan XD, Fick-Brosnahan GM, Cadnapaphornchai M et al. Glomerular hyperfiltration and renal progression in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 Oct 1;6(10):2439–43.
- Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006 May 18;354(20):2122–30.
- Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Osborn SL, Harmon AJ, Sundsbak JL et al. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: A simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol* 2015 Jan 1;26(1):160–72.

27. Hogan MC, Norby SM. Evaluation and Management of Pain in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2010;17.
28. Grantham JJ. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2008 Oct 2;359(14):1477–85.
29. Kocyigit I, Eroglu E, Gungor O. Clinical problems in hemodialysis patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Vol. 31, *Seminars in Dialysis*. Blackwell Publishing Inc 2018;p:268–77.
30. Gabow PA, Duley I, Johnson AM. Clinical Profiles of Gross Hematuria in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 1992;20(2):140–3.
31. Kocyigit I, Eroglu E, Ecder T. Urinary Findings and Biomarkers in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Turkish J Nephrol* 2020 Feb 12;29(1):66–76.
32. Eroglu E, Kocyigit I, Cetin M, Zararsiz G, Imamoglu H, Bayramov R et al. Multiple urinary tract infections are associated with genotype and phenotype in adult polycystic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2019 Oct 1;23(10):1188–95.
33. Suwabe T, Araoka H, Ubara Y, Kikuchi K, Hazue R, Mise K et al. Cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease: causative microorganisms and susceptibility to lipid-soluble antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Jul 23;34(7):1369–79.
34. Jouret F, Lhommel R, Beguin C, Devuyt O, Pirson Y, Hassoun Z et al. Positron-Emission Computed Tomography in Cyst Infection Diagnosis in Patients with autosomal dominant polycystic Kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 Jul 1;6(7):1644–50.
35. Torres VE, Erickson SB, Smith LH, Wilson DM, Hattery RR, Segura JW. The Association of Nephrolithiasis and Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 1988 Apr 1;11(4):318–25.
36. Grampas SA, Chandhoke PS, Fan J, Glass MA, Townsend R, Johnson AM et al. Anatomic and metabolic risk factors for nephrolithiasis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(1):53–7.
37. Nishiura JL, Neves RFCA, Eloi SRM, Cintra SMLF, Ajzen SA, Heilberg IP. Evaluation of nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 May 1;4(4):838–44.
38. Kocyigit I, Yilmaz MI, Unal A, Ozturk F, Eroglu E, Yazici C et al. A link between the intrarenal renin angiotensin system and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2013;38(3).
39. Shamshirsaz A, Bekheirnia RM, Kamgar M, Johnson AM, McFann K, Cadnapaphornchai M, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease in infancy and childhood: Progression and outcome. In: *Kidney International* 2005;p:2218–24.
40. Schrier RW, Brosnahan G, Cadnapaphornchai MA, Chonchol M, Friend K, Gitomer B et al. Predictors of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. Vol. 25, *Journal of the American Society of Nephrology*. American Society of Nephrology 2014;p: 2399–418.
41. Chebib FT, Jung Y, Heyer CM, Irazabal M V, Hogan MC, Harris PC et al. Effect of genotype on the severity and volume progression of polycystic liver disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2016 Jun;31(6):952–60.
42. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Manco Johnson ML, Duley IT, Everson GT. Risk factors for the development of hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology* 1990;11(6):1033–7.
43. Bae KT, Zhu F, Chapman AB, Torres VE, Grantham JJ, Guay-Woodford LM et al. Magnetic resonance imaging evaluation of hepatic cysts in early autosomal-dominant polycystic kidney disease: the Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(1):64–9.
44. Drenth JPH, Chrispijn M, Nagorney DM, Kamath PS, Torres VE. Medical and surgical treatment options for polycystic liver disease1. *Hepatology* 2010 Dec;52(6):2223–30.
45. Perrone RD, Malek AM, Watnick T. Vascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease. Vol. 11, *Nature Reviews Nephrology*. Nature Publishing Group 2015;p:589–98.
46. Lee VW, Dexter MAJ, Mai J, Vladica P, Lopez-Vargas P, Rangan GK. KHA-CARI Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Guideline: Management of Intracranial Aneurysms. Vol. 35, *Seminars in Nephrology*. W.B. Saunders 2015;p:612-617.e20.
47. Hossack KF, Leddy CL, Johnson AM, Schrier RW, Gabow PA. Echocardiographic Findings in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 1988 Oct 6;319(14):907–12.
48. Itty CT, Farshid A, Talaulikar G. Spontaneous Coronary Artery Dissection in a Woman With Polycystic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2009 Mar;53(3):518–21.
49. Qian Q, Hartman RP, King BF, Torres VE. Increased occurrence of pericardial effusion in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 Nov;2(6):1223–7.
50. Torra R, Sarquella J, Calabia J, Martí J, Ars E, Fernández-Llama P et al. Prevalence of cysts in seminal tract and abnormal semen parameters in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 May;3(3):790–3.
51. Kim JA, Blumenfeld JD, Chhabra S, Dutruel SP, Thimappa ND, Bobb WO et al. Pancreatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease: Prevalence and association with PKD2 gene mutations. *Radiology* 2016 Sep 1;280(3):762–70.
52. Sato Y, Mukai M, Sasaki M, Kitao A, Yoneda N, Kobayashi D et al. Intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas associated with polycystic liver and kidney disease: Case Report. *Pathol Int*. 2009 Mar;59(3):201–4.

53. Wijdicks EFM, Torres VE, Schievink WI. Chronic subdural hematoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(1):40–3.
54. Driscoll JA, Bhalla S, Liapis H, Ibricevic A, Brody SL. Autosomal dominant polycystic kidney disease is associated with an increased prevalence of radiographic bronchiectasis. *Chest* 2008;133(5):1181–8.
55. Scheff RT, Zuckerman G, Harter H, Delmez J, Koehler R. Diverticular disease in patients with chronic renal failure due to polycystic kidney disease. *Ann Intern Med*. 1980;92(2 I):202–4.
56. Morris-Stiff G, Coles G, Moore R, Jurewicz A, Lord R. Abdominal wall hernia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Br J Surg* 1997 May;84(5):615–7.
57. Modi KB, Grant AC, Garret A, Rodger RS. Indirect inguinal hernia in CAPD patients with polycystic kidney disease. *Adv Perit Dial* 1989;5:84–6.
58. Keith DS, Torres VE, King BF, Zincki H, Farrow GM. Renal cell carcinoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994 Mar;4(9):1661–9.
59. Torres VE, Abebe KZ, Schrier RW, Perrone RD, Chapman AB, Yu AS, et al. Dietary salt restriction is beneficial to the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2017 Feb 1;91(2):493–500.
60. Chapman AB, Torres VE, Perrone RD, Steinman TI, Bae KT, Philip Miller J et al. The HALT polycystic kidney disease trials: Design and implementation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(1):102–9.
61. Barash I, Ponda MP, Goldfarb DS, Skolnik EY. A pilot clinical study to evaluate changes in urine osmolality and urine cAMP in response to acute and chronic water loading in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 Apr 1;5(4):693–7.
62. Belibi FA, Wallace DP, Yamaguchi T, Christensen M, Reif G, Grantham JJ. The effect of caffeine on renal epithelial cells from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002 Nov 1;13(11):2723–9.
63. Vendramini LC, Nishiura JL, Baxmann AC, Heilberg IP. Caffeine intake by patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Brazilian J Med Biol Res*. 2012 Aug 17;45(9):834–40.
64. McKenzie KA, El Ters M, Torres VE, Harris PC, Chapman AB, Mrug M et al. Relationship between caffeine intake and autosomal dominant polycystic kidney disease progression: A retrospective analysis using the CRISP cohort. *BMC Nephrol* 2018 Dec 27.
65. Girardat-Rotar L, Puhon MA, Braun J, Serra AL. Long-term effect of coffee consumption on autosomal dominant polycystic kidney disease progression: results from the Suisse ADPKD, a Prospective Longitudinal Cohort Study. *J Nephrol* 2018 Feb 1.
66. Ozkok A, Akpınar TS, Tufan F, Kanitez NA, Uysal M, Guzel M et al. Clinical characteristics and predictors of progression of chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: A single center experience. *Clin Exp Nephrol* 2013 Jun;17(3):345–51.
67. Orth SR, Stockmann A, Conradt C, Ritz E, Ferro M, Kreuzer W et al. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int*. 1998;54(3):926–31.
68. Carriazo S, Perez-Gomez MV, Cordido A, García-González MA, Sanz AB, Ortiz A et al. Dietary care for ADPKD patients: Current status and future directions. *Nutrients MDPI AG* 2019;11
69. Kocyigit I, Ozturk F, Eroglu E, Karaca Z, Kaynar AS, Cetin M et al. Dysmetabolic markers predict outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2019 Sep;23(9):1130–40.
70. Nowak KL, You Z, Gitomer B, Brosnahan G, Torres VE, Chapman AB, et al. Overweight and Obesity Are Predictors of Progression in Early Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2018 Feb 1;29(2):571–8.
71. Bajwa ZH, Gupta S, Warfield CA, Steinman TI. Pain management in polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2001;60(5):1631–44.
72. Elzinga LW, Barry JM, Torres VE, Zincke H, Wahner HW, Swan S et al. Cyst decompression surgery for autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1992 Jan;2(7):1219–26.
73. Brown JA, Torres VE, King BF, Segura JW. Laparoscopic marsupialization of symptomatic polycystic kidney disease. *J Urol* 1996 Jul;156(1):22–7.
74. Valente JF, Dreyer DR, Breda MA, Bennett WM. Laparoscopic renal denervation for intractable ADPKD-related pain. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2001 Jan;16(1):160.
75. Chapuis O, Sockeel P, Pallas G, Pons F, Jancovici R. Thoracoscopic renal denervation for intractable autosomal dominant polycystic kidney disease-related pain. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2004 Jan;43(1):161–3.
76. Casteleijn NF, van Gastel MDA, Blankestijn PJ, Drenth JPH, de Jager RL, Leliveld AM et al. Novel treatment protocol for ameliorating refractory, chronic pain in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2017 Apr 1;91(4):972–81.
77. Hahn ST, Park SH, Lee JM, Kim CY, Chang YS. Renal artery embolization controls intractable pain in a patient with polycystic kidney disease. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1999;22(5):422–4.
78. Peces R, Aguilar A, Vega C, Cuesta E, Peces C, Selgas R. Medical therapy with tranexamic acid in autosomal dominant polycystic kidney disease patients with severe haematuria. *Nefrologia* 2012;32(2):160–5.
79. Hwang JH, Park HC, Jeong JC, Ha Baek S, Han MY, Bang K et al. Chronic asymptomatic pyuria precedes overt urinary tract infection and deterioration of renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMC Nephrol* 2013;14(1).

80. Umbreit EC, Childs MA, Patterson DE, Torres VE, LeRoy AJ, Gettman MT. Percutaneous Nephrolithotomy for Large or Multiple Upper Tract Calculi and Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Urol* 2010 Jan;183(1):183-7.
81. Liu Y, Li Y, Li N, Xue D, Liu C, Liu S et al. Flexible ureteroscopy and holmium laser lithotripsy for treatment of upper urinary tract calculi in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Urol Res*. 2012 Feb;40(1):87-91.
82. Ecder T. Cardiovascular Complications in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Curr Hypertens Rev*. 2013 Apr 26;9(1):2-11.
83. Eroglu E, Kocyigit I. Induction of nitric oxide release with nebivolol may improve endothelial dysfunction in polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2015;87(4).
84. Kocyigit I, Eroglu E, Ecder T. Nebivolol can be used for combination therapy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(4).
85. Group KDIGO (KDIGO) CW. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;1-150.
86. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Torres VE, Braun WE, Steinman TI et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2014 Dec 11;371(24):2255-66.
87. Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, Schrier RW, Braun WE, Steinman TI et al. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2014 Dec 11;371(24):2267-76.
88. Klahr S, Breyer JA, Beck GJ, Dennis VW, Hartman JA, Roth D et al. Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1995 Jun;5(12):2037-47.
89. Khan S, Giuliani A, Crepaldi C, Ronco C, Rosner MH. Peritoneal dialysis for patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Peritoneal Dialysis International*. Multimed Inc 2017;37:384-8.
90. Chauveau D, Fakhouri F, Grünfeld JP. Liver involvement in autosomal-dominant polycystic kidney disease: therapeutic dilemma. *J Am Soc Nephrol* 2000 Sep;11(9):1767-75.
91. Irazabal MV, Huston J, Kubly V, Rossetti S, Sundsbak JL, Hogan MC et al. Extended follow-up of unruptured intracranial aneurysms detected by presymptomatic screening inpatients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 Jun 1;6(6):1274-85.
92. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012 Dec 20;367(25):2407-18.
93. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Koch G et al. Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2017 Nov 16;377(20):1930-42.
94. Chebib FT, Perrone RD, Chapman AB, Dahl NK, Harris PC, Mrug M et al. A Practical Guide for Treatment of Rapidly Progressive ADPKD with Tolvaptan. *J Am Soc Nephrol* 2018 Oct;29(10):2458-70.
95. Gansevoort RT, Arici M, Benzinger T, Birn H, Capasso G, Covic A et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2016 Mar;31(3):337-48.
96. Cornec-Le Gall E, Audrézet M-P, Rousseau A, Hourmant M, Renaudineau E, Charasse C et al. The PROPKD Score: A New Algorithm to Predict Renal Survival in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2016 Mar;27(3):942-51.
97. Van Keimpema L, Nevens F, Vanslembrouck R, Van Oijen MGH, Hoffmann AL, Dekker HM et al. Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2009 Nov;137(5):1661-2.
98. Caroli A, Antiga L, Cafaro M, Fasolini G, Remuzzi A, Remuzzi G et al. Reducing polycystic liver volume in ADPKD: Effects of somatostatin analogue octreotide. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 May 1;5(5):783-9.
99. Hogan MC, Masyuk TV, Page L, Holmes DR, Li X, Bergstralh EJ et al. Somatostatin analog therapy for severe polycystic liver disease: results after 2 years. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2012 Sep;27(9):3532-9.
100. Caroli A, Perico N, Perna A, Antiga L, Brambilla P, Pisani A et al. Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet (London, England)* 2013 Nov;382(9903):1485-95.
101. Meijer E, Visser FW, Van Aerts RMM, Blijdorp CJ, Casteleijn NF, D'Agnolo HMA et al. Effect of lanreotide on kidney function in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease the DIPAK 1 randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc* 2018 Nov 20;320(19):2010-9.
102. Walz G, Budde K, Mannaa M, Nürnberger J, Wanner C, Sommerer C et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010 Aug 26;363(9):830-40.
103. Serra AL, Poster D, Kistler AD, Krauer F, Raina S, Young J et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010 Aug 26;363(9):820-9.
104. Cadnapaphornchai MA, George DM, McFann K, Wang W, Gitomer B, Strain JD et al. Effect of pravastatin on kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2017 Nov 16;377(20):1930-42.

- tin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(5):889–96.
105. Tesar V, Ciechanowski K, Pei Y, Barash I, Shannon M, Li R et al. Bosutinib versus placebo for autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2017 Nov 1;28(11):3404–13.
 106. Yamamoto T, Watarai Y, Kobayashi T, Matsuda Y, Tsujita M, Hiramitsu T et al. Kidney volume changes in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease after renal transplantation. *Transplantation* 2012 Apr 27;93(8):794–8.
 107. Kanaan N, Devuyst O, Pirson Y. Renal transplantation in autosomal dominant polycystic kidney disease. Vol. 10, *Nature Reviews Nephrology*. Nature Publishing Group 2014;p:455–65.
 108. Bergmann C. ARPKD and early manifestations of AD-PKD . The original polycystic kidney disease and phenocopies 2015;15–30.
 109. Srinath A, Shneider BL. Congenital hepatic fibrosis and autosomal recessive polycystic kidney disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:580–7.
 110. Guay-Woodford LM, Bissler JJ, Braun MC, Bockenhauer D, Cadnapaphornchai MA, Dell KM et al. Consensus expert recommendations for the diagnosis and management of autosomal recessive polycystic kidney disease: Report of an international conference. In: *Journal of Pediatrics*. Mosby Inc 2014;p:611–7.
 111. Gunay-Aygun M, Font-Montgomery E, Lukose L, Tuchman M, Graf J, Bryant JC et al. Correlation of kidney function, volume and imaging findings, and PKHD1 mutations in 73 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 Jun 1;5(6):972–84.
 112. Bergmann C, Senderek J, Windelen E, Küpper F, Middelhof I, Schneider F et al. Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Kidney Int* 2005;67(3):829–48.
 113. Gunay-Aygun M, Font-Montgomery E, Lukose L, Tuchman Gerstein M, Piwnica-Worms K, Choyke P et al. Characteristics of congenital hepatic fibrosis in a large cohort of patients with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Gastroenterology* 2013;144(1).
 114. Slaats GG, Lilien MR, Giles RH. Nephronophthisis: should we target cysts or fibrosis? Vol. 31, *Pediatric Nephrology*. Springer Verlag 2016;p:545–54.
 115. Wolf MTF. Nephronophthisis and related syndromes. *Current Opinion in Pediatrics*. Lippincott Williams and Wilkins 2015;27:201–11.
 116. Eckardt KU, Alper SL, Antignac C, Bleyer AJ, Chauveau D, Dahan K et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: Diagnosis, classification, and management - A KDIGO consensus report. *Kidney Int* 2015 Oct 3;88(4):676–83.
 117. Gambaro G, Danza FM, Fabris A. Medullary sponge kidney. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22:421–6.
 118. Fabris A, Anglani F, Lupo A, Gambaro G. Medullary sponge kidney: state of the art. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2013 May;28(5):1111–9.
 119. Siroky BJ, Czyzyk-Krzeska MF, Bissler JJ. Renal involvement in tuberous sclerosis complex and von Hippel-Lindau disease: Shared disease mechanisms?. *Nature Clinical Practice Nephrology*. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009;5:143–56.
 120. Kingswood JC, Bissler JJ, Budde K, Hulbert J, Guay-Woodford L, Sampson JR et al. Review of the Tuberous Sclerosis Renal Guidelines from the 2012 Consensus Conference: Current Data and Future Study. *Nephron*. S. Karger AG 2016;134:51–8.
 121. Northrup H, Krueger DA, Roberds S, Smith K, Sampson J, Korf B et al. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: Recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol* 2013 Oct 1;49(4):243–54.
 122. Maher ER, Neumann HPH, Richard S. Von Hippel-Lindau disease: A clinical and scientific review. *European Journal of Human Genetics*. *Eur J Hum Genet*; 2011;19:617–23.
 123. Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. *Nature Reviews Cancer*. Nature Publishing Group 2015;15:55–64.
 124. Ravine D, Gibson RN, Donlan J, Sheffield LJ. An Ultrasound Renal Cyst Prevalence Survey: Specificity Data for Inherited Renal Cystic Diseases. *Am J Kidney Dis* 1993;22(6):803–7.
 125. Eknayan GA clinical view of simple and complex renal cysts. *Journal of the American Society of Nephrology*. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1874–6.
 126. Elcioglu OC, Afsar B, Takir M, Toprak AE, Bakan A, Bakan S et al. Renalase: Another puzzle piece between hypertension and simple renal cysts? *Int Urol Nephrol* 2015 Jul 27;47(7):1181–6.
 127. Bryniarski P, Kaletka Z, Zyczkowski M, Prokopowicz G, Muskała B, Paradysz A. Ten-year treatment outcomes including blood cell count disturbances in patients with simple renal cysts. *Med Sci Monit* 2013;19(1):518–23.
 128. Israel GM, Bosniak MA. An update of the Bosniak renal cyst classification system. *Urology* 2005;66(3):484–8.
 129. Skolarikos A, Laguna MP, De La Rosette JJMCH. Conservative and radiological management of simple renal cysts: A comprehensive review. Vol. 110, *BJU International*. *BJU Int* 2012;110:170–8.
 130. Wilkinson C, Palit V, Bardapure M, Thomas J, Brown-ing AJ, Gill K et al. Adult multilocular cystic nephroma: Report of six cases with clinical, radio-pathologic correlation and review of literature. *Urology Annals* 2013;5:13–7.

131. Truong LD, Choi YJ, Shen SS, Ayala G, Amato R, Krishnan B. Renal cystic neoplasms and renal neoplasms associated with cystic renal diseases: Pathogenetic and molecular links. *Advances in Anatomic Pathology. Adv Anat Pathol* 2003;10:135–59.
132. Nadasdy T, Laszik Z, Lajoie G, Blick KE, Wheeler DE, Silva FG. Proliferative activity of cyst epithelium in human renal cystic diseases. *J Am Soc Nephrol* 1995 Jan;5(7):1462–8.
133. Choyke PL. Acquired cystic kidney disease. *European Radiology. Eur Radiol* 2000;10:1716–21.
134. Denton MD, Magee CC, Ovuworie C, Mauiyyedi S, Pascual M, Colvin RB et al. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with ESRD pre-transplantation: A pathologic analysis. *Kidney Int* 2002;61(6):2201–9.
135. Takebayashi S, Hidai H, Chiba T, Takagi H, Koike S, Matsubara S. Using helical CT to evaluate renal cell carcinoma in patients undergoing hemodialysis: Value of early enhanced images. *Am J Roentgenol* 1999;172(2):429–33.
136. Sarasin FP, Wong JB, Levey AS, Meyer KB. Screening for acquired cystic kidney disease: A decision analytic perspective. *Kidney Int* 1995;48(1):207–19.
137. Ishikawa I, Honda R, Yamada Y, Kakuma T. Renal cell carcinoma detected by screening shows better patient survival than that detected following symptoms in dialysis patients. *Ther Apher Dial* 2004 Dec;8(6):468–73.

56.

BÖLÜM

Kalıtsal Tübüler Hastalıklar

Ramazan ÇETİNKAYA

Dış ortamdaki değişikliklere karşın vücudun iç ortamındaki değişkenlerin belirli sınırlar içinde sabit aralıklarda tutulması hayatın devamı için gereklidir. Bu dinamik dengenin önemli bileşenleri olan sıvı, solüt ve asit baz dengesinin sağlanması, kan basıncının düzenlenmesi, bazı hormonların metabolizması gibi çok sayıda işlem böbrekler tarafından yerine getirilir. Glomerüllerden süzülen filtrattan tübüllerde gerçekleşen geri emilim ve sekresyon işlemleri ile vücudun iç dengesini devam ettirecek şekilde su ve solüt içeriği ayarlanarak idrar yapılır. Bu süreç, tübül hücrelerindeki çok sayıda taşıyıcı, kanal, reseptör ve enzimin aynı anda birlikte ve uyum içinde çalışması ile sağlanır. Tübülleri oluşturan segmentlerin her birinin su ve solütler için farklı geri emilim ve sekresyon özellikleri vardır. Diğer taraftan tübül hücreleri aldosteron ve antidiüretik hormon gibi hormonların etki alanları olmalarının yanı sıra, renin ve 1.25-dihidroksi vitamin D3 gibi hormonların üretim yeri olarak da görev alırlar. Tübüler transportla ilgili her bir bozukluk, substrat-membran etkileşimindeki bir defekt, taşınma için enerjinin yetersiz olması, bir maddenin hücre içi miktarı nedeniyle taşınmasının sınırlandırılması veya geri emilen bir maddenin artmış geri difüzyonu nedeniyle net geri emilimin azalması

gibi değişik durumlardan birisine bağlı olarak ortaya çıkabilir. Hormonların yetersiz üretimi ya da hormonlara cevapsızlık da tübül işlevlerinde bozulmayla sonuçlanır. Tübül hücrelerinin sahip olduğu çok sayıda karmaşık işlevlerde ortaya çıkan bozulmalar değişik hastalıklara ve klinik tablolara yol açabilir. Bunlar kalıtsal veya edinsel olabilir. Bu karmaşık ve çoklu yapının varlığı tübül hücrelerinde çok sayıda genetik bozukluğa eğilim oluşturur. Moleküler genetik, moleküler biyoloji ve fizyoloji alanındaki ilerlemeler bu grup hastalıkların moleküler düzeydeki temellerinin aydınlatılmasında önemli katkı sağlamıştır. Bu alandaki gelişmeler tübül içinde eksprese edilen genlerin tanımlanmasına izin vermiş, prenatal ve postnatal taramaların yapılabilmesini sağlamıştır. Sonuçta göreceli olarak nadir olan bu hastalıkların klinik özelliklerinin daha iyi anlaşılması ve daha etkin tedavilerin geliştirilmesi hastaların daha uzun süre hayatta kalmasına katkıda bulunmuştur. Büyüme-gelişme geriliği, kemik hastalıkları, nörolojik bozukluklar ve kronik böbrek hastalığı ile sonuçlanabilen kalıtsal tübüler hastalıklar genellikle erken yaşlarda bulgu verirler (1-7). Bu bölümde değişik klinik tablolara neden olan önemli kalıtsal tübüler hastalıklar üzerinde durulacaktır.

diabetes insipidusun en sık karşılaşılan nedenleri değişik edinsel hastalıklardır. Ancak özellikle çocukluk döneminde ortaya çıkan X'e bağlı resesif olarak kalıtılan genetik geçişli bir hastalık olan nefrojenik diabetes insipidus vardır. Vazopresin hormonunun antidiüretik ve vazodilatör etkilerinden sorumlu V2 reseptörünü kodlayan AVPR2 geninde ortaya çıkan mutasyonlar bu herediter nefrojenik diabetes insipidus hastalarının %90'ından sorumludur. Diğer %10 olguda akuaporin su kanallarını kodlayan akuaporin-2(AQP2) geninde otozomal resesif ya da otozomal dominant kalıtımla ortaya çıkan mutasyonlar gösterilmiştir. Artmış vazopresin hormon düzeylerine karşın böbrekler hormona cevapsızlık nedeniyle idrarı konsantre edemezler. Erken dönemde poliüri, hipernatremik dehidratasyon ve tekrarlayan konvülsiyonlar görülebilir. Büyüme-gelişme geriliği ve mental retardasyon eşlik edebilir. Böbrekte hasarlanma ve zamanla böbrek işlevlerinde bozulmayla giden kronik böbrek hastalığı ortaya çıkabilir. Tanı ve tedavi için geç kalınması durumunda hastalarda mental ve fiziksel gelişme geriliği ile böbrek yetmezliği kaçınılmaz bir tablodur. Erken tanı ve tedavi ile normal bir yaşam süresi, normal fizik ve mental gelişim sağlanabilir. Yeterli sıvı alımının sağlanması ile dehidratasyon ataklarının önlenmesi önemlidir. Diyetle tuz ve protein kısıtlaması ile idrarda solüt yükü azaltılır. Hastalara tiazid grubu diüretikler ve indometazin gibi prostaglandin sentez inhibitörleri verilebilir (1-6,36).

KAYNAKLAR

1. Ariceta G, Rodríguez-Soriano J. Inherited renal tubulopathies associated with metabolic alkalosis: effects on blood pressure. *Semin Nephrol* 2006;26:422-33.
2. Bonnardeaux A, Bichet DG. Inherited Disorders of the Renal Tubule. In: Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal M, Yu ASL: eds. Philadelphia: renner and Receptor's The Kidney, 10th ed. 2016;1434-1474.
3. Böken A, Ludwig. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe: an update. *Pediatr Nephrol* 2016;31:2201-2212.
4. Bökenkamp A, Ludwig M. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe: an update. *Pediatr Nephrol* 2016;31:2201-2212.
5. Bouteldja N, Timson DJ. The biochemical basis of hereditary fructose intolerance. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:105-12.
6. Besouw MTP, Kleta R, Bockenhauer D. Bartter and Gitelman syndromes: Questions of class. *Pediatr Nephrol* 2019.
7. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med* 2017 Dec;19(12).
8. Chadha V, Alon Uri S. Hereditary renal tubular disorders. *Seminars in Nephrology* 2009;29:399-411.
9. Downie ML, Lopez Garcia SC, Kleta R, Bockenhauer D. Inherited Tubulopathies of the Kidney: Insights from Genetics. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020.
10. Devuyt O, Thakker RV. Dent's disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:28.
11. Demirbas D, Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Berry GT. Hereditary galactosemia. *Metabolism*. 2018;83:188-196.
12. Erten Y. Herediter Böbrek Hastalıklarının Temeli. Erten Y, editör. Herediter Böbrek Hastalıkları. Ankara: Türkiye Klinikleri 2018;1-6.
13. Ehlayel AM, Copelovitch L. Update on Dent Disease. *Pediatr Clin North Am* 2019;66:169-178.
14. Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, van Dyck M, van den Heuvel LP, Levchenko E. Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:47.
15. Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, Vianey-Saban C, Petit F, Hubert-Buron A et al. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2011;20:6:27.
16. Ferenci P. Diagnosis of Wilson disease. *Handb Clin Neurol*. 2017;142:171-180.
17. Fulchiero R, Seo-Mayer P. Bartter Syndrome and Gitelman Syndrome. *Pediatr Clin North Am* 2019;66:121-134.
18. Falkner B. Does Potassium Deficiency Contribute to Hypertension in Children and Adolescents? *Curr Hypertens Rep* 2017;19:37.
19. Güngör T, Kara Eroğlu F, Yazılıtaş F. İzole persistan proteinüri ile başvuran bir olguda Tip 1 Dent hastalığı. *Türk Pediatri Ars* 2020;55:72-5.
20. Iancu D, Ashton E. Inherited Renal Tubulopathies-Challenges and Controversies. *Genes*;2020;11(3).
21. Kiran BV, Barman H, Iyengar A. Clinical profile and outcome of renal tubular disorders in children: A single center experience. *Indian J Nephrol* 2014;24:362-366.
22. Klootwijk ED, Reichold M, Unwin RJ, Kleta R, Warth R, Bockenhauer D. Renal Fanconi syndrome: taking a proximal look at the nephron. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1456-60.
23. Leung JC. Inherited renal diseases. *Curr Pediatr Rev* 2014;10:95-100.
24. Milano S, Carmosino M, Gerbino A, Svelto M, Procino G. Hereditary Nephrogenic Diabetes Insipidus: Pathophysiology and Possible Treatment. An Update. *Int J Mol Sci* 2017;18:2385.
25. Mohebbi N, Wagner CA. Pathophysiology, diagnosis and treatment of inherited distal renal tubular acidosis. *J Nephrol* 2018;31:511-522.

26. Oliveira B, Unwin R, Walsh SB. Inherited proximal tubular disorders and nephrolithiasis. *Urolithiasis* 2019;47:35–42.
27. Pavone V, Testa G, Gioitta Iachino S, Evola FR, Avondo S, Sessa G. Hypophosphatemic rickets: etiology, clinical features and treatment. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2015;25:221–226.
28. Soeiro EM, Helou CM. Clinical, pathophysiological and genetic aspects of inherited tubular disorders in childhood. *J Bras Nefrol* 2015;37:385–398.
29. Sun J, Zhou Z, Weng C, Wang C, Chen J, Feng X et al. Identification and functional characterization of a hemizygous novel intronic variant in OCRL gene causes Lowe syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2020;11.
30. Topaloglu R, Baskın E, Bahat E, Kavukcu S, Cakar N, Donmez O et al. Hereditary renal tubular disorders in Turkey: demographic, clinical, and laboratory features. *Clin Exp Nephrol*. 2011;15:108–13.
31. Ulusal Okay G, Arınsoy T. Genetik Geçişli Renal Transport Bozuklukları. Erten Y, editör. *Hereditör Böbrek Hastalıkları*. Ankara: Türkiye Klinikleri 2018;68–76.
32. Watanabe T. Improving outcomes for patients with distal renal tubular acidosis: recent advances and challenges ahead. *Pediatric Health Med Ther* 2018;9:181–190.
33. Wagner CA, Rubio-Aliaga I, Hernando N. Renal phosphate handling and inherited disorders of phosphate reabsorption: an update. *Pediatr Nephrol* 2019;34:549–559.
34. Van Der Wijst J, Belge H, Bindels RJM, Devuyst O. Learning Physiology From Inherited Kidney Disorders. *Physiol Rev* 2019;99:1575–1653.
35. Veys KR, Elmonem MA, Arcolino FO, van den Heuvel L, Levchenko E. Nephropathic cystinosis: an update. *Curr Opin Pediatr* 2017;29:168–178.
36. Yahyaoui R, Pérez-Frías J. Amino Acid Transport Defects in Human Inherited Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci* 2019;21:119.

57.

BÖLÜM

Fabry Hastalığı

Nurhan SEYAHİ
Şeyda GÜL ÖZCAN

TANIM

Fabry veya Fabry-Anderson hastalığı ilk olarak 1898 yılında iki dermatolog tarafından birbirinden bağımsız ve eş zamanlı olarak tanımlanmış, nadir bir genetik hastalıktır (1,2). Sistemik bir hastalık olduğu ise 1950'li yıllarda ortaya konmuştur (3).

Hastalık, X kromozomunda yer alan galaktosidaz alfa (GLA) genindeki mutasyon sonucu alfa galaktosidaz A (AGAL) adlı, sfingolipid metabolizmasında görevli, lizozomal enziminin yapısında bozulma sonucu ortaya çıkar. Böylece Fabry hastalığı; genetik hastalık, metabolik hastalık, lizozomal depo hastalığı ve sfingolipidoz olarak tanımlanabilir (4).

SIKLIK ve EPİDEMİYOLOJİ

Fabry hastalığı genel popülasyonda nadir rastlanan bir hastalıktır, yaygın olarak alıntılanan bir kaynağa göre insidansı erkeklerde 1/40000, kadınlarda ise 1/20000'dir (5). Ancak Fabry hastalığının bildirilen insidansı ve prevalansı, çalışma tasarımı ve popülasyondaki farklılıklara göre değişir, örneğin Tayvan'da erkeklerdeki insidansı 1/1250 iken İtalya'da 1/37000 olarak bildirilmiştir

(6,7). Bunun yanı sıra genel olarak yeni doğan tarama çalışmalarında Fabry hastalığının insidansı genel popülasyonda tahmin edilenden daha yüksek bulunmuştur (8).

Klinik pratikte Fabry hastalığının bazı hasta gruplarında yüksek sıklıkta görüldüğünün bilinmesi uygulamada genel epidemiyolojik verilerden daha önemlidir. Renal replasman tedavisi alan hastalarda Fabry hastalığının prevalansı ortalama %0,2-0,3 oranındadır, idiyopatik kardiyak hipertrofisi olan hastalarda ise bu oran %0,5-1'dir. Genç yaşta (<45 yaş) inme geçirenler de bir diğer yüksek risk grubu olup prevalans %0,5 olarak bildirilmiştir (8).

Renal replasman tedavisi alan hastalarda yapılan 1000'den fazla hastanın tarandığı çalışmalarda hemodiyaliz ve transplantasyon hastalarında prevalansın %0,07 ile %0,38 arasında olduğu bildirilmiştir (9-14). Bu konuda ülkemizde yapılan en büyük tarama çalışmasına göre bu hasta grubunda prevalans %0,3 olarak tespit edilmiştir (15). Akılda tutulması gereken bir başka önemli nokta tespit edilen indeks vakaların ailelerinde yapılan tarama çalışmalarında her indeks vaka için beş yeni Fabry hastasının tespit edilebileceğidir (16).

Tablo 4. Agalsidaz Alfa ve Beta'nın Karşılaştırılması

Agalsidaz	Alfa	Beta
Üretim kaynağı	İnsan hücresi	Hamster hücresi
Yapı	İnsana özdeş karbonhidrat bağları (glikolizasyon)	Farklı karbohidat bağları
Doz	0.2 mg/ kg/ 2 hafta	1 mg/ kg/ 2 hafta
İnfüzyon süresi	40 dk.	120 dk.
Kayıt sistemi	Fabry outcome survey	Fabry registry

Fabry hastalarında tedaviye başlamak için renal kriterler önerilmiştir; böbrek hastalığı bulgusu olan tüm Fabry hastaları tedavi edilmelidir (56). Klasik olarak etkilenmiş tüm erkeklerde ve organ tutulumu (renal, kardiyak ve/veya MSS) bulgusu olan tüm Fabry hastalarında tedaviye başlanmalıdır (57). Proteinüri olan veya proteinüri yokluğunda GFH'de <90 mL/dak/1.73 m²'ye varan bir azalma gösteren tüm hastalarda da ERT başlanmalıdır. Ayrıca, hiperfiltrasyonu olan hastalar hakkında da ERT için düşünülmelidir (56). Ancak asemptomatik veya pauci-septomatik hastalarda, kadınlarda ve klasik olmayan hastalık varlığında tedaviye ne zaman başlayacağını belirlemek kolay olmayabilir (8).

Böbrek yetmezliği ilerleyen hastalarda aşağıdaki noktalar dikkate alınmalıdır (57,82). Tedavi ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda kesilmemelidir. Mümkünse preemtif böbrek nakli tercih edilmelidir. Nöropatik ağrı renal replasman tedavisi gören hastalarda da tedavi endikasyonudur. Böbrek nakilli normal AGAL aktivitesine sahip olsa bile bu tüm vücut için yeterli değildir, bu nedenle diyaliz ve transplantasyon hastalarında kalp ve merkezi sinir sistemi hasarını önlemek için enzim replasman tedavisine devam edilmelidir. Diyaliz hastalarında doz ayarlamasına ihtiyaç yoktur ve tedavi diyaliz seansı sırasında verilebilir. Tedavi böbrek nakli için uygun olmasalar bile diyalizdeki hastalarda kesilmemelidir.

Tedaviye rağmen hastalık ilerleyici bir seyir gösterebilir (78). Tedaviye erken başlamanın en yüksek etkiyi sağladığı bilinmektedir, bu nedenle geç tedaviye başlanan hastalarda beklenen etki görülmeyebilir. Bunun yanı sıra yavaş ilerleyen bir hastalık olduğu için klinik değerlendirme ile ilerlemeyi ortaya koymak zordur. Ayrıca, enzim rep-

lasman tedavisinde kullanılan preparatlara karşı nötralize edici antikorlar oluşabilir. Bu antikorlar agalsidaz beta kullanan hastalarda ve erkeklerde daha fazla oluşur. Nötralizan antikorların klinik etkileri kesin olarak bilinmemektedir, ancak tedaviye yanıtı azaltabilirler. Preparatlar arasında muhtemelen çapraz reaktivite vardır. İmmünsupresifler ile antikor titresinin düşürülmesi halen deneysel bir yaklaşımdır. Antikor taraması rutin klinik yönteminin bir parçası değildir ancak, bu durum bazı hastalarda rastlanan ilerleme ve direncin nedeni olabilir (78).

KAYNAKLAR

1. Anderson W. A case of "angeio-keratoma.". British Journal of Dermatology 1898;10 (4):113-117.
2. Neisser A, Fabry J. Archiv für Dermatologie und Syphilis 1898;43:187-200.
3. Mehta A, Beck M, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Widmer U. History of lysosomal storage diseases: an overview. In Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS, Oxford PharmaGenesis 2006.
4. Desnick R. α -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. The metabolic and molecular bases of inherited disease 1995;2741-2784.
5. Laney DA, Fernhoff PM. Diagnosis of Fabry disease via analysis of family history. Journal of genetic counseling 2008;17 (1):79-83.
6. Hwu WL, Chien YH, Lee NC, Chiang SC, Dobrovolsky R, Huang AC et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later onset GLA mutation c. 936+ 919G> A (IVS4+ 919G> A). Human mutation 2009;30 (10):1397-1405.
7. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. The American Journal of Human Genetics 2006; 79 (1), 31-40.
8. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, Warnock DG et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes"(KDIGO) Controversies Conference. Kidney international 2017;91 (2):284-293.

9. Kotanko P, Kramar R, Devrnja D, Paschke E, Voigtländer T, Auinger M et al. Results of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology* 2004;15 (5):1323-1329.
10. Merta M, Reiterova J, Ledvinova J, Poupětová H, Dobrovolný R, Ryšavá R et al. A nationwide blood spot screening study for Fabry disease in the Czech Republic haemodialysis patient population. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007;22 (1):179-186.
11. Doi K, Noiri E, Ishizu T, Negishi K, Suzuki Y, Hama-saki Y et al. High-throughput screening identified disease-causing mutants and functional variants of α -galactosidase A gene in Japanese male hemodialysis patients. *Journal of human genetics* 2012;57 (9):575-579.
12. Maruyama H, Takata T, Tsubata Y, Tazawa R, Goto K, Tohyama J et al. Screening of male dialysis patients for Fabry disease by plasma globotriaosylsphingosine. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2013;8 (4):629-636.
13. Herrera J, Miranda CS. Prevalence of Fabry's disease within hemodialysis patients in Spain. *Clinical nephrology* 2014;81(2):112-120.
14. Kleinert J, Kotanko P, Spada M, Pagliardini S, Paschke E, Paul K et al. Anderson-Fabry disease: a casefinding study among male kidney transplant recipients in Austria. *Transplant International* 2009;22 (3):287-292.
15. Yalın SF, Eren N, Sinangil A, Yilmaz VT, Tatar E, Ucar AR et al. Fabry Disease Prevalence in Renal Replacement Therapy in Turkey. *Nephron* 2019;142(1):26-33.
16. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet journal of rare diseases* 2010;5(1):30.
17. Mauhin W, Lidove O, Masat E, Mingozzi F, Mariampillai K, Ziza JM, et al. Innate and adaptive immune response in Fabry disease. In *JIMD Reports*, Springer 2015;22:1-10.
18. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Molecular genetics and metabolism* 2018;123(4):416-427.
19. Vanier MT, Caillaud C. Disorders of sphingolipid metabolism and neuronal ceroid-lipofuscinoses. In *Inborn Metabolic Diseases*, Springer 2012;555-577.
20. Harper PS. Mary Lyon and the hypothesis of random X chromosome inactivation. *Human genetics* 2011;130 (2):169-174.
21. Van den Veyver IB. Skewed X inactivation in X-linked disorders, *Seminars in reproductive medicine*, Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue 2001;183-192.
22. Garman SC, Garboczi DN. The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human α -galactosidase. *Journal of molecular biology* 2004;337(2):319-335.
23. Lemansky P, Bishop DE, Desnick RJ, Hasilik A, von Figura K. Synthesis and processing of alpha-galactosidase A in human fibroblasts. Evidence for different mutations in Fabry disease. *Journal of Biological Chemistry* 1987;262(5):2062-2065.
24. Rozenfeld P, Agriello E, De Francesco N, Martinez P, Fossati C. Leukocyte perturbation associated with Fabry disease. *Journal of inherited metabolic disease* 2009;32 (1):67-77.
25. Hoffmann B. Fabry disease: recent advances in pathology, diagnosis, treatment and monitoring. *Orphanet journal of rare diseases* 2009;4 (1):21.
26. Shen JS, Meng XL, Moore DE, Quirk JM, Shayman JA, Schiffmann R et al. Globotriaosylceramide induces oxidative stress and up-regulates cell adhesion molecule expression in Fabry disease endothelial cells. *Molecular genetics and metabolism* 2008;95 (3):163-168.
27. De Francesco PN, Mucci JM, Ceci R, Fossati CA, Rozenfeld PA. Fabry disease peripheral blood immune cells release inflammatory cytokines: role of globotriaosylceramide. *Molecular genetics and metabolism* 2013;109(1):93-99.
28. Alroy J, Sabnis S, Kopp JB. Renal pathology in Fabry disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2002;13(suppl 2):S134-S138.
29. Tøndel C, Kanai T, Larsen KK, Ito S, Politei JM, Warnock DG et al. Foot process effacement is an early marker of nephropathy in young classic Fabry patients without albuminuria. *Nephron* 2015;129(1):16-21.
30. Becherucci F, Romagnani P. When foots come first: early signs of podocyte injury in Fabry nephropathy without proteinuria. *Nephron* 2015;129(1):3-5.
31. Waldek S, Feriozzi S. Fabry nephropathy: a review-how can we optimize the management of Fabry nephropathy? *BMC nephrology* 2014;15(1):72.
32. Trimarchi H, Canzonieri R, Murvan A, Schiel A, Araoz A, Forrester M et al. Copious podocyturia without proteinuria and with normal renal function in a young adult with Fabry disease. *Case reports in nephrology* 2015.
33. Biancini GB, Vanzin CS, Rodrigues DB, Deon M, Ribas GS, Barschak AG et al. Globotriaosylceramide is correlated with oxidative stress and inflammation in Fabry patients treated with enzyme replacement therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 2012;1822(2):226-232.
34. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genetics in Medicine* 2006;8(9):539-548.
35. Torra R. Renal manifestations in Fabry disease and therapeutic options: New strategies to prevent cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney International* 2008; 74:29-32.
36. Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB, Dikman S, Gordon RE, Collins AB et al. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney international* 2002;62(6):1933-1946.
37. Barisoni L, Colvin R, Jennette J, Gonzalez D, Shankar S, Schiffmann R. WSI Quantitative (BLISS) and Semiquantitative (FSS) Assesment for Cortical PTC Gb3 Inclusions in Fabry Disease Patients Following IV Administration of Plant Derive Alpha-Gal-A Enzyme (PRX-102). *Nephron* 2015;130:84.

38. Fogo AB, Bostad L, Svarstad E, Cook WJ, Moll S, Barbey F et al. Scoring system for renal pathology in Fabry disease: report of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN). *Nephrology Dialysis Transplantation* 2010;25(7):2168-2177.
39. Mehta A, Clarke JT, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS–Fabry Outcome Survey. *Journal of medical genetics* 2009;46(8):548-552.
40. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *European journal of clinical investigation* 2004;34(3):236-242.
41. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Lefell DJ, Wolff K. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* 2012.
42. Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT et al. Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: a multicenter study. *Journal of the American Society of Nephrology* 2017;28(5):1631-1641.
43. Terryn W, Cochat P, Froissart R, Ortiz A, Pirson Y, Poppe B et al. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *Nephrology dialysis transplantation* 2013;28(3):505-517.
44. Ries M, Gal A., Genotype–phenotype correlation in Fabry disease. In *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*, Oxford PharmaGenesis 2006.
45. Kampmann C, Baehner F, Whybra C, Martin C, Wiethoff CM, Ries M et al. Cardiac manifestations of Anderson–Fabry disease in heterozygous females. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40(9):1668-1674.
46. Shah J, Elliott P. Fabry disease and the heart: an overview of the natural history and the effect of enzyme replacement therapy. *Acta Paediatrica* 2005;94:11-14.
47. MacDermot K, Holmes A, Miners A. Anderson–Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *Journal of medical genetics* 2001;38(11):750-760.
48. Beck M, Ricci R, Widmer U, Dehout F, De Lorenzo AG, Kampmann C et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *European journal of clinical investigation* 2004;34(12):838-844.
49. Buechner S, Moretti M, Burlina AP, Cei G, Manara R, Ricci R et al. Central nervous system involvement in Anderson–Fabry disease: a clinical and MRI retrospective study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2008;79 (11):1249-1254.
50. Ginsberg L. Nervous system manifestations of Fabry disease: data from FOS–the Fabry Outcome Survey. In *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*, Oxford PharmaGenesis 2006.
51. Moore DF, Altarescu G, Ling GS, Jeffries N, Frei KP, Weibel T et al. Elevated cerebral blood flow velocities in Fabry disease with reversal after enzyme replacement. *Stroke* 2002;33(2):525-531.
52. Fellgiebel A, Müller MJ, Ginsberg L. CNS manifestations of Fabry's disease. *The Lancet Neurology* 2006;5(9):791-795.
53. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of α -galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine* 2002;81(2):122-138.
54. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, Warnock DG, Cianciaruso B, Wanner C, Registry F. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2008;23(5):1600-1607.
55. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2009;24(7):2102-2111.
56. Mehta A, West ML, Pintos-Morell G, Reisin R, Nicholls K, Figueroa LE et al. Therapeutic goals in the treatment of Fabry disease. *Genetics IN Medicine* 2010;12(11):713-720.
57. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet journal of rare diseases* 2015;10(1):36.
58. Pisani A, Petruzzelli Annicchiarico L, Pellegrino A, Bruzzese D, Feriozzi S, Imbriaco M et al. Parapelvic cysts, a distinguishing feature of renal Fabry disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2018;33(2):318-323.
59. Ries M, Bove bETTIS KE, Choyke P, Kopp JB, Austin III HA, Brady RO et al. Parapelvic kidney cysts: a distinguishing feature with high prevalence in Fabry disease. *Kidney international* 2004;66(3):978-982.
60. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a “renal variant” phenotype. *Kidney international* 2003;64(3):801-807.
61. Golfomitsos C, Sengupta A, Prasad U, Gray D. Fabry disease. *British Journal of Cardiology* 2012;19(1):41.
62. Beck M, Mehta, AB, Sunder-Plassmann G. Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS. *PharmaGenesis* 2006.
63. Burlina AP, Sims KB, Politei JM, Bennett GJ, Baron R, Sommer C et al. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel. *BMC neurology* 2011;11(1):61.
64. Keshav S. Gastrointestinal manifestations of Fabry disease. In *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*, Oxford PharmaGenesis 2006.
65. Sodi A, Ioannidis A, Pitz S. Ophthalmological manifestations of Fabry disease. In *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*, Oxford PharmaGenesis 2006.
66. Conti G, Sergi B. Auditory and vestibular findings in Fabry disease: a study of hemizygous males and heterozygous females. *Acta Paediatrica* 2003;92:33-37.

67. Brown LK, Miller A, Bhuptani A, Sloane MF, Zimmerman MI, Schilero G et al. Pulmonary involvement in Fabry disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1997;155(3):1004-1010.
68. Maixnerová D, Tesař V, Ryšavá R, Reiterová J, Poupětová H, Dvořáková L et al. The coincidence of IgA nephropathy and Fabry disease. *BMC nephrology* 2013;14(1):6.
69. Svarstad E, Bostad L, Kaarbøe Ø, Houge G, Tøndel C, Lyngdal P et al. Focal and segmental glomerular sclerosis (FSGS) in a man and a woman with Fabry's disease. *Clinical nephrology* 2005;63(5).
70. Abensur H, Reis M. Renal involvement in Fabry disease. *Jornal brasileiro de nefrologia:orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia* 2016;38(2):245-254.
71. Majima K, Ishizaki T, Inoue T, Hori Y, Egami J, Oohara A et al. A case of Fabry's disease associated with lupus nephritis. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1992;34(11):1189-1194.
72. Rahman P, Gladman D, Wither J, Silver M. Coexistence of Fabry's disease and systemic lupus erythematosus. *Clinical and experimental rheumatology* 1998;16(4):475-478.
73. Kim JH, Han DH, Park MY, Choi SJ, Kim JK, Hwang SD et al. Fabry disease previously diagnosed as Henoch-Schonlein purpura. *The Korean journal of internal medicine* 2015;30(6):925.
74. Yao X, Chen X, Huang GY, Yu Y, Xu S, Hu Y et al. Challenge in pathologic diagnosis of Alport syndrome: evidence from correction of previous misdiagnosis. *Orphanet journal of rare diseases* 2012;7(1):100.
75. Ferraz MJ, Kallemeijn WW, Mirzaian M, Moro DH, Marques A, Wisse P et al. Gaucher disease and Fabry disease: new markers and insights in pathophysiology for two distinct glycosphingolipidoses. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids* 2014;1841(5):811-825.
76. Motabar O, Liu K, Southall N, Marugan JJ, Goldin E, Sidransky E et al. High throughput screening for inhibitors of alpha-galactosidase. *Current chemical genomics* 2010;4:67.
77. Warnock DG, Bichet DG, Holida M, Goker-Alpan O, Nicholls K, Thomas M et al. Oral migalastat HCl leads to greater systemic exposure and tissue levels of active α -galactosidase A in Fabry patients when co-administered with infused agalsidase. *PLoS One* 2015;10 (8).
78. Cairns T, Müntze J, Gernert J, Spingler L, Nordbeck P, Wanner C. Hot topics in Fabry disease. *Postgraduate medical journal* 2018;94(1118):709-713.
79. Lee K, Jin X, Zhang K, Copertino L, Andrews L, Baker-Malcolm J et al. A biochemical and pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the glycolipid storage disorder Fabry disease. *Glycobiology* 2003;13(4):305-313.
80. El Dib R, Gomaa H, Carvalho RP, Camargo SE, Bazan R, Barretti P et al. Enzyme replacement therapy for Anderson Fabry disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;(7).
81. Beck M, Hughes D, Kampmann C, Larroque S, Mehta A, Pintos-Morell G et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Molecular genetics and metabolism reports* 2015;3:21-27.
82. Wanner C, Arad M, Baron R, Burlina A, Elliott PM, Feldt-Rasmussen U et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Molecular genetics and metabolism* 2018;124(3):189-203.

58.

BÖLÜM

Alport Hastalığı

Ali Kemal KADİROĞLU

GİRİŞ

Hereditör nefrit olarak da bilinen Alport hastalığı; sensörinöral işitme kaybı ve oküler anormalliklerin eşlik ettiği tip IV kollajen protein ailesinin alfa-3, alfa-4 ve alfa-5 zincirlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanan, kalıtsal, genetik olarak heterojen, ilerleyici bir glomerüler bazal membran hastalığıdır. Genetik geçiş X'e bağlı, otozomal resesif veya otozomal dominant olabilir.

X'e bağlı geçiş, etkilenen hastaların çoğunu oluşturur ve X kromozomundaki COL4A5 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır.

Otozomal resesif hastalık, Alport hastalarının yaklaşık yüzde 15'ini oluşturur ve COL4A3 veya COL4A4 genlerindeki genetik kusurlardan kaynaklanır.

Otozomal dominant hastalık, Alport hastalarının yüzde 20 ile 30'unu oluşturur ve COL4A3 veya COL4A4 genlerindeki heterozigot mutasyonlardan kaynaklanır (1).

SIKLIK ve EPİDEMİYOLOJİ

Alport hastalığı, tüm coğrafi ve etnik grupları temsil eden yüzlerce alakasız akrabada bildirilmiştir. Genel popülasyonda sıklığının ne kadar olduğu bilinmemekle beraber, ABD verilerine

göre son dönem böbrek hastalığı olan çocukların %3'ünü erişkinlerin ise % 0.2'sini oluşturmaktadır (2). Böbrek biyopsisi yapılan çocuklar arasında insidansı % 1-12 oranında değişmektedir (2-4). ABD'de gen sıklığının 1:5000-10000 arasında değiştiği ve yaklaşık olarak 30000 - 60000 bireyin etkilendiği tahmin edilmektedir (5).

PATOGENEZ-PATOFİZYOLOJİ

Hastalığın patogenezinde temel rol alan protein, bazal membranda bulunan tip IV kollajendir. İçerdiği alfa-3, alfa-4 ve alfa-5 zincirler oldukça yoğun olup, bowman kapsülü ile glomerülün, distal ve toplayıcı kanalların, göz ve kohleanın bazal membranında(GBM) yaygındır(6). Bunlar GBM'de tip IV kollajen ağı oluştururlar. Alfa-3, alfa-4 ve alfa-5 zincirlerindeki mutasyon kollajen ağındaki depolanmalarını bozar, bazal membran bütünlüğü kaybolur, bu gelişme GBM'de ikincil değişikliklere neden olur ve glomerüloskleroza yol açar. İkincil değişiklikler göz ve kohlea bazal membranlarında da gelişir ki ilave klinik bulgulara yol açar (7).

PATOLOJİ

Alport hastalığından şüphelenilen hastaların tip IV kollajen için böbrek biyopsilerinin immün boyanmaları oldukça tanısaldır (Resim 1).

olarak tanımlanan aşkar proteinüri geliştirdiğinde başlatılır (28). Uzman görüşüne göre idrar protein-kreatinin oranının hedeflenen terapötik hedefi, Uprot / Ucr oranı 0.2 ile 1 mg/mg arasında olanlarda en az yüzde 50 azaltmaktır veya bazal değeri > 2mg/mg olan hastalarda 0.5mg/mg'den daha az bir orana inmektedir.

Son dönem böbrek hastalığı gelişen hastalarda renal replasman tedavisi olarak diyaliz yerine renal transplantasyon tercih edilir. Zira bu hastalar tipik olarak mükemmel renal transplantasyon sonuçlarına sahiptir. Nakledilen greftte tekrarlayan hastalık oluşmaz, çünkü verici böbreğin normal glomerüler bazal membranı vardır. Bununla birlikte, transplant olan erkeklerin yaklaşık yüzde 3'ünde anti-glomerüler bazal membran antikor hastalığı (anti-GBM antikor hastalığı) ortaya çıkar.

KİMLER VERİCİ OLABİLİR?

Canlı vericiler: Alport hastalığı ailesel bir hastalık olduğundan, potansiyel canlı böbrek vericileri dikkatle değerlendirilmelidir. Hematürisi olmayan X'e-bağlı Alport hastalığı olan bir hastanın erkek akrabaları uygun adaylardır. X'e bağlı Alport hastalığı için heterozigot olan kadınlar, canlı donör olmamalıdır. Ancak normal idrar proteini atılımı, odyogramla normal işitme ve normal böbrek fonksiyonu olan 45 yaşın üzerindeki kadınlar son çare olarak canlı bağışçı olabilirler.

COL4A3 veya COL4A4 mutasyonu için heterozigot olan erkekler ve kadınlar, normal idrar proteini atılımı ve böbrek fonksiyonu varsa otozomal resesif Alport hastalığı olan bir alıcıya uygun bağışçı olabilir. Bununla birlikte, heterozigot durum KBH veya SDBH ile ilişkiliyse, bağış yapılması tavsiye edilmez (29,30).

KAYNAKLAR

1. Kashtan CE, Ding J, Garosi G, Heidet L, Massella L, Nakanishi K et al. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV $\alpha 345$: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney Int* 2018; 93:1045.
2. Kashtan CE. Alport syndrome. An inherited disorder of renal, ocular, and cochlear basement membranes. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78:338.
3. Trachtman H, Weiss RA, Bennett B, Greifer I. Isolated hematuria in children: indications for a renal biopsy. *Kidney Int* 1984; 25:94.
4. Coppo R, Gianoglio B, Porcellini MG, Maringhini S. Frequency of renal diseases and clinical indications for renal biopsy in children (report of the Italian National Registry of Renal Biopsies in Children). Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Pediatric Nephrology and Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Nephrology. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:293.
5. Hasstedt SJ, Atkin CL. X-linked inheritance of Alport syndrome: family P revisited. *Am J Hum Genet* 1983; 35:1241.
6. Kim Y, Kleppel MM, Butkowski R, Mauer SM, Wieslander J, Michael AF. Differential expression of basement membrane collagen chains in diabetic nephropathy. *Am J Pathol* 1991; 138:413.
7. Yoshioka K, Hino S, Takemura T, Maki S, Wieslander J, Takekoshi Y et al. Type IV collagen alpha 5 chain. Normal distribution and abnormalities in X-linked Alport syndrome revealed by monoclonal antibody. *Am J Pathol* 1994;144(5):986-96.
8. Rumpelt HJ. Hereditary nephropathy (Alport syndrome): correlation of clinical data with glomerular basement membrane alterations. *Clin Nephrol* 1980; 13:203.
9. Cheong HI, Kashtan CE, Kim Y, Kleppel MM, Michael AF. Immunohistologic studies of type IV collagen in anterior lens capsules of patients with Alport syndrome. *Lab Invest* 1994; 70:553.
10. Merchant SN, Burgess BJ, Adams JC, Kashtan CE, Gregory MC, Santi PA et al. Temporal bone histopathology in alport syndrome. *Laryngoscope* 2004; 114:1609.
11. Gubler M, Levy M, Broyer M, Naizot C, Gonzales G, Perrin D, Habib R. Alport's syndrome. A report of 58 cases and a review of the literature. *Am J Med* 1981; 70:493.
12. Gubler MC. Inherited diseases of the glomerular basement membrane. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4:24.
13. Izzedine H, Tankere F, Launay-Vacher V, Deray G. Ear and kidney syndromes: molecular versus clinical approach. *Kidney Int* 2004; 65:369.
14. Shaw EA, Colville D, Wang YY, Zhang KW, Dagher H, Fassett R et al. Characterization of the peripheral retinopathy in X-linked and autosomal recessive Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:104.
15. Perrin D, Jungers P, Grünfeld JP, Delons S, Noël LH, Zenatti C. Perimacular changes in Alport's syndrome. *Clin Nephrol* 1980; 13:163.
16. Shah SN, Weinberg DV. Giant macular hole in Alport syndrome. *Ophthalmic Genet* 2010; 31:94.
17. Dahan K, Heidet L, Zhou J, Mettler G, Leppig KA, Proesmans W, et al. Smooth muscle tumors associated with X-linked Alport syndrome: carrier detection in females. *Kidney Int* 1995; 48:1900.

18. Uliana V, Marcocci E, Mucciolo M, Meloni I, Izzi C, Manno C et al. Alport syndrome and leiomyomatosis: the first deletion extending beyond COL4A6 intron 2. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:717.
19. Vaicys C, Hunt CD, Heary RF. Ruptured intracranial aneurysm in an adolescent with Alport's syndrome--a new expression of type IV collagenopathy: case report. *Surg Neurol* 2000; 54:68.
20. Lyons OT, St John ER, Morales JP, Chan YC, Taylor PR. Ruptured thoracoabdominal aortic aneurysm in a renal transplant patient with Alport's syndrome. *Ann Vasc Surg* 2007; 21:816.
21. Kashtan CE, Segal Y, Flinter F, Mäkanjuola D, Gan JS, Watnick T. Aortic abnormalities in males with Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:3554.
22. Pirson Y. Making the diagnosis of Alport's syndrome. *Kidney Int* 1999; 56:760.
23. Martin P, Heiskari N, Zhou J, Leinonen A, Tumelius T, Hertz JM et al. High mutation detection rate in the COL4A5 collagen gene in suspected Alport syndrome using PCR and direct DNA sequencing. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:2291.
24. Fallerini C, Dosa L, Tita R, Del Prete D, Feriozzi S, Gai G et al. Unbiased next generation sequencing analysis confirms the existence of autosomal dominant Alport syndrome in a relevant fraction of cases. *Clin Genet* 2014; 86:252.
25. Morinière V, Dahan K, Hilbert P, Lison M, Lebbah S, Topa A et al. Improving mutation screening in familial hematuric nephropathies through next generation sequencing. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25:2740.
26. Kashtan CE. Alport syndrome: is diagnosis only skin-deep? *Kidney Int* 1999; 55:1575.
27. Rumpelt HJ. Hereditary nephropathy (Alport syndrome): correlation of clinical data with glomerular basement membrane alterations. *Clin Nephrol* 1980; 13:203.
28. Kashtan CE, Ding J, Gregory M, Gross O, Heidet L, Knebelmann B et al. Clinical practice recommendations for the treatment of Alport syndrome: a statement of the Alport Syndrome Research Collaborative. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:5.
29. Gross O, Weber M, Fries JW, Müller GA. Living donor kidney transplantation from relatives with mild urinary abnormalities in Alport syndrome: long-term risk, benefit and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:1626.
30. Kashtan CE. Women with Alport syndrome: risks and rewards of kidney donation. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:1369.

59. BÖLÜM

Akut İnterstisyel Nefrit

Ali GÜREL
Ayhan DOĞUKAN

GİRİŞ

Akut interstisyel nefrit (AİN) böbrek fonksiyonlarında akut azalmaya neden olan, renal interstisyumda inflamatuvar infiltrat ve ödem ile karakterize bir hastalıktır. Akut böbrek hasarı (ABH)'nın nispeten nadir, ancak spesifik tedavi gerektirdiğinden önemli bir nedenidir, bu yüzden gözden kaçırılmamalıdır (1,2).

EPİDEMİYOLOJİ

Akut interstisyel nefrit tüm renal biyopsilerin %1-3'ünde saptanırken, yalnız ABH olgularına yapılan biyopsilerde ise sıklığı %13-27'ye yüksebilir. Bazı çalışmalar, özellikle yaşlı bireylerde AİN insidansının arttığını göstermektedir (1-4). Bu değişikliğin nedenleri arasında yaşlı nüfusun artması, özellikle non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve proton pompa inhibitörleri (PPI) olmak üzere artan çoklu ilaç kullanımı ve artan böbrek biyopsisi yapma politikası sayılabilir. AİN'nin gerçek insidansı aşağıdaki nedenlerle olduğundan daha az saptanmaktadır (5);

- Yaşlı ve zayıf hastalarda sıklıkla böbrek biyopsisi yapılmayıp, ampirik tedavinin tercih edilmesi,

- Yaşlılarda bilişsel bozukluğun sık olmasının sorumlu ilacın tanımlanmasını daha karmaşık hale getirmesi

- Proton pompa inhibitörü (PPI), 5-amino-salisilat ve NSAİİ'lara bağlı ve semptomların çoğunlukla silik olduğu AİN prevalansının artması ve antibiyotik kaynaklı AİN'de sık görülen deri döküntüsü ve eozinofilinin bu ilaçlarla daha az görülmesi.

ETİYOLOJİ

Böbrekte interstisyel hastalığa neden olan farklı antiteler söz konusudur (Tablo 1). Akut interstisyel nefrit bunlardan biridir.

Tablo 1. Böbrekte İnterstisyel Hastalığa Neden Olan Durumlar

Akut interstisyel nefrit
Kronik interstisyel nefrit
Akut piyelonefrit
Kronik piyelonefrit (reflü ile ilişkili)
Ksantogranümatöz piyelonefrit
Malakoplaki
Miyelom böbreği
IgG4 interstisyel nefriti
Kurşuna bağlı interstisyel nefrit
Ürat nefropatisi
Transplantasyon ile ilişkili polyoma nefriti
Balkan interstisyel nefriti

KAYNAKLAR

1. Praga M, Appel GB. Clinical manifestations and diagnosis of acute interstitial nephritis. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-acute-interstitial-nephritis>, UpToDate, February 2020 .
2. Rossert JA, Fischer EA. Acute interstitial nephritis. In: Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ (Eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*. 6th edition, Philadelphia: Elsevier Limited; 2019. P. 729- 37.
3. Goicoechea M, Rivera F, López-Gómez JM. Spanish Registry of Glomerulonephritis. Increased prevalence of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:112-5.
4. Murithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell DL, Sethi S, Fidler EF et al. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. *Kidney Int* 2015; 87:458-64.
5. Praga M, Sevillano A, Auñón P, González E. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30:1472-79.
6. Schwarz A, Krause PH, Kunzendorf U, Keller F. The outcome of acute interstitial nephritis: risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 2000; 54:179-190.
7. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:8-11
8. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001; 60:804-817 .
9. Galpin JE, Shinaberger JH, Stanley TM, Blumenkrantz MJ, Bayer AS, Friedman GS et al. Acute interstitial nephritis due to methicillin. *Am J Med* 1978; 65:756-65.
10. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. *Am J Kidney Dis* 2014; 64:558-66.
11. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1984; 310:563-72.
12. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, Grams ME. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med* 2016;176:238-46.
13. Ambruzs JM, Walker PD, Larsen CP. The histopathologic spectrum of kidney biopsies in patients with inflammatory bowel disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:265-70.
14. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systemic review. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13: 629-38.
15. Airy M, Raghavan R, Truong LD, Eknayan G. Tubulointerstitial nephritis and cancer chemotherapy: update on a neglected clinical entity. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:2502-9.
16. Murakami N, Motwani S, Riella LV. Renal complications of immune checkpoint blockade. *Curr Probl Cancer* 2017; 41:100-10.
17. Belliere J, Meyer N, Mazieres J, Ollier S, Boulanguet S, Delas A et al. Acute interstitial nephritis related to immune checkpoint inhibitors. *Br J Cancer* 2016;115:1457-61.
18. Chang JF, Peng YS, Tsai CC, Hsu MS, Lai CF. A possible rare cause of renal failure in streptococcal infection. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:368-71.
19. Ellis D, Fried WA, Yunis EJ, Blau EB. Acute interstitial nephritis in children: a report of 13 cases and review of the literature. *Pediatrics* 1981; 67:862-70.
20. Bijol V, Mendez GP, Nosé V, Rennke HG. Granulomatous interstitial nephritis: a clinicopathologic study of 46 cases from a single institution. *Int J Surg Pathol* 2006; 14:57-63 .
21. Farr RW. Leptospirosis. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1-6.
22. Rosenberg AZ, Naicker S, Winkler CA, Kopp J. HIV-associated nephropathies: epidemiology, pathology, mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:150-60.
23. Johnson JR, Russo TA. Acute Pyelonephritis in Adults. *N Engl J Med*. 2018;378(1):48-59.
24. Tan Y, Yu F, Qu Z, Su T, Xing GQ, Wu LH et al. Modified C-reactive protein might be a target autoantigen of TINU syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:93-100.
25. Amaro D, Ester Carreño E, Steeples LR, Oliveira-Ramos F, Marques-Neves C, Leal I et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome: a review. *Br J Ophthalmol* 2019;0:1-6.
26. Utaş C, Doğan A, Patiroğlu TE, Oymak S, Oymak O. Granulomatous interstitial nephritis in extrapulmonary sarcoidosis. *Clin Nephrol*. 1999;51(4):252-4.
27. Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP, Colvin RB, Smyrk TC, Takahashi N et al. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1343-52 .
28. Vaseemuddin M, Schwartz MM, Dunea G, Kraus MA. Idiopathic hypocomplementemic immune-complex-mediated tubulointerstitial nephritis. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3:50-8.
29. Katz A, Fish AJ, Santamaria P, Nevins TE, Kim Y, Butkowski RJ. Role of antibodies to tubulointerstitial nephritis antigen in human anti-tubular basement membrane nephritis associated with membranous nephropathy. *Am J Med* 1992; 93:691-8.
30. Del Giudice A, Aucella F. Acute renal failure in the elderly: epidemiology and clinical features. *J Nephrol* 2012; 25(Suppl 19): 48-57.
31. Neilson EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int* 1989; 35: 1257-70.
32. Michel DM, Kelly CJ. Acute interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:506-15.
33. Saeki T, Nishi S, Imai N, Ito T, Yamazaki H, Kawano M et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 2010; 78:1016-23.
34. Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, O'Kelly P, Walshe JJ, Conlon P et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2778-83.
35. Gonzalez E, Gutierrez E, Galeano C, Chevia C, de Sequera P, Bernis C et al. Early steroid treatment improves renal function recovery in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2008; 73: 940-46.

36. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2010; 77:956-61.
37. Lins RL, Verpooten GA, De Clerck DS, De Broe ME. Urinary indices in acute interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 1986; 26:131-3.
38. Linton AL, Richmond JM, Clark WF, Lindsay RM, Driedger AA, Lamki LM. Gallium67 scintigraphy in the diagnosis of acute renal disease. *Clin Nephrol*. 1985;24:84-7.
39. Koselj M, Kveder R, Bren AF, Rott T. Acute renal failure in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Ren Fail* 1993 15:69-72.
40. Espejo B, Herrero JC, Torres A, Martínez A, Gutiérrez E, Morales E et al. Immunoallergic interstitial nephritis vs. cholesterol atheroembolism. Differentiating characteristics. *Nefrologia* 2003; 23:125-30.
41. Storsley L, Gibson IW. Adenovirus interstitial nephritis and rejection in an allograft. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22:1423-27.
42. Joss N, Morris S, Young B, Geddes C. Granulomatous Interstitial Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2:222-30.
43. Preddie DC, Markowitz GS, Radhakrishnan J, Nickolas TL, D'Agati VD, Schwimmer JA, et al. Mycophenolate Mofetil for the treatment of interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1:718-22.
44. Joyce E, Glasner P, Ranganathan S, Swiatecka-Urban A. Tubulointerstitial nephritis: Diagnosis, treatment and monitoring. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32(4): 577-87 .

60. BÖLÜM

Kronik İnterstisyel Nefrit

Hakan AKDAM

Böbrek kitlesinin yaklaşık %80-90'ını temsil eden interstisyum ve tübüller, böbreklerin belirgin ancak birbiriyle ilişkili yapısal bileşenleridir. Kronik interstisyel nefrit (KİN), genellikle ilerleyici böbrek hastalığı ile karakterizedir. İnterstisyel mononükleer hücre infiltrasyonu, ileri evre interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi görülür. İnterstisyel nefrite eşlik eden tübüler hasar derecesi değişken olduğundan, tübülointerstisyel nefrit terimi interstisyel nefrit ile dönüşümlü olarak kullanılmaktadır (1,2). Kronik interstisyel nefritin birçok birincil ve ikincil nedeni vardır. Böbreğin primer interstisyel hastalıklarında, tübül ve interstisyumdaki hasarlanma glomerül ve vasküler hasarlanmadan daha baskındır. Primer KİN'de tübüller ve interstisyum ile sınırlı bir inflamasyon vardır. İlerleyici fibrozis ve skleroz ile zamanla glomerüller ve vasküler yapılar da etkilenir. Sekonder KİN ise, glomerüller veya vasküler hasarın bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Ek olarak, KİN, hangi lokalizasyonda başlarsa başlasın, tüm kronik böbrek hastalıklarında (KBH) ilerleyici böbrek fonksiyonu kaybına neden olan son ortak yoldur (2,3). Bu bölümde primer KİN'in genel özelliklerine değinilecektir.

EPİDEMİYOLOJİ

Kronik interstisyel nefritin sıklığı coğrafi bölgeye, kullanılan tanı kriterlerine ve renal biyopsi

endikasyonlarına göre değişim göstermektedir. Kültürel özellikler, aristolojik asid, argokimyasallar gibi toksinlere maruziyet, sıcaklık, cinsiyet, meslek grubu, genetik yatkınlık gibi benzeri etmenler bölgesel olarak KİN insidansında belirgin artışlara neden olmaktadır. El Salvador da çiftçilerde %15-21 arası yüksek bir oranda saptanırken, Çek Cumhuriyetinde %4,4, Romanya da %1,5 oranında görüldüğü bildirilmiştir (3-5). Ülkemizde 2018 yılı sonu itibarıyla prevalan hemodiyaliz ve böbrek nakli hastalarının son dönem böbrek hastalığı (SDBH) etiyolojisine göre dağılımında tübülointerstisyel nefrit oranı sırasıyla %1,3 ve %2,34'tür (6).

ETİYOLOJİ

Kronik interstisyel nefritin etiyolojik spektrumu oldukça geniştir. Genel olarak akut interstisyel nefritler geri dönüşümlü olsa da çoğunluğu tedavi gecikmesi nedeniyle geç komplikasyon olarak KİN'e ilerleyebilmektedir ve en sık nedenler arasındadır (7). İlaçlar, enfeksiyonlar, endojen ve ekzojen toksinler, ağır metaller, otoimmünite, hematolojik hastalıklar KİN'in başlıca nedenleridir (Tablo 1). Kronik interstisyel nefritin yaklaşık %70'inden ilaçlar, %15-16'sından enfeksiyonlar sorumludur (2-4,8). Gelişmiş ülkelerde KİN'in en yaygın nedenlerinden biri ise kronik allogreft böbrek reddidir (2).

pati, fokal segmental glomerüloskleroz, mezanjioproliferatif glomerülo nefrit, IgA nefropatisi ve kresantik glomerülo nefrit gibi çeşitli glomerüller tutulumları da bildirilmiştir. Hastalarda izole proksimal veya distal RTA veya Fanconi sendromu görülebilir. Hiperkalsemiye sekonder poliüri olağan klinik özelliğidir (3,8,46). Makroskopik nefrokalsinozis sıklıkla radyografi veya ultrasonografide tespit edilebilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaların çoğu kortikosteroid tedavisine iyi yanıt verse de, geçmiş vakalarda kronik interstisyel inflamasyon ve fibrozis nedeniyle böbrek fonksiyonlarının iyileşmesi güçtür. Hiperkalsemi varlığı kortikosteroid tedavisine direnç ile ilişkilendirilmiştir. Kademeli steroid dozunun azaltılmasında böbrek fonksiyon bozukluğu nüksü bildirilmiştir, ancak SDBH'ya ilerleme nadirdir (3,8,46).

KAYNAKLAR

1. Tanaka T, Nangaku M. Pathogenesis of Tubular Interstitial Nephritis. In: Herrera GA (ed). *Experimental Models for Renal Diseases: Pathogenesis and Diagnosis*. Contrib Nephrol. Basel: Karger;2011: 297–310.
2. Eddy AA, Yamaguchi I. Chronic Tubulointerstitial Nephritis. In: Coffman TM, Falk JR, Molitoris BA, Neilson EG, Schrier RW (eds). *Schrier's Diseases of The Kidney*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013:1626-1658.
3. Tanaka T, Nangaku M. Chronic Interstitial Nephritis. In: Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*, 6th ed. Edinburg: Elsevier; 2018: 748-760.
4. Schiller A, Covic A, Segall L. Chronic tubulointerstitial nephritis: overview. In: Turner N, Lameire N, Goldsmith DJ, Winearls CG, Himmelfarb J, Remuzzi G (eds). *Oxford Textbook of Nephrology* 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2016: 690-695.
5. Toward a Comprehensive Hypothesis of Chronic Interstitial Nephritis in Agricultural Communities. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017;24(2):101-106.
6. Türkiye 2018 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu. http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/REGISTRY_2018.pdf.
7. Perazella MA. Clinical Approach to Diagnosing Acute and Chronic Tubulointerstitial Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017;24(2):57-63.
8. Meyers CM. Chronic Tubulointerstitial Disease. In: Gilbert SJ, Weiner DE (eds). *National Kidney Foundation's Primer on Kidney Disease*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014: 390-396.
9. Braden GL, O'Shea H, Mulhern JG. Tubulointerstitial diseases. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 560–572.
10. Meola M, Samoni S, Petrucci I. Clinical Scenarios in Chronic Kidney Disease: Chronic Tubulointerstitial Diseases. In: Meola M, Petrucci I, Ronco C (eds): *Ultrasound Imaging in Acute and Chronic Kidney Disease*. Contrib Nephrol. Basel, Karger; 2016;108–119.
11. Kelly CJ, Neilson EG. Tubulointerstitial Diseases. In: Yu A, Chertow G, Luyckx V, Marsden P, Skorecki K, Taal M (eds). *Brenner and Rector's The Kidney*, 11th ed. Philadelphia: Elsevier, 2019: 1209-1230.
12. Vadivel N, Trikudanathan S, Singh AK. Analgesic nephropathy. *Kidney Int* 2007;72:517–520.
13. De Broe ME, Elseviers MM. Over-the-counter analgesic use. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2098–2103.
14. Yaxley J, Litfin T. Non-steroidal anti-inflammatories and the development of analgesic nephropathy: a systematic review. *Ren Fail* 2016;38:1328-1334.
15. De Broe ME, Elseviers MM. Analgesic nephropathy. *N Engl J Med* 1998;338:446–452.
16. Elseviers MM, De Broe ME. A long-term prospective controlled study of analgesic abuse in Belgium. *Kidney Int* 1995;48, 1912–19.
17. Sampathkumar K, Rajiv A, Sampathkumar D. Analgesic Nephropathy—A Painful Progression. *Clinical Medicine Insights: Urology* 2016;9 7–10.
18. Nanra R. Functional defects in analgesic nephropathy. In Stewart J (ed.). *Analgesic and NSAID-Induced Kidney Disease*. Oxford: Oxford University Press; 1993, 102.
19. Grunfeld JP, Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nat Rev Nephrol* 2009;5(5):270–276.
20. Davis J, Desmond M, Berk M. Lithium and nephrotoxicity: a literature review of approaches to clinical management and risk stratification. *BMC Nephrol* 2018;19(1):305.
21. Oliveira JL, Silva Júnior GB, Abreu KL, Rocha NA, Franco LFLG, Araújo SMHA et al. Lithium nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras* 2010;56(5):600–6.
22. Fogo AB, Lusco MA, Andeen NK, Najafian B, Alpers CE. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Lithium Nephrotoxicity*. *Am J Kidney Dis* 2017;69(1):e1-e2.
23. Presne C, Fakhouri F, Noel LH, Stengel B, Even C, Kreis H et al. Lithium-induced nephropathy: rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int* 2003;64(2):585–592.
24. Raja M. Lithium and kidney, 60 years later. *Curr Drug Saf* 2011;6(5):291–303.
25. Gökmen MR, Cosyns JP, Arlt VM, Stiborová M, Phillips DH, Schmeiser HH et al. The epidemiology, diagnosis, and management of aristolochic acid nephropathy: a narrative review. *Ann Intern Med* 2013;158(6):469-477.
26. De Broe ME. Chinese herbs nephropathy and Balkan endemic nephropathy: toward a single entity, aristolochic acid nephropathy. *Kidney Int* 2012 Mar;81(6):513-5.
27. Alp A, Akar H. Balkan Nefropatisi, Aristolohik Asid İçeren Bitkilere Bağlı Oluşan Nefropatiler. *Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics* 2014;7(3):37-42.
28. Yang B, Xie Y, Guo M, Rosner MH, Yang H, Ronco C. Nephrotoxicity and Chinese Herbal Medicine. *CJASN* 2018;13(10):1605-1611.

29. Pavlović NM. Balkan endemic nephropathy—current status and future perspectives. *Clin Kidney J* 2013 (6): 257–265.
30. Lentini P, Zanolì L, Granata A, Signorelli SS, Castellino P, Dell'Aquila R. Kidney and heavy metals - The role of environmental exposure (Review). *Mol Med Rep* 2017;15(5):3413-3419.
31. Lunyera J, Smith SR. Heavy metal nephropathy: considerations for exposure analysis. *Kidney Int* 2017;92(3):548-550.
32. Batuman V, Wedeen RP. The persistence of chronic lead nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2014;64(1):1-3.
33. García JDD, Arceo E. Renal damage associated with heavy metals: review work. *Rev. Colomb. Nefrol* 2018;5(1): 43 - 53.
34. Wedeen RP. Lead nephropathy. In: De Broe ME, Porter GA, Bennett WM, Deray G (eds). *Clinical Nephrotoxins*. Boston: Springer; 2008; 773-783.
35. Macdonald MK, Sabour MS, Lambie AT, Robson JS. The nephropathy of experimental potassium deficiency. An electron microscopic study. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 1962;47:262-272.
36. Yalamanchili HB, Calp-Inal S, Zhou XJ, Choudhury D. Hypokalemic Nephropathy. *Kidney Int Rep* 2018;3(6):1482-1488.
37. Liang CC, Yeh HC. Hypokalemic nephropathy in anorexia nervosa. *CMAJ* 2011;183(11):E761.
38. Baradaran-Ghahfarokhi M. Radiation-induced kidney injury. *J Renal Inj Prev* 2012;1(2):49-50.
39. Edeani A, Cohen EP. Radiation nephropathy. American Society of Nephrology Onco-Nephrology Curriculum.- Available at: <https://www.asnonline.org/education/distancelearning/curricula/onco/Chapter10.pdf>.
40. Luxton RW. Radiation nephritis: A long term study of 54 patients. *Lancet* 1961; 2: 1221–1224.
41. Cohen EP, Pais P, Moulder JE. Chronic kidney disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Nephrol* 2010; 30: 627–634.
42. Evans R, Zdebik A, Ciurtin C, Walsh SB. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(9):1541-1548.
43. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. AJKD Atlas of Renal Pathology: Kidney Disease in Primary Sjögren Syndrome. *Am J Kidney Dis* 2017; 69 (6): e29-e30.
44. Terrier B, Krastinova E, Marie I, Launay D, Lacraz A, Belenotti P et al. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Blood* 2012;119(25):5996–6004.
45. Stehlé T, Boffa JJ, Lang P, Desvaux D, Sahali D, Audard V. Kidney involvement in sarcoidosis. *Rev Med Interne* 2013;34(9):538-544.
46. Correia FASC, Marchini GS, Torricelli FC, Danilovic A, Vicentini FC, Srougi M et al. Renal manifestations of sarcoidosis: from accurate diagnosis to specific treatment. *Int Braz J Urol* 2020;46(1):15-25.

61. BÖLÜM

FMF ve Amiloidoz

Harun AKAR

TANIM ve KONUNUN ÖNEMİ

Ailesel Akdeniz ateşi (FMF), tekrarlayan ateş, artrit, serozal inflamasyon ve uzun süreli böbrek komplikasyonları ile kendini gösteren kalıtsal bir otoinflamatuvar bozukluktur. FMF ayrıca en sık görülen monogenik periyodik ateş sendromudur. Küreselleşmiş bir çağda önemli bir hastalık olan FMF'in dünyada 100.000'den fazla kişiyi etkilediği düşünülmektedir (1). FMF, özellikle prevalansının 100000'de 100-200 olduğu Doğu Akdeniz kökenli olan kişilerde yaygındır (1). FMF esas olarak Akdeniz'de yaşayan insanları etkilese de, seyahat ve göçler nedeniyle dünya çapında görülmektedir ve en ciddi komplikasyonu, özellikle amiloid A amilodiozu (AA amiloidoz)'dur. FMF, günlük kolşisin dozlarıyla etkili bir şekilde tedavi edilerek, neredeyse normal bir yaşam beklentisi ile sonuçlanırken, uyumlu olmayan, tedavi edilmeyen veya yetersiz tedavi gören hastalar önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan amiloidoz riski taşır. 1972'de kolşisinin FMF tedavisinde yer almaya başlaması ve 1997'de MEiterranean Fe-Ver gen mutasyonunun (MEFV) tanımlanması; FMF tanı ve tedavisi için dönüm noktaları olarak isimlendirilebilecek önemli adımlardır (1-4).

SIKLIK ve EPİDEMİYOLOJİ

Hastalık, Akdeniz'i çevreleyen toplumlar arasında yaygındır (5). FMF en çok Türk, Ermeni, Yahudi, Arap ve Kuzey Afrika, kökenli bireylerde görülür. Ülkemizde FMF prevalansı yaklaşık 1/400- 1/1000 arasında olup, Türkiye olasılıkla dünyada en fazla FMF hastasına sahip ülkedir (6-8). İsrail'de yaygınlık 1/1000'den biraz fazla olup, FMF hasta sayısı açısından ülkemizi izlemektedir. Ermenistan'da ise FMF prevalansının yaklaşık 1/500 olduğu tahmin edilmektedir. FMF bu etnik gruplarla sınırlı olmayıp, Yunanistan, İtalya ve hatta Japonya gibi diğer birçok popülasyonda daha düşük bir prevalansta bildirilmiştir (5). FMF'nin kökeninin 3000 yıldan uzun bir süre önce Mezopotamya'da olduğu varsayılmaktadır ve bölgeye göre klinik belirtilerin şiddetinde ve tipinde önemli farklılıklar göstermektedir (9).

PATOGENEZ-PATOFİZYOLOJİ

Ailesel Akdeniz ateşi genellikle otozomal resesif bir hastalık olarak kabul edilir ve etkilenen bireyler, kromozom 16'nın (16 pm 13.3) kısa kolunda bulunan MEFV geninde biallelik patojenik

bulunmuştur. 3435C alleli, kolşisine direnç riskini önemli ölçüde arttırırken, 3435T genotipi, yeterli yanıt elde etmek için gereken kolşisin dozajını önemli ölçüde azaltmıştır (84). Kolşisin'in ülkemizde bulunan, kaplı tablet şeklindeki preparatları altında devam eden atakları olan Türk FMF hastalarının, sıkıştırılmış kolşisin tabletlerinden yararlanabileceği, bunun farklı kolşisin preparatlarının farmakokinetik özelliklerindeki farklılık ile açıklanabileceği bildirilmiştir (86). Aynı ilacın farklı farmasötik formları biyoeşdeğer olmayabilir, kaplama için kullanılan yardımcı maddeler ve lubrikasyon, salım kontrolü, süspansiyon, seyreltme, adhezyon ve tatlandırma, oral dozaj formlarının parçalanma ve çözünme hızlarını yavaşlatabilir ve Tmax ve AUC'de azalma ile sonuçlanabilir. Kaplanmış tablet formlarındaki kolşisin preparatlarına dirençli bazı hastaların, sıkıştırılmış tablet formunda kolşisine oldukça iyi yanıt verebileceği, kaplanmış tabletler şeklinde kolşisin preparatları altında devam eden atakları olan FMF hastalarının, sıkıştırılmış kolşisin tabletlerinden yararlanabileceği bildirilmiştir (85).

KAYNAKLAR

- Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2017 Aug;36(8):1707-1713.
- Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972;287(25):1302
- French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17(1):25-31.
- The International FMF Consortium Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997;90(4):797-807.
- Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Rheum* 2009;61:1447-1453
- Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001;9:473-83.
- Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F et al. for the Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:1-11.
- Cobankara V, Fidan G, Turk T, Zencir M, Colakoglu M, Ozen S. The prevalence of familial Mediterranean fever in the Turkish province of Denizli: a field study with a zero patient design. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22Suppl 34:S27-30.
- Debeljak M, Toplak N, Abazi N, Szabados B, Mulaosmanović V, Radović J et al. The carrier rate and spectrum of MEFV gene mutations in central and south-eastern European populations. *T. Clin Exp Rheumatol* 2015;33(6 Suppl 94):S19.
- Shinar Y, Obici L, Akseptijevich I, Bennetts B, Austrup F, Ceccherini I et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2012;71(10):1599-1605
- Bernot A, da Silva C, Petit JL, Cruaud C, Caloustian C, Castet V 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.
- Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998;351:659-64.
- Booty MG, Chae JJ, Masters SL, Remmers EF, Barham B, Le JM et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum* 2009;60(6):1851.
- Padeh S, Shinar Y, Pras E, Zemer D, Langevitz P, Pras M, Livneh A. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with Familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2003;30(1):185.
- Aldea A, Campistol JM, Arostegui JI, Rius J, Maso M, Vives J, Yagüe J. A severe autosomal-dominant periodic inflammatory disorder with renal AA amyloidosis and colchicine resistance associated to the MEFV H478Y variant in a Spanish kindred: an unusual familial Mediterranean fever phenotype or another MEFV-associated periodic inflammatory disorder? *Am J Med Genet A* 2004;124A (1):67.
- Migita K, Uehara R, Nakamura Y, Yasunami M, Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M et al. Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine (Baltimore)* 2012;91(6):337.
- Stoffels M, Szperl A, Simon A, Netea MG, Plantinga TS, van Deuren M et al. MEFV mutations affecting pyrin amino acid 577 cause autosomal dominant autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis* 2014;73(2):455.
- Ben-Chetrit E, Lerer I, Malamud E, Domingo C, Abeliovich D. The E148Q mutation in the MEFV gene: is it a disease-causing mutation or a sequence variant? *Hum Mutat* 2000;15(4):385.
- Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol* 2016;17(8):914.
- Campbell L, Raheem I, Malemud CJ, Askari AD. The relationship between NALP3 and autoinflammatory syndromes. *Int J Mol Sci* 2016;17(5):725.
- Abderrazak A, Syrovets T, Couchie D, El Hadri K, Friguet B, Simmet T et al. NLRP3 inflammasome: from a danger signal sensor to a regulatory node of oxidative stress and inflammatory diseases. *Redox Biol* 2015;4:296-307.
- Ozen S, Batu ED. The myths we believed in familial Mediterranean fever: what have we learned in the past years? *Semin Immunopathol* 2015;37(4):363-369.
- Bozkurt Y, Demir A, Erman B, Gül A. Unified modeling of familial Mediterranean fever and cryopyrin associ-

- ated periodic syn- dromes. *Computational and Mathematical Methods in Medicine* 201;893507
24. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, Abu A, Reznik-Wolf H, Livneh A et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2009;60(6):1862–1866.
 25. Federici S, Calcagno G, Finetti M, Gallizzi R, Meini A, Vitale A et al. Clinical impact of MEFV mutations in children with periodic fever in a prevalent western European Caucasian population. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1961–1965.
 26. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40(10):1879–1885.
 27. Marek-Yagel D, Bar-Joseph I, Pras E, Berkun Y. Is E148Q a benign polymorphism or a disease-causing mutation? *J Rheumatol* 2009;36:2372.
 28. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, Vastert SJ, Barron K, Hentgen V et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2015;74:635–641
 29. Sarı İ, Birlik M, Kasıfoğlu T. Familial Mediterranean fever: an updated review. *European Journal of Rheumatology* 2014;1(1):21–33.
 30. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1976;43(2):227–253.
 31. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, Ben-Horin S, Langevitz P, Livneh A. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2006;33(6):1089–1092.
 32. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF) 1997;QJM 90:643–647
 33. Lidar M, Kedem R, Mor A, Levartovsky D, Langevitz P, Livneh A. Arthritis as the sole episodic manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2005;32:859–862
 34. Lidar M, Doron A, Barzilai A, Feld O, Zaks N, Livneh A et al. Erysipelas-like erythema as the presenting feature of familial Mediterranean fever. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(7):912–915.
 35. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2014;57(3):97–104. doi:10.14712/18059694.2014.47
 36. Kukuy O, Livneh A, Ben-David A, Kopolovic J, Volkov A, Shinar Y, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) with proteinuria: clinical features, histology, predictors, and prognosis in a cohort of 25 patients. *J Rheumatol* 2013;40(12):2083–2087
 37. Kasıfoğlu T, Bilge SY, Sarı I, Solmaz D, Senel S, mmungil H et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multi-centre study. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(4):741–745.
 38. Van der Hilst JC, Simon A, Drenth JPH. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med* 2005;5(3):87–98.
 39. Demirkaya E, Saglam C, Turker T, Koné-Paut I, Woo P, Doglio M et al. Performance of different diagnostic criteria for familial Mediterranean fever in children with periodic fevers: results from a multicenter international registry. *J Rheumatol* 2016;43(1):154–160.
 40. Butbul Aviel Y, Tatour S, Gershoni Baruch R, Brik R. Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45(4):471.
 41. Livneh A, Madgar I, Langevitz P. Recurrent episodes of acute scrotum with ischemic testicular necrosis in a patient with familial Mediterranean fever. *J Urol* 1994;151(2):431–432.
 42. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016 Apr;75(4):644–51.
 43. Mor A, Shinar Y, Zaks N, Langevitz P, Chetrit A, Shtrassburg S et al. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 2005 Aug;35(1):57–64.
 44. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* 1994;37(12):1804.
 45. Livneh A, Zemer D, Siegal B, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Nephron* 1992;60(4):418–422. doi:10.1159/000186801
 46. Ter Haar NM, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever/Eurotraps Projects. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2013 May;72(5):678–85. Epub 2012 Jun 29. *Nephron* 1992;60(4):418.
 47. Lidar M, Yonath H, Shechter N, Sikron F, Sadetzki S, Langevitz P et al. Incomplete response to colchicine in M694V homozygote FMF patients. *Autoimmun Rev* 2012;12(1):72–76.
 48. Gül A. Approach to the patients with inadequate response to colchicine in familial Mediterranean fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016;30(2):296–303.
 49. Sevillano ÁM, Hernandez E, Gonzalez E, Mateo I, Gutierrez E, Morales E et al. Anakinra induces complete remission of nephrotic syndrome in a patient with familial mediterranean fever and amyloidosis. *Nefrologia* 2016;36(1):63–6. Epub 2015 9 26.
 50. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, Pras E, Feld O, Kivity S et al. Anakinra for colchicine resistant familial Mediterranean fever—a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(4):854–862.
 51. Özçakar ZB, Özdel S, Yılmaz S, Kurt-Şükür ED, Ekim M, Yaçınkaya F. Anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever and related amyloidosis. *Clin Rheumatol* 2016;35(2):441–446.
 52. Van der Hilst JC, Moutschen M, Messiaen PE, Lauwerys BR, Vanderschueren S. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Biologics* 2016;10:75–80.
 53. Gül A, Ozdogan H, Erer B, Ugurlu S, Kasapcopur O, Davis N et al. Efficacy and safety of canakinumab in

- adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Arthritis Research & Therapy* 2015;17(1):243.
54. Brik R, Butbul-Aviel Y, Lubin S, Dayan EB, Rachmilewitz-Minei T, Tseng L et al. Canakinumab for the treatment of children with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: a 6-month open-label, single-arm pilot study. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(11):3241–3243.
55. Ozdogan H, Ugurlu S. Canakinumab for the treatment of familial Mediterranean fever. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;10:1–12.
56. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med* 2018;378(20):1908.
57. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, Huang B, Johson A, Park G et al. Rilonacept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;157(8):533–541.
58. Hashkes PJ, Spalding SJ, Hajj-Ali R, Giannini EH, Johson A, Baroon SK et al. The effect of rilonacept versus placebo on health-related quality of life in patients with poorly controlled familial Mediterranean fever. *Biomed Res Int* 2014;2014:854842.
59. Seyahi E, Ozdogan H, Celik S, Ugurlu S, Yazici H. Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(5 Suppl 42):S99.
60. Ozgocmen S, Ozçakar L, Ardicoglu O, Kocakoc E, Kaya A, Kiris A. Familial Mediterranean fever responds well to infliximab: single case experience. *Clin Rheumatol* 2006;25(1):83.
61. Metyas S, Arkfeld DG, Forrester DM, Ehresmann GR. Infliximab treatment of Familial Mediterranean fever and its effect on secondary AA amyloidosis. *J Clin Rheumatol* 2004;10(3):134.
62. Fujikawa K, Migita K, Tsukada T, Umeda M, Nonaka F, Kawakami A et al. Interleukin-6 targeting therapy in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2013 May-Jun;31(3 Suppl 77):150-1.
63. Akgul O, Kilic E, Kilic G, Ozgocmen S. Efficacy and safety of biologic treatments in Familial Mediterranean Fever. *Am J Med Sci* 2013 Aug;346(2):137-41.
64. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpınar H, Akar S, Hizli N, Gönen O. The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *Br J Rheumatol* 1997;36(9):1005.
65. Tunca M, Akar S, Soytürk M, Kirkali G, Resmi H, Akhunlar H et al. The effect of interferon alpha administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: A double-blind, placebo-controlled trial.. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(4 Suppl 34):S37.
66. Tweezer-Zaks N, Rabinovich E, Lidar M, Livneh A. Interferon-alpha as a treatment modality for colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2008;35(7):1362.
67. Calguneri M, Apras S, Ozbalkan Z, Ozturk MA, Ertenli I, Kiraz S. The efficacy of continuous interferon alpha administration as an adjunctive agent to colchicine-resistant familial Mediterranean fever patients. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(4 Suppl 34):S41.
68. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer J, Pras M. Sero-negative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1997 Oct;27(2):67-72.
69. Sakallıoglu O, Duzova A, Ozen S. Etanercept in the treatment of arthritis in a patient with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2006 Jul-Aug;24(4):435-7.
70. Ehrenfeld M, Brzezinski A, Levy M, Eliakim M. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94(12):1186.
71. Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A, Berkun Y, Ben-Chetrit E. Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010 Feb;62(2):143-8.
72. Diav-Citrin O, Shechtman S, Schwartz V, Avgil-Tsadok M, Finkel-Pekarsky V, Wajnberg R et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to colchicine. *Am J Obstet Gynecol* 2010 Aug;203(2):144.e1-6.
73. Berkenstadt M, Weisz B, Cuckle H, Di-Castro M, Guetta E, Barkai G. Chromosomal abnormalities and birth defects among couples with colchicine treated familial Mediterranean fever. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Oct;193(4):1513-6.
74. Yasar O, Iskender C, Kaymak O, Taflan Yaman S, Uygur D, Danisman N. Retrospective evaluation of pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014 May;27(7):733-6. Epub 2013 Sep 25.
75. Herscovici T, Merlob P, Stahl B, Laron-Kenet T, Klinger G. Colchicine use during breastfeeding. *Breastfeed Med* 2015 Mar;10(2):92-5.
76. Sack GH. Serum amyloid A - a review. *Jr Mol Med* 2018;24(1):46. Epub 2018 Aug 30.
77. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986;314(16):1001.
78. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* 1994;37(12):1804.
79. Livneh A, Zemer D, Siegal B, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Nephron* 1992;60(4):418.
80. Ozen S, Kone-Paut I, Gül A. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(1):115. Epub 2017 Mar 20.
81. Terkeltaub RA. Colchicine update: 2008. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38(6):411.
82. Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, Tunca M, Livneh A, Cattani D et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. International Study Group for Phenotype-Genotype Correlation in Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheum* 2007;56(5):1706.

83. Özçakar ZB, Keven K, Çakar N, Yalçınkaya F. Transplantation within the era of anti-IL-1 therapy: case series of five patients with familial Mediterranean fever-related amyloidosis. *Transpl Int* 2018;31(10):1181-1184.
84. Tufan A, Babaoglu MO, Akdogan A, Yasar U, Calguneri M, Kalyoncu U et al. Association of drug transporter gene ABCB1 (MDR1) 3435C to T polymorphism with colchicine response in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2017;34:pp.1540-1544
85. Emmungil H, İlgen U, Turan S, Yaman S, Küçükşahin O. Different pharmaceutical preparations of colchicine for Familial Mediterranean Fever: are they the same? *Rheumatology International* 2020;40:129–135.

62. BÖLÜM

Paraproteinemiler ve Miyelom Böbreği

Vecihi BATUMAN

GİRİŞ

Paraproteinler plazma hücreleri ve B lenfositlerinin malign klonlarının anormal miktarlarda ürettiği monoklonal immünglobülinler (Ig) ya da bu globülinlerin ağır ve hafif zincir parçalarından oluşan bileşenlerdir. Paraproteinemilerde böbrek tutulumu sıklıkla ve paraprotein özelliğine göre değişik klinik biçimlerde görülür (Tablo 1). Seyrek olarak da henüz miyelom ya da lenfoma düzeyine ulaşmamış hücre klonları da düşük miktarlarda paraprotein üretebilir ve klinik belirti vermeden “önemi bilinmeyen gammopati (monoclonal gammopathy of unknown significance, MGUS)” olarak da görülebilir. Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda ilk bakışta bulgu vermeyen “önemi bilinmeyen gammopatilerin” belirli bir kesiminin dikkatle incelendiğinde böbrek tutulumu gösterdiği saptanmıştır. Bu tip gammopatilerin “böbrekte önemi olan gammopati (monoclonal gammopathy of renal significance, MGRS)” olarak adlandırılması önerilmiştir.

Tüm immünglobülinler ve ağır zincirler molekül büyüklükleri nedeniyle glomerülden süzülmez ama glomerüler yapılarla etkileşebilir ve değişik tip glomerüler hastalıklara neden olabilirler. Hafif zincirler ise glomerülden birikim has-

talığı ya da hafif zincir amiloidozu oluşturabilir, ama glomerüllerden nispeten kolay süzülükleri için çeşitli tübüler olaylara neden olabilirler ve miyelomda görülen ‘kast nefropatisinin’ nefropatisinin oluşumunda etkendirler. hiperkalsemi ve plazma hücresi infiltrasyonu dışında görülen tübül tutulumu tümüyle monoklonal serbest hafif zincirlerinin toksik etkileri ile ilgilidir. en tipik paraproteinemi örneği kemik iliğinde plazma hücrelerinin kanseri olan multipl miyelomdur. Multipl miyelom hematolojik kanserler arasında ikinci sıklıkta görülür ve yüzde elliden fazla oranda böbrek tutulumu belirtisi verir. Böbrek tutulumu olan hastaların prognozu diğerlerine göre daha kötüdür. Serbest hafif zincirlerin nefrotoksik etkileri geniş bir spektrum içerir. Bu bölümde böbrek tutulumunun değişik biçimlerinin klinik ve patofizyolojik özelliklerini gözden geçireceğiz.

TARİHÇE

En iyi bilinen tipik paraproteinemi örneği multipl miyelom, eski Mısır mumyalarında yapılan bilgisayarlı tomografi ve patoloji çalışmalarına dayanarak binlerce yıl gerilerde varlığı gösterilmiş bir hastalıktır (1-3). Fakat literatürde kesin olarak tanımlanan ilk vaka Solly’nin 1844 yılında

lazer yakalama mikrodiseksiyon tekniği ile yapılan çalışmalar fibriller glomerülopatide birikimi gösterilen proteinin ısı şoku ailesinden DNAJB9 olduğunu göstermiştir. Serumda DNAJB9 belirlenmesinin tanı için kullanılabileceğine işaret edilmiştir (81-83). Bu gruptaki hastalıklar kitabın diğer bölümlerinde daha kapsamlı anlatıldığı için burada ayrıntılı tartışılmayacaktır.

Özetle, paraproteinlerle ilişkili böbrek hastalıkları oldukça geniş bir spektrumu kapsar. Burada özetlenen son yıllarda IKMG araştırma grubunun öncülüğünde yayınlanan çalışmalar ve bildiriler bu kompleks seri hastalıkların anlaşılması yönünde son derecede yararlı olmuştur.(8)

*Mektubun İngilizcesi:

Saturday, November 1, 1845:

Dear Dr Jones,

The tube contains urine of very high specific gravity. When boiled it becomes slightly opaque. On the addition of nitric acid, it effervesces, assumes a reddish hue, and becomes quite clear; but as it cools, assumes the consistence and appearance which you see.

Heat liquefies it. What is it?

KAYNAKLAR

1. Nerlich AG, Rohrbach H, Bachmeier B, Zink A. Malignant tumors in two ancient populations: An approach to historical tumor epidemiology. *Oncol Rep* 2006;16(1):197-202.
2. Zink A, Rohrbach H, Szeimies U, Hagedorn HG, Haas CJ, Weyss C et al. Malignant tumors in an ancient Egyptian population. *Anticancer Res*. 1999;19(5B):4273-7.
3. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood* 2008;111(6):2962-72.
4. Solly S. Remarks on the pathology of mollities ossium; with cases. *Med Chir Trans*. 1844;27:435-98 8.
5. Macintyre W. Case of Mollities and Fragilitas Ossium, accompanied with urine strongly charged with animal matter. *Med Chir Trans* 1850;33:211-32.
6. Korngold L, Lipari R. Multiple-myeloma proteins. III. The antigenic relationship of Bence Jones proteins to normal gammaglobulin and multiple-myeloma serum proteins. *Cancer* 1956;9(2):262-72.
7. Ribatti D. A historical perspective on milestones in multiple myeloma research. *Eur J Haematol* 2018;100(3):221-8.
8. Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D'Agati VD et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(1):45-59.
9. Doshi M, Lahoti A, Danesh FR, Batuman V, Sanders PW, American Society of Nephrology Onco-Nephrology F. Paraprotein-Related Kidney Disease: Kidney Injury from Paraproteins-What Determines the Site of Injury? *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(12):2288-94.
10. Batuman V. Proximal tubular injury in myeloma. *Contrib Nephrol*. 2007;153:87-104.
11. Sengul S, Erturk S, Khan AM, Batuman V. Receptor-associated protein blocks internalization and cytotoxicity of myeloma light chain in cultured human proximal tubular cells. *PLoS One* 2013.
12. Batuman V. The pathogenesis of acute kidney impairment in patients with multiple myeloma. *Adv Chronic Kidney Dis* 2012;19(5):282-6.
13. Li M, Balamuthusamy S, Simon EE, Batuman V. Silencing megalin and cubilin genes inhibits myeloma light chain endocytosis and ameliorates toxicity in human renal proximal tubule epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295(1):F82-90.
14. Batuman V, Verroust PJ, Navar GL, Kaysen JH, Goda FO, Campbell WC et al. Myeloma light chains are ligands for cubilin (gp280). *Am J Physiol* 1998;275(2 Pt 2):F246-54.
15. Batuman V, Guan S. Receptor-mediated endocytosis of immunoglobulin light chains by renal proximal tubule cells. *Am J Physiol* 1997;272(4 Pt 2):F521-30.
16. Nakhoul N, Batuman V. Role of proximal tubules in the pathogenesis of kidney disease. *Contrib Nephrol* 2011;169:37-50.
17. Li M, Hering-Smith KS, Simon EE, Batuman V. Myeloma light chains induce epithelial-mesenchymal transition in human renal proximal tubule epithelial cells. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(3):860-70.
18. Sengul S, Zwizinski C, Batuman V. Role of MAPK pathways in light chain-induced cytokine production in human proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284(6):F1245-54.
19. Sengul S, Zwizinski C, Simon EE, Kapasi A, Singhal PC, Batuman V. Endocytosis of light chains induces cytokines through activation of NF-kappaB in human proximal tubule cells. *Kidney Int* 2002;62(6):1977-88.
20. Upadhyay R, Ying WZ, Nasrin Z, Safah H, Jaimes EA, Feng W et al. Free light chains injure proximal tubule cells through STAT1-HMGB1-TLR axis. *JCI Insight*. 2020.
21. Balamuthusamy S, Hamrahian M, Zhang R, Batuman V. Myeloma kidney with isolated tubulointerstitial light chain deposition in a renal allograft. *Clin Transplant* 2009;23(6):848-52.
22. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* 2012;8(1):43-51.

23. Sirac C, Herrera GA, Sanders PW, Batuman V, Bender S, Ayala MV et al. Animal models of monoclonal immunoglobulin-related renal diseases. *Nat Rev Nephrol* 2018;14(4):246-64.
24. Ying WZ, Li X, Rangarajan S, Feng W, Curtis LM, Sanders PW. Immunoglobulin light chains generate proinflammatory and profibrotic kidney injury. *J Clin Invest* 2019;130:2792-806.
25. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* 2011;8(1):43-51.
26. Pote A, Zwizinski C, Simon EE, Meleg-Smith S, Batuman V. Cytotoxicity of myeloma light chains in cultured human kidney proximal tubule cells. *Am J Kidney Dis* 2000;36(4):735-44.
27. Sanders PW. Light chain-mediated tubulopathies. *Contrib Nephrol*. 2011;169:262-9.
28. Ying WZ, Allen CE, Curtis LM, Aaron KJ, Sanders PW. Mechanism and prevention of acute kidney injury from cast nephropathy in a rodent model. *J Clin Invest* 2012;122(5):1777-85.
29. Ying WZ, Sanders PW. Mapping the binding domain of immunoglobulin light chains for Tamm-Horsfall protein. *Am J Pathol* 2001;158(5):1859-66.
30. Ecotiere L, Thierry A, Debiais-Delpech C, Chevret S, Javaugue V, Desport E et al. Prognostic value of kidney biopsy in myeloma cast nephropathy: a retrospective study of 70 patients. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(1):64-72.
31. Herrera GA. Proximal tubulopathies associated with monoclonal light chains: the spectrum of clinicopathologic manifestations and molecular pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138(10):1365-80.
32. Sengul S, Li M, Batuman V. Myeloma kidney: toward its prevention--with new insights from in vitro and in vivo models of renal injury. *J Nephrol* 2009;22(1):17-28.
33. Stokes MB, Valeri AM, Herlitz L, Khan AM, Siegel DS, Markowitz GS et al. Light Chain Proximal Tubulopathy: Clinical and Pathologic Characteristics in the Modern Treatment Era. *J Am Soc Nephrol* 2015.
34. Ying WZ, Wang PX, Aaron KJ, Basnayake K, Sanders PW. Immunoglobulin light chains activate nuclear factor-kappaB in renal epithelial cells through a Src-dependent mechanism. *Blood* 2011;117(4):1301-7.
35. Sethi S, Fervenza FC, Rajkumar SV. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016.
36. Guan S, el-Dahr S, Dipp S, Batuman V. Inhibition of Na-K-ATPase activity and gene expression by a myeloma light chain in proximal tubule cells. *J Investig Med* 1999;47(9):496-501.
37. Batuman V, Guan S, O'Donovan R, Puschett JB. Effect of myeloma light chains on phosphate and glucose transport in renal proximal tubule cells. *Ren Physiol Biochem* 1994;17(6):294-300.
38. Rocca A, Khamlichi AA, Touchard G, Mougenot B, Ronco P, Denoroy L et al. Sequences of V kappa L subgroup light chains in Fanconi's syndrome. Light chain V region gene usage restriction and peculiarities in myeloma-associated Fanconi's syndrome. *J Immunol* 1995;155(6):3245-52.
39. Larsen CP, Bell JM, Harris AA, Messias NC, Wang YH, Walker PD. The morphologic spectrum and clinical significance of light chain proximal tubulopathy with and without crystal formation. *Mod Pathol* 2011;24(11):1462-9.
40. Sanders PW. Mechanisms of light chain injury along the tubular nephron. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(11):1777-81.
41. Herlitz LC, Roglieri J, Resta R, Bhagat G, Markowitz GS. Light chain proximal tubulopathy. *Kidney Int* 2009;76(7):792-7.
42. Tu H, Mou L, Zhu L, Jiang Q, Gao DS, Hu Y. Acquired Fanconi syndrome secondary to light chain deposition disease associated with monoclonal gammopathy of renal significance: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(36):e12027.
43. Bridoux F, Sirac C, Hugue V, Decourt C, Thierry A, Quellard N et al. Fanconi's syndrome induced by a monoclonal Vkappa3 light chain in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Am J Kidney Dis* 2005;45(4):749-57.
44. Decourt C, Bridoux F, Touchard G, Cogne M. A monoclonal V kappa l light chain responsible for incomplete proximal tubulopathy. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(2):497-504.
45. Sirac C, Bridoux F, Carrion C, Devuyst O, Fernandez B, Goujon JM et al. Role of the monoclonal kappa chain V domain and reversibility of renal damage in a transgenic model of acquired Fanconi syndrome. *Blood* 2006;108(2):536-43.
46. Solomon A, Weiss DT, Kattine AA. Nephrotoxic potential of Bence Jones proteins. *N Engl J Med* 1991;324(26):1845-51.
47. Teng J, Turbat-Herrera EA, Herrera GA. An animal model of glomerular light-chain-associated amyloidogenesis depicts the crucial role of lysosomes. *Kidney Int* 2014;86(4):738-46.
48. Tagouri YM, Sanders PW, Picken MM, Siegal GP, Kerby JD, Herrera GA. In vitro AL-amyloid formation by rat and human mesangial cells. *Lab Invest* 1996;74(1):290-302.
49. Perazella MA, Finkel KW, American Society of Nephrology Onco-Nephrology F. Paraprotein-Related Kidney Disease: Attack of the Killer M Proteins. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(12):2256-9.
50. Sidiqi MH, Dasari S, McPhail ED, Buadi FK, Warsame R, Lacy MQ et al. Monoclonal gammopathy plus positive amyloid biopsy does not always equal AL amyloidosis. *Am J Hematol* 2019;94(5):E141-E3.
51. Novak L, Cook WJ, Herrera GA, Sanders PW. AL-amyloidosis is underdiagnosed in renal biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(12):3050-3.

52. Muchtar E, Jevremovic D, Dispenzieri A, Dingli D, Buadi FK, Lacy MQ et al. The prognostic value of multiparametric flow cytometry in AL amyloidosis at diagnosis and at the end of first-line treatment. *Blood* 2017;129(1):82-7.
53. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Melton LJ, Benson JT et al. Clinical course of light-chain smouldering multiple myeloma (idiopathic Bence Jones proteinuria): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2014;1(1):e28-e36.
54. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349(6):583-96.
55. Zhu L, Herrera GA, White CR, Sanders PW. Immunoglobulin light chain alters mesangial cell calcium homeostasis. *Am J Physiol* 1997;272(3 Pt 2):F319-24.
56. Sethi S, Vrana JA, Theis JD, Leung N, Sethi A, Nasr SH et al. Laser microdissection and mass spectrometry-based proteomics aids the diagnosis and typing of renal amyloidosis. *Kidney Int* 2012;82(2):226-34.
57. Sethi S, Theis JD, Vrana JA, Fervenza FC, Sethi A, Qian Q et al. Laser microdissection and proteomic analysis of amyloidosis, cryoglobulinemic GN, fibrillary GN, and immunotactoid glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(6):915-21.
58. Gilbertson JA, Theis JD, Vrana JA, Lachmann H, Wechalekar A, Whelan C et al. A comparison of immunohistochemistry and mass spectrometry for determining the amyloid fibril protein from formalin-fixed biopsy tissue. *J Clin Pathol* 2015;68(4):314-7.
59. Preud'homme JL, Aucouturier P, Touchard G, Striker L, Khamlichi AA, Rocca A et al. Monoclonal immunoglobulin deposition disease (Randall type). Relationship with structural abnormalities of immunoglobulin chains. *Kidney Int* 1994;46(4):965-72.
60. Denoroy L. Detection of neurotensin in tissues by capillary zone electrophoresis. *Electrophoresis* 1994;15(1):46-50.
61. James LC, Jones PC, McCoy A, Tennent GA, Pepys MB, Famm K et al. Beta-edge interactions in a pentadecameric human antibody V kappa domain. *J Mol Biol* 2007;367(3):603-8.
62. Cogne M, Preud'homme JL, Bauwens M, Touchard G, Aucouturier P. Structure of a monoclonal kappa chain of the V kappa IV subgroup in the kidney and plasma cells in light chain deposition disease. *J Clin Invest* 1991;87(6):2186-90.
63. Vidal R, Goni F, Stevens F, Aucouturier P, Kumar A, Frangione B et al. Somatic mutations of the L12a gene in V-kappa(1) light chain deposition disease: potential effects on aberrant protein conformation and deposition. *Am J Pathol* 1999;155(6):2009-17.
64. Bridoux F, Javaugue V, Bender S, Leroy F, Aucouturier P, Debais-Delpech C et al. Unravelling the immunopathological mechanisms of heavy chain deposition disease with implications for clinical management. *Kidney Int* 2017;91(2):423-34.
65. Herrera GA, Shultz JJ, Soong SJ, Sanders PW. Growth factors in monoclonal light-chain--related renal diseases. *Hum Pathol* 1994;25(9):883-92.
66. Ronco P, Plaisier E, Mougnot B, Aucouturier P. Immunoglobulin light (heavy)-chain deposition disease: from molecular medicine to pathophysiology-driven therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(6):1342-50.
67. Bhutani G, Nasr SH, Said SM, Sethi S, Fervenza FC, Morice WG et al. Hematologic characteristics of proliferative glomerulonephritides with nonorganized monoclonal immunoglobulin deposits. *Mayo Clin Proc* 2015;90(5):587-96.
68. Nasr SH, Sethi S, Cornell LD, Fidler ME, Boelkins M, Fervenza FC et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits recurs in the allograft. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(1):122-32.
69. Motwani SS, Herlitz L, Monga D, Jhaveri KD, Lam AQ, American Society of Nephrology Onco-Nephrology F. Paraprotein-Related Kidney Disease: Glomerular Diseases Associated with Paraproteinemias. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(12):2260-72.
70. Kousios A, Duncan N, Tam FWK, Chaidos A, Cook HT, Roufosse C et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal Ig deposits (PGNMID): diagnostic and treatment challenges for the nephrologist! *Kidney Int* 2019;95(2):467-8.
71. Larsen CP, Ambuzs JM, Bonsib SM, Boils CL, Cossey LN, Messias NC et al. Membranous-like glomerulopathy with masked IgG kappa deposits. *Kidney Int* 2014;86(1):154-61.
72. Zickerman AM, Allen AC, Talwar V, Olczak SA, Brownlee A, Holland M et al. IgA myeloma presenting as Henoch-Schönlein purpura with nephritis. *Am J Kidney Dis* 2000;36(3):E19.
73. Birchmore D, Sweeney C, Choudhury D, Konwinski MF, Carnevale K, D'Agati V. IgA multiple myeloma presenting as Henoch-Schönlein purpura/polyarteritis nodosa overlap syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39(4):698-703.
74. Vignon M, Cohen C, Faguer S, Noel LH, Guilbeau C, Rabant M et al. The clinicopathologic characteristics of kidney diseases related to monotypic IgA deposits. *Kidney Int* 2017;91(3):720-8.
75. Bridoux F, Desport E, Fremeaux-Bacchi V, Chong CF, Gombert JM, Lacombe C et al. Glomerulonephritis with isolated C3 deposits and monoclonal gammopathy: a fortuitous association? *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(9):2165-74.
76. Touchard G, Bridoux F. C3 glomerulopathy in adults: monoclonal gammopathy should be considered. *Am J Kidney Dis* 2013;61(4):644.
77. Meri S, Koistinen V, Miettinen A, Tornroth T, Seppälä IJ. Activation of the alternative pathway of complement by monoclonal lambda light chains in membranoproliferative glomerulonephritis. *J Exp Med* 1992;175(4):939-50.
78. Smith RJH, Appel GB, Blom AM, Cook HT, D'Agati VD, Fakhouri F et al. C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(3):129-43.

79. Herrera GA, Ojemakinde KO, Turbat-Herrera EA, Gu X, Zeng X, Iskandar SS. Immunotactoid Glomerulopathy and Cryoglobulinemic Nephropathy: Two Entities with Many Similarities. A Unified Conceptual Approach. *Ultrastruct Pathol* 2015;39(4):270-80.
80. Alpers CE, Hudkins KL. Mouse models of diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20(3):278-84.
81. Dasari S, Alexander MP, Vrana JA, Theis JD, Mills JR, Negron V et al. DnaJ Heat Shock Protein Family B Member 9 Is a Novel Biomarker for Fibrillary GN. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(1):51-6.
82. Nasr SH, Dasari S, Lieske JC, Benson LM, Vanderboom PM, Holtz-Heppelmann CJ et al. Serum levels of DNAJB9 are elevated in fibrillary glomerulonephritis patients. *Kidney Int* 2019;95(5):1269-72.
83. Nasr SH, Vrana JA, Dasari S, Bridoux F, Fidler ME, Kaaki S et al. DNAJB9 Is a Specific Immunohistochemical Marker for Fibrillary Glomerulonephritis. *Kidney Int Rep* 2018;3(1):56-64.
84. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Ferman J et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int* 2015;87(4):698-711.
85. Alonso-Titos J, Perea-Ortega L, Sola E, Torres-Rueda A, Leon M, Toledo R et al. C3 glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy of renal significance: case report. *BMC Nephrol* 2018;19(1):129.
86. Alpers CE, Kowalewska J. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(1):34-7.

63.

BÖLÜM

Ürolojik Testler ve Değerlendirilmesi

Aydın GÜÇLÜ

Bu bölümde ürolojide sık görülen rahatsızlıklardan vezikoüretal reflü (VUR), böbrek taş hastalığı, alt üriner sistem fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılan ürolojik testlerden bahsedilmiştir.

VEZİKOÜRETERAL REFLÜNÜN TANISINDA KULLANILAN ÜROLOJİK TESTLER ve DEĞERLENDİRİLMESİ

Voiding Sistoüretrografi

Voiding sistoüretrografi (VSÜG); kontrast madde ve X ışını kullanarak vezikoüretal reflü (VUR) derecelendirilmesinde; mesanenin anatomik ve fonksiyonel değerlendirilmesinde kullanılan, dijital görüntülerin alındığı bir radyolojik tetkiktir. İşlem sırasında iyonize radyasyona maruz kalınması, kateterizasyon gerekmesi, kateter kaynaklı idrar yolu enfeksiyonu ile ilişkili olması bu tetkikin kullanımını sınırlandırmaktadır. VSÜG, vezikoüretal reflü tanısı için altın standarttır. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarında Tc-DM-SA sintigrafisi ile ve böbrek ultrasonografisi ile normal sınırlarda değerlendirilen hastalarda bile VSÜG ile %23 oranında VUR saptanmıştır (1,2).

Voiding sistoüretrografi'de radyopak bir madde ile mesane doldurulur. Üretra, mesane,

üreter ayrıntılı olarak incelenebilir. Diğer görüntüleme tetkiklerinde atlanabilen posterior üretral valv ve intrarenal reflü de tespit edilebilir (3-5). VSÜG'de radyasyon maruziyetini en aza indirmesi, komplikasyonların minimize edilmesi, test sonuçlarının etkilenmemesi için standartlaştırılmış bir protokol uygulanması önemlidir. VUR saptama şansını artırmak için genelde mesane birkaç kez doldurulur. Floroskopi süresi uzun süreceği durumlarda özellikle gonadların radyasyon maruziyeti, VSÜG kullanımını kısıtlayan en büyük faktördür. İşlem sırasında plus floroskopi gibi modern dijital sistemlerin kullanılması hastanın maruz kaldığı radyasyon dozunu azaltmak için önemlidir. Digital plus floroskopi ile etkin radyasyon dozu %70-80 azalmaktadır (6,7).

Sınıflandırma - Uluslararası Reflü Çalışma Grubu (IRSG) VUR'u kontrast maddenin retrograd dolum derecesine göre 5 sınıfa ayırmıştır (Tablo 1). Özellikle derece 2 ve 3 sınıflandırılmasındaki yorum farklılıkları tedavi değişikliklerine neden olabildiğinden ayırımında özellikle dikkat edilmelidir (8).

Reflünün şiddetine göre literatürde farklı sınıflandırmalar vardır.

Hafif: Derece 1 ve 2

Orta: Derece 3

Şiddetli: Derece 4 ve 5

Normal mesane basıncı 46-124 mL/cmH₂O'dır. Stres üriner inkontinansı, - detrüör basıncında gerçek bir artış olmadan öksürük veya valsalva gibi abdominal basınç artışına bağlı sızıntı ile karakterizedir. Detrüör aşırı aktivitesi ya da detrüör hiperrefleksisi mesane doluş fazında hastanın istemsiz detrüör kas aktivitesine bağlı olarak aciliyet ve sızıntı tespit edilmesidir. Detrüör kontraksiyonu kendiliğinden olabildiği gibi; yüz üstü pozisyonunda ayakta durma, ayak parmaklarını kaldırma gibi manevralarla tetiklenebilir. Nörolojik anormalliklerde ilk miksiyon isteğinde yüksek hacim yetersiz detrüör basıncı ile karakterizedir. Hipotonik mesane yeterince boşaltılamaz. İnterstisyel sistit mesane ağrısı ile birlikte düşük kapasite ve düşük hacim aciliyeti ile karakterizedir (34-36).

Video-Ürodinami

Sistometriye ek olarak radyoopak madde kullanımı, video kaydedici ve röntgen ekipmanını içerir. Karmaşık nörolojik durumlarda tanıya katkısı olabilir ancak maliyet, radyasyon maruziyeti gerekmesi handikaplarıdır.

Ambulatuvar Ürodinami

Mikrobilgisayara bağlı kalıcı bir kateterin olduğu ticari sistemler kullanılarak ölçülür. Ev ortamında hastanın fonksiyonel durumunu daha gerçekçi yansıtmaktadır. Detrüör aşırı aktivitesi tanısında geleneksel ürodinamiye göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Maliyeti, kateter hareketi ile artefakt oluşumu dezavantajıdır. Asemptomatik hastalara yanlışlıkla detrüör hiperaktivitesi tanısı konulabilir. Klinik uygulama için şu anda kullanıma uygun değildir, araştırma amacı ile kullanılmaktadır (37).

Üroflowmetri

İşeme testi olarak da adlandırılan üroflowmetri idrar akış hızını ve kuvvetini ölçerek mesane fonksiyonunun değerlendirilmesini veya idrar akışındaki tıkanıklıkların tespit edilmesini sağlayan testtir. Anormal işeme erkeklerde kadın-

lardan daha sıktır. Bununla birlikte üroflowmetri kadınlarda tam bir ürodinamik değerlendirme yapmak için gerekebilir. İdrara sıkışık olan hasta, altında tartılı bir mekanizma olan bilgisayar destekli bir masaya oturarak idrarını yapar. Elde edilen işeme eğrisi ile sonuçlar objektif şekilde yorumlanabilmektedir. Çıkış obstrüksiyonu olanlarda, zorlu işeme, işemede duraksama, idrar akışını sürdürmekte zorluk çekenlerde ve pelvik cerrahi planlananlarda üroflowmetri yapılmalıdır. Pelvik cerrahi öncesinde idrar akışında güçlük, pelvik cerrahi sonrasında işeme zorluğunun olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte üroflowmetrinin prediktif değeri tartışmalıdır. İşeme sırasında akım hızı 15 mL/sn'den azsa çıkış obstrüksiyonu, detrüör zayıflığını veya anlamlı valsalva çabasını gösterebilir. Üroflowmetri PVR ile birlikte değerlendirildiğinde mesane çıkış yolu obstrüksiyonu için iyi bir tarama aracı olur ancak tek başına çıkış yolu obstrüksiyonu tanısını koyduramaz, aşırı aktif mesane hakkında bilgi vermez (38). Normal Qmax çıkış yolu obstrüksiyonunu dışlamadığı gibi, düşük Qmax mesane çıkış yolu obstrüksiyonu ile azalmış detrüör kontraktilesi arasındaki ayrımı yapamaz. Qmax değeri 10 mL/s'den az olan erkeklerin %85-90'ında tıkanıklık tespit edilmiştir. Qmax 10 mL/s'den az ve uluslararası prostat semptom skoru 16'dan büyük olan erkeklerde mesane çıkış yolu obstrüksiyonu doğru teşhis edebilir (39).

KAYNAKLAR

1. Tekgül S, Riedmiller H, Hoebeke Pkocvara R, Nijman RJM, Radmayr C et al. European Association of Urology. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. Eur Urol 2012;62(3):534-42
2. Kılıç N. Çocuklarda vezikoureteral reflü. Türk Ped Arş 2010; 45: 80-4.
3. Riccabona M, Avni FE, Blickman JG, Dacher JN, Damasio MB, Darge K et al. Imaging recommendations in paediatric urology: minutes of the ESPR workgroup session on urinary tract infection, fetal hydro-nephrosis, urinary tract ultrasonography and voiding cysto-urethrography: ESPR-Meeting, Barcelona/Spain, June 2007.
4. ESUR Paediatric guideline subcommittee and ESPR paediatric urology work group. Pediatr Radiol 2008;38: 138-45.
5. Riccabona M. Cystography in infants and children--a critical appraisal of the many forms, with special regard to voiding cystourethrography. Eur Radiol 2002;12: 2910-8.

6. Tej K Mattoo, Saul P Greenfield, MD Clinical presentation, diagnosis, and course of primary vesicoureteral reflux 2020 UpToDate, Apr 29, 2020.
7. Brown PH, Thomas RD, Silberberg PJ, Johnson LM. Optimization of a fluoroscope to reduce radiation exposure in pediatric imaging. *Pediatr Radiol* 2000;30: 229-35.
8. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Möbius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteral reflux, International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol* 1985; 15(2):105-9.
9. Christopher SC, Kevin KB, Christopher A, Matthew JK, Patrick DB Distal ureteral diameter measurement objectively predicts vesicoureteral reflux outcome *J Pediatr Urol* 2013 Feb;9(1):99-103.
10. Vates TS, Shull MJ, Underberg-Davis SJ, Fleisher MH SO J Complications of voiding cystourethrography in the evaluation of infants with prenatally detected hydronephrosis. *Urol*. 1999;162(3 Pt 2):1221
11. U Frimberger D, Mercado-Deane MG Establishing a Standard Protocol for the Voiding Cystourethrography ASection on Urology, Section on Radiology Pediatrics. 2016;138
12. Conway JJ, King LR, Belman AB, Thorson T Jr. Detection of vesicoureteral reflux with radionuclide cystography. *Am J Roengenol Radium Ther Nucl Med* 1972;115:720-727.
13. U Willi, S Treves. Radionuclide voiding cystography *Urol Radiol* 1983;5(3):161-73, 175.
14. Gordon I. Indirect radionuclide cystography-the coming of age. *Nucl Med Commun* 1989;10: 457-458.
15. Gordon I. Indirect radionuclide cystography - the coming of age. *Nucl Med Commun*. 1989;10: 457-8.
16. De Sadeleer C, De Boe V, Keuppens F, Desprechins B, Verboven M, Piepsz A. How good is technetium-99m mercaptoacetyltriglycine indirect cystography? *Eur J Nucl Med*. 1994;21: 223-7.
17. Kenda RB. Imaging techniques for the detection of vesicoureteric reflux: what and when? *Nephrol Dial Transplant* 2001;16: 4-7.
18. Polito C, Moggio G, La Manna A, Cioce F, Cappabianca S, Di Toro R. Cyclic voiding cystourethrography in the diagnosis of occult vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 2000;14: 39-41.
19. Sheldon CA, Wacksman J: Vesicoureteral reflux. *Pediatr Rev* 1995; 16: 22
20. Valentini AL, De Gaetano AM, Destito C, Marino V, Minordi LM, Marano P, et al. The accuracy of urosonography in detecting vesicoureteral reflux: a summary of existing data. *Eur J Pediatr* 2002;161:380-4.
21. Piscitelli A, Galiano R, Serrao F, Concolino D, Vitale R, D'Ambrosio G et al. *Pediatr Nephrol* 2008;23: 107-10.
22. Vezikoüreteral Reflü Tanısında Nükleer Tıp Yöntemlerinin Yeri The Role of Nuclear Medicine in the Detection of Vesicoureteral Reflux Aysun Sükan *Türk Urol Sem* 2011; 2: 104-8
23. Alejandro H, Saul P G, Tej K M, Ron K, Ranjiv M, Hans G P et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*. 2014 Jun 19;370(25):2367-76.
24. Birkelund Y, Klemetsen Q, Jacobsen SK, Arunachalam K, Maccarini P, Stauffer PR. Vesicoureteral reflux in children: a phantom study of microwave heating and radiometric thermometry of pediatric bladder. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2011 Nov;58(11):3269-78. Epub 2011 Sep 06.
25. Jung SI, Kim YJ, Park HS, Hae J J, Hyoung K P, Sung H P et al. Sensitivity of digital abdominal radiography for the detection of ureter stones by stone size and location. *J Comput Assist Tomogr* 2010; 34: 879.
26. Fowler KA, Locken JA, Duchesne JH, Williamson MR. Referans standardı olarak güçlendirilmemiş BT ile böbrek taşı tespiti için ABD. *Radiology* 2002; 222: 109.
27. Niemann T, Kollmann T, Bongartz G Diagnostic performance of low-dose CT for the detection of urolithiasis: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(2):396.
28. Poletti PA, Platon A, Rutschmann OT, Schmidlin FR, Iselin CE, Becker CD Low-dose versus standard-dose CT protocol in patients with clinically suspected renal colic. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(4):927.
29. Gary C Curhan, MD, ScD, Mark D Aronson, MD, Glenn M Preminger, MD Diagnosis and acute management of suspected nephrolithiasis in adults. 2020 UpToDate, Apr 29, 2020.
30. Varanelli MJ, Coll DM, Levine JA, Rosenfield AT, Smith RC Relationship between duration of pain and secondary signs of obstruction of the urinary tract on unenhanced helical CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;177(2):325.
31. Harvey MA, Versi E. Stres üriner inkontinansın klinik değerlendirmesinin tahmini değeri: yayınlanmış literatürün bir özeti. *Ürolinekol J Pelvik Taban Dysfunct* 2001; 00: 31.
32. P Abrams, K E Andersson, L Bircder, L Brubaker, L Cardozo, C Chapple et al. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 213.
33. Mayer R, Wells T, Brink C Handwashing in the cystometric evaluation of detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn* 1991; 10: 563.
34. Schafer W, Abrams P, Liano L, Mattiasson A, Pesce F, Spangberg A et al. Good urodynamic practices: uroowmetry, filling cystometry, and pressure-ow studies. *Neurourology and urodynamics* 2002;21: 261-274
35. George Flesh, MD Urodynamic evaluation of women with incontinence. 2020 UpToDate Apr 29, 2020.
36. Abrams P. Urodynamic techniques. In Abrams P ed. *Urodynamics*. New York: Springer-Verlag, 1997: 17-116.
37. Patravali N. Ambulatory urodynamic monitoring: are we wasting our time? *J Obstet Gynaecol* 2007; 27: 413. 27.
38. MacDiarmid S, Rogers A. Male overactive bladder: the role of urodynamics and anticholinergics. *Curr Urol Rep* 2007; 8:66..
39. Porru D, Jallous H, Cavalli V, Sallusto F, Rovereto B. Prognostic value of a combination of IPSS, flow rate and residual urine volume compared to pressure-flow studies in the preoperative evaluation of symptomatic BPH. *Eur Urol* 2002; 41: 246.

64. BÖLÜM

Vezikoüreteral Reflü

Funda SAĞLAM

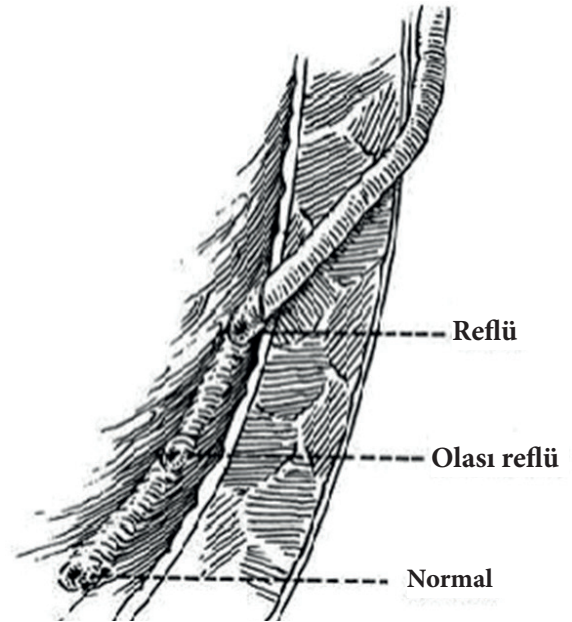
Vezikoüreteral reflü (VUR), idrarın mesaneden üreterlere doğru geriye kaçıışı olarak tanımlanır. VUR klinik olarak, mesanedeki mikroorganizmaların böbreklere ilerleyerek tekrarlayan piyelonefrit ataklarına neden olması sonucu böbrek hasarı (skarı), reflü nefropatisi, hipertansiyon ve son dönem böbrek hastalığına (SDBH) neden olması ile belirgin hale gelir. Ancak uzun dönemdeki bu sonuçlar, çok iyi kanıtlanmış değildir. VUR'un klinik etkileri ve tedavi yönetimi konusundaki bilgiler hala sınırlı olup kanıt düzeyleri de düşük olduğu için tartışmaya açıktır.

TANIM

Vezikoüreteral reflü, idrarın mesaneden üreterlere doğru geri kaçıışı olarak ifade edilir. Primer ve altta yatan patolojiye sekonder olmak üzere iki kategoriye ayrılır.

Primer VUR, reflünün en sık görülen formu olup, üreterovezikal bileşkenin yetersiz ya da yanlış kapanması nedeniyle üreterin bir segmentinin mesane içinde (intravezikal üreter) bulunması ile tanımlanır. Normalde, mesane kontraksiyonu esnasında mesanenin intravezikal üreteri sarmalayan mesane kaslarının kasılıp üreter orifisini kapatması ile idrarın reflüsü engellenmektedir.

Primer VUR'da bu anti-reflü mekanizma, intravezikal üreterin konjenital kısalığı nedeniyle bozulmaktadır (Şekil 1). İntra-vezikal üreterin uzunluğu genetik olarak belirlenmektedir (1). Bu da, aile bireylerinde VUR öyküsü bulunan hastalarda, artmış VUR insidansını açıklamaktadır.



Şekil 1. Normal ve reflü olan üreterovezikal bileşkeler.

Sekonder VUR, mesane kontraksiyonu esnasında UV bileşkenin, yüksek mesane basıncı ne-

üçüncü işlemlerde bu oran giderek azalır (sırasıyla % 54.4 ve % 33.9) (43). Reflüde öncelikli olarak tercih edilse de kür oranları klasik açık cerrahideki kadar yüksek değildir (44).

Açık cerrahide intravezikal (Cohen) ve ektravezikal (Lich-Gregoir) çeşitli teknikler mevcuttur. Ameliyatların başarı oranı % 95'lere ulaşır. Ancak renal skar insidansını azaltmaz (40).

Cerrahi düzeltme sonrası, ultrasonografi ile obstrüksiyon açısından değerlendirme yapılır. Çoğu merkezde cerrahi başarının değerlendirilmesi için sistogram da yapılmaktadır. Endoskopik düzeltme yapılanlarda da mutlak görüntüleme ile başarının değerlendirilmesi ve her semptomatik ya da ateşli İYE atağında görüntülemenin tekrarlanması önerilir.

KAYNAKLAR

- Mathews R, Mattoo TK. Vesicourethral reflux In: Geary DF, Schaefer F, Eds. *Comprehensive Pediatric Nephrology*, Philadelphia: Mosby Elsevier Co, 2007: 549-59.
- Willemsen J, Nijman RJ. Vesicoureteral reflux and videourodynamic studies: results of a prospective study. *Urology* 2000; 55:939.
- Penido Silva JM, Oliveria EA, Diniz JS, Bouzada MC, Vergara RM, Souza BC. Clinical course of prenatally detected primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2006;21(1):86-91.
- Hollowel JG, Greenfield SP. Screening siblings for vesicoureteral reflux. *J Urol* 2002;168(24):2138-41.
- Noe HN, Wyatt RJ, Peeden JN Jr, Rivas ML. The transmission of vesicoureteral reflux from parent to child. *J Urol* 1992;148:1869-71.
- Türk Nefroloji Derneği Yayınları-Registry 2018, 2019.
- Skoog SJ, Peters CA, Arant BS Jr, Copp HL, Elder JS, Hudson RG, et al. *Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/Infants With Prenatal Hydronephrosis*. *J Urol* 2010; 184:1145.
- Onal B, Miao X, Ozonoff A, Bauer SB, Retik AB, Nguyen HT. Protective locus against renal scarring on chromosome 11 in affected sib pairs with familial vesicoureteral reflux identified by single nucleotide polymorphism linkage analysis. *J Urol* 2012; 188:1467.
- Zaffanello M, Tardivo S, Cataldi L, Fanos V, Biban P, Malerba G. Genetic susceptibility to renal scar formation after urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis of candidate gene polymorphisms. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:1017.
- Cooper CS. Diagnosis and management of vesicoureteral reflux in children. *Nat Rev Urol* 2009;6:481-489.
- Shaikh N, Hoberman A, Keren R, Gotman N, Docimo SG, Mathews R, et al. Recurrent Urinary Tract Infections in Children With Bladder and Bowel Dysfunction. *Pediatrics* 2016; 137.
- Rushton HG. Vesicoureteral reflux and scarring In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds), *Pediatric Nephrology* (5th ed). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004, pp1027-1048.
- Gargollo PC, Diamond DA. Therapy Insight: what nephrologists need to know about primary vesicoureteral reflux. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3(10):551-63.
- Chesney RW, Carpenter MA, Moxey-Mims M, Nyberg L, Greenfield SP, Hoberman A, et al; members of RIVUR Steering Committee. Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR): background commentary of RIVUR investigators. *Pediatrics* 2008;122(5):233-9.
- Van Gool JD, Hjalmas K, Tamminen-Möbius T, Olbing H. Historical clues to the complex of dysfunctional voiding, urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *The International Re*
- Chandra M, Maddix H. Urodynamic dysfunction in infants with vesicoureteral reflux. *J Pediatr* 2000; 136(6):754-59.
- Halachmi S, Farhat WA. Interactions of constipation, dysfunctional elimination syndrome and vesicoureteral reflux. *Adv Urol* 2008: 828275.
- Avni EF, Ayadi K, Rypens F, Hall M, Schulman CC. Can careful ultrasound examination of the urinary tract exclude vesicoureteric reflux in the neonate? *Br J Radiol* 1997; 70:977.
- Hafez AT, McLorie G, Bagli D, Khoury A. Analysis of trends on serial ultrasound for high grade neonatal hydronephrosis. *J Urol* 2002; 168:1518.
- Frimberger D, Mercado-Deane MG, Section on Urology, Section on Radiology. Establishing a Standard Protocol for the Voiding Cystourethrography. *Pediatrics* 2016; 138.
- Willi U, Treves S. Radionuclide voiding cystography. *Urol Radiol* 1983; 5:161.
- Shaikh N, Spingarn RB, Hum SW. Dimercaptosuccinic acid scan or ultrasound in screening for vesicoureteral reflux among children with urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7:CD010657.
- Birkelund Y, Klemetsen Ø, Jacobsen SK, Arunachalamet K, Maccarini P, Stauffer PR. Vesicoureteral reflux in children: a phantom study of microwave heating and radiometric thermometry of pediatric bladder. *IEEE Trans Biomed Eng* 2011; 58:3269.
- Arthurs OJ, Edwards AD, Joubert I, Graves MJ, Set PAK, Lomas DJ. Interactive magnetic resonance voiding cystourethrography (iMRVC) for vesicoureteric reflux (VUR) in unsedated infants: a feasibility study. *Eur Radiol* 2011; 21:1874.
- Fallah MM, Falahati M, Mohammadi A, Alizadeh M, Mladkova-Suchy N, Ghasemi-Rad M. Comparative study of color Doppler voiding urosonography without contrast enhancement and direct radionuclide voiding

- cystography for diagnosis of vesicoureteric reflux in children. *J Ultrasound Med* 2012; 31:55.
26. Duran C, del Riego J, Riera L, Martin C, Serrano C, Palana P. Voiding urosonography including urethrosonography: high-quality examinations with an optimised procedure using a second-generation US contrast agent. *Pediatr Radiol* 2012; 42:660.
27. Papadopoulou F, Anthopoulou A, Siomou E, Efremidis S, Tsamboulas C, Darge K. Harmonic voiding urosonography with a second-generation contrast agent for the diagnosis of vesicoureteral reflux. *Pediatr Radiol* 2009; 39:239.
28. Keir MJ, Lambert HJ, Coulthard MG. Maximizing the sensitivity of the indirect radionuclide cystogram: a retrospective audit. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:2137.
29. D'Souza MK, Verma NS, A R PK, Das K, Phadke KD, Iyengar A. Detecting reflux: does ureteric jet Doppler waveform have a role? *Pediatr Nephrol* 2013; 28:1821.
30. Kis E, Nyitrai A, Várkonyi I, Mátyus I, Cseprekál O, Reusz G, et al. Voiding urosonography with second-generation contrast agent versus voiding cystourethrography. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:2289.
31. Vasanawala SS, Kennedy WA, Ganguly A, Fahrig R, Rieke V, Daniel B, et al. MR voiding cystography for evaluation of vesicoureteral reflux. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192:W206.
32. Hunziker M, Colhoun E, Puri P. Renal cortical abnormalities in siblings of index patients with vesicoureteral reflux. *Pediatrics* 2014; 133:e933.
33. Wan J, Greenfield SP, Ng M, Zerlin M, Ritchey ML, Bloom D. Sibling reflux: a dual center retrospective study. *J Urol* 1996; 156:677.
34. Hunziker M, Puri P. Familial vesicoureteral reflux and reflux related morbidity in relatives of index patients with high grade vesicoureteral reflux. *J Urol* 2012; 188:1463.
35. Elder JS, Peters CA, Arant BS Jr, Ewalt DH, Hawtrey CH, Hurwitz RS, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1997; 157:1846.
36. Sjöström S, Sillén U, Bachelard M, Hannson S, Stokland E. Spontaneous resolution of high grade infantile vesicoureteral reflux. *J Urol* 2004; 172:694.
37. Mattoo TK, Chesney RW, Greenfield SP, Hoberman A, Keren R, Mathews R, et al. Renal Scarring in the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11:54.
38. Patterson LT, Strife CF. Acquired versus congenital renal scarring after childhood urinary tract infection. *J Pediatr* 2000; 136:2.
39. Wennerström M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. *J Pediatr* 2000; 136:30.
40. Gargollo PC, Diamond DA. Therapy Insight: what nephrologists need to know about primary vesicoureteral reflux. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3(10):551-63.
41. Cooper CS. Diagnosis and management of vesicoureteral reflux in children. *Nat Rev Urol* 2009;6:481-489.
42. Kirsch AJ, Perez-Brayfield M, Smith EA, Scherz HC. The modified sting procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. *J Urol* 2004; 171:2413-16.
43. Elder JS, Diaz M, Caldamone AA, Cendron M, Greenfield S, Hurwitz R, et al. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J Urol* 2006; 175(2):716-22.
44. Keating MA. Role of periureteral injections in children with vesicoureteral reflux. *Curr Opin Urol* 2005; 15(6):369-73.

65. BÖLÜM

Böbrek Taş Hastalıkları

Neslihan TEZCAN
Rüya MUTLUAY

TANIM

Dünyada insanoğlunun var olduğu ilk günlerden bu yana tıpkı diğer hastalıklarda olduğu gibi taş hastalığı da var olagelmıştır; taş hastalığı yıllar içerisinde artan sıklık ve tanı alma oranı ile dünya ülkeleri ve ülkemiz için önemli bir sağlık sorunudur. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1994 yılında taş hastalığı için toplam harcama tutarı 1,37 milyar Amerikan Doları iken 2000 yılında bu tutar 2,07 milyar Dolara artış göstermiştir; bu veriden de anlaşılacağı üzere taş hastalığı getirdiği morbidite ve ekonomik yükü ülkeler için önemli bir sağlık harcaması nedenidir (1). Maliyet analizi ile ilgili olarak yapılmış olan bir analizde taşa karşı koruyuculuğu kesin olarak bilinen artmış sıvı alımı sayesinde (popülasyonun sadece % 25'inin günlük 2 L'nin üzerinde sıvı alması) total harcamanın 68 milyon Euro kadar azalabileceği saptanmıştır (2). Ülkemizde de taş hastalığının tanı ve tedavisinin önemli bir gider kalemi olduğu hesap edilecek olursa bu hastalığın morbidite ve ekonomik yükünün ağırlığı nüfus artış hızı ve yaşam süresine paralel biçimde her geçen gün daha da büyümektedir (3).

SIKLIK ve EPİDEMİYOLOJİ

Böbrek taş hastalığı görülme sıklığı yıllar içerisinde artış göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) verilerine göre 2007-2010 yılları arasında görülme oranı %8.8 (erkeklerde görülme oranı % 10.6; kadınlarda % 7.1) dir. Yine aynı veri tabanına göre 1994 yılında bu oranın erkekler için % 6.3; kadınlar için ise % 4.1 olarak belirlendiği düşünülecek olursa yıllar içerisinde taş hastalığının görülme sıklığındaki artış dikkati çekmektedir (4). 2014 yılı için NHANES verilerine göre genel toplumda taş hastalığı görülme oranı % 10.1 olarak verilmekte, özellikle son dört yılda kadınlardaki görülme sıklığının % 7.1'den % 9.4'e yükselişi dikkat çekicidir (5). Asya kıtasındaki ülkelerdeki sıklığı ise coğrafi değişkenlik sergilemektedir; Batı ve Güney Asya'da taş hastalığı görülme oranı % 5-19.1 arasında verilmişken; Doğu Asya ve Kuzey Asya'da bu oran %1-8 olarak bildirilmektedir (6). Ülkemizde 1990'lı yılların başı için genel toplumda görülme oranının % 14.8 olarak bildirilmesi, taş hastalığının ülkemiz için oldukça önemli bir sağlık sorunu olduğuna işaret etmektedir (7,8).

mak tedavi idrarın alkalinizasyonudur. İdrar alkalinizasyonuna direçli vakalarda allopurinol 100-300 mg/gün taş rekürrensini engellemek için kullanılabilir (89). Protein kısıtlaması (1.5 gr/kg/gün protein alımı) da rekürrensi azaltmaktadır. İçeceklerden bira yüksek pürin konsantrasyonunu nedeni ile serum ürik asit seviyelerinde artışa neden olurken bikarbonat içeriği yüksek olan maden suyu tüketiminde ise idrar pH'sı ve idrar sitrat düzeyleri arttığından idrardaki ürik asidin süpersatürasyonu anlamlı derecede azalır. İdrar alkalinizasyonunu sağlamada kullanılan karbonik anhidraz inhibitörleri hipositratriye eğilimi arttırdığı ve kalsiyum fosfat taşlarının oluşumu ile ilişkili olduğu için üriner alkalinizasyonu sağlamada artık önerilmemektedir (90).

Strüvit Taşlarının Önlenmesi

Strüvit taşlarının önlenmesi için antibiyotik kullanımı ve enfeksiyonun tedavisi önemlidir. Ancak altın standart tedavi cerrahi olarak taşların tamamının çıkarılmasıdır. Yüksek riskli hasta gruplarında uzun süreli profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmektedir (89). İn vitro veriler, C vitamininin psödomonas varlığında strüvit kristallerinin sayısını, boyutunu ve büyüme oranını azaltabileceğini göstermektedir (91).

Sistin Taşlarının Önlenmesi

Sistinüride tekrarlayan taş oluşum riski yaklaşık 1/hasta yılıdır ve her 3-4 yılda bir ürolojik prosedür gerektirir (61). Tedavide ve taş rekürrensini azaltılmasında temel amaç sistinin idrardaki satürasyonunu düşürmek ve eriyebilirliğini artırmaktır. Bu amaçla, hastalara fazla sıvı alımı (en az 3-4 L) ve K-sitrat gibi alkalizan ajanlar verilerek, idrar pH'sı 7'nin üzerinde tutulmaya çalışılır. Düşük hayvansal proteinlerle beslenme idrar alkalinizasyonunu arttırırken ve sistin prekürsörü olan methioninin alımının da kısıtlanmasına neden olmaktadır (89). Genellikle hastalar beslenme değişikliklerine ve idrar alkalinizasyonuna dirençlidir ve sistin bağlayıcı ilaçların kullanılması gerekir. Bu ilaçlar çözünmeyen sistinin sistein monomerine indirgenmesini sağlayarak kompleksler oluşur. Bu kompleks sistinden yaklaşık 50 kat daha

fazla çözünür böylece kristalleşme ve taş oluşumu % 32-65 oranında azaltılmış olur (92). Klinik kullanımda iki ajan, D-penisillamin ve 2-propionil glisin (tiporonin) dir. Her iki ajanın da yüksek advers reaksiyon insidansı vardır. Bunlar arasında anormal tat, ateş, artralji, deri döküntüsü, lökopeni ve proteinüri bulunur. Şiddetli hastalığı olan bir hasta her 3 ayda bir radyolojik çalışmalarla izlenmeliyken; hafif hastalığı olan veya hiç taş oluşumu olmayan hastalar 6 ayda bir takip edilebilir. Greft böbrekte nakil sonrası sistin taşlarının oluşmadığı rapor edilmiştir (93).

PROGNOZ

Nefrolitiazis yaşam boyu süren bir hastalık olduğundan ilk kez taş görülenlerde nefrolitiazis tekrarlama oranı 5 yıl için % 50 ve 10 yıl için ise % 80 olarak verilmektedir (70,71).

KAYNAKLAR

1. Shoag J, Tasian GE, Goldfarb DS, Eisner BH. The new epidemiology of nephrolithiasis. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2015; Vol 22, No 4 (July), 273-278.
2. Lotan Y, Buendia Jimenes I, Lenoir-Wijnkoop I, Daudon M, Molinier L, Tack I, et al. Increased water intake as a prevention strategy for recurrent urolithiasis: major impact of compliance on cost-effectiveness. *J Urol* 2013; 189 (3): 935-939.
3. Gürbüz C, Atış G, Arıkan Ö, Efilioğlu Ö, Yıldırım A, Danacıoğlu O, et al. The cost analysis of flexible ureteroscopic lithotripsy in 302 cases. *Urolithiasis* 2013; 42 (2): 155-158.
4. Scales CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS, and Urologic Diseases in America Project. Prevalence of Kidney Stones in the United States. *Eur Urol*. 2012 July; 62 (1): 160-165.
5. Chen Z, Prosperi M, Bird VY. Prevalence of kidney Stones in the USA: The National Health and Nutrition Evaluation Survey. *Journal of Clinical Urology* 2019, Vol. 12(4): 296-302.
6. Liu Y, Chen Y, Liao Bi Luo D, Wang K, Li H, Zeng G. Epidemiology of urolithiasis in Asia. *Asian Journal of Urology* 2018; 5: 205-214.
7. Akıncı M, Esen T, Tellaloğlu S: Urinary Stone disease in Turkey: an updated epidemiological study. *Eur Urol* 1991; 20: 200-203.
8. Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney Stones: A global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Reviews in Urology* 2010; 2(3): 86-96.
9. Yapanoglu T, Demirel A, Adanur S, Yüksel H, Polat Ö. X-ray diffraction analysis of urinary tract stones. *Turk J Med Sci* 2010; 40: 415-420.

10. Müslümanoğlu AY, Binbay M, Yuruk E, Akman T, Tepeler A, Esen T, et al. Updated epidemiologic study of urolithiasis in Turkey. I: changing characteristics of urolithiasis. *Urol Res* 2011; 39: 309-314.
11. Adayener C, Akyol I, Şen B, Ateş F, Baykal K, Işeri C. The evaluation of biochemical risk factors for recurrent urinary stone disease. *Turkish Journal of Urology* 2007; 33: 205-212.
12. Ziemba JB, Matlaga BR. Epidemiology and economics of nephrolithiasis. *Investig Clin Urol* 2017; 58: 299-306.
13. Sorensen MD, Kahn AJ, Reiner AP, Tseng TY, Shikany JM, Wallace RB, et al. Impact of nutritional factors on incident kidney stone formation: a report from the WHI OS. *J Urol* 2012; 187: 1645-1649.
14. Weinberg AE, Patel CJ, Chertow GM, Leppert JT. Diabetic severity and risk of kidney stone disease. *Eur Urol* 2014; 65: 242-247.
15. Yasui T, Iguchi M, Suzuki K, Kohri K. Prevalence and epidemiological characteristics of urolithiasis in Japan: national trends between 1965-2005. *Urology* 2008; 71: 209-213.
16. Qiu SR, Orme CA. Dynamics of biomineral formation at the near-molecular level. *Chem Rev* 2008; 108(11): 4784-4822.
17. Kok DJ. Clinical implications of physicochemistry of stone formation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31(4): 855-867.
18. Verbaeys A, Minnaert H, De Paepe M, Ringoir S, De Sy WA. Results of urometabolic evaluation in 127 patients with renal calculous disease. *Urology* 1985; 25(1): 22-25.
19. Coe FL, Parks JH. Pathophysiology of kidney stones and strategies for treatment. *Hosp Pract (Off Ed)* 1988; 23(3): 185-9, 193-5, 199-200.
20. Renal Tract Stone: Metabolic Basis and Clinical Practise 1990. Wickham JEA, Colin Buck A. Theoretical chemical models of urinary stone. 133-147
21. Biological mineralization and demineralization 1982. Nancollas GH. Nucleation. 23-25.
22. Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M, Tandon C. Nephrolithiasis: molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 1-21.
23. Caudarella R, Vescini F. Urinary citrate and renal stone disease: the preventive role of alkali citrate treatment. *Arch Ital Urol Androl* 2009; 81(3):182-187.
24. Rimer JD, An Z, Zhu Z, Lee MH, Goldfarb DS, Wesson JA, et al. Crystal Growth inhibitors for prevention of L-cystine kidney Stones through molecular design. *Science* 2010; 330(6002): 337-341.
25. King JS Jr, Boyce WH. Immunological studies on serum and urinary proteins in urolith matrix in man. *Ann N Y Acad Sci* 1963; 104: 5791
26. Boyce WH. Organic matrix of human urinary concretions. *Am J Med* 1968; 45(5): 673-683.
27. Khan SR. Calcium phosphate/calcium oxalate crystal association in urinary stones: implications for heterogeneous nucleation of calcium oxalate. *J Urol* 1997; 157(1): 376-383.
28. Lonsdale K. Human Stones. *Science* 1968; 159:1199-1207
29. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, Parks JH, Bledsoe SB, Shao Y, et al. Randall's plague of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. *J Clin Invest* 2003;111: 607-616.
30. Kuo RL, Lingeman JE, Evan AP, Paterson RF, Bledsoe SB, Kim SC, et al. Endoscopic Renal Papillary biopsies: a tissue retrieval technique for histological studies in patients with nephrolithiasis. *J Urol* 2003; 170: 2186-2189
31. Linnes MP, Krambeck AE, Cornell L, Williams JC Jr, Korinek K, Bergstralh E, et al. Phenotypic characterization of kidney stone formers by endoscopic and histological quantification of intra-renal calcification. *Kidney Int* 2013; 84: 818-825.
32. Kuo RL, Lingeman JE, Evan AP, Paterson RF, Parks JH, Bledsoe SB, et al. Urine calcium and volume predict coverage of renal papilla by Randall's plaque. *Kidney Int* 2003; 64: 2150-2154
33. Evan AP, Lingeman JE, Worcester EM, Sommer AJ, Phillips CL, Williams JC, et al. Contrasting histopathology and crystal deposits in kidneys of idiopathic stone formers who produce hydroxy apatite, brushite, or calcium oxalate stones. *Anat Rec (Hoboken)*. 2014; 297(4): 731-748.
34. Coe FL, Evan AP, Lingeman JE, Worcester EM. Plaque and deposits in nine human stone diseases. *Urol Res* 2010; 38(4): 239-247.
35. Evan AP, Worcester EM, Williams JC Jr, Sommer AJ, Lingeman JE, Philips CL, et al. Biopsy proven medullary sponge kidney: clinical findings, histopathology, and role of osteogenesis in stone and plaque formation. *Anat Rec (Hoboken)*. 2015; 298(5): 865-77
36. Rumsby G. Genetic defects underlying renal stone disease. *Int J Surg* 2016; 36(Pt D):590-595
37. Hall PM. Nephrolithiasis: Treatment, causes, and prevention. *Cleve Clin J Med* 2009; 76: 583-591
38. Hodgkinson A, Pyrah LN. The urinary excretion of calcium and inorganic phosphate in 344 patients with calcium stone of renal origin. *Br J Surg* 1958 ;48: 10-18.
39. Van't Hoff WG. Aetiological factors in paediatric urolithiasis. *Nephron Clin Pract* 2004; 98: 45-48.
40. Pak CY, Britton F, Peterson R, Ward D, Nortcutt C, Brea-slau NA, et al. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis. Classification, clinical presentation and diagnostic criteria. *Am J Med* 1980; 69: 19-30
41. Trinchieri A, Rovera F, Nespoli R, Curro A. Clinical observations on 2086 patients with upper urinary tract stone. *Arch Ital Urol Androl* 1996; 68: 251-262.
42. Baggio B, Gambaro G, Favaro S, Borsatti A. Prevalence of hyperoxaluria in idiopathic calcium oxalate kidney stone disease. *Nephron* 1983; 35: 11-14.
43. Robijn S, Hoppe B, Vervaeke BA, D'Haese PC, Verhulst A. Hyperoxaluria: a gut-kidney axis?. *Kidney Int* 2011; 80(11): 1146-1158
44. Leumann E, Hoppe B. The primary hyperoxalurias. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(9):1986-1993
45. Stapenhorst L, Hesse A, Hoppe B. Hyperoxaluria after ethylene glycol poisoning. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(12): 2277-2279
46. Nasr SH, Kashtanova Y, Levchuk V, Markowitz GS. Secondary oxalosis due to excess vitamin C intake. *Kidney Int* 2006; 70(10): 1672

47. Ortiz-Alvarado O, Miyaoka R, Kriedberg C, Moeding A, Stessman M, Monga M. Pyridoxine and dietary counseling for the management of idiopathic hyperoxaluria in stone-forming patients. *Urology* 2011; 77:1054-1058.
48. Lonsdale K. Epitaxy as a growth factor in urinary calculi and gallstones. *Nature* 1968; 217(5123): 56-58.
49. Tiselius HG, Larsson L. Urinary excretion of urate in patients with calcium oxalate stone disease. *Urol Res* 1983; 11: 279-283
50. Hess B, Hasler-Strub U, Ackermann D, Jaeger P. Metabolic evaluation of patients with recurrent idiopathic calcium nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12: 1362-1368.
51. Zuckerman JM, Assimios DG. Hypocitraturia: pathophysiology and medical management. *Rev Urol* 2009; 11:134-144
52. Menon M, Mahle CJ. Oxalate metabolism and renal calculi. *J Urol* 1982; 127: 148-151
53. Coe FL. Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int* 1978; 13: 418-426
54. Preminger GM, Harvey JA, Pak CY. Comparative efficacy of "specific" potassium citrate therapy versus conservative management in nephrolithiasis of mild to moderate severity. *J Urol* 1985; 134: 658-661.
55. Menon M, Mahle CJ. Urinary citrate excretion in patients with renal calculi. *J Urol* 1983; 29: 1158-1160
56. Preminger GM, Baker S. Hypomagnesiuric hypocitraturia. An apparent new entity for calcium nephrolithiasis. *J Lit Stone Dis* 1989; 1: 22-25
57. Resnick MI. Evaluation and management of infection stones. *Urol Clin North Am* 1981; 8: 265-276
58. Bichler K-H, Eipper E, Naber K, Braun V, Zimmermann R, Lahme S. Urinary infection stones. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19(6): 488-498.
59. Flannigan R, Choy WH, Chew B, Lange D. Renal struvite stones-pathogenesis, microbiology and management strategies. *Nat Rev Urol* 2014;11(6): 333-341.
60. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Sakhaee K. Novel insights into the pathogenesis of uric acid nephrolithiasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 181-189.
61. Biyani CS, Cartledge JJ. Cystinuria diagnosis and management. *EAU-EBU Updat Ser* 2006; 4:175-183.
62. Furman E, Hooijberg EH, Leidinger E, Zedinger C, Giger U, Leidinger J. Hereditary xanthinuria and urolithiasis in a domestic shorthair cat. *Comp Clin Path* 2015; 24(6): 1325-1329
63. Daudon M, Jungers P. Drug-induced renal calculi: epidemiology, prevention and management. *Drugs* 2004; 64(3): 245-275.
64. Herman JS, Ives NJ, Nelson M, Gazzard BG, Easterbrook PJ. Incidence and risk factors for the development of indinavir-associated renal complications. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48(3): 355-360
65. Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P. Drug-Induced kidney Stones and crystalline nephropathy: pathophysiology, prevention and treatment. *Drugs* 2018; 78(2): 163-201
66. Han H, Segal AM, Seifter JL, Dwyer JT. Nutritional management of kidney stones. *Clin Nutr Res* 2015; 4(3): 137-152.
67. Ferraro PM, Mandel EI, Curhan GC, Gambaro G, Taylor EN. Dietary protein and potassium, diet-dependent net acid load, and risk of incident kidney stones. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(10): 1834-1844.
68. Afsar B, Kiremit MC, Sag AA, Tarim K, Acar O, Esen T, et al. The role of sodium intake in nephrolithiasis: epidemiology, pathogenesis, and future directions. *Eur J Intern Med* 2016; 35: 16-19.
69. Wimpfissinger F, Turk C, Kheifets O, Stackl W. The silence of the stones: asymptomatic ureteral calculi. *J Urol* 2007; 178(4 Pt 1): 1341-1344.
70. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. The evaluation and management of urolithiasis in the ED: a review of the literature. *Am J Emerg Med* 2018; 36(4): 699-706
71. Teichman JMH. Acute renal colic from ureteral calculus. *N Engl J Med* 2004; 350(7): 684-693.
72. Pfau A, Knauf F. Update on nephrolithiasis: core curriculum 2016. *Am J Kidney Dis* 2016; 68(6): 973-985.
73. Üriner sistem taş hastalığı 2007, Editörler: Müslümanoğlu AY, Esen T, Tefekli A. Nobel Tip Kitabevi. Atadan Tunacı. Üriner sistem hastalığında radyolojik görüntüleme; Bölüm 12; Sayfa 109-114.
74. Niemann T, Kollmann T, Bongartz G. Diagnostic performance of low-dose CT for the detection of urolithiasis: a meta-analysis. *Am J Roentgenol* 2008; 191: 396-401
75. Hubner WA, Irby P, Stroller ML. Natural history and current concepts for the treatment of small ureteral calculi. *Eur Urol*. 1993;24(2):172-6
76. AUA University. Medical Student Curriculum: Kidney Stones. Available at: <http://www.auanet.org/education/auauniversity/medical-student-education/medicalstudent-curriculum/kidney-stones>. Accessed June 7, 2018
77. Türk C, Petrik A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M et al. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. *European Urology* 2016; 69(3): 468-74
78. Ramsey S, Robertson A, Ablett MJ, Meddings RN, Hollins GW, Little B. Evidence-based drainage of infected hydronephrosis secondary to ureteric calculi. *J Endourol* 2010; 24: 185-189
79. Pearle MS, Pierce HL, Miller GL, Summa JA, Mutz JM, Petty BA, et al. Optimal method of urgent decompression of the collecting system for obstruction and infection due to ureteral calculi. *J Urol* 1998; 160: 1260-1264
80. Weizer AZ, Zhong P, Glenn MP. Shock Wave Lithotripsy: Current Technology and Evolving Concepts. *AUA Update Series* 2005; Lesson 36, Volume 24
81. McClain PD, Lange JN, Assimios DG. Optimizing shock wave lithotripsy: a comprehensive review. *Rev Urol* 2013; 15(2): 49-60.
82. Chen CS, Lai MK, Hsieh ML, Chu SH, Huang MH, Chen. Subcapsular hematoma of spleen--a complication following extracorporeal shock wave lithotripsy for ureteral calculus. *Changcheng Yi Xue Za Zhi* 1992; 15(4): 215-219
83. Eassa WA, Sheir KZ, Gad HM, Dawaba ME, El-Kenawy MR, Elkappany HA. Prospective study of the long-term effects of shock wave lithotripsy on renal function and blood pressure. *J Urol* 2008; 179: 964-969
84. Türk C, Petrik A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *Eur Urol* 2016; 69(3): 475-482.

85. Cybulski PA, Joo H, Honey RJ. Ureteroscopy: anesthetic considerations. *Urol Clin North Am* 2004; 31: 43-47
86. Geavlete P, Georgescu D, Nita G, Mirciulescu V, Cauni V. Complications of 2735 retrograde semirigid ureteroscopy procedures: a single-centre experience. *J Endourol* 2006; 20(3): 179-185
87. Assimos D, Krambeck A, Miller NL, Monga M, Murad MH, Nelson CP, et al. Surgical management of stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, Part I *J Urol* 2016; 196(4): 1153-1160
88. Giedelman C, Arriaga J, Carmona O, Andrade R, Banda E, Lopez R, et al. Laparoscopic anatomic nephrolithotomy: developments of the technique in the era of minimally invasive surgery. *J Endourol* 2012; 26(5): 444-450
89. American Urological Association Medical Management of Kidney Stones Guidelines. Available at: [http://www.auanet.org/guidelines/medical-management-of-kidney-stones-\(2014\)](http://www.auanet.org/guidelines/medical-management-of-kidney-stones-(2014)). Accessed May 22, 2018.
90. Rubenstein MA, Bucy JG. Acetazolamide induced renal calculi. *J Urol* 1975; 114: 610-612.
91. Manzoor MAP, Duwal SR, Mujeeburahiman M, Rekha PD. Vitamin C inhibits crystallization of struvite from artificial urine in the presence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Int Braz J Urol* 2018; 44(6): 1234-1242.
92. Moe OW, Pearle MS, Sakhaee K. Pharmacotherapy of urolithiasis: evidence from clinical trials. *Kidney Int* 2011; 79(4): 385-392.
93. Tuso P, Barnett M, Yasunaga C, Nortman D. Cystinuria and renal transplantation. *Nephron* 1993; 63(4): 478.

66. BÖLÜM

Üriner Sistem Obstrüksiyonu

Funda SARI

TANIM

Obstrüktif üropati normal idrar akımını engelleyecek şekilde meydana gelen üriner sistemdeki fonksiyonel ve yapısal değişikliklerdir. Tübüler sıvı veya idrar akımının bozulmasına bağlı olarak renal parankimal hasar gelişmesi ise obstrüktif nefropati olarak tanımlanır. Obstrüktif üropati her zaman renal parankimal hasara yol açmayabilir. Hidronefroz ise sadece üriner sistem dilatasyonunu ifade etmek için kullanılmaktadır. Hidronefroz ile obstrüktif üropati her zaman aynı şeyi ifade etmeyebilir. Renal pelvis ve kaliks dilatasyonu obstrüksiyon olmadan olabildiği gibi üriner sistem obstrüksiyonu hidronefroz olmadan da gelişebilir (1,2).

SIKLIK ve EPİDEMİYOLOJİ

Üriner sistem obstrüksiyonu sık görülen bir problemdir. Obstrüksiyonun hem nedeni hem de sıklığı yaş, cinsiyet ve hastaların mevcut medikal durumlarına göre değişebilmektedir. Epidemiyolojik veriler çoğunlukla seçilmiş popülasyonlar üzerinde yapılan çalışmalara veya otopsi çalışmalarına dayanmaktadır. Ancak özellikle otopsi serilerine dayalı veriler geçici obstrüksiyonları içermediği için gerçek insidansı tam yansıtmayabilir.

Yenidoğan ve 80 yaş arasındaki bireylerin otopsilerini içeren 59.065 kişilik bir çalışmada genel popülasyonda hidronefroz insidansı %3.1 olarak bulunmuştur. 60 yaş ve üstünde insidans %5.1'dir (erkek %6.2, kadın %2,9) (3,4). Çocuk hastalarda erişkin hastalara göre hidronefroz daha az görülmekte, 16.100 vakalılık bir otopsi serisinde çocuklarda hidronefroz insidansı %2 olarak saptanmıştır (5,6).

On yaş altındaki çocuklarda obstrüksiyonun en sık neden konjenital üriner sistem anomalileri olup daha çok erkeklerde görülmektedir. 20 yaşından küçük erişkinlerde obstrüksiyon kadın ve erkeklerde benzer sıklıkta iken, 20 yaşından sonra kadınlarda gebelik, jinekolojik maligniteler nedeniyle daha sık görülmektedir. Bu yaş gruplarındaki erkeklerde renal taş sıklığı 3 kat artmıştır. 60 yaşından sonra ise benign prostat hipertrofisi (BPH), prostatik karsinoma nedeniyle erkeklerde obstrüksiyon kadınlardan daha fazladır.

Akut böbrek hasarı (ABH) olan hasta popülasyonunda obstrüktif üropati insidansı artmaktadır. Geriatri ünitelerine başvuran 4001 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ABH %6.8 olup bu hastaların %9.5'inde böbrek yetmezliğinin nedeni obstrüktif üropati olarak saptanmıştır (3,7). Amerika verilerine göre çocuk hastalarda yeni tanı almış son dönem böbrek hastalığı (SDBH) etiyolojik nedenleri arasında konjenital

KAYNAKLAR

1. Comprehensive Clinical Nephrology, 2019. Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ, Urinary Tract Obstruction, 704-716.
2. Brenner & Rector's The Kidney, 2020, Yu ASL, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, Urinary Tract Obstruction, 1250-1276.
3. Tseng TY, Stoller ML, Obstructive Uropathy. Clin Geriatr Med. 2009; 25: 437-443.
4. Bell ET, Obstruction of the urinary tract – hydronephrosis. in: Renal diseases. 2nd edition. Lea & Febiger, Philadelphia; 1950:117-145.
5. Klahr S. Obstructive Nephropathy, Internal Medicine. May 2000; Vol. 39, No. 5
6. Campbell MR. Urinary Obstruction, in: MF. Campbell and J.H. Harrison (eds.), Urology, Vol. I (3rd ed.). Philadelphia, Saunders, 1970.
7. McInnes EG, Levy DW, Chaudhuri MD, Bhan GL. Renal failure in the elderly. Q J Med. 1987;64:583-588.
8. U.S. Renal Data System. Annual Data Report | Volume 2: ESRD in The United States. 2008. <http://www.usrds.org>
9. Sacks SH, Aparicio SA, Bevan A, Oliver DO, Will EJ, Davison AM: Late renal failure due to prostatic outflow obstruction: a preventable disease. BMJ 1989; 298: pp. 156-159.
10. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye 2018 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu. Türk Nefroloji Derneği Yayınları.
11. National Kidney and Urologic Diseases Advisory Board. The Scope and Impact of Kidney and Urologic Diseases, in: Long Range Plan, Chapter 1. National Institutes of Health, Washington, D.C. NIH Publication #90-583, 1990:7-35
12. Zeidel ML, O'Neill WC. Clinical manifestations and diagnosis of urinary tract obstruction and hydronephrosis. UpToDate. 2020 Feb.
13. Johnson CM, Wilson DM, O'Fallon WM, Malek RS, Kurland LT. Renal stone epidemiology: a 25-year study in Rochester, Minnesota. Kidney Int. 1979;16: 624-631
14. Murao F. Ultrasonic evaluation of hydronephrosis during pregnancy and puerperium. Gynecol Obstet Invest. 1993;35:94-98.
15. Kouba E, Wallen EM, Pruthi RS. Management of ureteral obstruction due to advanced malignancy: optimizing therapeutic and palliative outcomes. J Urol. 2008;180:444-450.
16. Yarger WE. The kidney. In: Brenner BM, Rector FC, eds. Urinary Tract Obstruction. Philadelphia: Saunders; 1991:1768-1808.
17. Shield DE, Lytton B, Weiss RM, Schiff M. Urologic complications of inflammatory bowel disease. J Urol. 1976;115:701-706.
18. Loughlin K, Kearney G, Helfrich W, Carey R. Ureteral obstruction secondary to perianeurysmal fibrosis. Urology. 1984;24:332-336.
19. Marzano A, Trapani A, Leone N, Rizzetto M. Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis using cyclosporin. Ann Rheum Dis. 2001;60: 427-428.
20. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. Lancet. 2006;367:241-251.
21. Faubert PF, Porush J.G.: Renal disease in the elderly. New York: Marcel Dekker, 1998.
22. Pais VM, Strandhoy JW and Assimos DG: Pathophysiology of urinary tract obstruction. In Wein A.J. (eds): 9th edition. Philadelphia: Saunders, 2007. pp. 1195-1226.
23. Yarger WE, Schocken DD, Harris RH. Obstructive nephropathy in the rat: possible roles for the renin-angiotensin system, prostaglandins, and thromboxanes in postobstructive renal function. J Clin Invest. 65: 400-412, 1980.
24. Purkerson ML, Klahr S. Prior inhibition of vasoconstrictors normalizes GFH in postobstructed kidneys. Kidney Int. 35: 1305-1314, 1989.
25. Reyes AA, Robertson G, Klahr S. Role of vasopressin in rats with bilateral ureteral obstruction. Proc Soc Exp Biol Med 197; 49-55, 1991.
26. Shokeir AA. The diagnosis of upper urinary tract obstruction. BJU Int. 1999;83:893-900.
27. Noble VE, Brown DF. Renal ultrasound. Emerg Med Clin North Am. 2004;22:641-659.
28. Gottlieb RH, Weinberg EP, Rubens DJ, Monk RD, Grossman EB. Renal sonography: can it be used more selectively in the setting of an elevated serum creatinine level? Am J Kidney Dis. 1997;29:362-367.
29. Talner LB. Clinical urology: an Atlas and textbook of urological imaging. In: Pollack HM, ed. Urinary Obstruction. Philadelphia: WB Saunders; 1990:1535-1628.
30. Kessler RM, Quevedo H, Lankau CA, Ramirez-Seijas F, Cepero-Akselrad A, Altman DH, et al. Obstructive vs nonobstructive dilatation of the renal collecting system in children: distinction with duplex sonography. AJR Am J Roentgenol. 1993;160:353-357.
31. Tublin ME, Bude RO, Platt JF. Review. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? AJR Am J Roentgenol. 2003;180:885-892.
32. Sheth S, Fishman EK. Multi-detector row CT of the kidneys and urinary tract: techniques and applications in the diagnosis of benign diseases. Radiographics. 2004;24:e20.
33. Grenier N, Hauger O, Cimpean A, Perot V. Update of renal imaging. Semin Nucl Med. 2006;36:3-15.
34. Prasad PV. Functional MRI of the kidney: tools for translational studies of pathophysiology of renal disease. Am J Physiol Renal Physiol. 2006;290:F958-F974.
35. Pedersen M, Dissing TH, Morkenborg J, Stedkilde-Jørgensen H, Hansen LH, Pedersen LB, et al. Validation of quantitative BOLD MRI measurements in kidney: application to unilateral ureteral obstruction. Kidney Int. 2005;67:2305-2312.
36. Streem SB, Perminger GM. Adult and pediatric urology. In: Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, et al, eds. Surgical Management of Calculus Diseases. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:393-448.
37. Alivizatos G, Skolarikos A. Is there still a role for open surgery in the management of renal stones? Curr Opin Urol. 2006;16:106-111.

38. Fry AC, Singh S, Gunda SS, Boustead GB, Hanbury DC, McNicholas TA, et al. Successful use of steroids and ureteric stents in 24 patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective study. *Nephron Clin Pract.* 2008;108:c213–c220.
39. Better OS, Arieff AI, Massry SG, Kleeman CR, Maxwell MH. Studies on renal function after relief of complete unilateral ureteral obstruction of three months' duration in man. *Am J Med.* 1973 Feb;54(2):234-40.
40. Bander SJ, Buerkert JE, Martin D, Klahr S. Long-term effects of 24-hr unilateral ureteral obstruction on renal function in the rat. *Kidney Int.* 1985 Oct;28(4):614-20.

67. BÖLÜM

Akut Böbrek Hasarının Tanımı ve Epidemiyolojisi

Belda DURSUN

Akut böbrek hasarı (ABH) glomerüler filtrasyon hızının saatler veya günler içerisinde ani azalmasına bağlı ortaya çıkan nitrojenli toksik atık madde birikimi, sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesinde bozukluklar ile karakterize bir tablodur (1). Sıklığı hastanede yatan hastalarda %5-20'ye, yoğun bakım ünitesinde takip edilenlerde ise %30-50'ye kadar yükselebilmektedir ve yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir (2). 2012 KDIGO Kılavuzu'na göre şu üç kriterden herhangi birinin olması durumunda ABH tanısı konulmaktadır (3):

1. Serum kreatinin değerinde 48 saat içinde ≥ 0.3 mg/dl artış;
2. Serum kreatinin değerinde son 7 gün içinde bazal düzeye göre ≥ 1.5 kat artış;
3. İdrar miktarının 6 saat süreyle ≤ 0.5 mL/kg/saat'ten az olması. Bazal böbrek fonksiyonu normal olanlarda görülebileceği gibi önceden kronik böbrek hastalığı zemini olanlarda da görülebilir. ABH olayı yaşayan kişi *de novo* KBH gelişmesi veya altta yatan KBH sürecinin ilerlemesi açısından riskli hale gelmektedir. Sıklıkla eşlik eden diyabet, hipertansiyon ve ileri yaş gibi risk faktörlerinin bu hastalıkların progresyonuna katkıda bulunduğu bilinmektedir.

AKUT BÖBREK HASARININ ETİYOLOJİK SINIFLANDIRMASI

Akut böbrek hasarı etiyojisinde yer alan nedenler patofizyolojik mekanizmalar esas alınarak 3 ana kategoride sınıflandırılmaktadır: 1-Prerenal ABH (azotemi), 2-Renal (intrinsik) ABH, 3-Postrenal (obstrüktif) ABH (Şekil 1).

Aslında, bunlardan sadece intrinsik ABH'da gerçek parankimal böbrek hasarı bulunmaktadır, prerenal ve postrenal ABH'da genellikle glomerüller filtrasyon hızında azalmaya neden olan ekstra-renal sorunlar söz konusudur. Prerenal veya postrenal sorunların düzeltilemeyerek devam etmesi hücresel hasar oluşturarak intrinsik böbrek hastalığına neden olabilir (4). ABH oluşturan çok sayıda etken bulunmaktadır ve bu bölümde ana hatları ile değinilmiştir, ayrıntılı bilgi için ilgili bölümlere başvurulması önerilir.

PRERENAL AKUT BÖBREK HASARININ FİZYOPATOLOJİSİ ve ETİYOLOJİSİ

Akut böbrek hasarına yol açan en sık neden %40-55 oranında pre-renal azotemidir ve hipoperfüzyona karşı oluşan bir fizyolojik yanıt olarak kabul edilmektedir (5). Renal kan akımında

hasarının gelişmesine katkıda bulunur. Normal intraabdominal basınç 5-7 mmHg'dir, morbid obezitede 9-14 mmHg'ye çıkabilir. İntraabdominal basıncın ≥ 12 mmHg olması intraabdominal hipertansiyon olarak kabul edilir. Bu değer ≥ 20 mmHg olması halinde organ fonksiyon bozukluğu ile karakterize "abdominal kompartman sendromu" ortaya çıkar. Genellikle yoğun bakım ünitesinde takip edilenlerde, aşırı miktarda sıvı yüklenmesinde ve özellikle abdominal cerrahi veya travma sonrasında görülebilir. Ayrıca sirozlu hastalarda asit varlığı da intra-abdominal basınç artışı ile ABH gelişmesini tetikleyebilir.

Kolesterol ateroembolik böbrek hastalığı:

Aterosklerotik vasküler hastalığı olan ileri yaştaki kişilerde böbrek yetersizliğinin önemli, fakat çoğunlukla gözden kaçan bir nedenidir. Abdominal aorta gibi büyük damarların aterosklerotik plaklarından kopan kolesterol kristallerinin böbreğin küçük arterlerini tıkaması sonucunda iskemik böbrek hasarı ve inflamatuvar bir yanıtın oluşması sözkonusudur. Spontan gelişebileceği gibi, genellikle vasküler cerrahi, arteriyografik işlem, trombolitik veya antikoagülan tedavi sonrasında ortaya çıkabilir. Kolesterol emboli yüküne bağlı olarak akut fulminan bir ABH veya subakut bir hasarlanma görülebilir. Ağır olgularda ABH yanı sıra, inme, nekrotik cilt ülserleri, gastrointestinal kanama, pankreatit hatta ani ölüm bile gelişebilir. Doku fiksasyon işlemi sırasında kolesterol kristalleri çözünümüne uğradığından, cilt veya böbrek biyopsisi gibi doku örneklerinde geride kalan karakteristik bikonveks, iğne-şeklinde yarı görünümlü tanı koymaya yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute Kidney Injury. *Lancet* 2012;25;380:756-66.
2. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN et al. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: The Multinational AKI-EPI Study. *Intensive Care Med* 2015;41:1411-23.
3. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.
4. Clarkson MR, Friedwald JJ, Eustace JA, Rabb H. Acute Kidney Injury. In: Brenner and Rector's *The Kidney*. 8th ed. Saunders Elsevier 2007:943-986.
5. Haseley L, Jefferson JA. Pathophysiology and Etiology of Acute Kidney Injury. In: Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 6th ed. Elsevier 2019:786-801.
6. Guerci P, Ergin B, Ince C. The macro- and microcirculation of the kidney. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2017;31:315-329.
7. Fenoglio R, Sciascia S, Baldovino S, Roccatello D. Acute kidney injury associated with glomerular diseases. *Curr Opin Crit Care* 2019;25:573-579.
8. Ruggerenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* 2001;60:831-46.
9. Meola M, Samoni S, Petrucci I, Ronco C. Clinical Scenarios in Acute Kidney Injury: Parenchymal Acute Kidney Injury-Tubulo-Interstitial Diseases. *Contrib Nephrol* 2016;188:39-47.
10. Dursun B. İskemik Akut Böbrek Hasarı Modelleri. *Türkiye Klinikleri Nefrolojide Deneysel Modeller Özel Sayısı* 2010; 3:1-10.
11. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of Acute Kidney Injury. *Compr Physiol* 2012;2:1303-53.
12. Bonventre JV, Yang L. Cellular Pathophysiology of Ischemic Acute Kidney Injury. *J Clin Invest* 2011;121:4210-21.
13. Edelstein CL, Schrier RW. Bölüm 10 "Akut Böbrek Yetmezliği: Patogenez, Tanı ve Tedavi" Bölüm Çevirisi: Dursun B, (In: Schrier RW ed. *Renal and Electrolyte Disorders*, Lippincott Williams and Wilkins.) "Böbrek ve Elektrolit Hastalıkları" çeviri ed. Süleymanlar G. Güneş Kitabevi 2005:ss:401-455.
14. Bonventre JV, Weinberg JM. Recent Advances in the Pathophysiology of Ischemic Acute Renal Failure. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2199-210.
15. Devarajan P. Update on Mechanisms of Ischemic Acute Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1503-20.
16. M Brezis, S Rosen. Hypoxia of the Renal Medulla--Its Implications for Disease. *N Engl J Med* 1995 9;332:647-55.
17. Bullen A, Liu ZZ, Hepokoski M, Li Y, Singh P. Renal Oxygenation and Hemodynamics in Kidney Injury. *Nephron* 2017;137:260-263.
18. Verma SK, Molitoris BA. Renal endothelial injury and microvascular dysfunction in acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2015;35:96-107.
19. Sharfuddin AA, Molitoris BA. Pathophysiology of Ischemic Acute Kidney Injury. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:189-200.
20. Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S. Experimental Ischemia-Reperfusion: Biases and Myths-The Proximal vs. Distal Hypoxic Tubular Injury Debate Revisited. *Kidney Int* 2010;77:9-16.
21. Dursun B, He Z, Somerset H, Oh DJ, Faubel S, Edelstein CL. Caspases and calpain are independent mediators of cisplatin-induced endothelial cell necrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;291:F578-87.
22. Ishimoto Y, Inagi R. Mitochondria: a therapeutic target in acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2016;3:1062-9.
23. He L, Livingston MJ, Dong Z. Autophagy in Acute Kidney Injury and Repair. *Nephron Clin Pract* 2014;127:56-60.

24. Rabb H, Griffin MD, McKay DB, Swaminathan S, Pickers P, Rosner MH et al. Acute Dialysis Quality Initiative Consensus XIII Work Group. Inflammation in AKI: Current Understanding, Key Questions, and Knowledge Gaps. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:371-9.
25. Huen SC, Cantley LG. Macrophages in Renal Injury and Repair. *Annu Rev Physiol* 2017;79:449-469.
26. Faubel S, Ljubanovic D, Poole B, Dursun B, He Z, Cushing S et al. Peripheral CD4 T-cell depletion is not sufficient to prevent ischemic acute renal failure. *Transplantation* 2005;80(5):643-9.
27. Bonventre JV. Pathophysiology of AKI: Injury and Normal and Abnormal Repair. *Contrib Nephrol* 2010;165:9-17.
28. Basile DP, Bonventre JV, Mehta R, Nangaku M, Unwin R, Rosner MH et al. ADQI XIII Work Group. Progression After AKI: Understanding Maladaptive Repair Processes to Predict and Identify Therapeutic Treatments. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:687-97.
29. Gomez H, Ince C, De Backer D, Pickers P, Payen D, Hotchkiss J et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock* 2014;41:3-11.
30. Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2016;22:546-553.
31. Lee SA, Cozzi M, Bush EL, Rabb H. Distant Organ Dysfunction in Acute Kidney Injury: A Review. *Am J Kidney Dis* 2018;72:846-856.
32. Perazella MA. Pharmacology Behind Common Drug Nephrotoxicities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:1897-1908.
33. Choudhury D, Ahmed Z. Drug associated renal dysfunction and injury. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:80-91.
34. Winkelmayer WC, Waikar SS, Mogun H, Solomon DH. Nonselective and cyclooxygenase-2-selective NSAIDs and acute kidney injury. *Am J Med*. 2008; 121:1092-8.
35. Hossain MA, Costanzo E, Cosentino J, Patel C, Qaisar H, Singh V et al. Contrast-induced nephropathy: Pathophysiology, risk factors, and prevention. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2018;29:1-9.
36. Naesens M, Kuypers DR. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. Sarwal M. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:481-508.
37. Szalat A, Perlman A, Muszkat M, Khamaisi M, Abassi Z, Heyman SN. Can SGLT2 Inhibitors Cause Acute Renal Failure? Plausible Role for Altered Glomerular Hemodynamics and Medullary Hypoxia. *Drug Saf* 2018;41:239-252.
38. Mulay SR, Evan A, Anders HJ. Molecular mechanisms of crystal-related kidney inflammation and injury. Implications for cholesterol embolism, crystalline nephropathies and kidney stone disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014 Mar;29(3):507-14.
39. Izzedine H, Perazella MA. Anticancer Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Kidney Int Rep* 2017;2:504-514.
40. Petejova N, Martinek A, Zadrazil J, Teplan V. Acute toxic kidney injury. *Ren Fail* 2019;41:576-594.
41. Giuliani KTK, Kassianos AJ, Healy H, Gois PHF. Pigment Nephropathy: Novel Insights into Inflammation-Mediated Pathogenesis. *Int J Mol Sci* 2019 Apr 23;20(8):1997.
42. Haase M, Müller C, Damman K, Murray PT, Kellum JA, Ronco C et al. Pathogenesis of cardiorenal syndrome type 1 in acute decompensated heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol* 2013;182:99-116.
43. Amin AA, Alabsawy EI, Jalan R, Davenport A. Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Hepatorenal Syndrome. *Semin Nephrol* 2019;39:17-30.
44. Gallieni M, Cosmai L, Porta C. Acute Kidney injury in cancer patients. *Contrib Nephrol* 2018;193:137-148.
45. Patel DM, Connor MJ Jr. Intra-Abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome: An Underappreciated Cause of Acute Kidney Injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 2016;23:160-6.

68. BÖLÜM

Akut Böbrek Hasarında Klinik ve Komplikasyonlar

Yelda GÜN
Yavuz YENİÇERİOĞLU

TANIM

Akut böbrek hasarı (ABH), saatler veya günler içinde gelişen böbrek fonksiyon kaybını ifade eden klinik bir tablodur. Azalmış böbrek fonksiyonlarına bağlı olarak böbrekler tarafından vücuttan uzaklaştırılması gereken nitrojenli maddeler atılamaz ve bu maddelerin kan düzeyleri artar ve sıklıkla da idrar çıkışı azalır. Son 10 yılda ABH insidans hızları yaklaşık olarak 10 kat artmıştır (1). İnsidansın artış nedenleri sorgulandığında, geçmişte ABH tanısı için standart bir ölçüt olmaması nedeniyle, herkesin farklı ölçütler kullandığı ve sıklıkla bu ölçütlerin, sadece orta ve ileri evre fonksiyon kayıplarını ABH olarak tanımladığı ortaya çıkmaktadır. Tanımların standardize edilmesiyle, geçmiş yıllarla kıyaslandığında daha hafif renal fonksiyon kayıplarının da ABH olarak kabul edilmesine bağlı olarak insidans artışı gerçekleşmiştir. ABH tanım ve evrelemesi için birkaç ortak tanım oluşturulmuştur. Bu tanımlamalar öncesinde, standart bir ABH tanımı yoktu ve hafif olgular bu tanımlamalara dahil değildi. 0,3 mg/dL'lik serum kreatinin artışlarının bile, mortalite ve morbidite artışına yol açtığına gösterilmesi ile daha hafif olguların da ABH olarak tanı alma gerekliliği ortaya çıkmış ve akut böbrek yetmezliği terimi yerine ABH terimi kullanılmaya başlanmıştır (2).

ABH tanımlama ve evrelemesinde yaygın olarak kullanılan üç ölçüt sistemi vardır. KDIGO (3) (*The Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) tanım ve evreleme ölçütleri en son yayınlanan ve en çok tercih edilen sistemdir. KDIGO tanımlama ve evrelemesinin dışında, RIFLE (4) (*Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End Stage Kidney disease*) ve AKIN (5) (*Acute Kidney Injury Network*) ölçütleri de mevcuttur. Bu ölçütler Tablo 1'de sıralanmıştır. Tüm bu ölçütlerde ABH tanısı, serum kreatinin ve idrar çıkışı parametrelerine dayanmaktadır. Bununla beraber, klinik pratikte idrar çıkışı ihmal edilerek, neredeyse tüm değerlendirmeler sadece serum kreatinin değerleri dikkate alınarak yapılmaktadır.

Akut böbrek hasarı tanısında sadece serum kreatinin ve idrar çıkışı parametrelerinin kullanılması her üç ölçütün kısıtlılıklarındandır. Serum kreatinin değeri, böbrek hasarının geç bir bulgusudur. Erken evre ve hafif hasarlanma durumlarında serum kreatinin değeri yükselmeyebilir. Ayrıca hastalık hali ile beraber kreatinin üretiminin azalması, sıvı retansiyonu ile beraber kreatinin dağılım hacminin artması ve GFH düşmesiyle beraber kreatinin tübüler sekresyonu ve serum kreatinin değerinin bazı böbrek dışı nedenlere bağlı olarak değişiklik göstermesi (yaş,

KAYNAKLAR

1. Raymond K. Hsu, Charles E. McCulloch, Elaine Ku, R. Adams Dudley, Chi-yuan Hsu. Regional Variation in the Incidence of Dialysis-Requiring AKI in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 Sep 6;8(9): 1476–1481.
2. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and cost in hospitalised patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(11):3365–3370.
3. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:8.
4. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204–12.
5. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG et al. Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
6. Chen S. Retooling the creatinine clearance equation to estimate kinetic GFR when the plasma creatinine is changing acutely. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:877.
7. Mitchell JH, Wildenthal K, Johnson RL JR. The effects of acid-base disturbances on cardiovascular and pulmonary function. *Kidney Int* 1972;1:375.
8. Ostermann, Michael Joannidis. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Marlies Crit Care* 2016;20:299.
9. Jay L. Koyner. Assessment and Diagnosis of Renal Dysfunction in the ICU. *Chest* 2012 Jun;141(6):1584–1594.
10. Camila Lima, Etienne Macedo. Urinary Biochemistry in the Diagnosis of Acute Kidney Injury. *Dis Markers* 2018;2018.
11. Liu KD, Goldstein SL, Vijayan A, Parikh CR, Kashani K, Okusa MD et al. AKI! Now Initiative: Recommendations, for awareness, recognition, and management of AKI. *CJASN*. October 2020;Vol 15:1–10.
12. Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, Ma Q, Raman J, Jeevanandam V et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int* 2008 Oct;74(8):1059–1069.
13. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirikpatrick CMJ. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children: a meta-analysis. *Clin Biochem* 2007;40(5–6):383–391.
14. Dong-Jin Oh. A long journey for acute kidney injury biomarkers. *Ren Fail*. 2020;42(1):154–165.
15. Negi S, Koreeda D, Kobayashi S, Yano T, Tatsua K, Mima T. Acute kidney injury: Epidemiology, outcomes, complications and therapeutic strategies. *Seminars in Dialysis* 2018;31:519–527.
16. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet* 2019;vol 394, November 23:1949–1964.
17. Rahman M, Shad F, Smith MC. *Am Fam Physician*. Acute kidney injury: a guide to diagnosis and management. 2012 Oct 1;86(7):631–9.
18. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 2018 Jul;72(1):136–148.
19. Patschan D, Müller GA. Acute kidney injury. *J Inj Violence Res* 2015 Jan;7(1):19–26.
20. Srisawat N, Kellum JA. Acute Kidney Injury: definition, epidemiology, and outcome. *Curr Opin Crit Care* 2011;17(6):584–555.
21. Nie S, Tang L, Zhang W, Feng Z, Chen X. Are There Modifiable Risk Factors to Improve AKI? *Biomed Res Int* 2017;9 pages.
22. NICE. National Institute for health and care excellence. Acute kidney injury: prevention, detection and management. 18 Dec 2019. www.nice.org.uk/guidance/ng148.
23. Lieberthal W, Nigam SK. Acute renal failure. Relative importance of proximal vs distal tubular injury. *Am J Physiol* 1998;275(5 Pt 2):F623–F631.
24. Hsu CY, Ordoñez JD, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Go AS. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008 Jul;74(1):101–107.
25. Bagshaw SM, Haase M, Haase-Fielitz A, Bennett M, Devarajan P, Bellomo R. A prospective evaluation of urine microscopy in septic and non-septic acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(2):582–8.
26. Bagshaw SM, Gibney RT. Acute kidney injury: clinical value of urine microscopy in acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:185–6.
27. Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R. Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. *Kidney Int* 2006;69(11):1996–2002.
28. Langenberg C, Wan L, Bagshaw SM, Egi M, May CN, Bellomo R. Urinary biochemistry in experimental septic acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(12):3389–97.
29. Faubel S, Shah PB. Immediate consequences of acute kidney injury: the impact of traditional and nontraditional complications on mortality in acute kidney injury. *Advances in chronic kidney disease* Vol 23:No 3(May);2016.02.007: 179–185.
30. Cameron JS. Acute renal failure-the continuing challenge. *QJM* 1986;59(228):337–343.
31. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996;334(22):1448–1460.
32. Brad W. Butcher, Kathleen D, Liu. Fluid Overload in AKI - Epiphenomenon or Putative Effect on Mortality? *Curr Opin Crit Care* 2012 Dec;18(6):593–598.
33. Vaara ST, Korhonen AM, Kaukonen KM, Nisula S, Inkinen O, Hoppu S et al. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Crit Care* 2012;16(5):R197.
34. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Mehta RL; Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009;76(4):422–427.
35. Konstantinos Makris, Loukia Spanou. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev*. 2016 May;37(2):85–98.
36. Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1549–58.
37. Kramer AA, Postler G, Salhab KF, Mendez C, Carey LC, Rabb H. Renal ischemia/reperfusion leads to macrophage-mediated increase in pulmonary vascular permeability. *Kidney Int* 1999;55:2362–7.

38. Hassoun HT, Grigoryev DN, Lie ML, Liu M, Cheadle C, Tudor RM et al. Ischemic acute kidney injury induces a distant organ functional and genomic response distinguishable from bilateral nephrectomy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:F30–40.
39. Hoke TS, Douglas IS, Klein CL, He Z, Fang W, Thurman JM et al. Acute renal failure after bilateral nephrectomy is associated with cytokine-mediated pulmonary injury. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:155–64.
40. Huasin-Syed F, Slusky AS, Ronco C. Lung kidney cross-talk in the critically ill patient. *Am J respir Crit Care med* 2016;194(4):402–414.
41. Husain-Syed F, McCullough PA, Birk HW, Renker M, Brocca A, Seeger W et al. Cardio-pulmonary-renal interactions: a multidisciplinary approach. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(22):2433–2448.
42. Lane K, Dixon JJ, Macphree IA, Philips BJ. Renohepatic crosstalk: does acute kidney injury cause liver dysfunction? *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(7):1634–1647.
43. Husain-Syed F, Rosner MH, Ronco C. Distant organ dysfunction in acute kidney injury. *Acta Physiologica* 2020;228e;E13357:10 pages.
44. Liu KD, Altmann C, Smits G, Krawczeski CD, Edelstein CL, Devarajan P et al. Serum Interleukin-6 and interleukin-8 are early biomarkers of acute kidney injury and predict prolonged mechanical ventilation in children undergoing cardiac surgery: a case-control study. *Crit Care* 2009;13(4):R104.
45. Liangos O, Kolyada A, Tighiouart H, Perianayagam MC, Wald R, Jaber BL. Interleukin-8 and Acute Kidney Injury following aortic pulmonary Bypass: A Prospective Cohort Study. *Nephron Clin Pract* 2009 Oct;113(3):c148–c154.
46. Simmons EM, Himmelfarb J, Sezer MT, Chertow GM, Mehta RL, Paganini EP et al. Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2004;65(4):1357–1365.
47. Ahlstorm A, Hynninen M, Tallgren M, Kuusela P, Valtonen M, Orko R et al. Predictive value of interleukins 6, 8 and 10, and low HLA-DR expression in acute renal failure. *Clin Nephrol* 2004;61(2):103–110. Interleukin-6 mediates lung injury following ischemic acute kidney injury or bilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2008;Oct;74(7):901–9.
48. Andres-Hernando A, Altman C, Ahuja N, Lanaspas MA, Nemenoff R, He Z et al. Splenectomy exacerbates lung injury after ischemic acute kidney injury in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;301(4):F907–F916.
49. Andres-Hernando A, Dursun B, Altmann C, Ahuja N, He Z, Bhargava R et al. Cytokine production increases and cytokine clearance decreases in mice with bilateral nephrectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2012 Dec;27(12):4339–47.
50. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294(7):813–818.
51. Ko GJ, Rabb H, Hassoun HT. Kidney-Lung Crosstalk in the Critically Ill Patient. *Blood Purif* 2009 Aug;28(2):75–83.
52. Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, Ikizler A, Paganini EP, Chertow GM et al. Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive Care Med* 2011 Feb;37(2):241–248.
53. Kao CC, Yang WS, Fang JY, Liu KL, Wu VC. Remote organ failure in acute kidney injury. *Journal of the formosan medical association* 2019;118:859–866.
54. Wu VC, Wu PC, Wu CH, Huang TM, Chang CH, Tsai PR et al. The impact of acute kidney injury on the long-term risk of stroke. *J Am Heart Assoc* 2014;3(4).
55. Hansen MK, Gammelager H, Mikkelsen MM, Hjortdal VE, Layton JB, Johnsen SP et al. Post-operative acute kidney injury and five-year risk of death, myocardial infarction, and stroke among elective cardiac surgical patients: a cohort study. *Crit Care* 2013;17(6):R292.
56. Watabe H, Sato A, Hoshi T, Takeyasu N, Abe D, Akiyama D et al. Association of contrast-induced acute kidney injury with long-term cardiovascular events in acute coronary syndrome patients with chronic kidney disease undergoing emergent percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2014;174(1):57–63.
57. Lai TS, Wang CY, Pan SC, Huang TM, Lin MC, Lai CF et al. Risk of developing severe sepsis after acute kidney injury: a population-based cohort study. *Crit Care* 2013;17(5):R231.
58. Wang WJ, Chao CT, Huang YC, Wang CY, Chang CH, Huang TM et al. The impact of acute kidney injury with temporary dialysis on the risk of fracture. *J Bone Miner Res* 2014;29(3):676–684.
59. Chao CT, Wang CY, Lai CF, Huang TM, Chen YY, Kao TW et al. Dialysis-requiring acute kidney injury increases risk of long-term malignancy: a population-based study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140(4):613–621.
60. Wu PC, Wu CJ, Lin CJ, Wu VC, National Taiwan University Study Group on Acute Renal Failure G. Long-term risk of upper gastrointestinal hemorrhage after advanced AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(3):353–362.
61. Gijs Fortrie, Hilde R. H. de Geus, Michiel G. Betjes H. Crit The aftermath of acute kidney injury: a narrative review of long-term mortality and renal function. *Care* 2019;23:24.
62. Lowell J. LO, Alan S. GO, Glenn M. Chertow, Charles E. McCulloch, Dongjie Fan, Juan D. Ordoñez, Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Chi-yuan Hsu Kidney Int* 2009 Oct;76(8):893–899.
63. Steven G. Coca, Swathi Singanamala, Chirag R. Parikh. Chronic Kidney Disease after Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Int* 2012 Mar;81(5):442–448.
64. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012 Mar;81(5):442–8.

69. BÖLÜM

Akut Böbrek Hasarı Tedavisi

Abdülmecit YILDIZ
T. Alp İKİZLER

Akut Böbrek Hasarı (ABH) yüksek morbidite ve mortaliteye neden olabilen, uzun dönemde kronik böbrek hastalığı riski taşıyan, birçok kronik ve akut hastalığın seyrinde karşımıza çıkabilen en sık tanılardan birisidir (1). ABH gelişen hastalarda volüm yüklenmesi ve bazı üremik toksinlerin birikimine bağlı olarak birçok organ etkilenebilir. Bu durumda ABH'ya neden olan primer hastalığın prognozu da belirgin olarak kötüleşebilir. Son dönemde yayınlanan çalışmalarda ABH'nın uzak organlarda (akciğer, kalp, santral sinir sistemi, kemik iliği, immün sistem, gastrointestinal sistem ve karaciğer) direkt veya dolaylı yollarla hasara neden olduğu gösterilmiştir (2). ABH prevalansı, hastanede yatan tüm hastalar göz önüne alındığı zaman %10 oranında olduğu bildirilirken, bu oran yoğun bakımda tedavi gören hastalarda %60 oranlarına kadar yükselebilmektedir (3, 4). ABH birçok spesifik tedavi gerektiren nedene bağlı olarak gelişebileceğinden hikâye, fizik muayene, idrar tetkiki, serolojik tetkikler, görüntüleme ve gerekirse böbrek biyopsisi ile girişim veya spesifik medikal tedavi gerektiren durumlar araştırılmalı ve hasta uygun şekilde tedavi edilmelidir (2, 5). Bu bölümde ABH sonucu ortak olarak gelişen metabolik ve volüm bozukluklarını önleyici medikal yaklaşımlar özetlenecektir. Diyaliz gerektiren ABH'nın ekstrakorporeal tedavileri başka bölümde anlatılacaktır.

ABH'YI ÖNLEYİCİ TEDAVİ ve YAKLAŞIMLAR

Nefrotoksik İlaçlar

Akut böbrek hasarı düşünülen tüm hastalarda glomerüler hemodinamiyi ve tübüler fonksiyonları olumsuz etkileyen tüm ilaçlar kesilmelidir (Şekil 1).

Metformin, gabapentin, antiviral ajanlar, narkotik analjezik, kolşisin, anti bakteriyel ajanlar ve digoksin gibi ilaçlar böbrek fonksiyonlarını doğrudan etkilemeseler bile, renal yolla atılmaları nedeniyle kan düzeyi artırarak ABH geliştiğinde potansiyel toksik etkileri nedeniyle kesilmeli veya doz ayarlamasına tabi tutulmalıdır. Doz ayarlanırken böbrek fonksiyonunun kreatinin kullanılarak hesaplanması, ABH'da görülen kreatinin düzeyindeki dinamik değişim nedeni ile güvenilir değildir. Bu durumlarda kreatinin düzeyinde yükseliş ve düşüş seyrine göre doz ayarlaması yapılması daha uygundur. Örneğin, kreatinin düzeyi her gün hızla artan hastalarda böbrek fonksiyonlarının tamamı ortadan kalktığı kabul edilerek doz ayarlaması yapılmalıdır. Özellikle dikkat edilmesi gereken bir başka ilaç grubu ise son yıllarda kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçlardır. Bu grup ilaçların tübüler hasar dışında tübülointerstisyel

ABH'DA İLAÇ DOZLARI

Akut böbrek hasarında en önemli konulardan biri ilaç dozlarının ayarlanmasıdır. ABH'da altta yatan hastalıkların zorunlu tedavisi (sepsis için kullanılan antibiyotikler gibi) ve kullanılan ilaçların nefrotoksisite potansiyeli nedeniyle ilaç dozları titizlikle ayarlanmalıdır. ABH'da kullanılan farklı renal replasman tedavileri (membran tipleri, uzun tedaviler, sürekli tedaviler), ilaçların böbrek fonksiyonlarındaki değişime bağlı olarak farmakokinetik özelliklerinin değişmesi plazma düzeylerinin subterapötik ve supratherapötik alanda kalmalarına neden olabilir. Bu faktörler ABH'nın primer sebebinin tedavi şansını olumsuz yönde etkileyebilir. Doz ayarlaması bu alanda spesifik bilgi olmadığından genellikle KBH ve SDBH'ye sahip nispeten klinik tabloları stabil olan hastalardan elde edilen verilere göre yönlendirilmektedir. Bu belirsizlikler nedeni ile hastaların tedavisinde ilaç toksisiteleri veya ilaçlara yanıtızlık yakından izlenmelidir.

Akut böbrek hasarında sıvı fazlalığı olan hastalarda ilaçların dağılım hacmi artacağından yükleme dozlarının %25 doz artımı ile verilmesi önerilmektedir. İlaçların diyaliz ile temizlenme özellikleri (*Renal Pharmacy Consultants: Dialysis of Drugs Guide*. <https://itunes.apple.com/us/app/dialysis-of-drugs-guide/id607143924?mt=82017>) gibi kaynaklardan kontrol edilmelidir. Günümüzde piyasada olan birçok ilaç için yoğun bakımlarda kullanılan sürekli yavaş diyaliz uygulamalarında kullanımı ile ilgili bilgi yoktur.

SONUÇ

Günümüzde ABH gelişen hastalarda klinik kullanıma girmiş spesifik tedavi hala yoktur. Tedavi, gelişen metabolik ve hemodinamik bozuklukların dinamik olarak yönetilmesidir. Spesifik tedavi gerektiren etiyolojiler tüm ABH gelişen hastalarda gözden geçirilmeli ve mümkünse tedavi edilmelidir. İlaçların nefrotoksik etkileri ile birlikte plazma düzeyleri klinik yanıt ve toksisite bulguları ile izlenmeli ve gerekli adımlar atılmalıdır. Kontrast nefropatisi, düşünüldüğünden çok daha az sıklıkta olup, tanısal veya tedavi ile ilgili girişimler gerektiğinde uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet* 2019;394(10212):1949-64.
2. Griffin BR, Liu KD, Teixeira JP. Critical Care Nephrology: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 2020;75(3):435-52.
3. Al-Jaghbeer M, Dealmeida D, Bilderback A, Ambrosino R, Kellum JA. Clinical Decision Support for In-Hospital AKI. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(2):654-60.
4. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39(5):930-6.
5. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 2018;72(1):136-48.
6. Perazella MA, Moeckel GW. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. *Semin Nephrol* 2010;30(6):570-81.
7. Davison D, Junker C. Advances in critical care for the nephrologist: hemodynamic monitoring and volume management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(2):554-61.
8. Perner A, Prowle J, Joannidis M, Young P, Hjortrup PB, Pettila V. Fluid management in acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2017;43(6):807-15.
9. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009;76(4):422-7.
10. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012;367(20):1901-11.
11. Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001;135(3):149-64.
12. Mayr W, Prowse C. Retraction: Finfer S, Norton R, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, on behalf of the SAFE Study Investigators. The SAFE study: saline vs. albumin for fluid resuscitation in the critically ill. *Vox Sang* 2004;87(2):123-131.
13. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte(R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 2012;256(1):18-24.
14. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Wang L, Byrne DW, Collins SP et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. *N Engl J Med* 2018;378(9):819-28.
15. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 2018;378(9):829-39.
16. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *Jama* 2012;308(15):1566-72.
17. Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Koyner JL, Arthur JM, Shaw AD et al. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care* 2013;17(5):R207.

18. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and Pathophysiology of Potassium Homeostasis: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis* 2019;74(5):682-95.
19. Thiele A, Rehman HU. Hyperkalemia caused by penicillin. *Am J Med United States*; 2008:e1-2.
20. Jaber S, Paugam C, Futier E, Lefrant JY, Lasocki S, Lescot T et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018;392(10141):31-40.
21. Komaba H, Fukagawa M. Phosphate-a poison for humans? *Kidney Int* 2016;90(4):753-63.
22. Chima CS, Meyer L, Hummell AC, Bosworth C, Heyka R, Paganini EP et al. Protein catabolic rate in patients with acute renal failure on continuous arteriovenous hemofiltration and total parenteral nutrition. *J Am Soc Nephrol* 1993;3(8):1516-21.
23. Druml W. Nutritional management of acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001;37(2):S89-94.
24. Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care* 2013;17(1):204.
25. Fahling M, Seeliger E, Patzak A, Persson PB. Understanding and preventing contrast-induced acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2017;13(3):169-80.
26. Tsai TT, Patel UD, Chang TI, Kennedy KF, Masoudi FA, Matheny ME et al. Contemporary incidence, predictors, and outcomes of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the NCDR Cath-PCI registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7(1):1-9.
27. Wilhelm-Leen E, Montez-Rath ME, Chertow G. Estimating the Risk of Radiocontrast-Associated Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(2):653-9.
28. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2019;380(22):2146-55.
29. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, Williamson EE, Katzberg RW, Murad MH et al. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2013;267(1):119-28.
30. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, Essers BA, Janssen MM, Vermeeren MA et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;389(10076):1312-22.
31. Noce A, Marrone G, Rovella V, Busca A, Gola C, Ferrannini M et al. Fenoldopam Mesylate: A Narrative Review of Its Use in Acute Kidney Injury. *Curr Pharm Biotechnol* 2019;20(5):366-75.
32. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hebert PC, Cooper DJ et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358(9):877-87.
33. Ejaz AA, Martin TD, Johnson RJ, Winterstein AG, Klodell CT, Hess PJ, Jr. et al. Prophylactic nesiritide does not prevent dialysis or all-cause mortality in patients undergoing high-risk cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(4):959-64.
34. Dai B, Liu Y, Fu L, Li Y, Zhang J, Mei C. Effect of theophylline on prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2012;60(3):360-70.
35. Molnar AO, Coca SG, Devereaux PJ, Jain AK, Kitchlu A, Luo J et al. Statin use associates with a lower incidence of acute kidney injury after major elective surgery. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(5):939-46.
36. Zhou C, Gong J, Chen D, Wang W, Liu M, Liu B. Levosimendan for Prevention of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis* 2016;67(3):408-16.
37. Togel FE, Westenfelder C. Mesenchymal stem cells: a new therapeutic tool for AKI. *Nat Rev Nephrol* 2010;179-83.

TANIM

Ezilme sendromu terimi ile travmanın yol açtığı rabdomiyoliz ve bu rabdomiyolizin tetiklediği cerrahi / medikal belirti ve bulguları içeren sistematik bir tablo kastedilir. Ezilme sendromunun bulguları arasında travmatik lezyonlar, kompartman sendromu, hipovolemik şok, akut böbrek hasarı (ABH), hiperpotasemi, asidoz, kalp yetersizliği, solunum yetersizliği ve enfeksiyonlar sayılır (1).

SIKLIK ve EPİDEMİYOLOJİ

Doğal afetler (özellikle de depremler) hem tüm dünyada, hem de ülkemizde oldukça sıktır. Enkaz altında kalanlarda ortaya çıkan travmatik rabdomiyoliz ve bunun yol açtığı ezilme sendromu depremlerde (travmatik ani ölümden sonra) en sık ikinci ölüm sebebidir; uygun şekilde tedavi edilmez ise mortalite riski yüksektir.

Kitlesel afetler ertesinde yaralı olarak kurtulabilmiş olgularda ezilme sendromu sıklığını saptayabilmek oldukça karmaşıktır. Şöyle ki;

1. Bu tip felaketlerin ardından ortamda büyük bir kaos vardır; hasta kayıtları son derece yetersizdir ve hasta yükünden dolayı laboratuvar incelemeleri düzenli bir şekilde yapılamaz,

2. Yaralanmaların hepsinde kas travması yoktur. (Depremlerden yaralı olarak kurtulanlarda genellikle yüzeysel travmalar ve kırıklar daha sıktır),

3. Kas düzeyindeki her travma rabdomiyoliz ile sonuçlanmaz. (Penetran travmalarda rabdomiyoliz kısmen daha nadirdir),

4. Ortaya çıkan rabdomiyolizlerin tümünde ezilme sendromu ve/veya ABH gelişmez (Rabdomiyolizden sonra ABH gelişmesi riski değişik serilerde %4 ile %100 arasında değişir ve ortalama %30-50'ler dolayındadır) (2-4). Örneğin, Güney İtalya depreminden sonra 19 hastanın 12'sinde (%63.1) ABH ortaya çıkmıştır (5); İran depremi ertesinde hastaneye başvuranların yaklaşık %25'inde rabdomiyoliz, rabdomiyolizli hastaların da %20'sinde ABH saptandığı bildirilmiştir (6). Marmara Depremi'nden sonra yapılan bir tek merkez analizinde ise, ezilme sendromlu 20 çocuktan 7'sinde (%35) ABH geliştiği rapor edilmiştir (7). Pek çok kaynakta rabdomiyoliz ile ezilme sendromunun, ezilme sendromu ile de ABH'nın eş anlamlı kullanılması (veya ayırımlarının net bir şekilde yapılmaması) bu konudaki karmaşayı büsbütün artırmaktadır.

Özetlenecek olursa, büyük depremlerde gözlenen rabdomiyolizlerde ezilme sendromu/ABH gelişmesi riski çok iyi bilinmez; ancak genelde bu

KAYNAKLAR

1. Sever MS, Vanholder R, RDRTF of ISN Work Group on Recommendations for the Management of Crush Victims in Mass Disasters. Recommendation for the management of crush victims in mass disasters. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 Suppl 1: i1-67.
2. Bywaters EG, Beall D. Crush Injuries with Impairment of Renal Function. *Br Med J* 1941; 1(4185): 427-32.
3. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61(3): 141-52.
4. Slater MS, Mullins RJ. Rhabdomyolysis and myoglobinuric renal failure in trauma and surgical patients: a review. *J Am Coll Surg* 1998; 186(6): 693-716.
5. Santangelo ML, Usberti M, Di Salvo E, Belli G, Romano G, Sassaroli C et al. A study of the pathology of the crush syndrome. *Surg Gynecol Obstet Mar*;154(3):372-4.
6. Atef MR, Nadjatfi I, Boroumand B, Rastegar A. Acute renal failure in earthquake victims in Iran: epidemiology and management. *Q J Med* 1994; 87(1): 35-40.
7. Donmez O, Meral A, Yavuz M, Durmaz O. Crush syndrome of children in the Marmara Earthquake, Turkey. *Pediatr Int* 2001; 43(6): 678-82.
8. Vanholder R, Sever MS, Ereke E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(8): 1553-61.
9. Sheng ZY. Medical support in the Tangshan earthquake: a review of the management of mass casualties and certain major injuries. *J Trauma* 1987; 27(10): 1130-5.
10. Sever MS, Ereke E, Vanholder R, Akoglu E, Yavuz M, Ergin H et al. The Marmara earthquake: epidemiological analysis of the victims with nephrological problems. *Kidney Int* 2001; 60(3): 1114-23.
11. Sever MS. Crush (ezilme) Sendromu ve Marmara Depreminden Çıkarılan Dersler. 3. Baskı. İstanbul: Lebib-Yalkın Yayınları; 2005.
12. Better OS, Stein JH. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 1990; 322(12): 825-9.
13. Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int* 1996; 49(2): 314-26.
14. Sever MS, Vanholder R. Management of crush syndrome casualties after disasters. *Rambam Maimonides Med J* 2011; 2(2): e0039.
15. Sever MS, Ereke E, Vanholder R, Akoglu E, Yavuz M, Ergin H et al. Clinical findings in the renal victims of a catastrophic disaster: the Marmara earthquake. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(11): 1942-9.
16. Sever MS, Ereke E, Vanholder R, Akoglu E, Yavuz M, Ergin H et al. The Marmara earthquake: admission laboratory features of patients with nephrological problems. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(6): 1025-31.
17. Sever MS, Ereke E, Vanholder R, Kantarci G, Yavuz M, Turkmen A et al. Serum potassium in the crush syndrome victims of the Marmara disaster. *Clin Nephrol* 2003; 59(5): 326-33.
18. Oda J, Tanaka H, Yoshioka T, Iwai A, Yamamura H, Ishikawa K et al. Analysis of 372 patients with Crush syndrome caused by the Hanshin-Awaji earthquake. *J Trauma* 1997; 42(3): 470-5; discussion 5-6.
19. Sever MS, Ereke E, Vanholder R, Koc M, Yavuz M, Aysuna N et al. Lessons learned from the catastrophic Marmara earthquake: factors influencing the final outcome of renal victims. *Clin Nephrol* 2004; 61(6): 413-21.
20. Hwang SJ, Shu KH, Lain JD, Yang WC. Renal replacement therapy at the time of the Taiwan Chi-Chi earthquake. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 Suppl 5: 78-82.
21. Bolanos JA, Yuan CM, Little DJ, Oliver DK, Howard SR, Abbott KC et al. Outcomes After Post-Traumatic AKI Requiring RRT in United States Military Service Members. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(10): 1732-9.
22. Stewart IJ, Sosnov JA, Howard JT, Orman JA, Fang R, Morrow BD et al. Retrospective Analysis of Long-Term Outcomes After Combat Injury: A Hidden Cost of War. *Circulation* 2015; 132(22): 2126-33.
23. Ron D, Taitelman U, Michaelson M, Bar-Joseph G, Bursztejn S, Better OS. Prevention of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1984; 144(2): 277-80.
24. Brown CV, Rhee P, Chan L, Evans K, Demetriades D, Velmahos GC. Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference? *J Trauma* 2004; 56(6): 1191-6.
25. KDIGO Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Kidney Int*, 2012; 2: 1-138.
26. Sever MS, Ereke E, Vanholder R, Yurugen B, Kantarci G, Yavuz M et al. Renal replacement therapies in the aftermath of the catastrophic Marmara earthquake. *Kidney Int* 2002; 62(6): 2264-71.
27. Yurugen B, Emir G, Ersoy A. Treatment of patients with acute renal failure during Marmara earthquake. *EDT-NA ERCA J* 2001; 27(4): 174-7.
28. Daugirdas JT, Ross EA, Nissenson AR. Acute hemodialysis prescription. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, ed. *Handbook of Dialysis*. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2006: 127-46.
29. Sever MS, Lameire N, Vanholder R. Renal disaster relief: from theory to practice. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(6): 1730-5.
30. Sever MS. Deprem ve diyaliz hastaları (Hasta Eğitim Kitabı). İstanbul: Türk Böbrek Vakfı; 2007.

71. BÖLÜM

Trombotik Mikroanjiyopatiler

Tuncay ŞAHUTOĞLU
Ekrem KARA

Belli bir hasta grubuna münhasır olmadığı halde, çoğunlukla süreç veya prezantasyon bakımından akut bir tablo ile başvuran bir hastada anemi, trombositopeni ve laktat dehidrojenaz (LDH) yüksekliği üçlüsünün bir arada bulunması halinde ayırıcı tanıda mutlaka mikroanjiyopatik hemolitik anemilerin (MAHA) yer alması gerekir. Bu laboratuvar üçlüsünün elbette spesifik bir tanısal değeri olmadığı gibi, buradan yalnızca laboratuvar odaklı bir hasta yaklaşımının da telkin edildiği düşünülmemelidir, fakat bilhassa anamnez ve fizik muayenede spesifik bulguların saptanmadığı ve multiorgan hasarı ile seyreden hastalıklarda bazı sık yapılan testlerin kombinasyonunun pragmatik bir şekilde kullanılması yararlı olacaktır. MAHA olgularının tamamı olmasa da büyük çoğunluğu trombotik mikroanjiyopati (TMA) sendromlarına işaret eder ve glomerüler endotelin özellikle duyarlı olması nedeniyle bu olgularda akut böbrek hasarı (ABH) hastalığının prezantasyonu ve takibi yönünden önemli bir yer tutar (1). Mortalite ve morbidite yükü ağır olan TMA sendromlarında erken tanı ve tedavi ile hasta sonuçlarında son zamanlarda dramatik iyileşmelerin sağlandığı dikkate alındığında, ABH hastalarında MAHA düşündürecek ipuçlarına özellikle dikkat edilmesi, TMA sendromlarına yaklaşım için iyi bir başlangıç olabilir (2, 3).

TROMBOTİK MİKROANJİYOPATİLERİN SINIFLANDIRILMASI ve EPİDEMİYOLOJİ

Trombotik mikroanjiyopati gelişimi ve patogenezi itibarı ile geniş bir hastalık yelpazesinin temel ögesi olan bir klinikopatolojik tanımlamadır (1). MAHA (küçük damarlardaki hasar sonucu meydana gelen eritrosit fragmentasyonuna bağlı non-immün hemoliz, tipik olarak periferik kan yaymasındaki şistositlerle tanınır), trombositopeni ve organ hasarı triadı TMA'nın klinik tanımını ve bütün TMA sendromlarının ortak paydasını oluşturur (1). Patolojiye spesifik bir tanımlamaya ihtiyaç duyulduğunda ise, çeşitli nedenlere bağlı arteriyol ve kapiller damarlardaki hasara bağlı gelişen mikrovasküler trombozlar ön plana çıkar. Moschcowitz tarafından 1924'te tarif edilen ilk TMA hastasının (16 yaşında purpura ve nörolojik bulguları ön planda olan bir kız) ardından, 70 yıldan bu yana klinikopatolojik bulguları ortak olan TMA sendromlarının etiopatogenez ve tedavisindeki benzerlik ve farklılıklarla ilgili önemli ölçüde veri elde edilmesi sonucunda, TMA sendromlarının geleneksel olarak hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve trombotik trombositopenik purpura (TTP) başlıkları altında incelenmesinin yerine günümüzde etiyo-

ve bunların antikompleman tedavisine dirençli olabileceği yukarıda belirtilmiştir.

Otoimmün Hastalıklarla İlişkili TMA

Sistemik lupus eritematozus (~%8-15), skleroderma (~%5, renal krizde ~%50) ve katastrofik antifosfolipid sendromu (~%14) gibi otoimmün hastalıklarda değişen oranlarda TMA gelişebilir (70, 77, 78). Patogenezi altta yatan hastalıkla ilişkili olup, kompleman aktivasyonunun rolü tam olarak bilinmemektedir. Tabloya TMA eklendiğinde hastalığın prognozunun değişmediğine veya kötüleştiğine işaret eden yayınlar bulunmaktadır. Altta yatan otoimmün hastalığın tedavisine ilave olarak plazma değişimi veya Ekulizumab tedavisinin yararına ilişkin kanıt kısıtlıdır, ancak yararlı olabileceğini gösteren bildirimler vardır (70).

KAYNAKLAR

- George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *New England Journal of Medicine* 2014;371(7):654-66.
- Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum L, Babu S, Bedrosian C et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *New England Journal of Medicine* 2013;368(23):2169-81.
- Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *New England Journal of Medicine* 2016;374(6):511-22.
- Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic microangiopathy and the kidney. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2018;13(2):300-17.
- Terrell D, Williams L, Vesely S, Lämmle B, Hovinga JK, George J. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS 13 deficiency. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005;3(7):1432-6.
- Radosavljevic V, Finke E-J, Beloejevic G. Escherichia coli O104: H4 outbreak in Germany—clarification of the origin of the epidemic. *The European Journal of Public Health* 2015;25(1):125-9.
- Kremer Hovinga JA, Lämmle B. Role of ADAMTS13 in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:610-6.
- Kaplan BS, Meyers KE, Schulman SL. The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology* 1998;9(6):1126-33.
- Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney international* 2017;91(3):539-51.
- Manenti L, Gnappi E, Vaglio A, Allegri L, Noris M, Bresin E et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome with underlying glomerulopathies. A case series and a review of the literature. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2013;28(9):2246-59.
- El Karoui K, Hill GS, Karras A, Jacquot C, Moulanguet L, Kourilsky O et al. A clinicopathologic study of thrombotic microangiopathy in IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 2012;23(1):137-48.
- Wada H, Matsumoto T, Suzuki K, Imai H, Katayama N, Iba T et al. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. *Thrombosis journal* 2018;16(1):14.
- Tsai H-M, Chandler WL, Sarode R, Hoffman R, Jelacic S, Habeeb RL et al. von Willebrand factor and von Willebrand factor-cleaving metalloprotease activity in Escherichia coli O157: H7-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatric research* 2001;49(5):653-9.
- Zini G, De Cristofaro R. Diagnostic testing for differential diagnosis in thrombotic microangiopathies. *Turkish Journal of Hematology* 2019;36(4):222.
- Zini G, d’Onofrio G, Briggs C, Erber W, Jou J, Lee S et al. ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes. *International journal of laboratory hematology* 2012;34(2):107-16.
- Lesesve JF, Speyer E, Perol JP. Fragmented red cells reference range for the Sysmex XN® series of automated blood cell counters. *International Journal of Laboratory Hematology* 2015;37(5):583-7.
- Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *The Lancet Haematology* 2017;4(4):e157-e64.
- Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connolly Smith L, Delaney M et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. *Journal of clinical apheresis* 2016;31(3):149-338.
- Scully M, Cataland S, Coppo P, De La Rubia J, Friedman K, Kremer Hovinga J et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2017;15(2):312-22.
- Matsumoto M, Yagi H, Ishizashi H, Wada H, Fujimura Y. The Japanese experience with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 2004;41(1):68-74.
- Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2011;118(7):1746-53.
- Holers VM. Complement and its receptors: new insights into human disease. *Annual review of immunology* 2014;32:433-59.

23. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nature immunology* 2010;11(9):785-97.
24. Mortensen SA, Sander B, Jensen RK, Pedersen JS, Golas MM, Jensenius JC et al. Structure and activation of C1, the complex initiating the classical pathway of the complement cascade. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2017;114(5):986-91.
25. Wong EKS, Kavanagh D. Diseases of complement dysregulation-an overview. *Semin Immunopathol.* 2018;40(1):49-64.
26. Noris M, Galbusera M, Gastoldi S, Macor P, Banterla F, Bresin E et al. Dynamics of complement activation in aHUS and how to monitor eculizumab therapy. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2014;124(11):1715-26.
27. Gavrilaki E, Anagnostopoulos A, Mastellos DC. Complement in thrombotic microangiopathies: unraveling Ariadne's thread into the labyrinth of complement therapeutics. *Frontiers in immunology* 2019;10:337.
28. Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, Pirson Y, Nicholls A, Ward RM et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney international* 1998;53(4):836-44.
29. Bu F, Maga T, Meyer NC, Wang K, Thomas CP, Nester CM et al. Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology* 2014;25(1):55-64.
30. Sevinc M, Basturk T, Sahutoglu T, Sakaci T, Koc Y, Ahbap E et al. Plasma resistant atypical hemolytic uremic syndrome associated with a CFH mutation treated with eculizumab: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2015;9(1):92.
31. Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Nephrol.* 2013;33(6):508-30.
32. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *New England Journal of Medicine* 2009;361(17):1676-87.
33. Marina Noris PLR, Giuseppe Remuzzi. Thrombotic Microangiopathies, Including Hemolytic Uremic Syndrome. In: Feehally J, Johnson R, Floege J, Tonelli M, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology* .6th Edition. New York: Elsevier; 2019. p. 343-56
34. Durey M-AD, Sinha A, Togarsimalemath SK, Bagga A. Anti-complement-factor H-associated glomerulopathies. *Nature Reviews Nephrology* 2016;12(9):563.
35. Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky AL et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *New England Journal of Medicine* 2014;370(7):632-9.
36. Sahutoglu T, Basturk T, Sakaci T, Koc Y, Ahbap E, Sevinc M et al. Can eculizumab be discontinued in aHUS?: case report and review of the literature. *Medicine* 2016;95(31).
37. Fakhouri F, Fila M, Provôt F, Delmas Y, Barbet C, Châtelet V et al. Pathogenic variants in complement genes and risk of atypical hemolytic uremic syndrome relapse after eculizumab discontinuation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2017;12(1):50-9.
38. Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B, Kamar N, Jablon-ski M, Lionet A et al. Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. *American Journal of Transplantation* 2013;13(3):663-75.
39. Kavanagh D, Richards A, Goodship T, Jalanko H. Transplantation in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2010;36(6):653-9.
40. Saland J. Liver-kidney transplantation to cure atypical HUS: still an option post-ekulizumab? *Pediatric Nephrology* 2014;29(3):329-32.
41. Ozaltin F, Li B, Rauhauser A, An S-W, Soylemezoglu O, Gonul II et al. DGKE variants cause a glomerular microangiopathy that mimics membranoproliferative GN. *Journal of the American Society of Nephrology* 2013;24(3):377-84.
42. Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Le Quintrec M et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nature genetics* 2013;45(5):531-6.
43. Martinelli D, Deodato F, Dionisi-Vici C. Cobalamin C defect: natural history, pathophysiology, and treatment. *Journal of inherited metabolic disease* 2011;34(1):127-35.
44. Lemoine M, François A, Grangé S, Rabant M, Châtelet V, Cassiman D et al. Cobalamin C deficiency induces a typical Histopathological pattern of renal arteriolar and glomerular thrombotic Microangiopathy. *Kidney international reports* 2018;3(5):1153-62.
45. Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, Esmon CT, Esmon NL, Ferrell G et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *New England Journal of Medicine* 2009;361(4):345-57.
46. Maga TK, Nishimura CJ, Weaver AE, Frees KL, Smith RJ. Mutations in alternative pathway complement proteins in American patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Human mutation* 2010;31(6):E1445-E60.
47. Challis RC, Ring T, Xu Y, Wong EK, Flossmann O, Roberts IS et al. Thrombotic microangiopathy in inverted formin 2-mediated renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2017;28(4):1084-91.
48. Kielstein JT, Beutel G, Fleig S, Steinhoff J, Meyer TN, Hafer C et al. Best supportive care and therapeutic plasma exchange with or without eculizumab in Shiga-toxin-producing *E. coli* O104: H4 induced haemolytic-uraemic syndrome: an analysis of the German STEC-HUS registry. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2012;27(10):3807-15.
49. Navarro-Garcia F. *Escherichia coli* O104:H4 Pathogenesis: an Enterotoxigenic *E. coli*/Shiga Toxin-Producing *E. coli* Explosive Cocktail of High Virulence. *Microbiol Spectr* 2014;2(6).
50. Dowen F, Wood K, Brown AL, Palfrey J, Kavanagh D, Brocklebank V. Rare genetic variants in Shiga toxin-associated haemolytic uraemic syndrome: genetic analysis prior to transplantation is essential. *Clinical Kidney Journal* 2017;10(4):490-3.
51. Spinale JM, Ruebner RL, Copelovitch L, Kaplan BS. Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2013;28(11):2097-105.

52. Nitschke M, Sayk F, Härtel C, Roseland RT, Hauswaldt S, Steinhoff J et al. Association between azithromycin therapy and duration of bacterial shedding among patients with Shiga toxin-producing Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O104: H4. *Jama* 2012;307(10):1046-52.
53. Lapeyraque A-L, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, Boppel T, Kirschfink M, Oualha M et al. Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *New England Journal of Medicine* 2011;364(26):2561-3.
54. Menne J, Nitschke M, Stingle R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt J et al. Validation of treatment strategies for enterohemorrhagic *Escherichia coli* O104: H4 induced hemolytic uremic syndrome: case-control study. *Bmj* 2012;345:e4565.
55. Loos S, Ahlenstiel T, Kranz B, Staude H, Pape L, Härtel C et al. An outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104: H4 hemolytic uremic syndrome in Germany: presentation and short-term outcome in children. *Clinical infectious diseases* 2012;55(6):753-9.
56. Spinale JM, Ruebner RL, Kaplan BS, Copelovitch L. Update on *Streptococcus pneumoniae* associated hemolytic uremic syndrome. *Current opinion in pediatrics* 2013;25(2):203-8.
57. Blaum BS, Hannan JP, Herbert AP, Kavanagh D, Uhrin D, Stehle T. Structural basis for sialic acid-mediated self-recognition by complement factor H. *Nature chemical biology* 2015;11(1):77.
58. Peraldi MN, Maslo C, Akposso K, Mougenot B, Rondeau E, Sraer JD. Acute renal failure in the course of HIV infection: a single-institution retrospective study of ninety-two patients and sixty renal biopsies. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association* 1999;14(6):1578-85.
59. Becker S, Fusco G, Fusco J, Balu R, Gangjee S, Brennan C et al. HIV-associated thrombotic microangiopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: an observational study. *Clinical infectious diseases* 2004;39(5):267-75.
60. Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, Goodship TH et al. Atypical aHUS: State of the art. *Molecular immunology* 2015;67(1):31-42.
61. Fakhouri F, Vercel C, Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* 2012;7(12):2100-6.
62. Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: clues from complement biology. *Transfusion and Apheresis Science* 2016;54(2):199-202.
63. Scully M, Thomas M, Underwood M, Watson H, Langley K, Camilleri RS et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2014;124(2):211-9.
64. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallée M, Caillard S, Couzi L et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *Journal of the American Society of Nephrology* 2010;21(5):859-67.
65. Bruel A, Kavanagh D, Noris M, Delmas Y, Wong EK, Bresin E et al. Hemolytic uremic syndrome in pregnancy and postpartum. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2017;12(8):1237-47.
66. Servais A, Devillard N, Frémeaux-Bacchi V, Hummel A, Salomon L, Contin-Bordes C et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and pregnancy: outcome with ongoing eculizumab. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2016;31(12):2122-30.
67. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood* 2015;125(4):616-8.
68. Bennett CL, Jacob S, Dunn BL, Georgantopoulos P, Zheng XL, Kwaan HC et al. Ticlopidine-associated ADAMTS13 activity deficient thrombotic thrombocytopenic purpura in 22 persons in Japan: a report from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *British journal of haematology* 2013;161(6):896.
69. Le Quintrec M, Lionet A, Kamar N, Karras A, Barbier S, Buchler M et al. Complement mutation associated de novo thrombotic microangiopathy following kidney transplantation. *American journal of transplantation* 2008;8(8):1694-701.
70. Brocklebank V, Kavanagh D. Complement C5-inhibiting therapy for the thrombotic microangiopathies: accumulating evidence, but not a panacea. *Clinical kidney journal* 2017;10(5):600-24.
71. Jodele S, Licht C, Goebel J, Dixon BP, Zhang K, Sivakumaran TA et al. Abnormalities in the alternative pathway of complement in children with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2013;122(12):2003-7.
72. Jodele S, Dandoy CE, Myers KC, El-Bietar J, Nelson A, Wallace G et al. New approaches in the diagnosis, pathophysiology, and treatment of pediatric hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Transfusion and Apheresis Science* 2016;54(2):181-90.
73. Jodele S, Zhang K, Zou F, Laskin B, Dandoy CE, Myers KC et al. The genetic fingerprint of susceptibility for transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2016;127(8):989-96.
74. Van Laecke S, Van Biesen W. Severe hypertension with renal thrombotic microangiopathy: what happened to the usual suspect? *Kidney international* 2017;91(6):1271-4.
75. Timmermans SA, Abdul-Hamid MA, Vanderlocht J, Damoiseaux JG, Reutelingsperger CP, van Paassen P et al. Patients with hypertension-associated thrombotic microangiopathy may present with complement abnormalities. *Kidney International* 2017;91(6):1420-5.

76. Izzedine H, Perazella MA. Thrombotic microangiopathy, cancer, and cancer drugs. *American Journal of Kidney Diseases* 2015;66(5):857-68.
77. Ghossein C, Varga J, Fenves AZ. Recent developments in the classification, evaluation, pathophysiology, and management of scleroderma renal crisis. *Current rheumatology reports* 2016;18(1):5.
78. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, Shoenfeld Y, Erkan D, Espinosa G et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmunity Reviews* 2016;15(12):1120-4.

72. BÖLÜM

Yoğun Bakım Ünitesinde Akut Böbrek Hasarı ve Hemodinamik Destek

Özlem USALAN
Orhan ÖZDEMİR

Akut böbrek hasarı (ABH) yoğun bakım hastalarında yaygın görülen bir komplikasyondur, ABH, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarının %5-10'unda renal replasman tedavisi (RRT) gerektirir (1,2). Epidemiyolojik çalışmalar ABH'nin mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan hastalarda ise ABH daha yüksek insidans ve mortalite oranlarıyla seyreden bir sorundur (1-4). ABH gelişimini önlemek için yapılan müdahaleler şu anda, öncelikle radyokontrast nefropatisi ve rabdomiyoliz olmak üzere az sayıda seçenekle sınırlıdır. Yerleşik ABH'nin tedavisi için etkili bir farmakolojik ajan yoktur. RRT, şiddetli ABH hastaları için birincil tedavi olmaya devam etmektedir; bununla birlikte, RRT yönteminin seçimine, tedavinin başlatılmasının ve dozunun optimal zamanlanmasına rehberlik eden veriler kesin değildir. Bu bölüm YBÜ'de ABH'ya epidemiyolojik ve tanısal yaklaşım üzerine odaklanmakta ve RRT de dahil olmak üzere şu andaki terapötik yaklaşım anlayışımızı özetlemektedir. ABH tanısı; tüm kısıtlamalara ve yeni gelişmelere rağmen, serum kreatinin seviyesinde artış ve idrar miktarında azalma temelinde yapılmaktadır.

AKUT BÖBREK HASARININ TANIMI

Akut böbrek hasarının birçok tanımı vardır, bunu tanımlamanın en basit şekli; böbrek fonksiyonlarında hızlı (saatler-günler içinde) bozulma ile karakterize bir sendromdur. Klinik sonuçları, nitrojen yıkım ürünlerinin birikimi, sıvı ve elektrolit imbalansının yanı sıra non-renal organ fonksiyon bozukluğu ve bağışıklık sisteminin bozulmasını kapsar (5). ABH; normal böbrek perfüzyonunu bozan ve açık parankimal zedelenme olmadan glomerüler filtrasyon hızını (GFH) azaltan hemodinamik düzensizlikleri içeren heterojen bir sendromdur. İdrar akışında kısmi veya tam tıkanıklık (postrenal); ve glomerüler, interstisyel, tübüler veya vasküler fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanan akut parankimal zedelenme (renal) olabileceği gibi, yoğun bakım hastalarında ABH'nin en yaygın nedenleri arasında hemodinamik olarak aracılık eden prerenal fonksiyon bozukluğu ve iskemi-reperfüzyon hasarı, nefrotoksik maruziyet veya sepsis nedeniyle akut tübüler nekroz (ATN) bulunur.

Akut böbrek hasarı; yoğun bakımlarda mortaliteyi arttıran önemli bir neden olmasına rağmen

için ABH, hastanede yatış süresinin uzaması ve önemli miktarda sağlık kaynağı kullanımı ile ilişkilidir (57).

Böbrek fonksiyonları düzelen hastaların yarısından fazlasında GFH'de hafif düşüşler, böbrek fonksiyonel rezervinde azalma, tübüler fonksiyon bozukluğu, idrar konsantrasyonundaki bozukluklar ve böbrek biyopsisinde tübülo-interstisyel skarlaşma da dahil olmak üzere subklinik böbrek hastalığı olduğu gösterilmiştir (58).

Sonuç olarak, tanı sırasında oligüri ve serum kreatininin >3 mg/dL olması kötü prognozu gösterir. Hastaların %13.8'inde SDBH gelişir. Kompleks olmayan ABH'da mortalite < %5-10 iken, yoğun bakım ünitelerinde oligürik, RRT gerektiren, böbrek dışı organ yetmezliği olan olgularda mortalite %40-90'dır. En kötü prognoz sepsis ile birlikte olan olgularda görülür.

KAYNAKLAR

- Singh TB, Rathore SS, Choudhury TA, Shukla VK, Singh DK, Prakash J. Hospital acquired acute kidney injury in medical, surgical, and intensive care unit: A comparative study. *Indian J Nephrol* 2013;23:24-9.
- Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006;10:73.
- Liano F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. *Kidney Int Suppl* 1998;66:16-24.
- Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Epidemiology of Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit. *Crit Care Res Pract* 2013;2013:479730.
- Singbartl K, Joannidis M. Short-term Effects of Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin* 2015; 31(4):751-62.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8(4):R204-12.
- Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009;35(10):1692702.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. AKI definition. *Kidney International Supplements* 2012;2(1):19-22.
- Joannidis M, Metnitz PG. Epidemiology and natural history of acute renal failure in the ICU. *Crit Care Clin* 2005;21(2):239-49.
- Doi K, Katagiri D, Negishi K, Hasegawa S, Hamasaki Y, Fujita T et al. Mild elevation of urinary biomarkers in prerenal acute kidney injury. *Kidney International* 2012;82:1114-1120.
- Thomas ME, Blaine C, Dawney A, Devonald MAJ, Ftouh S, Laing C et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney International* 2015;87:62-73.
- Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *The New England Journal of Medicine* 2012;367:20-29.
- Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney International* 2002;62:237-244.
- Koynier JL, Vaidya VS, Bennett MR, Ma Q, Worcester E, Akhter SA, et al. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2010;5:2154-2165.
- Aregger F, Uehlinger DE, Witowski J, Brunisholz RA, Hunziker P, Frey FJ, et al. Identification of IGFBP-7 by urinary proteomics as a novel prognostic marker in early acute kidney injury. *Kidney International*. 2014;85:909-919.
- Pajenda S, İlhan-Mutlu A, Preusser M, Roka S, Druml W, Wagner L. NephroCheck data compared to serum creatinine in various clinical settings. *BMC Nephrology* 2015;16:206.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Risk assessment. *Kidney International Supplements* 2012;2(1):23-4.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Evaluation and general management of patients with and at risk for AKI. *Kidney International Supplements* 2012;2(1):25-7.
- McGee S, Abernethy WB, Simel DL. The rational clinical examination: Is this patient hypovolemic? *Journal of the American Medical Association* 1999;281:1022-1029.
- Chawla LS, Dommu A, Berger A, Shih S, Patel SS. Urinary sediment cast scoring index for acute kidney injury: A pilot study. *Nephron Clinical Practice* 2008;110:c145-c150.
- Koynier JL, Vaidya VS, Bennett MR, Ma Q, Worcester E, Akhter SA et al. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2010;5:2154-2165.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R et al. (2017) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 43:304-377
- Kellum JA, Chawla LS, Keener C, Singbartl K, Palevsky PM, Pike FL et al. ProCESS and ProGrESS-AKI Investigators The effects of alternative resuscitation strategies on acute kidney injury in patients with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:281-287.
- Alphonsus CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia*. 2014; 69:777-784.
- Perner A, Prowle J, Joannidis M, Young P, Hjortrup PB, Pettit V. Fluid management in acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2017;43(6):807-815.
- Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, Brochard L. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001; 357:911-916.

27. Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L. Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994; 13:301–310.
28. Wiedermann CJ, Dunzendorfer S, Gaioni LU, Zaraca F, Joannidis M. Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2010;14:R191.
29. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R, SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247–2256.
30. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 364:797–805.
31. Cotter G, Weissgarten J, Metzkor E, Moshkovitz Y, Litinski I, Tavori U et al. Increased toxicity of high-dose furosemide versus low-dose dopamine in the treatment of refractory congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62:187–193.
32. Hager B, Betschart M, Krapf R. Effect of postoperative intravenous loop diuretic on renal function after major surgery. *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126:666–673.
33. van der Voort PH, Boerma EC, Koopmans M, Zandberg M, de Ruiter J, Gerritsen RT et al. Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients: a double blind randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009;37(2):533–8.
33. Sirivella S, Gielchinsky I, Parsonnet V. Mannitol, furosemide, and dopamine infusion in postoperative renal failure complicating cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2000;69:501–506.
34. Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ* 2006; 333:420.
35. Bagshaw SM, Delaney A, Haase M, Ghali WA, Bellomo R. Loop diuretics in the management of acute renal failure: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Resusc* 2007; 9:60–68.
36. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1583–1593.
37. Qureshi AI, Palesch YY, Suarez JI. Intensive blood-pressure lowering in cerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2016;375:e48.
38. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C et al. SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362:779–789.
39. Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, Rhodes A, Landoni G, Osawa EA et al. Vasopressin versus norepinephrine in patients with vasoplegic shock after cardiac surgery: the VANCS randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2017; 126:85–93.
40. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1471–1478.
41. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359–1367.
42. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I et al. (2006) Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 354:449–461.
43. Schetz M, Vanhorebeek I, Wouters PJ, Wilmer A, van den Berghe G. Tight blood glucose control is renoprotective in critically ill patients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 571–578.
44. Van den Berghe G, Schetz M, Vlasselaers D, Hermans G, Wilmer A, Bouillon R, Mesotten D. Clinical review: intensive insulin therapy in critically ill patients: NICE-SUGAR or Leuven blood glucose target? *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3163–3170.
45. Jacob KA, Leaf DE, Dieleman JM, van Dijk D, Nierich AP, Rosseel PM et al. Dexamethasone for Cardiac Surgery Study Group Intraoperative high-dose dexamethasone and severe AKI after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:2947–2951.
46. Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, Lamy A, Vincent J, Pogue J et al. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386:1243–1253.
47. Tie HT, Luo MZ, Lin D, Zhang M, Wan JY, Wu QC. Erythropoietin administration for prevention of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;48:32–39.
48. Roberts PR, Black KW, Zaloga GP. Enteral feeding improves outcome and protects against glycerol-induced acute renal failure in the rat. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1265–1269.
49. Mouser JF, Hak EB, Kuhl DA, Dickerson RN, Gaber LW, Hak LJ. Recovery from ischemic acute renal failure is improved with enteral compared with parenteral nutrition. *Crit Care Med* 1997; 25:1748–1754.
50. Palevsky PM, Baldwin I, Davenport A, Goldstein S, Paganini E. Renal replacement therapy and the kidney: minimizing the impact of renal replacement therapy on recovery of acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2005;11(6):548–54.
51. Gauthier PM, Szerlip HM. Metabolic acidosis in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2002; 18(2):289–308,vi.
52. Pearlman BL, Gambhir R. Salicylate intoxication: a clinical review. *Postgrad Med* 2009; 121(4):162–8.
53. Ronco C, Cruz D, Bellomo R. Continuous renal replacement in critical illness. *Contributions to Nephrology* 2007;154:309–319.
54. Ronco C, Ricci Z, De Backer D, Kellum JA, Taccone FS, Joannidis M et al. Renal replacement therapy in acute kidney injury: Controversy and consensus. *Critical Care* 2015;19:146.
55. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Modality of renal replacement therapy for patients with AKI. *Kidney International Supplements* 2012;2(1):107–10.
56. Joannidis M, Forni LG. Clinical review: Timing of renal replacement therapy. *Critical Care* 2011;15:223.
57. Manns B, Doig CJ, Lee H, Dean S, Tonelli M, Johnson D et al. Cost of acute renal failure requiring dialysis in the intensive care unit: Clinical and resource implications of renal recovery. *Critical Care Medicine* 2003;31:449–455.
58. Lewers DT, Mathew TH, Maher JF, Schreiner GE. Long-term follow-up of renal function and histology after acute tubular necrosis. *Annals of Internal Medicine* 1970;73:523.

73. BÖLÜM

Yoğun Bakım Ünitesinde Renal Replasman Tedavileri

Cuma Bülent GÜL

GİRİŞ

Akut böbrek hasarı (ABH) yoğun bakımda yatan hastaların yaklaşık %60'ında görülür ve mortalitesi %50'lere yakındır (1). Yoğun bakımda yaşanan ABH süreci sadece o dönemi etkilemekle kalmaz aynı zamanda tüm yaşam boyu süren morbiditeler de yaratabilir. ABH geliştiğinde “*milieu Intérieur*” denilen, iç denge bozulur. Böylece hemen tüm elektrolitleri içeren elektrolit bozuklukları, sıvı ve asit-baz dengesinde ciddi şaşmalar ile hücre içi ve dışı moleküler düzeyde meydana gelen pek çok diğer bozuklukla beraber tüm homeostazis bozulmuş olur. İşte bu durumda nefroloji uzmanının görevi hastaya geniş bir perspektifte yaklaşarak bozulmuş “iç dengeyi” tekrar sağlamaya çalışmaktır. Kitabın bu bölümünde yoğun bakımda kullanılan renal replasman tedavilerinin (RRT) bu amaçla kullanılmasından bahsedilecektir.

YOĞUN BAKIMDA KULLANILAN RRT'YE GENEL BAKIŞ

Yoğun bakımda yapılan RRT'de temel olarak iki farklı modalite kullanılır. Bunlardan ilki her zaman kullandığımız hemodiyaliz (IHD) makineleri ile yaptığımız aralıklı (intermitan) ya da yavaş (*slow*) ve uzatılmış (*extended*) tedavilerdir. Son bahsedilen uzatılmış tedavilere “hibrit tedaviler”

de denmektedir. Diğeri ise sürekli (*continue*) renal replasman tedavileridir (SRRT). Bu modalite için farklı SRRT makinelerine ihtiyaç duyarız. Daha sonra da ayrıntılı olarak bahsedeceğimiz gibi bu tedaviler arasında şimdiye kadar gösterilmiş bir sağkalım avantajı yoktur. Bu tedavilere birbirinin alternatifi olarak değil tamamlayıcısı olarak bakılmalıdır (2). Her hasta için vakaya özel seçim yapılmalı ve hasta ihtiyacının takipte değişebileceği göz önünde bulundurularak SRRT ve IHD arasında (veya tam tersi) geçiş yapmaktan kaçınılmamalıdır. Örneğin hemodinamisi bozulmuş septik bir hastaya SRRT başlandıktan sonra, hasta sepsisten çıkmış ve hemodinamik olarak stabilleşmiş ise görece daha ucuz ve kolay olan IHD ile tedavisine devam edilmesinde bilinen bir sakınca yoktur. ATN çalışmasında hastaların %57'si birden fazla modalite, %23'ü sadece IHD ve % 20'si sadece SRRT ile tedavi edilmiştir (3). Yine ABHKİ çalışmasında hastaların %47'si IHD, %32'si SRRT ve % 21'i her ikisiyle de RRT almıştır (4).

İNTERMITAN HEMODİYALİZ ve UZATILMIŞ (HİBRİT) İNTERMITAN HEMODİYALİZ

Bu konuya başlamadan önce kavram kargaşasını gidermek için bazı tanımlamalar yapmamız gerekir. IHD dendiğinde 4-5 saat yapılan kan ve di-

manda kan akımını artırarak da plazma akımının artmasına katkıda bulunabiliriz. Rabdomiyolizli hastalarda miyogloblin kan düzeyi hemofiltrasyon ile anlamlı olarak azaltılsa da mortalite açısından hemofiltrasyonun, hemodiyalize üstünlüğü gösterilememiştir (53-55).

Vaka 3: Yetmiş iki yaşında erkek hasta aort kapak replasmanı ve koroner by-pass operasyonunun ardından ağır metabolik asidoza sekonder olduğu düşünülen kardiyovasküler şok tablosu ile kardiyovasküler yoğun bakımda takibe alınıyor. Hasta tam dozda üçlü inotrop ve intraaortik balon pompasıyla kan basıncı 80/50mmHg ölçülüyor. Hastaya bikarbonat puşeleri ve infüzyonu yapılıyor ancak derin asidozu devam ediyor. Arter kanı pH=6.8, BUN:110mg/dL, K:3.5 mmol/L, Hct=%25, Ağırlık=70kg. Hastadan post-op 4. saatte acil diyaliz açısından konsültasyon istenmiş.

Bu hastada öncelikle yapılması gereken diyaliz yöntemi IHD'dir. SRRT ile kıyaslandığında çok daha yüksek etkinlikli bir diyaliz yapılabilirceğinden hayatı tehdit eden hiperpotasemi ve bu hastada olduğu gibi ağır asidoz gibi bir durumda seçkin tedavidir. Ancak hastanın hemodinamisi maalesef IHD yapılmasına izin vermemiştir. Bu durumda yüksek dozlu bir reçete yazmamız gerekecektir.

REÇETE 3	
Modalite	CVVHDF
Kan akımı (Qb)	50 ile başla 250 mL/dk'ya kadar çık
Replasman (Qr)/pre	1500 mL/s
Replasman (Qr)/post	1000 mL/s
Diyalizat akım (Qd)	6000 mL/s
Net UF	0 mL/saat
Antikoagülasyon	Yok (hastanın aPTT'si yüksek)
Laboratuvar	Na,K,Ca, Mg,P, Pıhtılaşma paneli 6 saatte bir, Hipotermi takibi.

Toplam effluent hacmi 8500 mL/s hasta 70 kg olduğuna göre doz $8500/70=120$ mL/s/kg olacaktır. Oldukça yüksek ve sıra dışı bu dozu nasıl hesapladığımıza gelirse. SRRT'de Qd, Qr'nin 6 katı, Qd'nin 2.5 katı olduğunda maksimum et-

kinlik sağlanmış olur. Bunun üzerinde Qr veya Qd artışı sağlamak yararsızdır (54, 55). Bu vakaya verilen reçeteye bakılınca 250 mL/dk'lık akım hızına çıkıldığında bu saatlik Qb=15000 mL'ye eşit olacaktır. Yani 6000 mL/s Qd'nin 2.5 katı, 2500 mL/s Qr'nin 6 katına eşit olacaktır. Bu kadar yüksek dozlu SRRT tercih edilmez ve sürdürülebilir değildir. Mümkün olan en kısa zamanda önerilen dozlara dönmek önemli olacaktır. Yüksek doz SRRT'nin en beklenen komplikasyonları hipofosfatem, hipotermi ve mikronutrient kaybı olacaktır.

Hipofosfatem asla gözden kaçmaması gereken bir noktadır. Bazı ünitelerin rutin tetkikleri arasında olmadığından, eksikliğinde tüm ATP yapımı bozulacağından, hastanın uyanmasının gecikmesine, ciddi akciğer enfeksiyonlarına sebep olduğu gösterilmiştir. Düzeyi günlük olarak takip edilip gerektiğinde uygun şekilde replase edilmelidir.

KAYNAKLAR

- Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015;41(8):1411-23.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*. 2012;2(1).
- Network VNARFT, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008;359(1):7-20.
- Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 2016;375(2):122-33.
- Sharma S, Waikar SS. Intradialytic hypotension in acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Semin Dial* 2017;30(6):553-8.
- Tonelli M, Astephen P, Andreou P, Beed S, Lundrigan P, Jindal K. Blood volume monitoring in intermittent hemodialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2002;62(3):1075-80.
- Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009;76(4):422-7.
- Schortgen F, Soubrier N, Delclaux C, Thuong M, Girou E, Brun-Buisson C et al. Hemodynamic tolerance of intermittent hemodialysis in critically ill patients: usefulness of practice guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(1):197-202.

9. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(3):645-54.
10. Mount DB. Disorders of Potassium Balance. Brenner and Rector's The Kidney: Elsevier; 2020:537-79.
11. Jorres A, John S, Lewington A, ter Wee PM, Vanholder R, Van Biesen W et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: part 2: renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(12):2940-5.
12. Diaz-Buxo JA, Loredó JP. Standard Kt/V: comparison of calculation methods. *Artif Organs* 2006;30(3):178-85.
13. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006;368(9533):379-85.
14. Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, Muirhead N. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(3):Cd003773.
15. Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, Eichelberger M, Huynh-Do U, Marti HP et al. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(8):1630-7.
16. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, Paganini EP. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2004;44(6):1000-7.
17. Guérin C, Girard R, Selli J, Ayzac L. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in intensive care units: results from a multicenter prospective epidemiological survey. *Intensive Care Medicine* 2002;28(10):1411-8.
18. Schefold JC, von Haehling S, Pschowski R, Bender T, Berkmann C, Briegel S et al. The effect of continuous versus intermittent renal replacement therapy on the outcome of critically ill patients with acute renal failure (CONVINT): a prospective randomized controlled trial. *Crit Care* 2014;18(1):R11.
19. Schortgen F. Hypotension during intermittent hemodialysis: new insights into an old problem. *Intensive Care Med*. 2003;29(10):1645-9.
20. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MT, Farkas A et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001;60(3):1154-63.
21. Bell M, Granath F, Schön S, Ekblom A, Martling CR. Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure. *Intensive Care Med* 2007;33(5):773-80.
22. Uchino S, Bellomo R, Kellum JA, Morimatsu H, Morgera S, Schetz MR et al. Patient and kidney survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 2007;30(4):281-92.
23. Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A, Bellomo R. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: A meta-analysis*. *Critical Care Medicine* 2008;36(2):610-7.
24. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 2002;40(5):875-85.
25. Wald R, Shariff SZ, Adhikari NK, Bagshaw SM, Burns KE, Friedrich JO et al. The association between renal replacement therapy modality and long-term outcomes among critically ill adults with acute kidney injury: a retrospective cohort study. *Crit Care Med* 2014;42(4):868-77.
26. Overberger P, Pesacreta M, Palevsky PM. Management of renal replacement therapy in acute kidney injury: a survey of practitioner prescribing practices. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(4):623-30.
27. Bogard KN, Peterson NT, Plumb TJ, Erwin MW, Fuller PD, Olsen KM. Antibiotic dosing during sustained low-efficiency dialysis: special considerations in adult critically ill patients. *Crit Care Med* 2011;39(3):560-70.
28. Schwenger V, Weigand MA, Hoffmann O, Dikow R, Kihm LP, Seckinger J et al. Sustained low efficiency dialysis using a single-pass batch system in acute kidney injury - a randomized interventional trial: the REnal Replacement Therapy Study in Intensive Care Unit Patients. *Critical Care* 2012;16(4):R140.
29. Abe M, Okada K, Suzuki M, Nagura C, Ishihara Y, Fujii Y et al. Comparison of Sustained Hemodiafiltration With Continuous Venovenous Hemodiafiltration for the Treatment of Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury. *Artificial Organs* 2010;34(4):331-8.
30. Kitchlu A, Adhikari N, Burns KE, Friedrich JO, Garg AX, Klein D et al. Outcomes of sustained low efficiency dialysis versus continuous renal replacement therapy in critically ill adults with acute kidney injury: a cohort study. *BMC nephrology* 2015;16(1):1-8.
31. Marshall MR, Creamer JM, Foster M, Ma TM, Mann SL, Fiaccadori E et al. Mortality rate comparison after switching from continuous to prolonged intermittent renal replacement for acute kidney injury in three intensive care units from different countries. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2010;26(7):2169-75.
32. Brunet S, Leblanc M, Geadah D, Parent D, Courteau S, Cardinal J. Diffusive and convective solute clearances during continuous renal replacement therapy at various dialysate and ultrafiltration flow rates. *Am J Kidney Dis* 1999;34(3):486-92.
33. Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R. Pre-dilution vs. post-dilution during continuous veno-venous hemofiltration: impact on filter life and azotemic control. *Nephron Clin Pract*. 2003;94(4):c94-8.
34. Ronco C, Ghezzi PM, Brendolan A, Crepaldi C, La Greca G. The haemodialysis system: basic mechanisms of water and solute transport in extracorporeal renal replacement therapies. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13 Suppl 6:3-9.
35. Macedo E, Claure-Del Granado R, Mehta RL. Effluent volume and dialysis dose in CRRT: time for reappraisal. *Nat Rev Nephrol* 2011;8(1):57-60.

36. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000;356(9223):26-30.
37. Investigators RRTS, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;361(17):1627-38.
38. Fayad AI, Buamscha DG, Ciapponi A. Intensity of continuous renal replacement therapy for acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):Cd010613.
39. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, Romand J, Pugin J, Perneger T et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006;70(7):1312-7.
40. Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS, Lai KR, Oster RA, Wille KM. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(6):1233-8.
41. Vesconi S, Cruz DN, Fumagalli R, Kindgen-Milles D, Monti G, Marinho A et al. Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2009;13(2):R57.
42. Karkar A, Ronco C. Prescription of CRRT: a pathway to optimize therapy. *Annals of Intensive Care* 2020;10(1):32.
43. Ho KM, Morgan DJ. Patient factors associated with frequent clotting of dialysers during haemodiafiltration in critically ill patients: a post hoc analysis of a randomised controlled study. *Anaesth Intensive Care* 2014;42(1):59-64.
44. Baldwin I. Nonanticoagulation strategies to optimize circuit function in renal replacement therapy. In: John A. Kellum RB, Claudio Ronco, ed. *Continuous renal replacement therapy*. England: Oxford University; 2010. p.129-34.
45. Dunn WJ, Sriram S. Filter lifespan in critically ill adults receiving continuous renal replacement therapy: the effect of patient and treatment-related variables. *Crit Care Resusc* 2014;16(3):225-31.
46. Edrees F, Li T, Vijayan A. Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2016;23(3):195-202.
47. Leray-Moragués BCaH. Vascular Access for Acute Renal Replacement Therapy. In: Claudio Ronco RB, John A. Kellum, Zaccaria Ricci, ed. *Critical Care Nephrology*. Third ed. London: Elsevier; 2019. p.1010-8.
48. Shahangian S, Stanković AK, Lubin IM, Handsfield JH, White MD. Results of a survey of hospital coagulation laboratories in the United States, 2001. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129(1):47-60.
49. Davenport A 2020;Pages. Accessed at UpToDate at on July 2020.
50. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstadt H et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315(20):2190-9.
51. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyere R et al. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N Engl J Med* 2018;379(15):1431-42.
52. Investigators S-A, Canadian Critical Care Trials Group tA, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group tUKCCRGtCNTN, the Irish Critical Care Trials G, Bagshaw SM, Wald R et al. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2020;383(3):240-51.
53. Zeng X, Zhang L, Wu T, Fu P. Continuous renal replacement therapy (CRRT) for rhabdomyolysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(6):Cd008566.
54. Relton S, Greenberg A, Palevsky PM. Dialysate and blood flow dependence of diffusive solute clearance during CVVHD. *Asaio j* 1992;38(3):M691-6.
55. Leyppoldt JK, Kamerath CD, Gilson JF, Friederichs G. Dialyzer clearances and mass transfer-area coefficients for small solutes at low dialysate flow rates. *Asaio j* 2006;52(4):404-9.

74. BÖLÜM

Hepatitler ve Böbrek

Alper AZAK

TANIM

Böbrek fonksiyonlarında bozulma hem siroz hem de karaciğer hastalıklarında sıklıkla karşılaşılmakta olup, önemli patofizyolojik ve prognostik özelliklere sahiptirler. Böbrek hasarı karşımıza akut veya kronik formda çıkabilir. Enfeksiyöz hepatitlerin yanı sıra metabolik karaciğer hasarı durumlarında da böbrek fonksiyonlarında bozulmalar olduğu bilinmektedir.

Enfeksiyon durumlarında glomerülonefrit (GN) veya interstisyel nefrit ile komplike olabilmesine rağmen, hastaların sadece az bir kısmı bu şekilde etkilenmektedir.

VİRAL HEPATİTLER

Viral hepatitlerin seyrinde böbrek tutulumu genellikle virüs-immün kompleks oluşumu, bozulmuş hepatosit ve diğer enfekte hücrelere karşı antikor üretimi veya virüsün direk sitopatik etkileri sonucu karşımıza çıkmaktadır (1).

Hepatit A

Hepatit A virüs (HAV) enfeksiyonu dünyada en sık görülen enfeksiyöz durumlardan biridir. Genellikle karaciğeri etkiledikten sonra kendini sınırlanmaktadır (2). Karaciğer dışı organ tutulumu nadirdir. İlerleyen yaşla birlikte HAV enfeksiyonu

daha fulminan seyir göstermektedir. Fulminan seyreden HAV enfeksiyonu durumlarında artirit, vaskülit ve kriyoglobülineminin görülebildiği bildirilmektedir (3). Özellikle fulminan HAV enfeksiyonunda akut böbrek hasarıyla (ABH) daha yüksek oranlarda karşılaşıldığı bildirilmektedir. Fulminan olmayan HAV vakalarında ABH %1,5-4,7 olarak bildirilmektedir. Bu hastalardan yapılan böbrek biyopsi sonuçlarında en sık olarak akut tübüler nekroz, akut interstisyel nefrit, IgA nefropatisi bulgularının saptandığı bildirilmiştir (4,5).

Hepatit B

Epidemiyoloji

Hepatit B virüsü (HBV) çift sarmal DNA virüsü olup, *Hepadnaviridae* ailesindendir. Dünyada her üç kişiden birinin HBV ile karşılaştığı ve yaklaşık 250 milyondan fazla kişide HBV enfeksiyonu olduğu bilinmektedir. Ülkemizde de benzer olarak 18 yaşın üstündeki her üç kişiden biri HBV ile karşılaşmış durumdadır (6).

Hepatit B virüsü enfeksiyonu böbrek tutulumu açısından farklı formlarda karşımıza çıkabilmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunda renal hastalık %3-5 oranında görülebilmektedir (7). HBV enfeksiyonu ilişkili böbrek hastalığına özellikle erken çocukluk yaşlarında geçirilmesi

dir (67,69). NAFLD ve KBH olan hastalarda uygunsuz bir şekilde SREBP-2 upregülasyonu sonucunda kolesterol sentezi, hücre içine alımı, hücre içinde toksik serbest kolesterol birikimi, bozulmuş safra asiti sentezi ve azalmış safra asiti ile uyarılmış FXR aktivasyonu meydana gelmektedir. Tüm bu süreçte hücre içinde birikmiş olan kolesterol yükü birçok moleküler yolak üzerinde hem karaciğer hem de böbrekte hücre ölümü, inflamasyon ve fibrozis ile sonlanmaktadır (69,70). NAFLD'de böbrek hasarının risk faktörleri Şekil 3'de belirtilmiştir.



Şekil 3. NAFLD'de böbrek hasarının risk faktörleri.

Tedavi

Eldeki veriler ışığında tedavinin temelini yaşam tarzı değişikliği, diyet, egzersiz ve %5-10 civarında kilo kaybı oluşturmaktadır. RAAS blokerlerinin kan basıncından bağımsız olarak steatoz, insülin direnci ve inflamasyon belirteçleri üzerine olumlu etkileri mevcuttur (71). Anjiyotensin reseptör blokleri tedavisinin NAFLD aktivite skoru, fibrozis evresini ve mikroalbuminüriyi iyileştirdiği gösterilmiştir (72).

İnsülin duyarlılığını artırmaya yönelik tedavilerden pioglitazon tedavisinin serum Fetuin-A seviyesinde azalma, adiponektin düzeyinde artma ve insülin direncinde azalma meydana getirdiği bulunmuştur (73).

Kolesterol metabolizması ve insülin direncini hedef alan diğer tedavilerden statin, fibrat, metformin ve glukagon benzeri peptit-1 (GLP1) analoglarının karaciğer enzimleri, açlık glukoz düzeyi ve kilo kaybı hedeflerine ulaşmada yardımcı olmalarına rağmen histolojik düzeyde anlamlı düzelme sağlayamadıkları görülmüştür (74).

KAYNAKLAR

1. Lhotta K. Beyond hepatorenal syndrome: glomerulonephritis in patients with liver disease. *Semin Nephrol* 2002;22(4):302-8.
2. Zikos D, Grewal KS, Craig K, Cheng JC, Peterson DR, Fisher KA. Nephrotic syndrome and acute renal failure associated with hepatitis A virus infection. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(2): 295-298.
3. Cuthbert JA. Hepatitis A: old and new. *Clin Microbiol Rev* 2001;14(1):38-58.
4. Jung YJ, Kim W, Jeon JB, Lee KL, Oh KH et al. Clinical features of acute renal failure associated with hepatitis A virus infection. *Journal of Viral Hepatitis* 2010;17:611-617.
5. Choi HK, Song YG, Han SH, Ku NS, Jeong SJ, Baek JH et al. Clinical features and outcomes of acute kidney injury among patients with acute hepatitis A. *J Clin Virol* 2011;52(3):192-7.
6. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:1020-1026.
7. Gupta A, Quigg RJ. Glomerular Diseases Associated With Hepatitis B and C. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015;22: 343-351.
8. Levy M, Chen N. Worldwide perspective of hepatitis B-associated glomerulonephritis in the 80s. *Kidney Int* 1991;35:24-33.
9. Park MH, Song EY, Ahn C, Oh KH, Yang J, Kang SJ et al. Two subtypes of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis are associated with different HLA-DR2 alleles in Koreans. *Tissue Antigens*. 2003;62(6):505-11.
10. Chen L, Wu C, Fan X, Gao J, Yin H, Wang T et al. Replication and infectivity of hepatitis B virus in HBV-related glomerulonephritis. *Int J Infect Dis* 2009;13(3):394-8.
11. Bhimma R, Coovadia HM. Hepatitis B virus-associated nephropathy. *Am J Nephrol* 24;198-211:2004.
12. He XY, Fang LJ, Zhang YE, Sheng FY, Zhang XR, Guo MY. In situ hybridization of hepatitis B DNA in hepatitis B-associated glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 1998;12(2):117-20.
13. Diao Z, Ding J, Yin C, Wang L, Liu W. Purified hepatitis B virus induces human mesangial cell proliferation and extracellular matrix expression in vitro. *Virol J* 2013 4;10:300.
14. Obrisca B, Ismail G, Jurubita R, Baston C, Andronesi A, Mircescu G. Antiphospholipase A2 Receptor Autoantibodies: A Step Forward in the Management of Primary Membranous Nephropathy. *Biomed Res Int* 2015;249740.
15. Ozdamar SO, Gucer S, Tinaztepe K. Hepatitis-B virus associated nephropathies: a clinicopathological study in 14 children. *Pediatr Nephrol* 18; 23-8:2003.
16. Hsu HC, Wu CY, Lin CY, Lin GJ, Chen CH, Huang FY. Membranous nephropathy in 52 hepatitis B surface antigen (HBsAg) carrier children in Taiwan. *Kidney Int* 36;1103-1107:1989.

17. Gilbert RD, Wiggelinkhuizen J. The clinical course of hepatitis B virus-associated nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1994;8(1):11-14.
18. Venkateshan VS, Lieberman K, Kim DU, Thung SN, Dikman S, D'Agati V et al. Hepatitis-B-associated glomerulonephritis: pathology, pathogenesis, and clinical course. *Medicine (Baltimore)* 69;200-216:1990.
19. Li P, Wei RB, Tang L, Wu J, Zhang XG, Chen XM. Clinical and pathological analysis of hepatitis B virus-related membranous nephropathy and idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 78; 456-464:2012.
20. Li SJ, Xu ST, Chen HP, Zhang MC, Xu F, Cheng SQ et al. Clinical and morphologic spectrum of renal involvement in patients with HBV-associated cryoglobulinemia. *Nephrology (Carlton)* 2017;22(6):449-455.
21. Lai KN, Lai FM, Tam JS, Vallance-Owen J. Strong association between IgA nephropathy and hepatitis B surface antigenemia in endemic areas. *Clin Nephrol* 1988;29(5):229-234.
22. KDIGO Glomerulonephritis Work Group: Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2012;2:200-208.
23. Tipples GA, Ma MM, Fischer KP, Bain VG, Kneteman NM, Tyrrell DL. Mutation in HBV RNA-dependent DNA polymerase confers resistance to lamivudine in vivo. *Hepatology* 24;714-717:1996.
24. Elewa U, Sandri AM, Kim WR, Fervenza FC. Treatment of hepatitis B virus-associated nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2011;119:c41-c49.
25. Zheng XY, Wei RB, Tang L, Li P, Zheng XD. Meta-analysis of combined therapy for adult hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *World J Gastroenterol* 18;821-832:2012.
26. Olsen SK, Brown RS Jr. Hepatitis B treatment: lessons for the nephrologist. *Kidney Int* 2006;70:1897-1904.
27. Liao MT, Chang MH, Lin FG, Tsai IJ, Chang YW, Tsau YK. Universal hepatitis B vaccination reduces childhood hepatitis B virus-associated membranous nephropathy. *Pediatrics* 2011;128(3):e600-4.
28. Sui JI, Vittinghoff E, Shlipak MG, Bertenthal D, Inadomi J, Rodriguez RA et al. Association of hepatitis C seropositivity with increased risk for developing end-stage renal disease. *Arch Intern Med.* 2007;25;167(12):1271-6.
29. Dalrymple LS, Koepsell T, Sampson J, Louie T, Dominitz JA, Young B et al. Hepatitis C virus infection and the prevalence of renal insufficiency. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(4):715-21.
30. Barsoum RS. Hepatitis C virus: from entry to renal injury facts and potentials. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1840-1848
31. Rodríguez-Iñigo E, Casqueiro M, Bartolomé J, Barat A, Caramelo C, Ortiz A et al. Hepatitis C virus RNA in kidney biopsies from infected patients with renal diseases. *J Viral Hepat* 2000;7:23-29
32. Sansonno D, Gesualdo L, Manno C, Schena FP, Dammaco F. Hepatitis C virus-related proteins in kidney tissue from hepatitis C virus-infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Hepatology* 1997;25:1237-1244
33. Furusyo N, Hayashi J, Kanamoto-Tanaka Y, Ariyama I, Etoh Y, Shigematsu M, Kashiwagi S. Liver damage in hemodialysis patients with hepatitis C virus viremia: a prospective 10-year study. *Dig Dis Sci* 2000;45:2221-2228
34. Trejo O, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Yagüe J, Jiménez S, de la Red G et al. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:252-262
35. Rosa D, Saletti G, De Gregorio E, Zorat F, Comar C, D'Oro U et al. Activation of naive B lymphocytes via CD81, a pathogenetic mechanism for hepatitis C virus-associated B lymphocyte disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:18544-18549
36. Wörnle M, Schmid H, Banas B, Merkle M, Henger A, Roeder M et al. Novel role of toll-like receptor 3 in hepatitis C-associated glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2006;168:370-385
37. Banas MC, Banas B, Hudkins KL, Wietecha TA, Iyoda M, Bock E et al. TLR4 links podocytes with the innate immune system to mediate glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:704-713
38. Kamar N, Izopet J, Alric L, Guilbeaud-Frugier C, Rostaing L. Hepatitis C virus-related kidney disease: an overview. *Clin Nephrol* 2008;69:149-160.
39. Fabrizi F, Pozzi C, Farina M, Dattolo P, Lunghi G, Badalamenti S et al. Hepatitis C virus infection and acute or chronic glomerulonephritis: an epidemiological and clinical appraisal. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1991-1997.
40. Fabrizi F, Lunghi G, Messa P, Martin P. Therapy of hepatitis C virus-associated glomerulonephritis: current approaches. *J Nephrol* 2008;21:813-825.
41. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, Rossi D, Beltrame A, Banfi G et al. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2007;49:69-82.
42. Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis* 2003;42:631-657.
43. Beddhu S, Bastacky S, Johnson JP. The clinical and morphologic spectrum of renal cryoglobulinemia. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 398-409.
44. Yamabe H, Johnson RJ, Gretch DR, Fukushi K, Osawa H, Miyata M et al. Hepatitis C virus infection and membranoproliferative glomerulonephritis in Japan. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:220-223.
45. Perico N, Cattaneo D, Bikbov B, Remuzzi G. Hepatitis C infection and chronic renal diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:207-220.
46. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993;328:465-470.
47. Fabrizi F, Pozzi C, Farina M, Dattolo P, Lunghi G, Badalamenti S et al. Hepatitis C virus infection and acute or chronic glomerulonephritis: an epidemiological and clinical appraisal. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1991-1997.
48. Monti G, Galli M, Invernizzi F, Pioltelli P, Saccardo F, Monteverde A et al. Cryoglobulinemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. GISC. Italian Group for the Study of Cryoglobulinemias. *QJM* 1995;88:115-126.

49. Saadoun D, Pol S, Ferfar Y, Alric L, Hezode C, Si Ahmed SN et al. Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Daclatasvir for Treatment of HCV-Associated Cryoglobulinemia Vasculitis. *Gastroenterology* 2017;153(1):49-52.e5.
50. AIHG Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015; 62:932-54.
51. Jadoul M, Martin P. Hepatitis C treatment in chronic kidney disease patients: the kidney disease improving global outcomes perspective. *Blood Purif*. 2017; 43:206-9.
52. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H Jr et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015; 386:1537-45.
53. Fabrizi F, Messa P. Treatment choices for hepatitis C in patients with kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:793-5.
54. Quigg RJ, Brathwaite M, Gardner DF, Gretch DR, Ruddy S. Successful cyclophosphamide treatment of cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:798-800.
55. Reed MJ, Alexander GJ, Thiru S, Smith KG. Hepatitis C-associated glomerulonephritis—a novel therapeutic approach. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:869-71.
56. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, Mazzaro C, Scaini P, Lenzi M et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64(3):843-53.
57. Fabrizi F, Colucci P, Ponticelli C, Locatelli F. Kidney and liver involvement in cryoglobulinemia. *Semin Nephrol* 2002;22:309-18.
58. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Hepatitis C Work Group. KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2018;8(3):91-165.
59. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55:2005-2023.
60. Nampoothiri RV, Duseja A, Rath M, Agrawal S, Sachdeva N, Mehta M et al. Renal dysfunction in patients with nonalcoholic fatty liver disease is related to the presence of diabetes mellitus and severity of liver disease. *J Clin Exp Hepatol* 2019;9(1):22-8.
61. Mizuiri S, Ohashi Y. ACE and ACE2 in kidney disease. *World J Nephrol* 2015;4(1):74-82.
62. Musso G, Gambino R, Cassader M. Emerging molecular targets for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Med* 2010;61:375-92.
63. Andrade JM, Paraiso AF, de Oliveira MV, Martins AM, Neto JF, Guimaraes AL et al. Resveratrol attenuates hepatic steatosis in high-fat fed mice by decreasing lipogenesis and inflammation. *Nutrition* 2014;30(7-8):915-9.
64. Hasegawa K, Wakino S, Simic P, Sakamaki Y, Minakuchi H, Fujimura K et al. Renal tubular Sirt1 attenuates diabetic albuminuria by epigenetically suppressing Claudin-1 overexpression in podocytes. *Nat Med* 2013;19(11):1496-504.
65. Rabadi MM, Xavier S, Vasko R, Kaur K, Goligorsky MS, Ratliff BB. High-mobility group box 1 is a novel deacetylation target of Sirtuin1. *Kidney Int* 2015;87(1):95-108.
66. de Vries AP, Ruggerenti P, Ruan XZ, Praga M, Cruzado JM, Bajema IM et al. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(5):417-26..
67. Musso G, Gambino R, Cassader M. Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Prog Lipid Res* 2013;52(1):175-91.
68. Gyebi L, Soltani Z, Reisin E. Lipid nephrotoxicity: new concept for an old disease. *Curr Hypertens Rep* 2012;14(2):177-81.
69. Wang XX, Jiang T, Shen Y, Adorini L, Pruzanski M, Gonzalez FJ et al. The farnesoid X receptor modulates renal lipid metabolism and diet-induced renal inflammation, fibrosis, and proteinuria. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;297(6):F1587-96.
70. Lhotak S, Sood S, Brimble E, Carlisle RE, Colgan SM, Mazzetti A et al. ER stress contributes to renal proximal tubule injury by increasing SREBP-2-mediated lipid accumulation and apoptotic cell death. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;303(2):F266-78.
71. Musso G, Cassader M, Cohnen S, Pinach S, Saba F, Gambino R. Emerging liver-kidney interactions in nonalcoholic fatty liver disease. *Trends Mol. Med* 2015;21:645-662.
72. Hirata T, Tomita K, Kawai T, Yokoyama H, Shimada A, Kikuchi M et al. Effect of telmisartan or losartan for treatment of nonalcoholic fatty liver disease: Fatty Liver Protection Trial by Telmisartan or Losartan Study (FANTASY). *Int J Endocrinol* 2013;2013:587140.
73. Ix JH, Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(3):406-12.
74. Targher G, Chonchol MB, Byrne CD. CKD and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Kidney Dis* 2014;64(4):638-52.

75. BÖLÜM

Hepatorenal Sendrom

Sinan KAZAN
Sena ULU

TANIM

Hepatorenal sendrom (HRS) ciddi karaciğer hasarı nedeniyle böbrek perfüzyonunda meydana gelen azalma sonucu ortaya çıkan bir tablodur (1). HRS, akut veya kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda akut böbrek hasarına (ABH) neden olabilecek çok sayıdaki sebepten bir tanesidir. HRS aslında bir dışlama tanısıdır ve kötü prognoz ile de ilişkilidir. Genellikle siroz nedeniyle portal hipertansiyonu olan veya herhangi bir sebeple fulminan karaciğer yetmezliği olan hastalarda görülür (2,3).

SIKLIK ve EPİDEMİYOLOJİ

Siroz, ciddi alkolik hepatit, metastatik tümörler veya herhangi bir sebebe bağlı oluşan fulminan karaciğer yetmezliği HRS'ye neden olabilir (2-4). Sirotik hastalarda ABH, akut dekompanzasyon atağı sonrasında yapılan hastane başvurularında %25-50 sıklığında görülmektedir (5). Ancak bu oranın içerisinde prerenal, renal ve postrenal tüm ABH nedenleri yer almaktadır. Yoğun bakımda yatan, sirotik ve ABH tanılı hastalarda HRS %14 oranında etiyolojik faktör olarak tespit edilmiştir (6). Siroz ve asiti olan hastalarda, 1 yıllık HRS insidansı %18 saptanırken, 5 yıl içerisinde hastaların %35-40'ında HRS geliştiği bilinmektedir. Siroz ve

asiti olan hastalarda 5 yıldan sonra ise, HRS sıklığı yaklaşık %60' dır (7). Alkole bağlı akut karaciğer hastalığı bulunan hastalarda ise HRS sıklığı yaklaşık %27.7 olarak bildirilmiştir (8, 9).

RİSK FAKTÖRLERİ

Hepatorenal sendrom gelişimi için çok sayıda risk faktörü mevcuttur. Hiponatremisi olan ve plazma renin aktivitesi yüksek saptanan hastalar HRS gelişimi açısından en yüksek riske sahip hastalar olarak bilinmektedir (2,10). Tablo 1'de HRS gelişimi için risk faktörleri gösterilmektedir.

Tablo 1. HRS Gelişimi İçin Risk Faktörleri

Hiponatremi
Yüksek plazma renin aktivitesi
Spontan bakteriyel peritonit (SBP)
Gastrointestinal kanama
Düşük üriner sodyum atılımı
Düşük ortalama arter basıncı
Artmış plazma norepinefrin düzeyi
Düşük plazma osmolaritesi
Yüksek idrar osmolaritesi
Hematomegalin yokluğu
Özofagus varislerinin varlığı
Kötü beslenme durumu

Primer biliyer kolanjitli hastalar HRS açısından diğer etiyolojilere göre nispeten korunmuş

ABH'da ise, 4 hafta boyunca iotalamat klirensi ile ölçülen GFH ≤ 25 mL/dk ise veya MDRD-6 ile ölçülen GFH ≤ 35 mL/dk ise; eş zamanlı karaciğer-böbrek nakli adayı olarak düşünülmelidirler. KBH'lı adaylar ise, iotalamat klirensi ile ölçülen GFH ≤ 30 mL/dk ise, MDRD-6 denklemi ile ölçülen GFH ≤ 40 mL/dk ise, en az 3 ay boyunca ≥ 2 gr/gün proteiniüri var ise veya %30'un üstünde global glomerüloskleroz veya interstisyel fibrozis var ise eş zamanlı karaciğer-böbrek nakil adayı olarak değerlendirilebilirler (71-74).

Önleme-Koruma Yaklaşımları

Sirotik ve SBP'li hastalarda HRS gelişebileceği her zaman akılda tutulmalıdır. Genel önlemler şu şekilde sıralanabilir.

1. Yüksek risk taşıyan hastalarda profilaktik antibiyotik kullanımı (norfloksasin 400 mg tb) oldukça etkilidir.

2. SBP geliştikten sonra ilk 48 saat içinde 1 gr/kg albümin infüzyonuna ek olarak seftriakson verilmesi ile HRS gelişme insidansını %10'lara kadar düşürülebilir.

3. İlerlemiş karaciğer hasarı olanlarda non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, aminoglikozid grubu ve kontrast madde gibi nefrotoksik ilaç kullanımından kaçınma,

4. Diüretiklerin akılcı kullanımı,

5. Viral hepatitlerde antiviral ajanlarla etkin tedavi,

6. Dehidratasyonlarda hızlı yerine koyma tedavisi,

7. Albümin replasmanı yapmadan masif (>5 lt) parasentezden kaçınılması önerilmelidir.

KAYNAKLAR

- Shah N, Silva RG, Kowalski A, Desai C, Lerma E. Hepatorenal syndrome. *DisMon* 2016;62(10):364-75.
- Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009;361(13):1279-90.
- Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, Gonwa TA. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. *Clin J Am SocNephrol* 2006;1(5):1066-79.
- Ginès P, Guevara M, Aroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003;362(9398):1819-27.
- Piano S, Rosi S, Maresio G, Fasolato S, Cavallin M, Romano A et al. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol* 2013;59:482-89.
- Fang JT, Tsai MH, Tian YC, Jeng CC, Lin CY, Chen YC et al. Outcome predictors and new score of critically ill cirrhotic patients with acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1961-9.
- Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Salo J, Jimener W, Inglada L et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105(1):229-36.
- Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119(6):1637-48.
- Al-Khafaji A, Nadim MK, Kellum JA. Hepatorenal disorders. *Chest* 2015;148(2):550-8.
- Fernandez-Seara J, Prieto J, Quiroga J, Zozaya JM, Cobos MA, Rodrigues-Eire JL et al. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology* 1989;97(5):1304-12.
- Better OS. Renal and cardiovascular dysfunction in liver disease. *Kidney Int* 1986;29(2):598-607.
- Martin PY, Ginès P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998;339(8):533-41.
- Iwakiri Y. The molecules: mechanisms of arterial vasodilatation observed in the splanchnic and systemic circulation in portal hypertension. *J ClinGastroenterol* 2007;41(3):288-94.
- Knotek M, Rogachev B, Schrier RW. Update on peripheral arterial vasodilation, ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Can J Gastroenterol* 2000;14 Suppl D:112D-121D.
- Moreau R, Lebrech D. Endogenous factors involved in the control of arterial tone in cirrhosis. *J Hepatol* 1995;22:370-6.
- Wiest R, Das S, Cadelina G, Garcia-Tsao G, Milstien S, Groszmann RJ. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J ClinInvest* 1999;104:1223-33.
- Runyon BA, Squier S, Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1994; 21:792-6.
- Epstein M, Berk DP, Hollenberg NK, Adams DF, Chalmers TC, Abrams HL et al. Renal failure in the patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *Am J Med* 1970; 49:175-85.
- Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Salo J, Jimenes W, Inglada L et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105:229-36.

20. Barreto R, Fagundes C, Guevara M, Sola E, Pereira G, Rodriguez E et al. Type-1 hepatorenal syndrome associated with infections in cirrhosis: natural history, outcome of kidney function, and survival. *Hepatology* 2014; 59:1505–13.
21. Thabut D, Massard J, Gangloff A, Carbonell N, Francoz C, Nguyen-Khac E et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology* 2007; 46:1872–82.
22. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Ginès P, Moreira V et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42: 439–47.
23. Yang YY, Liu H, Nam SW, Kunos G, Lee SS. Mechanisms of TNF alpha-induced cardiac dysfunction in cholestatic bile duct-ligated mice: Interaction between TNF alpha and endocannabinoids. *J Hepatol* 2010; 53:298–306.
24. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Møller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2010; 59:105–10.
25. Lenz K, Hörtnagl H, Druml W, Reither H, Schmid R, Schneeweiss B et al. Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. Effects on renal hemodynamics and atrial natriuretic factor. *Gastroenterology* 1991; 101:1060–7.
26. Cavallin M, Kamath PS, Merli M, Fasolato S, Toniutto P, Salerno F et al. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology* 2015;62:567–74.
27. Martín-Llahí M, Pe'pin MN, Guevara M, Díaz F, Torre A, Monescillo A et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: A randomized study. *Gastroenterology* 2008;134:1352–9.
28. Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, Frederick RT, Lake JR, O'Leary JG et al. Terlipressin plus albumin is more effective than albumin alone in improving renal function in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1. *Gastroenterology* 2016;150:1579–89.e2.
29. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1360–8.
30. Esler M, Dudley F, Jennings G, Debinski H, Lambert G, Jones P et al. Increased sympathetic nervous activity and the effects of its inhibition with clonidine in alcoholic cirrhosis. *Ann Intern Med* 1992;116:446–55.
31. Roulot D, Moreau R, Gaudin C, Barq Y, Braillon A, Hadengue A et al. Long-term sympathetic and hemodynamic responses to clonidine in patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1992; 102:1309–18.
32. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology* 1996; 23:164–76.
33. Baldus WP, Feichter RN, Summerskill WH. The kidney in cirrhosis. I. Clinical and biochemical features of azotemia in hepatic failure. *Ann Intern Med* 1964;60:353–65.
34. Esrailian E, Pantangco ER, Kyulo NL, Hu KQ, Runyon BA. Octreotide/Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2007;52:742–8.
35. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56:1310–8.
36. Wadei HM, Gonwa TA. Hepatorenal syndrome in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2013;28(2):79–92.
37. Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015; 62:968–74.
38. Wong F, Nadim MK, Kellum JA, Salerno F, Bellomo R, Gerbes A et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut* 2011;60:702–9.
39. Martín-Llahí M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, Gilabert R et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011; 140:488–96.
40. Linas SL, Schaefer JW, Moore EE, Good JT Jr, Giansiracusa R. Peritoneovenous shunt in the management of the hepatorenal syndrome. *Kidney Int* 1986; 30:736–40.
41. Laffi G, Daskalopoulos G, Kronborg I, Hsueh W, Gentilini P, Zipser RD. Effects of sulindac and ibuprofen in patients with cirrhosis and ascites. An explanation for the renal-sparing effect of sulindac. *Gastroenterology* 1986; 90:182–7.
42. Diamond JR, Yoburn DC. Nonoliguric acute renal failure associated with a low fractional excretion of sodium. *Ann Intern Med* 1982; 96:597–600.
43. Wadei HM, Geiger XJ, Cortese C, Mai ML, Kramer DJ, Rosser BG et al. Kidney allocation to liver transplant candidates with renal failure of undetermined etiology: role of percutaneous renal biopsy. *Am J Transplant* 2008;8:2618–26.
44. Mal F, Meyrier A, Callard P, Altman JJ, Kleinknecht D, Beaugrand M et al. Transjugular renal biopsy. *Lancet* 1990;335:1512–3.
45. Mal F, Meyrier A, Callard P, Kleinknecht D, Altman JJ, Beaugrand M. The diagnostic yield of transjugular renal biopsy. Experience in 200 cases. *Kidney Int* 1992;41:445–9.
46. Joue't P, Meyrier A, Mal F, Callard P, Guettier C, Stordeur D et al. Transjugular renal biopsy in the treatment of patients with cirrhosis and renal abnormalities. *Hepatology* 1996;24:1143–7.
47. Trawalé JM, Paradis V, Rautou PE, Francoz C, Escolano S, Sallée M et al. The spectrum of renal lesions in patients with cirrhosis: a clinicopathological study. *Liver Int* 2010; 30:725–32.

48. Sole C, Pose E, Sola E, Gines P. Hepatorenal syndrome in the era of acute kidney injury. *Liver int.* 2018;38(11):1891-901.
49. Fagundes C, Pepin MN, Guevara M, Barreto R, Casals G, Sola E et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 57:267-73.
50. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-8.
51. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417.
52. Kew MC, Varma RR, Sampson DJ, Sherlock S. The effect of octapressin on renal and intrarenal blood flow in cirrhosis of the liver. *Gut* 1972;13:293-6.
53. Gülberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology* 1999;30:870-5.
54. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichai P et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002;122:923-30.
55. Martin Llahi M, Pepin MN, Guevara M, Diaz F, Torre A, Monescillo A et al. Terlipressin and albumina vs albumina in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008;134:1352-9.
56. Wang H, Liu A, Bo W, Feng X, Hu Y. Terlipressin in the Treatment of Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(16):e0431.
57. Facciorusso A, Chandar AK, Murad MH, Prokop LJ, Muscatiello N, Kamath PS, Singh S. Comparative efficacy of pharmacological strategies for management of type 1 hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2(2):94-102.
58. Zheng JN, Han YJ, Zou TT, Zhou YJ, Sun DQ, Zhong JH et al. Comparative efficacy of vasoconstrictor therapies for type 1 hepatorenal syndrome: a network meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11(11):1009-18.
59. Mattos ÂZ, Mattos AA, Ribeiro RA. Terlipressin versus noradrenaline in the treatment of hepatorenal syndrome: systematic review with meta-analysis and full economic evaluation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28(3):345-51.
60. Colle I, Laterre PF. Hepatorenal syndrome: the clinical impact of vasoactive therapy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;12(2):173-88.
61. Carvalho JR, Machado MV. New insights about albumin and liver disease. *Ann Hepatol* 2018;17(4):547-60.
62. Song T, Rossle M, He F, Liu F, Guo X, Qi X. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2018; 50:323-30.
63. García Martínez JJ, Bendjelid K. Artificial liver support systems: what is new over the last decade? *Ann Intensive Care* 2018;8:109.
64. Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, Elst IV, Zeegers M, Zaman Z et al. Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure. *Crit Care* 2006;10(4):R108.
65. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000;6:287-89.
66. Rahman E, Al Suwaida AK, Askar A. Single pass albumin dialysis in hepatorenal syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008;19(3):479-84.
67. Weber V, Linsberger I, Hauner M, Leistner A, Leistner A, Falkenhagen D. Neutral styrene divinylbenzene copolymers for adsorption of toxins in liver failure. *Bio-macromolecules* 2008;9(4):1322-28.
68. Nakae H, Igarashi T, Tajimi K, Kusano T, Shibata S, Kume M et al. A case report of hepatorenal syndrome treated with plasma diafiltration (selective plasma filtration with dialysis). *Ther Apher Dial* 2007;11(5):391-95.
69. Cardenas A, Gines P. Therapy insight: Management of hepatorenal syndrome. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:338-48.
70. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt P et al. Impact of liver transplantation on the survival of patients treated for hepatorenal syndrome type 1. *Liver Transpl* 2011;17:1328-32.
71. Nadim MK, Sung RS, Davis CL, Andreoni KA, Biggins SW, Danovitch GM et al. Simultaneous liver-kidney transplantation summit: current state and future directions. *Am J Transplant* 2012; 12:2901-8.
72. O'Leary JG, Levitsky J, Wong F, Nadim MK, Charlton M, Kim WR. Protecting the kidney in liver transplant candidates PracticeBased Recommendations from the American Society of Transplantation Liver and Intestine Community of Practice. *Am J Transplant* 2016; 16(9):25-16-31.
73. Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, Mai ML, Wadei H, Ahsan N. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplantation (OLT) in the US: Where will MELD lead us? *Am J Transplant.* 2006;6(11):2651-9.
74. Gonwa TA. Combined kidney liver transplant in the MELD era: Where are we going? *Liver transpl* 2005;11(9):1022-5.

76. BÖLÜM

Kardiyorenal Sendrom: Patogenez ve Tanı

Bülent HÜDDAM

Organizmanın optimal dengesi ve işleyişi için organlar ve sistemler arasında çok sıkı bir fizyolojik etkileşim gereklidir. Bu etkileşimler hücre-sel, hücre-dışı, moleküler, nöral, endokrin ve parakrin mekanizmaların aracılık ettiği farklı vücut sistemleri arasındaki karmaşık fizyolojik etkileşimlerdir ve birden fazla tepki biçimine yol açarlar. Böbrek ve kalp, intravasküler volüm dengesi, kan basıncı, vasküler tonus, diürez, natriürez, periferel doku perfüzyonu ve oksijenizasyonu gibi hayati işlevler için çift yönlü etkileşim halindedir. Böbrek ve kalp arasındaki bu çift yönlü etkileşim birbirine bağımlıdır ve normal fonksiyonların devamı için çok önemlidir. Bu sistemlerden herhangi birinde oluşan hasar sonucu ortaya çıkan toksik hücre sinyalleri uzak organlarda yapısal ve fonksiyonel kompensatuar mekanizmaların devreye girmesine neden olur. Bu kompensatuar mekanizmalar sürecin uzaması halinde maladaptif değişikliklere yol açabilir. İşte başlangıçtaki bu adaptif yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin kendisi, sonrasında ortaya çıkan maladaptif değişiklikler ya da her ikisi birden diğer sistemde hasara yol açarak her iki sistemin aynı anda etkilenmesine neden olabilir ve bu duruma 'kardiyorenal sendrom' adı verilir.

TANIM ve SINIFLANDIRMA

Bu iki sistem arasındaki ilişki 1836 gibi erken bir dönemde, ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda görülen önemli kardiyak yapısal değişiklikleri özetleyen Robert Bright tarafından tanımlanmıştır (1). O zamandan günümüze kadar geçen süreçte kardiyorenal bağın anlaşılmasında çok sayıda ilerleme kaydedilmesi, bu hastalığın tanımlanması ve sınıflandırılması adına önemli adımların atılmasını sağlamıştır. Kardiyorenal sendromu resmen tanımlamaya yönelik ilk girişim, 2004 yılında Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (*The Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute*) çalışma grubundan gelmiştir (2). Bu grup kardiyorenal sendromu; kalp yetmezliği semptomlarına ve progresyonuna yol açan dolaşım hacmindeki artışa bağlı gelişen hemodinamik değişikliklerle böbrekler arasındaki etkileşim olarak tanımlamış ve semptomları azaltmak için kullanılan dekonjestif tedavilerin renal fonksiyonlardaki kötüleşmeyi tetikleyebileceğini belirtmiştir. Bu kardiyosentrik tanım kardiyorenal sendromun köşe taşı gibi görülse de kardiyorenal ve renokardiyak etkileşimi daha geniş bir klinik spektrumda değerlendirecek tanımlama için Akut Diyaliz Kalite

KAYNAKLAR

- Bright R. Cases and observations illustrative of renal disease accompanied by the secretion of albuminous urine. *Guys Hospital Reports* 1836;338-400.
- National Heart, Lung, and Blood Institute. NHLBI Working Group: cardio-renal connections in heart failure and cardio vascular disease, 2004.
- Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med* 2008; 34: 957-962
- Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI): methodology. *Int J Artif Organs* 2008;31:90-93
- Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J* 2010; 31:703-711.
- House AA, Anand I, Bellomo R, Cruz D, Bobek I, Anker SD et al. Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Group. Definition and classification of Cardio-Renal Syndromes: work group statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant*.2010;25(5):1416-20.
- Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL et al. American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019; 16;139(16):e840-e878.
- Hatamizadeh P, Fonarow GC, Budoff MJ, Darabian S, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management. *Nat Rev Nephrol* 2013;9(2):99-111.
- Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Gregg C et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail* 2013;6:606-19.
- Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:30-41.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ et al. Heart disease and stroke statistics – 2014 update. *Circulation* 2014; 129: e28-e292.
- Değertekin M, Erol Ç, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK et al. Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study. *Arch Turk Soc Cardiol* 2012;40:298-308.
- Uduman J. Epidemiology of Cardiorenal Syndrome. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25(5):391-399.
- Gudsoorkar PS, Thakar CV. Acute Kidney Injury, Heart Failure, and Health Outcomes. *Cardiol Clin* 2019;37(3):297-305.
- Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S et al. (2006). Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113(5): 671-678.
- Smith GL, Lichtman JH, Brachen MB, Shilpak MG, Philips CO, Dicapua P et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(10);1987.
- Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149(2):209-16.
- Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail* 2007;13(6):422-30.
- Ishigami J, Cowan LT, Demmer RT, Grams ME, Lutsey PL, Carrero JJ et al. Incident Hospitalization with Major Cardiovascular Diseases and Subsequent Risk of ESKD: Implications for Cardiorenal Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(2):405-414.
- Uptodate, Cardiorenal syndrome: Definition, prevalence, diagnosis, and pathophysiology. Literature review current through: Mar 2020. This topic last updated: Dec 02, 2019
- U.S. Renal Data System, USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, 2013.
- Smink PA, Heerspink LHJ, Gansevoort RT, de Jong PE, Hillege HL, Bakker SJ et al. Albuminuria, estimated GFR, traditional risk factors, and incident cardiovascular disease: the PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End stage Disease) study. *Am J Kidney Dis* 2012;60(5):804-11.
- Stevens PE, O'Donoghue DJ, De Lusignan S, Van Vlymen J, Klebe B, Middleton R et al. Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA Project results. *Kidney Int* 2007;72(1):92-9.
- Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Welch A, Luben R, Day N. Combined impact of health behaviours and mortality in men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. *PLoS Med* 2008; 8;5(1):e12.
- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS et al. Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11(7):e0158765.
- Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, Ateş, K, Altun B, Altıparmak MR et al. A population based survey of chronic renal disease in Turkey -The CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1862-71.
- Selby NM, Kolhe NV, McIntyre CW, Monaghan J, Lawson N, Elliott D et al. Defining the cause of death in hospitalized patients with acute kidney injury. *PLoS One* 2012;7(11): e48580.

28. Odutayo A, Wong CX, Farkouh M, Altman DG, Hopewell S, Emdin CA, Hunn BH. AKI and long-term risk for cardiovascular events and mortality. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(1):377-387.
29. Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(2):489-495.
30. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int* 2004;65(6):2380-2389.
31. Bansal N, Keane M, Delafontaine P, Dries D, Foster E, Gadegbeku CA et al. CRIC Study Investigators: A longitudinal study of left ventricular function and structure from CKD to ESRD: *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 355-362.
32. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005;293(14):1737-1745.
33. Kotecha A, Vallabhajosyula S, Coville HH, Kashani K. Cardiorenal syndrome in sepsis: a narrative review. *J CritCare* 2018;43:122-127.
34. Vallabhajosyula S, Sakhuja A, Geske JB, Kumar M, Kashyap R, Kashani K, Jentzer JC. Clinical profile and outcomes of acute cardiorenal syndrome type-5 in sepsis: an eight year cohort study. *PLoSOne* 2018;13(1):e0190965.
35. Hostetter TH, Pfeffer JM, Pfeffer MA, Dworkin LD, Braunwald EUGENE, Brenner BM. Cardiorenal hemodynamics and sodium excretion in rats with myocardial infarction. *Am J Physiol* 1983;245(1):H98-103.
36. Tarvasmaki T, Haapio M, Mebazaa A, Sionis A, Silva Cardoso J, Tolppanen H et al. Acute kidney injury in cardiogenic shock: definitions, incidence, haemodynamic alterations, and mortality. *Eur J Heart Fail* 2018;20(3):572-81.
37. Correa de Sa DDC, Hodge DO, Slusser JP, Redfield MM, Simari RD, Burnett JC, Chen HH. Progression of preclinical diastolic dysfunction to the development of symptoms. *Heart* 2010;96, 528-532 (2010).
38. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA* 2005;294(13):1625-33.
39. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet*. 2000; 23-30;356(9248):2139-43.
40. Firth JD, Raine AE, Ledingham JG. Raised venous pressure: a direct cause of renal sodium retention in oedema? *Lancet*. 1988;1(8593):1033-5.
41. Maeder MT, Holst DP, Kaye DM. Tricuspid regurgitation contributes to renal dysfunction in patients with heart failure. *J Card Fail* 2008;14(10):824-30.
42. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(13):1268-74.
43. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:582-588.
44. Mohmand H, Goldfarb S. Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(4):615-21.
45. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, Francis GS, Taylor DO, Starling RC et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J. Am. Coll. Cardiol* 2008;51:300-306.
46. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure: physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(19):1747-62.
47. Bristow MR. Treatment of chronic heart failure with β -adrenergic receptor antagonists: a convergence of receptor pharmacology and clinical cardiology. *Circ. Res* 2011;109:1176-1194.
48. Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenti P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;99:57-65.
49. Johnson MD, Malvin RL. Stimulation of renal sodium reabsorption by angiotensin II. *Am J Physiol* 1977;232(4):F298-306.
50. Neuhofer W, Pittrow D. Role of endothelin and endothelin receptor antagonists in renal disease. *Eur J Clin Invest* 2006;36(s3):78-88.
51. Gray MO, Long CS, Kalinyak JE, Li HT, Karliner JS. Angiotensin II stimulates cardiomyocyte hypertrophy via paracrine release of TGF- β 1 and endothelin-1 from fibroblasts. *CardiovascRes* 1998;40(2): 352-63.
52. Lothar A, Berger S, Gilsbach R, Rösner S, Ecke A, Barreto F et al. Ablation of mineralocorticoid receptors in myocytes but not in fibroblasts preserves cardiac function. *Hypertension* 57, 746-754 (2011).
53. Jaisser F, Swynghedauw B, Delcayre C. The mineralocorticoid receptor in heart: different effects in different cells. *Hypertension* 57, 679-680 (2011).
54. Funaya H, Kitakaze M, Node K, Minamino T, Komamura K, Hori M. Plasma adenosine levels increase in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1997;95(6):1363-5.
55. Vallon V, Miracle C, Thomson S. Adenosine and kidney function: potential implications in patients with heart failure. *Eur. J. Heart Fail* 2008; 10:176-187.

56. Vallon V, Mühlbauer B, Osswald H. Adenosine and kidney function. *Physiol Rev* 2006;86(3):901-40.
57. Massie BM, O'Connor CM, Metra M, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G et al. Rolofylline, an adenosine A1 Receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med* 2010;363(15): 1419-28.
58. Goldsmith SR, Francis GS, Cowley AW, Levine TB, Cohn JN. Increased plasma arginine vasopressin levels in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:1385-1390.
59. Bardoux P, Martin H, Ahloulay M, Schmitt F, Bouby N, Trinh-Trang-Tan MM et al. Vasopressin contributes to hyperfiltration, albuminuria, and renal hypertrophy in diabetes mellitus: study in vasopressin-deficient Brattleboro rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(18):10397-402.
60. Torres VE. Vasopressin in chronic kidney disease, an elephant in the room? *Kidney Int* 2009;76(9): 925-8.
61. Katz AM, Konstam MA. Heart failure: pathophysiology, molecular biology, and clinical management. Baltimore: Lippincott Williams; 2012.
62. Virzi GM, Clementi A, de Cal M, Brocca A, Day S, Pastori S, Bolin C, Vescovo G, Ronco C. Oxidative stress: dual pathway induction in cardiorenal syndrome type 1 pathogenesis. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015:391790.
63. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ. Res* 1994; 74:1141-1148.
64. Heymes C, Bendall JK, Ratajczak P, Cave AC, Samuel JL, Hasenfuss G et al. Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2164-2171.
65. Granata S, Zaza G, Simone S, Villani G, Latorre D, Pontrelli P et al. Mitochondrial dysregulation and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *BMC Genomics* 2009;10: 388.
66. Modaresi A, Nafar M, Sahraei Z. Oxidative stress in chronic kidney disease 2015;9(3):15.
67. Radeke HH, Meier B, Topley N, Flöge J, Habermehl GG, Resch K et al. Interleukin 1-alpha and tumor necrosis factor-alpha induce oxygen radical production in mesangial cells. *Kidney Int* 1990;37(2):767-75.
68. Barreto DV, Lenglet A, Liabeuf S, Kretschmer A, Barreto FC, Nollet A et al. Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010;77(6): 550-6.
69. Wettersten N, Maisel AS. Biomarkers for heart failure: an update for practitioners of internal medicine. *Am J Med* 2016;129(6):560-7.
70. Ruiz-Ortega M, Ruperez M, Lorenzo O, Esteban V, Blanco J, Mezzano S et al. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney. *Kidney Int* 2002;82:12-22.
71. Kim BS, Jeon DS, Shin MJ, Kim YO, Song HC, Lee SH et al. Persistent elevation of C-reactive protein may predict cardiac hypertrophy and dysfunction in patients maintained on hemodialysis. *Am J Nephrol* 2005;25(3):189-95.
72. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000;35(3):469-76.
73. Minami Y, Kajimoto K, Sato N, Hagiwara N. Effect of elevated C-reactive protein level at discharge on long-term outcome in patients hospitalized for acute heart failure. *Am J Cardiol* 2018;121(8):961-8.
74. Young B, Zaritsky J. Hepcidin for clinicians. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol* 2009;4:1384-1387.
75. Verbeke FH, Pannier B, Guérin AP, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Flow-mediated vasodilation in end-stage renal disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol* 2011;6: 2009-2015.
76. Buga GM, Gold ME, Fukuto JM, Ignarro LJ. Shear stress-induced release of nitric oxide from endothelial cells grown on beads. *Hypertension* 1991;17:187-193.
77. Cook JP, Rossitch E, Andon NA, Loscalzo L, Dazul VJ. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitro vasodilator. *J Clin Invest* 1991; 88: 1663-1671.
78. Ferrari R, Bachetti T, Agnoletti L, Comini L, Curello S. Endothelial function and dysfunction in heart failure. *Eur. Heart J* 1998; 19 (Suppl. G):G41-G47.
79. Giannattasio C, Piperno A, Failla M, Vergani A, Mancina G. Effects of hematocrit changes on flow-mediated and metabolic vasodilation in humans. *Hypertension* 2002;40: 74-77.
80. Francis GS. TNF-alpha and heart failure. The difference between proof of principle and hypothesis testing. *Circulation* 1999;99(25):3213-4.
81. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 236-241.
82. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Peicoits-Filho R, Riella M et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia—the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* 2005; 67:1216-1233.
83. Clementi A, Virzi GM, Battaglia GG, Ronco C. Neurohormonal, Endocrine, and Immune Dysregulation and Inflammation in Cardiorenal Syndrome. *Cardiorenal Med.* 2019;9(5):265-273.
84. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154-2169.
85. Lekawanvijit S. Cardiotoxicity of Uremic Toxins: A Driver of Cardiorenal Syndrome. *Toxins (Basel)*.2018;10(9):352
86. Lin CJ, Liu HL, Pan CF, Hung SC, Kuo KL, Wu CC et al. Indoxyl sulfate predicts cardiovascular disease and re-

- nal function deterioration in advanced chronic kidney disease. *Arch Med Res* 2012;43(6):451-6.
87. Han H, Zhu J, Zhu Z, Ni J, Du R, Dai Y, Chen Y et al. p-Cresyl sulfate aggravates cardiac dysfunction associated with chronic kidney disease by enhancing apoptosis of cardio- myocytes. *J Am Heart Assoc* 2015;4(6): e001852.
 88. Lekawanvijit S, Krum H. Cardiorenal syndrome: acute kidney injury secondary to cardiovascular disease and role of protein-bound uraemic toxins. *J Physiol* 2014;592(Pt 18):3969-83.
 89. Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M et al. Serum indoxylsulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(10):1551-8.
 90. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;110:921-927.
 91. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, Zetterstrand S, Olofsson B, Michelson EL et al. CHARM Investigators and Committees. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet* 2009;374(9689):543-50.
 92. Okonko OD, Mandal AK, Missouris CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1241-1251.
 93. Naito Y, Takeshi T, Yoshihiro F, Hisashi S, Hirokuni A, Shinichi H et al. Impaired expression of duodenal iron transporters in Dahl salt-sensitive heart failure rats. *J Hypertens* 2011;29:741-748.
 94. Divakaran V, Mehta S, Yao D, Hassan S, Simpson S, Wiegerinck E et al. Heparin in anemia of chronic heart failure. *Am J Hematol* 2011; 86: 107-109.
 95. Kalantar-Zadeh K, Cano NJ, Budde K, Chazot C, Kovesdy CP, Mak RH et al. Diets and enteral supplements for improving outcomes in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011;7: 369-384.
 96. Pilz S, März W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3927-3935.
 97. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Körfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;41(1):105-12.
 98. Park CW, Oh YS, Shin YS, Kim CM, Kim YS, Kim SY et al. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1999;33(1):73-81.
 99. Chen S, Law CS, Grigsby CL, Olsen K, Hong TT, Zhang Y et al. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation* 2011;124(17):1838-47.
 100. Jüppner H. Phosphate and FGF-23. *Kidney Int Suppl* 2011;79(121):24-7.
 101. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, Gutiérrez OM et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011;121(11):4393-408.
 102. Plischke M, Neuhold S, Adlbrecht C, Bielez B, Shayganfar S, Bieglmayer C et al. Inorganic phosphate and FGF-23 predict outcome in stable systolic heart failure. *Eur J Clin Invest* 2012; 42:649-656.
 103. Raina R, Nair N, Chakraborty R, Nemer L, Dasgupta R, Varian K. An Update on the Pathophysiology and Treatment of Cardiorenal Syndrome. *Cardiol Res* 2020;11(2):76-88.
 104. Kumar U, Wettersten N, Garimella PS. Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology. *Cardiol Clin* 2019;37(3):251-265.
 105. Liu S. Heart-kidney interactions: mechanistic insights from animal models. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019;316(5):F974-F985.
 106. McCullough PA, El-Ghorrury M, Yamasaki H. Early detection of acute kidney injury with neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Coll Cardio* 2011;51:1762-1764.
 107. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;31(6):703-11.
 108. Scully P, Goldsmith D. The management of end-stage heart failure and reducing the risk of cardiorenal syndrome. *ClinMed* 2013;13: 610-613.
 109. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(17):1752-61.
 110. de Filippi CR, Seliger SL, Maynard S, Christenson RH. Impact of renal disease on natriuretic peptide testing for diagnosing decompensated heart failure and predicting mortality. *Clin Chem* 2007;53: 1511-1519.
 111. Tallaj JA, Singla I, Bourge RC. Implantable hemodynamic monitors. *Cardiol Clin* 2011; 29:289-299.

77. BÖLÜM

Kardiyorenal Sendrom: Tedavi

İlter BOZACI
Erhan TATAR

GENEL YAKLAŞIM

Kardiyorenal sendrom (KRS) tedavisinde öncelikle yapılması gereken, potansiyel olarak tedavi edilebilir nedenlerin (kalp kapak hastalıkları, ileti defektleri ve aritmiler, perikardiyal effüzyon varlığı veya koroner iskemi, vb) belirlenmesi ve gerekli tedavi yaklaşımlarının planlanmasıdır. Daha sonrasında tuz kısıtlaması ile eş zamanlı olarak fazla sıvı yükünün tespiti ve buna göre günlük sıvı kaybı hedefinin belirlenmesidir. Tedavi sürecinde hastalar hipotansiyon ve renal fonksiyon bozukluğu riskleri nedeniyle yakından takip edilmelidir. Özellikle düşük doz renin anjiyotensin aldosteron sistem (RAAS) blokajına rağmen glomerüler filtrasyon hızında (GFH) belirgin azalma olması halinde bilateral renal arter stenozu akla gelmelidir.

FARMAKOLOJİK TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Kardiyorenal sendromun farmakolojik tedavisi genel olarak aritmilerin tedavisi ve kalbin ard yükün azaltılması, sempatik sinir sisteminin bloke edilmesi ve mineralokortikoid reseptör antagonizmasını içermektedir. Her ne kadar diüretikler KRS'nin tedavisinde ilk başta kullanımı olan ajanlar olsa da akut kalp yetmezliğinde ye-

terli su ve tuz klirensinin sağlanabilmesi oldukça güçtür. Literatürdeki bazı çalışmalarda akut kalp yetmezliği ile gelen olguların yaklaşık %16'sının başvurudan daha fazla bir vücut ağırlığı ile taburcu olduklarını göstermektedir (1).

Diüretikler

Kardiyorenal sendrom olgularının büyük çoğunluğu başlangıçta giderek artan dozlarda diüretiklere yanıt vermektedirler. Loop diüretiklerinin glomerüler filtratta yeterli seviyeye ulaşabilmeleri için sık aralıklarla ve yeterli yükseklikteki dozlarda uygulanmaları gerekmektedir. Natriürezin devamlılığının sağlanmasında uzun etkili tiazid grubu diüretiklerin eş zamanlı kullanılmalarının yardımı olabilir.

Şiddetli kalp yetmezliğinde loop diüretiklerinin düşük dozda sürekli infüzyonları gerekli olabilmektedir. DOSE çalışmasında yüksek doz ile düşük doz ve sürekli infüzyon ile bolus uygulamasının karşılaştırılması yapılmış, hiçbir yöntemin diğerine herhangi bir üstünlüğü saptanamamıştır (2). Her ne kadar yüksek doz diüretiklerin kullanılmasında geçici GFH düşüklüklerine daha sık rastlansa da bu durumun uzun dönem sonuçlarına etkisi tespit edilmemiştir. Kötüleşmiş renal fonksiyonların eşlik ettiği kalp yetmezlikli olgularda yapılmış olan CARRESS-HF çalışmasında

hipertansiyonu geriletmek için gerekli olgularda parasentez veya diğer spesifik tedavilerin uygulanması

3.Adım

Sürekli hipotansiyonu, renal fonksiyon bozukluğu ve akut dekompanse kalp yetmezliği olan olgularda;

1. Diüretikler ile eş zamanlı olarak inotrop ajanların kullanılması ile farmakolojik tedavinin tekrar düzenlenmesi

2. Ultrafiltrasyon planlanması (renal fonksiyonlarda kötüleşme, kateter ve/veya antikoagülasyon ilişkili komplikasyonlar göz önüne alınarak)

3. Tipik 4-6 saatlik seanslarda hipotansiyon nedeni ile yeterli sıvı uzaklaştırılamayan olgularda aralıklı yavaş ultrafiltrasyon yöntemlerinin denemesi

4. Aralıklı tedavi yöntemleri altında giderek kötüleşen böbrek fonksiyonları varlığında, hipotansif olgularda yeterli ekipman desteği de varsa sürekli ultrafiltrasyon yöntemlerinin kullanılması.

ÖZET

Günümüzde KRS tedavisinde diüretikler ile ultrafiltrasyon yöntemlerinin hangisinin net olarak daha üstün olduğu ortaya konamamıştır. Periton diyalizinin özellikle KBH ile de komplike hale gelmiş kronik kalp yetmezliği olgularında etkin olduğu görülmektedir. Akut dekompanse kalp yetmezliği olan olgularda ise kademeli farmakolojik tedavi uygulanmasının özellikle hızlı ultrafiltrasyona göre daha etkin ve daha güvenli olduğu düşünülmektedir. Alternatif ekstrakorporeal yöntemlerin etkinliği ise halen araştırılması gereken bir durumdur.

KAYNAKLAR

1. Gheorghiade M, Filippatos G. Reassessing treatment of acute heart failure syndromes: The ADHERE Registry. *Eur Heart J* 2005; 7(suppl B): B13-B19.
2. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 364: 797-805.

3. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Redfield MM, Felker GM, O'Connor CM et al. Cardiorenal rescue study in acute decompensated heart failure: Rationale and design of CARRESS-HF, for the Heart Failure Clinical Research Network. *J Card Fail* 2012; 18: 176-182.
4. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR et al. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA* 2013; 310:2533-2543.
5. Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, Coca SG. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 685-691.
6. Fu EL, Trevisan M, Clase CM, Evans M, Lindholm B, Rotmans JJ et al. Association of Acute Increases in Plasma Creatinine after Renin-Angiotensin Blockade with Subsequent Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14:1336-1345.
7. Massie BM, O'Connor CM, Metra M, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G et al. Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363: 1419-1428.
8. Young JB, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH et al. Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry). *Am J Cardiol* 2008; 101: 223-230.
9. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013; 368: 1210-19.
10. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: The EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297: 1319-31.
11. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 365: 32-43.
12. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, Tang WW. Prompt reduction in intrabdominal pressure following large volume mechanical fluid removal improves renal insufficiency in refractory decompensated heart failure. *J Card Fail* 2008; 14: 508-514.
13. Ryckelynck JP, Lobbedez T, Valette B, Le Goff C, Mazouz O, Levaltier B et al. Peritoneal ultrafiltration and treatment-resistant heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(suppl 4): 56-59.
14. Koch M, Haastert B, Kohnle M, Rump LC, Kelm M, Trapp R et al. Peritoneal dialysis relieves clinical symptoms and is well tolerated in patients with refractory heart failure and chronic kidney disease. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 530-539.
15. Cipolla CM, Grazi S, Rimondini A, Susini, G, Guazzi M, Della Bella P et al. Changes in circulating norepinephrine with hemofiltration in advanced congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 66: 987-994.

16. Marenzi G, Grazi S, Giraldi F, Lauri G, Perego G, Guazzi M et al. Interrelation of humoral factors, hemodynamics, and fluid and salt metabolism in congestive heart failure. Effects of extracorporeal ultrafiltration. *Am J Med* 1993; 94: 49-56.
17. Rogers HL, Marshall J, Bock J, Dowling TC, Feller E, Robinson S et al. A randomized, controlled trial of the renal effects of ultrafiltration as compared to furosemide in patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2008; 14: 1-5.
18. Costanzo MR, Saltzberg M, O'Sullivan J, Sobotka P. Early ultrafiltration in patients with decompensated heart failure and diuretic resistance. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2047-51.
19. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 675-83.
20. Bartone C, Saghir S, Menon SG, Brosmer J, Kereiakes DJ, Mazur W et al. Comparison of ultrafiltration, nesiritide, and usual care in acute decompensated heart failure. *Congest Heart Fail* 2008; 14: 298-301.
21. Jaski BE, Ha J, Denys BG, Lamba S, Trupp RJ, Abraham WT. Peripherally inserted veno-venous ultrafiltration for rapid treatment of volume overloaded patients. *J Card Fail* 2003; 9: 227-31.
22. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, Anand I, Olivari MT, Kraemer M et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure. The Relief of Acutely Fluid-Overloaded Patients with Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2043-46.
23. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Eng J Med* 2012; 367: 2296-2304.
24. Shenpard R, Panyon J, Pohwani AL, Kapoor A, Macgowan G, Mcnamara D et al. Intermittent outpatient ultrafiltration for the treatment of severe refractory congestive heart failure. *J Card Fail* 2004; 10: 380-83.

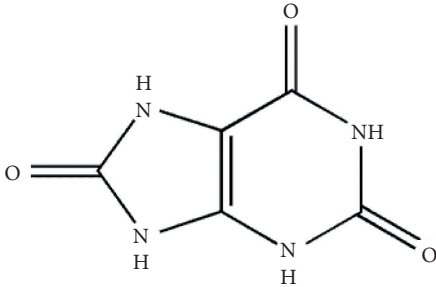
78. BÖLÜM

Ürik Asitin Sistemik Hastalıklar ve Hipertansiyon Gelişimindeki Rolü

Sidar ÇOPUR
Mehmet KANBAY

ÜRİK ASİT ÜRETİMİ, ATILIMI ve METABOLİZMASI

İnsanlarda ve yüksek seviye primatların birçoğunda pürin metabolizmasının son ürünü olarak oluşan ürik asit, birçok kardiyovasküler, renal ve karaciğer hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur (1-3). Yüksek ürik asit düzeyleriyle ilişkisi en net olarak gut artriti ve gut ilişkili tofusler ön plana çıkarsa da; diyabetik böbrek hastalığı, hipertansiyon, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, hiperlipidemi ve insülin direnci arasında da ilişki kurulmuştur (4-28). Karbon, hidrojen, oksijen ve azot atomlarından oluşan ürik asit (Şekil 1) metabolizması ile ilişkili bir takım biyokimyasal bozukluklar da tanımlanmıştır.



Şekil 1. Ürik asidin kimyasal yapısı.

İnsan vücudundan ilk kez 1776 yılında İsveçli bilim adamı Carl Scheele tarafından böbrek taşından izole edilen ürik asit, kimyasal olarak ise üre ve glisin kullanılarak sonraki yıllarda sentezlenmiştir (29-31). Diprotik asit yapısında olmasına rağmen fizyolojik pH değerlerinde mono-iyonik olarak davranır (15, 32). Sudaki düşük çözünürlüğü ise gut da dahil olmak üzere birçok hastalığın temelinde yatmaktadır. Vücutta pürin nükleotidleri olan adenin ve guaninin yıkımına ek olarak diyetle alınan besinlerin yapısında bulunan pürin nükleotidlerinin metabolizmasında da oluşur (Şekil 2).

Vücuttaki üretiminde karaciğer, damar endoteli, böbrekler, bağırsaklar ve iskelet kasları başrolü oynamaktadır (33). Vücuttan atılımı sırasında ise böbrekler (%70) ve bağırsak (%30) temel rolleri oynamaktadır (34). İnsan vücudunda ürikaz enzimi bulunmadığı için ürik asidi sudaki çözünürlüğü yüksek olan allantoin'e çeviremezler ve fazladan oluşan ürik asit vücutta çeşitli dokularda kristal formunda birikim yaparak çeşitli hastalıklara neden olabilir (34). Pürinlerin yıkımı sonucu oluşurken kofaktör olarak molibden'e gereksinim duyan ksantin oksidaz enzimi aracılığıyla sentezlenir (35). Kandaki normal değeri laboratuvarlar arasında farklılıklar gösterebilmesine rağmen erkeklerde 25-80 mg/L ve kadınlarda 15-60 mg/L

rilmemektedir. Gut ile ilişkili olarak oluşan tofuslerin semptomatik olmaları durumunda ise cerrahi olarak çıkarılmaları gerekmektedir (150-152).

SONUÇ

Ürik asit yüksekliği uzun dönemde hipertansiyon, diyabet, kronik böbrek ve kardiyovasküler sistem hastalıkları ile ilişkilidir. Ancak, tedavi sırasında aşırı düşük seviyelerin hedeflenmesinin özellikle nörolojik sorunların gelişimine katkı sağlayabileceği akılda tutulmalıdır. Ek olarak, kimlerin tedavi edileceği, hedef serum ürik asit düzeyinin ne olması gerektiği, tedavinin uzun dönemde ilgili hastalıkların gelişmesini önleyip önlemediği net olarak bilinmemektedir. Bu nedenle hasta özelinde değerlendirilip karar verilmelidir, her hiperürisemisi olan hastaya ürik asit düşürücü tedavi başlanması doğru olmayacaktır. Bu konuda devam eden çalışmaların sonucuna kadar hiperürisemisi olan hastalarda öncelikle yaşam tarzının düzenlenmesi ve takibine göre tedavi planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Hahn K, Kanbay M, Lanaspas MA, Johnson RJ, Ejaz I. Hahn K, Kanbay M, Lanaspas MA, Johnson RJ, Ejaz AA. Serum uric acid and acute kidney injury: A mini review. *J Adv Res* 2017;8(5):529-36.
- Kanbay M, Jensen T, Solak Y, Le M, Roncal-Jimenez C, Rivard C et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med* 2016;29:3-8.
- Kanbay M, Afsar B, Covic A. Uric acid as a cardiometabolic risk factor: to be or not to be. *Contrib Nephrol* 2011;171:62-7.
- Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med* 2005;143(7):499-516.
- Forman JP, Choi H, Curhan GC. Uric acid and insulin sensitivity and risk of incident hypertension. *Arch Intern Med* 2009;169(2):155-62.
- Pasalic D, Marinkovic N, Feher-Turkovic L. Uric acid as one of the important factors in multifactorial disorders - facts and controversies. *Biochemia Medica* 2012;22(1):63-75.
- Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, Sparrow D, Vokonas PS, Gaziano M et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. *Hypertension* 2006;48(6):1031-6.
- Doria A, Krolewski AS. Diabetes: Lowering serum uric acid levels to prevent kidney failure. *Nat Rev Nephrol* 2011;7(9):495-6.
- Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2007;57(1):109-15.
- Kanbay M, Yilmaz MI, Sonmez A, Solak Y, Saglam M, Cakir E et al. Serum uric acid independently predicts cardiovascular events in advanced nephropathy. *Am J Nephrol* 2012;36(4):324-31.
- Kanbay M, Yilmaz MI, Sonmez A, Turgut F, Saglam M, Cakir E et al. Serum uric acid level and endothelial dysfunction in patients with nondiabetic chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2011;33(4):298-304.
- Afsar B, Elsurur R, Covic A, Johnson RJ, Kanbay M. Relationship between uric acid and subtle cognitive dysfunction in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2011;34(1):49-54.
- Ejaz AA, Alquadan KF, Dass B, Shimada M, Kanbay M, Johnson RJ. Effects of Serum Uric Acid on Estimated GFR in Cardiac Surgery Patients: A Pilot Study. *Am J Nephrol* 2015;42(6):402-9.
- Kanbay M, Ikizel M, Solak Y, Selcoki Y, Uysal S, Armutcu F et al. Uric acid and pentraxin-3 levels are independently associated with coronary artery disease risk in patients with stage 2 and 3 kidney disease. *Am J Nephrol* 2011;33(4):325-31.
- Mazzali M, Kanbay M, Segal MS, Shafiu M, Jalal D, Feig DI et al. Uric acid and hypertension: cause or effect? *Curr Rheumatol Rep* 2010;12(2):108-17.
- Kanbay A, Inonu H, Solak Y, Erden A, Uslu E, Yuksel SA et al. Uric acid as a potential mediator of cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur J Intern Med* 2014;25(5):471-6.
- von Lueder TG, Girerd N, Atar D, Agewall S, Lamiral Z, Kanbay M et al. Serum uric acid is associated with mortality and heart failure hospitalizations in patients with complicated myocardial infarction: findings from the High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative. *Eur J Heart Fail* 2015;17(11):1144-51.
- Kanbay M, Solak Y, Afsar B, Nistor I, Aslan G, Caglayan OH et al. Serum Uric Acid and Risk for Acute Kidney Injury Following Contrast. *Angiology* 2017;68(2):132-44.
- Turak O, Afsar B, Ozcan F, Canpolat U, Grbovic E, Mendi MA et al. Relationship between elevated morning blood pressure surge, uric acid, and cardiovascular outcomes in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16(7):530-5.
- Solak Y, Akilli H, Kayrak M, Aribas A, Gaipov A, Turk S et al. Uric acid level and erectile dysfunction in patients with coronary artery disease. *J Sex Med* 2014;11(1):165-72.
- Aribas A, Kayrak M, Ulucan S, Keser A, Demir K, Alibasic H et al. The relationship between uric acid and erectile dysfunction in hypertensive subjects. *Blood Press* 2014;23(6):370-6.
- Cagli K, Turak O, Canpolat U, Ozcan F, Tok D, Mendi MA et al. Association of Serum Uric Acid Level With Blood Pressure Variability in Newly Diagnosed Essential Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015;17(12):929-35.

23. Bakan A, Oral A, Elcioglu OC, Takir M, Kostek O, Ozkok A et al. Hyperuricemia is associated with progression of IgA nephropathy. *Int Urol Nephrol* 2015;47(4):673-8.
24. Aykas F, Solak Y, Erden A, Bulut K, Dogan S, Sarli B et al. Persistence of cardiovascular risk factors in women with previous preeclampsia: a long-term follow-up study. *J Investig Med* 2015;63(4):641-5.
25. Kanbay M, Solak Y, Dogan E, Lanaspas MA, Covic A. Uric acid in hypertension and renal disease: the chicken or the egg? *Blood Purif* 2010;30(4):288-95.
26. Aslan G, Afsar B, Sag AA, Camkiran V, Erden N, Yilmaz S et al. The Effect of Urine pH and Urinary Uric Acid Levels on the Development of Contrast Nephropathy. *Kidney Blood Press Res.* 2020;45(1):131-41.
27. Turak O, Ozcan F, Tok D, Isleyen A, Sokmen E, Tasoglu I et al. Serum uric acid, inflammation, and nondipping circadian pattern in essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013;15(1):7-13.
28. Basar N, Sen N, Ozcan F, Erden G, Kanat S, Sokmen E et al. Elevated serum uric acid predicts angiographic impaired reperfusion and 1-year mortality in ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Investig Med* 2011;59(6):931-7.
29. Scheele K. *Examen Chemicum Calculi urinarii*, Opuscula 11. Nucleic Acids, Chemical Catalog Co New York, NY. 1776:73.
30. Horbaczewski J. *Synthese der Harnsäure. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 1882;15(2):2678-.
31. Johnson RJ, Sanchez-Lozada LG, Mazzali M, Feig DI, Kanbay M, Sautin YY. What are the key arguments against uric acid as a true risk factor for hypertension? *Hypertension* 2013;61(5):948-51.
32. Jiménez V, Alderete JB. Theoretical calculations on the tautomerism of uric acid in gas phase and aqueous solution. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* 2005;755(1):209-14.
33. Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, Aroor A. Uric Acid - Key Ingredient in the Recipe for Cardiorenal Metabolic Syndrome. *Cardiorenal Medicine* 2013;3(3):208-20.
34. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Molace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol* 2016;213:8-14.
35. Hille R. Molybdenum-containing hydroxylases. *Arch Biochem Biophys* 2005;433(1):107-16.
36. Matsuo H, Nakayama A, Sakiyama M, Chiba T, Shimizu S, Kawamura Y et al. ABCG2 dysfunction causes hyperuricemia due to both renal urate underexcretion and renal urate overload. *Scientific reports* 2014;4:3755.
37. Mandal AK, Mount DB. The molecular physiology of uric acid homeostasis. *Annual review of physiology* 2015;77:323-45.
38. Clemençon B, Luscher BP, Fine M, Baumann MU, Surbek DV, Bonny O et al. Expression, purification, and structural insights for the human uric acid transporter, GLUT9, using the *Xenopus laevis* oocytes system. *PLoS One* 2014;9(10):e108852.
39. Ichida K, Hosoyamada M, Hisatome I, Enomoto A, Hikita M, Endou H et al. Clinical and molecular analysis of patients with renal hypouricemia in Japan-influence of URAT1 gene on urinary urate excretion. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(1):164-73.
40. Ekaratanawong S, Anzai N, Jutabha P, Miyazaki H, Noshiro R, Takeda M et al. Human organic anion transporter 4 is a renal apical organic anion/dicarboxylate exchanger in the proximal tubules. *J Pharmacol Sci* 2004;94(3):297-304.
41. Stark K, Reinhard W, Neureuther K, Wiedmann S, Sedlacek K, Baessler A et al. Association of common polymorphisms in GLUT9 gene with gout but not with coronary artery disease in a large case-control study. *PLoS One* 2008;3(4):e1948.
42. Testa A, Prudente S, Leonardis D, Spoto B, Sanguedolce MC, Parlongo RM et al. A genetic marker of hyperuricemia predicts cardiovascular events in a meta-analysis of three cohort studies in high risk patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25(12):1087-94.
43. Hahn K, Ejaz AA, Kanbay M, Lanaspas MA, Johnson RJ. Acute kidney injury from SGLT2 inhibitors: potential mechanisms. *Nat Rev Nephrol* 2016;12(12):711-2.
44. Yerlikaya A, Dagel T, King C, Kuwabara M, Lanaspas MA, Andres-Hernando A et al. Dietary and commercialized fructose: Sweet or sour? *Int Urol Nephrol* 2017;49(9):1611-20.
45. Perez-Gomez MV, Bartsch LA, Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Kanbay M, Ortiz A. Potential Dangers of Serum Urate-Lowering Therapy. *Am J Med* 2019;132(4):457-67.
46. Kanbay M, Segal M, Afsar B, Kang DH, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart* 2013;99(11):759-66.
47. Kanbay M, Sanchez-Lozada LG, Franco M, Madero M, Solak Y, Rodriguez-Iturbe B et al. Microvascular disease and its role in the brain and cardiovascular system: a potential role for uric acid as a cardiorenal toxin. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(2):430-7.
48. Bell S, Kolobova I, Crapper L, Ernst C. Lesch-Nyhan Syndrome: Models, Theories, and Therapies. *Mol Syndromol* 2016;7(6):302-11.
49. Harris JC. Lesch-Nyhan syndrome and its variants: examining the behavioral and neurocognitive phenotype. *Curr Opin Psychiatry* 2018;31(2):96-102.
50. Bollee G, Harambat J, Bensman A, Knebelmann B, Daudon M, Ceballos-Picot I. Adenine phosphoribosyltransferase deficiency. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(9):1521-7.
51. Edvardsson VO, Sahota A, Palsson R. Adenine Phosphoribosyltransferase Deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al., eds. *GeneReviews*((R)). Seattle: University of Washington; 1993.
52. Flinn AM, Gennery AR. Adenosine deaminase deficiency: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13(1):65.
53. Meyts I, Aksentijevich I. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Updates on the Phenotype, Genetics, Pathogenesis, and Treatment. *J Clin Immunol* 2018;38(5):569-78.
54. Kang D-H, Ha S-K. Uric Acid Puzzle: Dual Role as Anti-oxidant and Pro-oxidant. *Electrolyte & blood pressure : E & BP* 2014;12(1):1-6.

55. Yu MA, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ, Kang DH. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens* 2010;28(6):1234-42.
56. Ryu ES, Kim MJ, Shin HS, Jang YH, Choi HS, Jo I et al. Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;304(5):F471-80.
57. Lanaspá MA, Sanchez-Lozada LG, Choi YJ, Cicerchi C, Kanbay M, Roncal-Jimenez CA et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. *J Biol Chem* 2012;287(48):40732-44.
58. Sanchez-Lozada LG, Lanaspá MA, Cristobal-Garcia M, Garcia-Arroyo F, Soto V, Cruz-Robles D et al. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations. *Nephron Exp Nephrol* 2012;121(3-4):e71-8.
59. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(12):3553-62.
60. Kanbay M, Afsar B, Siriopol D, Unal HU, Karaman M, Saglam M et al. Relevance of uric acid and asymmetric dimethylarginine for modeling cardiovascular risk prediction in chronic kidney disease patients. *Int Urol Nephrol* 2016;48(7):1129-36.
61. Kuwabara M, Kanbay M, Hisatome I. Uric Acid and Hypertension Because of Arterial Stiffness. *Hypertension* 2018;72(3):582-4.
62. Kuwabara M, Sato Y, Kanbay M, Johnson RJ. Uric Acid and Left Ventricular Hypertrophy: A Potentially New Modifiable Target? *Am J Hypertens* 2017;30(3):229-31.
63. Afsar B, Sag AA, Oztosun C, Kuwabara M, Cozzolino M, Covic A et al. The role of uric acid in mineral bone disorders in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2019;32(5):709-17.
64. Jensen T, Niwa K, Hisatome I, Kanbay M, Andres-Hernando A, Roncal-Jimenez CA et al. Increased Serum Uric Acid over five years is a Risk Factor for Developing Fatty Liver. *Sci Rep* 2018;8(1):11735.
65. Ae R, Kanbay M, Kuwabara M. The causality between the serum uric acid level and stroke. *Hypertens Res* 2020;43(4):354-6.
66. Zhou Z, Ma L, Zhou J, Song Z, Zhang J, Wang K et al. Renal hypouricemia caused by novel compound heterozygous mutations in the SLC22A12 gene: a case report with literature review. *BMC Med Genet* 2018;19(1):142.
67. Sugihara S, Hisatome I, Kuwabara M, Niwa K, Maharani N, Kato M et al. Depletion of Uric Acid Due to SLC22A12 (URAT1) Loss-of-Function Mutation Causes Endothelial Dysfunction in Hypouricemia. *Circ J* 2015;79(5):1125-32.
68. Hammad H, Lambrecht BN. Barrier Epithelial Cells and the Control of Type 2 Immunity. *Immunity* 2015;43(1):29-40.
69. Thakkar SG, Xu H, Li X, Cui Z. Uric acid and the vaccine adjuvant activity of aluminium (oxy)hydroxide nanoparticles. *J Drug Target* 2018;26(5-6):474-80.
70. Wang Y, Ma X, Su C, Peng B, Du J, Jia H et al. Uric acid enhances the antitumor immunity of dendritic cell-based vaccine. *Sci Rep* 2015;5:16427.
71. Braga TT, Forni MF, Correa-Costa M, Ramos RN, Barbutto JA, Branco P et al. Soluble Uric Acid Activates the NLRP3 Inflammasome. *Sci Rep* 2017;7:39884.
72. Afsar B, Kuwabara M, Ortiz A, Yerlikaya A, Siriopol D, Covic A et al. Salt Intake and Immunity. *Hypertension* 2018;72(1):19-23.
73. Afsar B, Covic A, Ortiz A, Afsar RE, Kanbay M. The Future of IL-1 Targeting in Kidney Disease. *Drugs* 2018;78(11):1073-83.
74. Atya HB, Ali SA, Hegazy MI, El Sharkawi FZ. Urinary Urea, Uric Acid and Hippuric Acid as Potential Biomarkers in Multiple Sclerosis Patients. *Indian J Clin Biochem* 2018;33(2):163-70.
75. Koch M, De Keyser J. Uric acid in multiple sclerosis. *Neurol Res* 2006;28(3):316-9.
76. Tana C, Ticinesi A, Prati B, Nouvenne A, Meschi T. Uric Acid and Cognitive Function in Older Individuals. *Nutrients* 2018;10(8).
77. Yu Z, Zhang S, Wang D, Fan M, Gao F, Sun W et al. The significance of uric acid in the diagnosis and treatment of Parkinson disease: An updated systemic review. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(45):e8502.
78. Huang X, Ng SY, Chia NS, Acharyya S, Setiawan F, Lu ZH et al. Serum uric acid level and its association with motor subtypes and non-motor symptoms in early Parkinson's disease: PALS study. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;55:50-4.
79. Du N, Xu D, Hou X, Song X, Liu C, Chen Y et al. Inverse Association Between Serum Uric Acid Levels and Alzheimer's Disease Risk. *Mol Neurobiol* 2016;53(4):2594-9.
80. Yuan H, Yang W. Genetically Determined Serum Uric Acid and Alzheimer's Disease Risk. *J Alzheimers Dis* 2018;65(4):1259-65.
81. Yousefi M, Rahimi H, Barikbin B, Toossi P, Lotfi S, Hedayati M et al. Uric Acid: a new antioxidant in patients with pemphigus vulgaris. *Indian J Dermatol* 2011;56(3):278-81.
82. Li WC, Mo LJ, Shi X, Lin ZY, Li YY, Yang Z, et al. Antioxidant status of serum bilirubin, uric acid and albumin in pemphigus vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 2018;43(2):158-63.
83. Bakhtiari S, Toosi P, Samadi S, Bakhshi M. Assessment of Uric Acid Level in the Saliva of Patients with Oral Lichen Planus. *Med Princ Pract* 2017;26(1):57-60.
84. Hasikova L, Pavlikova M, Hulejova H, Kozlik P, Kalikova K, Mahajan A et al. Serum uric acid increases in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases after 3 months of treatment with TNF inhibitors. *Rheumatol Int* 2019;39(10):1749-57.
85. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum* 2011;63(10):3136-41.
86. Birlik M, Gurler O, Akar S, Sari I, Onen F, Akkoc N. The prevalence of gout in an urban area of Izmir, Turkey: a population-based epidemiological study. *Int J Clin Pract* 2014;68(6):775-82.

87. Gnjidic Z. [Epidemiology and risk factors for gout]. *Reumatizam*. 2012;59(2):82-8.
88. Liu Y, Zhao Q, Yin Y, McNutt MA, Zhang T, Cao Y. Serum levels of IL-17 are elevated in patients with acute gouty arthritis. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;497(3):897-902.
89. Szekanecz Z, Szamosi S, Kovacs GE, Kocsis E, Benko S. The NLRP3 inflammasome - interleukin 1 pathway as a therapeutic target in gout. *Arch Biochem Biophys* 2019;670:82-93.
90. Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25(2):210-6.
91. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol* 2018;36(1):14-20.
92. Cheserek MJ, Shi Y, Le G. Association of hyperuricemia with metabolic syndrome among university workers: sex and occupational differences. *Afr Health Sci* 2018;18(4):842-51.
93. Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *J Adv Res* 2017;8(5):537-48.
94. Car S, Trkulja V. Higher serum uric acid on admission is associated with higher short-term mortality and poorer long-term survival after myocardial infarction: retrospective prognostic study. *Croat Med J* 2009;50(6):559-66.
95. Lv S, Ohene BE, Zhou Y. Very High Serum Uric Acid Levels, Plaque Morphology, and the Acute Coronary Syndrome. *Cardiology* 2018;141(4):199-201.
96. Li Q, Zhou Y, Dong K, Wang A, Yang X, Zhang C et al. The Association between Serum Uric Acid Levels and the Prevalence of Vulnerable Atherosclerotic Carotid Plaque: A Cross-sectional Study. *Sci Rep* 2015;5:10003.
97. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *National Health and Nutrition Examination Survey*. *Jama* 2000;283(18):2404-10.
98. Zuo T, Liu X, Jiang L, Mao S, Yin X, Guo L. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16(1):207.
99. Noma K, Kihara Y, Higashi Y. Is Serum Uric Acid a Biomarker, but not a Mediator in Patients With Lifestyle and Cardiovascular Diseases? *Int Heart J* 2017;58(4):467-9.
100. Kutzing MK, Firestein BL. Altered uric acid levels and disease states. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;324(1):1-7.
101. Wang Y, Hu JW, Lv YB, Chu C, Wang KK, Zheng WL et al. The Role of Uric Acid in Hypertension of Adolescents, Prehypertension and Salt Sensitivity of Blood Pressure. *Med Sci Monit* 2017;23:790-5.
102. Kanbay M, Solak Y, Gaipov A, Takir M, Weiner DE. Allopurinol as a kidney-protective, cardioprotective, and antihypertensive agent: hype or reality? *Blood Purif*. 2014;37(3):172-8.
103. Kanbay M, Siriopol D, Nistor I, Elcioglu OC, Telci O, Takir M et al. Effects of allopurinol on endothelial dysfunction: a meta-analysis. *Am J Nephrol* 2014;39(4):348-56.
104. Takir M, Kostek O, Ozkok A, Elcioglu OC, Bakan A, Ereğ A et al. Lowering Uric Acid With Allopurinol Improves Insulin Resistance and Systemic Inflammation in Asymptomatic Hyperuricemia. *J Investig Med* 2015;63(8):924-9.
105. Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y, Isik B, Turgut F, Bavbek N et al. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *Int Urol Nephrol* 2007;39(4):1227-33.
106. Qu LH, Jiang H, Chen JH. Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Ann Med* 2017;49(2):142-56.
107. Komnenov D, Levanovich PE, Rossi NF. Hypertension Associated with Fructose and High Salt: Renal and Sympathetic Mechanisms. *Nutrients* 2019;11(3).
108. Xu CM, Yang TX. New advances in renal mechanisms of high fructose-induced salt-sensitive hypertension. *Sheng Li Xue Bao* 2018;70(6):581-90.
109. Watanabe S, Kang DH, Feng L, Nakagawa T, Kanelis J, Lan H et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002;40(3):355-60.
110. Oguz N, Kirca M, Cetin A, Yesilkaya A. Effect of uric acid on inflammatory COX-2 and ROS pathways in vascular smooth muscle cells. *J Recept Signal Transduct Res* 2017;37(5):500-5.
111. Tang L, Xu Y, Wei Y, He X. Uric acid induces the expression of TNFalpha via the ROSMAPK/NFkappaB signaling pathway in rat vascular smooth muscle cells. *Mol Med Rep* 2017;16(5):6928-33.
112. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Maki-no H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2008;26(2):269-75.
113. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, Avila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 2005;67(1):237-47.
114. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, Golay V, Raychaudhury A, Chatterjee S et al. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFH Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* 2015;66(6):945-50.
115. Xu W, Huang Y, Li L, Sun Z, Shen Y, Xing J et al. Hyperuricemia induces hypertension through activation of renal epithelial sodium channel (ENaC). *Metabolism* 2016;65(3):73-83.
116. Sica DA, Carter B, Cushman W, Hamm L. Thiazide and loop diuretics. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13(9):639-43.
117. Cristobal-Garcia M, Garcia-Arroyo FE, Tapia E, Osorio H, Arellano-Buendia AS, Madero M et al. Renal oxidative stress induced by long-term hyperuricemia alters mitochondrial function and maintains systemic hypertension. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015:535686.
118. Paul BJ, Anoopkumar K, Krishnan V. Asymptomatic hyperuricemia: is it time to intervene? *Clin Rheumatol* 2017;36(12):2637-44.

119. Viggiano D, Gigliotti G, Vallone G, Giammarino A, Nigro M, Capasso G. Urate-Lowering Agents in Asymptomatic Hyperuricemia: Role of Urine Sediment Analysis and Musculoskeletal Ultrasound. *Kidney Blood Press Res* 2018;43(2):606-15.
120. Chales G. How should we manage asymptomatic hyperuricemia? *Joint Bone Spine* 2019;86(4):437-43.
121. Reuss-Borst MA. [Hyperuricemia. When and how to treat?]. *Internist (Berl)* 2016;57(2):194-201.
122. Wang F, Ma Z, Wu X, Liu L. Allopurinol-induced toxic epidermal necrolysis featuring almost 60% skin detachment. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(25):e16078.
123. Gupta SS, Sabharwal N, Patti R, Kupfer Y. Allopurinol-Induced Stevens-Johnson Syndrome. *Am J Med Sci* 2019;357(4):348-51.
124. Stamp LK, Chapman PT, Palmer SC. Allopurinol and kidney function: An update. *Joint Bone Spine* 2016;83(1):19-24.
125. Seth R, Kydd AS, Buchbinder R, Bombardier C, Edwards CJ. Allopurinol for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(10):Cd006077.
126. Kamel B, Graham GG, Williams KM, Pile KD, Day RO. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Febuxostat. *Clin Pharmacokinet* 2017;56(5):459-75.
127. Jordan A, Gresser U. Side Effects and Interactions of the Xanthine Oxidase Inhibitor Febuxostat. *Pharmaceuticals (Basel)* 2018;11(2).
128. Gerriets V, Jialal I. Febuxostat. 2020 May 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
129. Bredemeier M, Lopes LM, Eisenreich MA, Hickmann S, Bongiorno GK, d'Avila R et al. Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;18(1):24.
130. Hosoya T, Ishikawa T, Ogawa Y, Sakamoto R, Ohashi T. Multicenter, Open-Label Study of Long-Term Topiroxostat (FYX-051) Administration in Japanese Hyperuricemic Patients with or Without Gout. *Clin Drug Investig* 2018;38(12):1135-43.
131. Cunningham RF, Israili ZH, Dayton PG. Clinical pharmacokinetics of probenecid. *Clin Pharmacokinet* 1981;6(2):135-51.
132. Probenecid. *Drugs and Lactation Database (LactMed)* [Internet] Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. Probenecid. [Updated 2018 Oct 31]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501385/>
133. Deeks ED. Lesinurad: A Review in Hyperuricaemia of Gout. *Drugs Aging* 2017;34(5):401-10.
134. Shiramoto M, Liu S, Shen Z, Yan X, Yamamoto A, Gillen M et al. Verinurad combined with febuxostat in Japanese adults with gout or asymptomatic hyperuricaemia: a phase 2a, open-label study. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(9):1602-10.
135. Margulies EH, White AM, Sherry S. Sulfinpyrazone: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1980;20(3):179-97.
136. Azevedo VF, Kos IA, Vargas-Santos AB, da Rocha Castelar Pinheiro G, Dos Santos Paiva E. Benzbromarone in the treatment of gout. *Adv Rheumatol* 2019;59(1):37.
137. Darakhshan S, Pour AB. Tranilast: a review of its therapeutic applications. *Pharmacol Res* 2015;91:15-28.
138. Barranco C. Crystal arthritis: Arhalofenate safely prevents gout flare. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12(5):252.
139. Khan M, Paul S, Farooq S, Oo TH, Ramshesh P, Jain N. Rasburicase-Induced Methemoglobinemia in a Patient with Glucose-6- Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Curr Drug Saf* 2017;12(1):13-8.
140. Allen KC, Champlain AH, Cotliar JA, Belknap SM, West DP, Mehta J et al. Risk of anaphylaxis with repeated courses of rasburicase: a Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *Drug Saf* 2015;38(2):183-7.
141. Yim BT, Sims-McCallum RP, Chong PH. Rasburicase for the treatment and prevention of hyperuricemia. *Ann Pharmacother* 2003;37(7-8):1047-54.
142. Guttman A, Krasnokutsky S, Pillinger MH, Berhanu A. Pegloticase in gout treatment - safety issues, latest evidence and clinical considerations. *Ther Adv Drug Saf* 2017;8(12):379-88.
143. Shannon JA, Cole SW. Pegloticase: a novel agent for treatment-refractory gout. *Ann Pharmacother* 2012;46(3):368-76.
144. Criscuolo M, Fianchi L, Dragonetti G, Pagano L. Tumor lysis syndrome: review of pathogenesis, risk factors and management of a medical emergency. *Expert Rev Hematol* 2016;9(2):197-208.
145. Oldfield V, Perry CM. Rasburicase: a review of its use in the management of anticancer therapy-induced hyperuricaemia. *Drugs* 2006;66(4):529-45.
146. Shaikh SA, Marini BL, Hough SM, Perissinotti AJ. Rational use of rasburicase for the treatment and management of tumor lysis syndrome. *J Oncol Pharm Pract* 2018;24(3):176-84.
147. Cairo MS, Thompson S, Tangirala K, Eaddy MT. A Clinical and Economic Comparison of Rasburicase and Allopurinol in the Treatment of Patients With Clinical or Laboratory Tumor Lysis Syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(3):173-8.
148. Kaplow R, Iyere K. Recognizing and preventing tumor lysis syndrome. *Nursing* 2016;46(11):26-32.
149. Desai J, Steiger S, Anders HJ. Molecular Pathophysiology of Gout. *Trends Mol Med* 2017;23(8):756-68.
150. Wilson L, Saseen JJ. Gouty Arthritis: A Review of Acute Management and Prevention. *Pharmacotherapy* 2016;36(8):906-22.
151. Yu KH, Chen DY, Chen JH, Chen SY, Chen SM, Cheng TT, et al. Management of gout and hyperuricemia: Multidisciplinary consensus in Taiwan. *Int J Rheum Dis* 2018;21(4):772-87.
152. Robinson PC. Gout - An update of aetiology, genetics, co-morbidities and management. *Maturitas* 2018;118:67-73.

79. BÖLÜM

Gut ve Ürik Asit Nefropatisi

Ender HÜR
Aysun TORAMAN

TANIM

Gut, Amerikan toplumunda oldukça yaygın, erişkinlerde %4 oranında görülen, tedavi edilebilir inflamatuvar bir artrit (1). Çevresel etkenlerde hızla gelişen, birkaç gün veya 1-2 hafta içinde iyileşen, oldukça ağrılı ancak kendi kendini sınırlayan monoartiküler bir sinovittir. Ancak uzun süreli monosodyum urat (MSÜ) birikimi eklem deformiteleri ve cilt altı tofus oluşumuna yol açabilir. Patolojik özelliği, artmış urat konsantrasyonlarının varlığında oluşan MSÜ kristallerinin kronik olarak birikimidir (2). Gut'un klinik bulguları, MSÜ kristallerine karşı gelişen inflamatuvar yanıtın bir sonucu olarak ortaya çıkar ve kristal çözünmesini sağlayan tedavi stratejileri de etkili gut yönetiminin merkezinde yer alır (3).

TARİHÇE

Gut hastalarının çektiği acı MS birinci yüzyılda Kapadokya'da yaşayan Yunan doktor Aretaeus tarafından "ne demir vidalar, kordonlar, kablolar, hançer yarası ya da ateş yanığı bundan daha ağrılı değildir" şeklinde tarif edilmiştir. Tarihçiler Roy Porter ve George Rousseau, "ölümcül değil ama tedavi edilemez, tipik olarak zayıflatıcı, bazen sakat bırakan ve aşırı derecede acı veren" kronik hastalıklardan biri arasında saymışlardır. İngiliz

doktor Thomas Sydenham Gut üzerine inceleme-sinde (1683): "genellikle yaşamlarının çoğunu rahat, şehvet içinde çok şarap içerek geçiren yüksek standartta yaşayan yaşlılarda" gut atakları görüldüğüne dikkat çekmiştir.

Bin sekizyüz kırk sekiz tarihli bir makalede, İngiliz doktor Alfred Baring Garrod, Gut hastalarının kanında yüksek düzeyde ürik asit kaydetmiş ve bu kimyasalın eklemlerde ve idrar yolunda kristalleşebileceğini öne sürmüştür. Gut için klasik tedavi olarak sonbahar çiğdeminin özü "Colchicum autumnale" kullanılmaya başlanmıştır. Aktif bileşen 1820'de izole edilmiş ve Alman kimyager Philipp Lorenz Geiger tarafından 1833'te kolşisin olarak adlandırılmıştır. On sekizinci ve 19. yüzyılda doktorlar Gut'un ailesel olduğunu biliyordu. Günümüzde etiyolojide genetik araştırmalar, kalıtımın özellikle Avustralya veya Pasifik bölgelerinde ataları olanlarda önemli olduğunu göstermektedir. 1970'lerden beri nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlarla birlikte urat düşürücü tedavi etkili bir ilk tedavi yöntemi sağlamıştır, ancak gut insidansı artmaktadır ve yaşam tarzı önemli bir faktör olmaya devam etmektedir. Tarihsel çalışmalar, Gut'un 20. yüzyılın ikinci yarısında batı yaşam tarzı ve diyetinin yayılmasına kadar Afrika, Güney Amerika ve Asya'da yaygın olarak bilinmediğini göstermiştir.

Artan Sıvı Alımı

Ürik asit taşları olan hastalar, en az iki litrelik 24 saatlik idrar hacmi elde etmek için yeterli sıvı içmeye teşvik edilmelidir.

Ksantin Oksidaz İnhibitörlerinin Etkinliği

Yukarıda tartışıldığı gibi, bir ksantin oksidaz inhibitörünün ürik asit üretimini ve atılımını azaltmak için kronik uygulanması genellikle alkali tedavisine ve artan sıvı alımına rağmen, ürik asit taşı oluşturmaya devam eden hastalar için önerilmektedir. Bununla birlikte, allopurinol veya feboksostatın hiperürikozüri hastalarında ürik asit taşı oluşturma riski üzerine etkisini değerlendiren randomize bir çalışma yoktur.

KAYNAKLAR

1. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis & Rheumatism* 2011;63(10):3136–41.
2. Mccarty DJ, Hollander JL. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid. *Annals of Internal Medicine* 1961;54(3):452–60.
3. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis care & Research* 2012;64(10):1431–46.
4. Arromdee E, Michet CJ, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Epidemiology of gout: is the incidence rising? *The Journal Of Rheumatology* 2002;29(11):2403–6.
5. Sandoughi M, Zakeri Z, Tehrani Banihashemi A, Davatchi F, Narouie B, Shikhzadeh A et al. Prevalence of musculoskeletal disorders in southeastern Iran: a WHO ILAR COPCORD study (stage 1, urban study). *International Journal Of Rheumatic Diseases* 2013;16(5):509–17.
6. Chang S, Ko YC, Wang T, Chang F, Cinkotai F, Chen C. High prevalence of gout and related risk factors in Taiwan's Aborigines. *The Journal Of Rheumatology* 1997;24(7):1364–9.
7. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, Castelli WP. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *Journal Of Clinical Epidemiology* 1988;41(3):237–42.
8. Liebman SE, Taylor JG, Bushinsky DA. Uric acid nephrolithiasis. *Current Rheumatology Reports* 2007;9(3):251–7.
9. Terkeltaub R, Bushinsky DA, Becker MA. Recent developments in our understanding of the renal basis of hyperuricemia and the development of novel antihyperuricemic therapeutics. *Arthritis Research & Therapy* 2006;8(1):4.
10. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *Bmj* 2008;336(7639):309–12.
11. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH et al. Molecular identification of a renal urate–anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002;417(6887):447–52.
12. Enomoto A, Endou H. Roles of organic anion transporters (OATs) and a urate transporter (URAT1) in the pathophysiology of human disease. *Clinical And Experimental Nephrology* 2005;9(3):195–205.
13. Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, Witkowska K, Charchar FJ, Doblado M et al. SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans. *PLoS Medicine* 2008;5(10).
14. Lioté F, Ea H-K. Gout: update on some pathogenic and clinical aspects. *Rheumatic Disease Clinics* 2006;32(2):295–311.
15. Pétrilli V, Martinon F. The inflammasome, autoinflammatory diseases, and gout. *Joint Bone Spine* 2007;74(6):571–6.
16. So A. Developments in the scientific and clinical understanding of gout. *Arthritis Research & Therapy* 2008;10(5):221.
17. Liu Bryan R, Scott P, Sydlaske A, Rose DM, Terkeltaub R. Innate immunity conferred by toll like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis & Rheumatism* 2005;52(9):2936–46.
18. Chen C-J, Shi Y, Hearn A, Fitzgerald K, Golenbock D, Reed G et al. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals. *The Journal Of Clinical Investigation* 2006;116(8):2262–71.
19. Scott P, Ma H, Viriyakosol S, Terkeltaub R, Liu-Bryan R. Engagement of CD14 mediates the inflammatory potential of monosodium urate crystals. *The Journal of Immunology* 2006;177(9):6370–8.
20. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006;440(7081):237–41.
21. Nugent C, Tyler F. The renal excretion of uric acid in patients with gout and in nongouty subjects. *The Journal Of Clinical Investigation* 1959;38(11):1890–8.
22. Ichida K, Matsuo H, Takada T, Nakayama A, Murakami K, Shimizu T et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nature Communications* 2012;3(1):1–7.
23. Winnard D, Wright C, Taylor WJ, Jackson G, Te Karu L, Gow PJ et al. National prevalence of gout derived from administrative health data in Aotearoa New Zealand. *Rheumatology* 2012;51(5):901–9.
24. Gosling AL, Boock J, Dalbeth N, Hindmarsh JH, Stamp LK, Stahl EA et al. Mitochondrial genetic variation and gout in Māori and Pacific people living in Aotearoa New Zealand. *Annals Of The Rheumatic Diseases* 2018;77(4):571–8.
25. Stiburkova B, Pavelcova K, Zavada J, Petru L, Simek P, Cepek P et al. Functional non-synonymous variants of ABCG2 and gout risk. *Rheumatology* 2017;56(11):1982–92.

26. Vasiliou V, Sandoval M, Backos DS, Jackson BC, Chen Y, Reigan P et al. ALDH16A1 is a novel non-catalytic enzyme that may be involved in the etiology of gout via protein-protein interactions with HPRT1. *Chemi-co-Biological Interactions* 2013;202(1-3):22-31.
27. Lesch M, Nyhan WL. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *The American Journal Of Medicine* 1964;36(4):561-70.
28. Robinson PC, Horsburgh S. Gout: joints and beyond, epidemiology, clinical features, treatment and co-morbidities. *Maturitas* 2014;78(4):245-51.
29. Choi JW, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: The third national health and nutrition examination survey. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology* 2008;59(1):109-16.
30. Holland R, Mc Gill N. Comprehensive dietary education in treated gout patients does not further improve serum urate. *Internal Medicine Journal* 2015;45(2):189-94.
31. Emmerson BT. Alteration of urate metabolism by weight reduction. *Australian and New Zealand Journal Of Medicine* 1973;3(4):410-2.
32. Rai SK, Fung TT, Lu N, Keller SF, Curhan GC, Choi HK. The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet, Western diet, and risk of gout in men: prospective cohort study. *Bmj* 2017;357:j1794.
33. Li Q, Li X, Wang J, Liu H, Kwong JS-W, Chen H et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMJ Open* 2019;9(8):e026677.
34. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda J et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Annals Of The Rheumatic Diseases* 2020;79(1):31-8.
35. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda-Sanabria J et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Annals Of The Rheumatic Diseases* 2017;76(1):29-42.
36. Hamburger M, Baraf HS, Adamson TC, Basile J, Bass L, Cole B et al. 2011 recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Post-graduate Medicine* 2011;123(sup1):3-36.
37. Hui M, Carr A, Cameron S, Davenport G, Doherty M, Forrester H et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology* 2017;56(7):e1-e20.
38. Dalbeth N, Merriman T, Stamp L. Gout *The Lancet* 388 (10055)(2016). DOI.10:S0140-6736.
39. Pui K, Gow PJ, Dalbeth N. Efficacy and tolerability of probenecid as urate-lowering therapy in gout; clinical experience in high-prevalence population. *The Journal Of Rheumatology* 2013;40(6):872-6.
40. Perez-Ruiz F, Sundry JS, Miner JN, Cravets M, Storgard C. Lesinurad in combination with allopurinol: results of a phase 2, randomised, double-blind study in patients with gout with an inadequate response to allopurinol. *Annals Of The Rheumatic Diseases* 2016;75(6):1074-80.
41. Dalbeth N, Jones G, Terkeltaub R, Khanna D, Kopicko J, Bhakta N et al. Lesinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor, in combination with febuxostat in patients with tophaceous gout: findings of a phase III clinical trial. *Arthritis & Rheumatology* 2017;69(9):1903-13.
42. Sundry JS, Baraf HS, Yood RA, Edwards NL, Gutierrez-Urena SR, Treadwell EL et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *Jama* 2011;306(7):711-20.
43. Hu D. The diagnosis and treatment advice of cardiovascular disease combined asymptomatic hyperuricemia. *Chin J Cardiovas Res* 2012;10:241-9.
44. Yamanaka H. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* 2011;30(12):1018-29.
45. Graf SW, Whittle SL, Wechalekar MD, Moi JH, Barrett C, Hill CL, et al. Australian and New Zealand recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion in the 3e Initiative. *International Journal Of Rheumatic Diseases* 2015;18(3):341-51.
46. Vargas-Santos AB, Neogi T. Management of gout and hyperuricemia in CKD. *American Journal of Kidney Diseases* 2017;70(3):422-39.
47. In: SL A, MB Y, B C, M G, editors. *Brenner and Rector's The Kidney*. Eleventh 2020; 1196-222.e9.
48. Kjellstrand CM, Campbell DC, Von Hartitzsch B, Buselmeier TJ. Hyperuricemic acute renal failure. *Archives Of Internal Medicine* 1974;133(3):349-59.
49. Ejaz AA, Mu W, Kang D-H, Roncal C, Sautin YY, Henderson G et al. Could uric acid have a role in acute renal failure? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2007;2(1):16-21.
50. Soares M, Feres GA, Salluh JI. Systemic inflammatory response syndrome and multiple organ dysfunction in patients with acute tumor lysis syndrome. *Clinics* 2009;64(5):479-81.
51. Feinstein EI, Quion-Verde H, Kaptein EM, Massry SG. Severe hyperuricemia in patients with volume depletion. *American Journal Of Nephrology* 1984;4(2):77-80.
52. Kelton J, Kelley WN, Holmes EW. A rapid method for the diagnosis of acute uric acid nephropathy. *Archives Of Internal Medicine* 1978;138(4):612-5.
53. Coiffier B, Altman A, Pui C-H, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(16):2767-78.
54. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim Y-G, Suga S, Fogo AB. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *American Journal Of Kidney Diseases* 1999;33(2):225-34.
55. Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, Chonchol MB, Feldman D, Lanaspa MA et al. Hyperuricemia, acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: report of a scientific workshop organized by the National Kidney Foundation. *American Journal of Kidney Diseases* 2018;71(6):851-65.

56. Moe OW. Posing the question again: does chronic uric acid nephropathy exist? *Journal of the American Society of Nephrology* 2010;21(3):395-7.
57. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS. Uric acid and incident kidney disease in the community. *Journal of the American Society of Nephrology* 2008;19(6):1204-11.
58. Li L, Yang C, Zhao Y, Zeng X, Liu F, Fu P. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrology* 2014;15(1):122.
59. Uchida S, Chang WX, Ota T, Tamura Y, Shiraishi T, Kumagai T, et al. Targeting uric acid and the inhibition of progression to end-stage renal disease—a propensity score analysis. *PloS One* 2015;10(12).
60. Shi Y, Chen W, Jalal D, Li Z, Chen W, Mao H et al. Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy: a retrospective cohort study and randomized controlled trial. *Kidney and Blood Pressure Research* 2012;35(3):153-60.
61. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney International* 2005;67(5):1739-42.
62. Kang D-H, Park S-K, Lee I-K, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *Journal of the American Society of Nephrology* 2005;16(12):3553-62.
63. Ohno I, Hosoya T, Gomi H, Ichida K, Okabe H, Hiki-ta M. Serum uric acid and renal prognosis in patients with IgA nephropathy. *Nephron* 2001;87(4):333-9.
64. Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H, Hosoda Y, Sakuma K, Matuoka Y et al. Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. *Journal of Epidemiology* 2000;10(6):403-9.
65. Cullerton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Annals of Internal Medicine* 1999;131(1):7-13.
66. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation* 2007;116(8):894-900.
67. Mazzali M, Hughes J, Kim Y-G, Jefferson JA, Kang D-H, Gordon KL et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001;38(5):1101-6.
68. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caró C, Ampuero J, Rincón A et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2010;5(8):1388-93.
69. Terawaki H, Nakayama M, Miyazawa E, Murata Y, Nakayama K, Matsushima M et al. Effect of allopurinol on cardiovascular incidence among hypertensive nephropathy patients: the Gonryo study. *Clinical and Experimental Nephrology* 2013;17(4):549-53.
70. Miao Y, Ottenbros SA, Laverman GD, Brenner BM, Cooper ME, Parving H-H et al. Effect of a reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment: a post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial. *Hypertension* 2011;58(1):2-7.
71. Williams SE, Reed AA, Galvanovskis J, Antignac C, Goodship T, Karet FE et al. Uromodulin mutations causing familial juvenile hyperuricaemic nephropathy lead to protein maturation defects and retention in the endoplasmic reticulum. *Human Molecular Genetics* 2009;18(16):2963-74.
72. Negri AL, Spivackow R, Del Valle E, Pinduli I, Marino A, Fradinger E et al. Clinical and biochemical profile of patients with “pure” uric acid nephrolithiasis compared with “pure” calcium oxalate stone formers. *Urological Research* 2007;35(5):247-51.
73. Pak CY, Sakhaee K, Peterson RD, Poindexter JR, Frawley WH. Biochemical profile of idiopathic uric acid nephrolithiasis. *Kidney International* 2001;60(2):757-61.
74. Sakhaee K, Adams-Huet B, Moe OW, Pak CY. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. *Kidney International* 2002;62(3):971-9.
75. Pak CY, Poindexter JR, Peterson RD, Koska J, Sakhaee K. Biochemical distinction between hyperuricosuric calcium urolithiasis and gouty diathesis. *Urology* 2002;60(5):789-94.
76. Kenny J-ES, Goldfarb DS. Update on the pathophysiology and management of uric acid renal stones. *Current Rheumatology Reports* 2010;12(2):125-9.

80. BÖLÜM

Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi ve Fizyopatolojisi

Gültekin SÜLEYMANLAR

Kronik böbrek hastalığı (KBH), dünyada ve ülkemizde epidemi halini almış önemli bir halk sağlığı sorunudur. Giderek artan sıklığı, yol açtığı yüksek genel ve kardiyovasküler hastalık morbidite ve mortalite oranları, yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilemesi, farkındalığının düşük olması ve tedavisi için gereken renal replasman tedavilerinin (RRT) yüksek maliyetleri nedeniyle toplumsal yükü büyük olan bir hastalıktır.

Böbrek hastalığı prevalansındaki artış ve demografik, klinik, bölgesel ve sosyoekonomik özelliklere göre tanımlanmış orantısız hastalık yüküne ilişkin gözlemler son yıllarda böbrek hastalıkları epidemiyolojisine ilgiyi artırmıştır. Hastalık sıklığını, dağılımını ve belirleyici faktörlerini araştıran böbrek hastalıkları epidemiyolojisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Son 10 yılda akut ve kronik böbrek hastalıkları için rehberlerin yayımlanması, tanı ve sınıflandırma ölçütlerinde uzlaşa sağlanması, gereksinim duyulan araştırma alanlarının tanımlanmasında hastalık 'registry'leri ve elektronik sağlık kayıtlarının etkin kullanımı, böbrek hastalığı riskini arttıran genetik varyantların keşfi, böbrek hastalığı biyobelirteçlerinin keşfine yönelik yenilikçi teknolojilerin uygulanmasında dikkate değer gelişmeler olmuştur (1,2).

TANIM ve EVRELER

Kronik böbrek hastalığı, çeşitli nedenlere bağlı olarak nefronların kronik (3 aydan daha uzun süren), ilerleyici ve geri dönüşümsüz hasarlanması ile oluşan nefrolojik sendromdur. KBH'nın tanım ve sınıflandırmasına ilişkin ilk rehber 2002 yılında *National Kidney Foundation* (NKF-KDOQI) tarafından yayımlanmıştır. Bu rehber göre; KBH, temelde yatan böbrek hastalığının etiyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 mL/dk/1.73 m²'nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmıştır. Böbrek hasarına ait kanıtlar yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir. Bu bulgular arasında; persistan albüminüri, idrar sediment anormallikleri (eritrosit ve lökosit silendirleri), görüntüleme anormallikleri (böbrek boyut, şekil ve yapısındaki anormallikler), böbrek biyopsisindeki patolojik anormallikler (vasküler, glomerüler veya tübülointerstisyel hastalıklara ait kanıtların varlığı) ve böbrek transplantasyonu öyküsü bulunur.

National Kidney Foundation-KDOQI rehberinde, böbrek hasarının başlangıcından itibaren tüm hastalık spektrumunu tanımlamak için "kronik böbrek hastalığı (KBH)" ifadesinin kullanılması önerilmiştir (3). KBH, hastalığın ağırlığına

KAYNAKLAR

1. Levey AS, Inker LA, Matsushita K, Greene T, Willis K, Lewis E et al. GFR decline as an end point for clinical trials in CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am J Kidney Dis* 2014;64:821–835.
2. Wuttke M, Kottgen A. Insights into kidney diseases from genome-wide association studies. *Nat Rev Nephrol* 2016;12:549–562.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1–266.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150.
5. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461–470.
6. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604–612.
7. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013;382:260–272.
8. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Daniel S et al. Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0158765. 1-18
9. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly TN et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int* 2015; 88:950-7.
10. EneIordache B, Perico N, Bikbov B, Carminati S, Remuzzi A, Perna A et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): A cross-sectional study. *Lancet Glob Health* 4: e307–e319, 2016
11. Kidney Health for Life (KH4L). Chronic Kidney Disease Multinational Inventory. March 31, 2014. http://www.theisn.org/images/Initiatives/KH4L-CKD_Multinational_Inventory_2016August2.
12. Murphy D, McCulloch CE, Lin F, Banerjee T, Bragg-Gresham JL, Eberhardt MS et al. Trends in prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Ann Intern Med* 2016Oct4;165(7):473-481.
13. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: third national health and nutrition examination survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1-12.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors--United States, 1999-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:161-5.
15. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298:2038-2047.
16. Selvin E, Parrinello CM, Sacks DB, Coresh J. Trends in prevalence and control of Diabetes in the United States, 1988–1994 and 1999–2010. *Ann Intern Med* 2014;160:517–525.
17. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA* 2016;315:2284–2291.
18. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA and Hostetter TH. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:180-188.
19. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, Chavers B, Coresh J, Engelgau M et al. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2002;39:445-59.
20. United States Renal Data System. 2017 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD 2017.
21. Bruck K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J et al. CKD prevalence varies across the European general population. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:2135–2147.
22. Fang W, Kevin H, Jinwei W, Ming-Hui Z, Yi L, Luxia Z et al. Prevalence and Risk Factors for CKD: A Comparison Between the Adult Populations in China and the United States *Kidney Int Rep* 2018;3:1135–1143.
23. Choi HS, Sung KC, Lee KB. The prevalence and risk factors of microalbuminuria in normoglycemic, normotensive adults. *Clin Nephrol* 2006;65:256-61.
24. Park JI, Baek H, Jung HH. Prevalence of Chronic Kidney Disease in Korea: the Korean National Health and Nutritional Examination Survey 2011-2013. *J Korean Med Sci* 2016; 31:915-923.
25. Hooi LS, Ong LM, Ahmad G, Bavanandan S, Ahmad-NA, Naidu BM et al. A population-based study measuring the prevalence of chronic kidney disease among adults in West Malaysia. *Kidney Int* 2013; 84:1034-40.
26. Stanifer JW, Jing B, Tolan S, Helmke N, Mukerjee M, Naicker S, Patel U. The epidemiology of chronic kidney disease in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Global Health* 2014;2(3):e174-e181.
27. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V and Zoccali C. A single number for advocacy and communication - worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases *Nephrol Dial Transplant* 2019;34: 1803–1805.
28. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, Ateş K, Altun B. Altıparmak MR et al. A population based survey of chronic renal disease in Turkey - The CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1862-71.
29. Soylemezoglu O, Duzova A, Yalçinkaya F, Arınsoy T, Süleymanlar G. Chronic renal disease in children aged 5-18 years: a population-based survey in Turkey, the CREDIT-C study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27Suppl3:iii146-51.

30. Bash LD, Coresh J, Kottgen A, Parekh RS, Fulop T, Wang Y, Astor BC. Defining incident chronic kidney disease in the research setting: the ARIC study. *Am J Epidemiol* 2009;170:414–424.
31. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004;291:844–850.
32. Smink PA, Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, de Jong PE, Hillege HL, Bakker SJL, de Zeeuw D. Albuminuria, Estimated GFR, Traditional Risk Factors, and Incident Cardiovascular Disease: The PREVEND (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease) Study. *Am J Kidney Dis* 2012 60(5):804–11.
33. Roderick PJ, Atkins RJ, Smeeth L, Mylne A, Nitsch DDM, Hubbard RB et al. CKD and mortality risk in older people: a community-based population study in the United Kingdom. *Am J Kidney Dis* 2009;53:950–960.
34. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, Mahmoodi BK, Ishani A, Kleefstra N et al. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA* 2012;2349–2360.
35. Grams ME, Chow EK, Segev DL, Coresh J. Lifetime incidence of CKD stages 3–5 in the United States. *Am J Kidney Dis* 2013;62: 245–252.
36. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int* 2006;69:375–382.
37. Tarver-Carr ME, Powe NR, Eberhardt MS, LaVeist TA, Kington RS, Coresh J and Frederick L. Excess risk of chronic kidney disease among African-American versus white subjects in the United States: a population-based study of potential explanatory factors. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2363–2370.
38. Parsa A, Kao WH, Xie D. APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2013;369:2183–2196.
39. Kruzel-Davila E, Wasser WG, Aviram S, Skorecki K. APOL1 nephropathy: from gene to mechanisms of kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:349–358.
40. O'Seaghdha CM, Parekh RS, Hwang SJ, Li M, Köttgen A, Coresh J et al. The MYH9/APOL1 region and chronic kidney disease in European-Americans. *Hum Mol Genet* 2011;20:2450–2456.
41. Derebail VK, Nachman PH, Key NS, Ansede H, Falk RJ, Kshirsagar AV. High prevalence of sickle cell trait in African Americans with ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:413–417.
42. Rampoldi L, Scolari F, Amoroso A, Ghiggeri G, Devuyst O. The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011;80:338–347.
43. Reznichenko A, Boger CA, Snieder H, van den Born J, de Borst MH, Damman J et al. UMOD as a susceptibility gene for end-stage renal disease. *BMC Med Genet* 2012;13:78.
44. O'Seaghdha CM, Lyass A, Massaro JM, Meigs JB, Coresh J, D'Agostino Sr RB. A risk score for chronic kidney disease in the general population. *Am J Med* 2012;125:270–277.
45. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S et al. The effect of intensive treatment of Diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent Diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–986.
46. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288:2421–2431.
47. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-Diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:939–946.
48. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:877–884.
49. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:918–929.
50. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123:754–762.
51. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Perrone RD, Torres VE, Braun WB et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014;371:2255–2266.
52. Beddhu S, Rocco MV, Toto R, Craven TE, Greene T, Bhatt U et al. Effects of intensive systolic blood pressure control on kidney and cardiovascular outcomes in persons without kidney disease: a secondary analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2017;167:375–383.
53. Chang AR, Chen Y, Still C, Wood GC, Kirchner HL, Lewis M et al. Bariatric surgery is associated with improvement in kidney outcomes. *Kidney Int* 2016;90:164–171.
54. Look AHEAD Research Group. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 Diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:801–809.
55. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1459–1544.
56. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox J, Guallar E et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:514–525.
57. James MT, Grams ME, Woodward M, Elley R, Green JA, Wheeler DC et al. A meta-analysis of the associa-

- tion of estimated GFR, albuminuria, Diyabetes mellitus, and hypertension with acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2015;66(4):602–612.
58. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJG, Chalmers J, Lambers Heerspink HJ et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012;380:1662–1673.
 59. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, Blankestijn BJ, Cirillo M, Ohkubo T et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2012;380:1649–1661.
 60. United States Renal Data System. USRDS 2019 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the united states. National Institutes of Health; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD 2019.
 61. Ecdet T, Utaş C, Ates K, Bieber B, Robinson BM, Pisoni RL, Süleymanlar G. Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) in Turkey. *Hemodial Int* 2017;21(3):430–439.
 62. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2017. Amsterdam UMC, location AMC, Department of Medical Informatics, Amsterdam, the Netherlands, 2019.
 63. United States Renal Data System. USRDS 2018 Annual Data Report Volume 2 ESRD, Chapter 11: International Comparisons. National Institutes of Health; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD 2018.
 64. Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi. T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği 2018 Ortak Registry Raporu. Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., Ankara, 2019.
 65. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725–1730.
 66. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA* 2005;294:2726–2733.
 67. Hanson JA, Meier-Kriesche H, Distant DA, Hultbert-Shearon TE, Metzger RA et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:589–597.
 68. Rao PS, Merion RM, Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, Kayler LK. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation* 2007;83:1069–1074.
 69. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant* 2004;4:1662–1668.
 70. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351: 1296–305.
 71. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073–81.
 72. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777–82.
 73. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998; 2(Suppl 3): 112–9.
 74. Mitsnefes MM. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2012 Apr;23(4):578–85.
 75. Robinson BM, Zhang J, Morgenstern H, Bradbury BD, Ng LJ McCullough KP et al. Worldwide, mortality risk is high soon after initiation of hemodialysis. *Kidney Int* 2014;85:158–165.
 76. Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM, Anthony MS, Critchlow CW, Pisoni RL et al. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:89–99.
 77. Utaş C. Diyaliz Uygulamalarında Maliyet Analizi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2007;16(Ek 2):73–6.
 78. T.C. Sağlık Bakanlığı SAGEM Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı. Periton Diyalizinin Böbrek Yetmezliği Tedavisindeki Yeri. STD 2017.01/00, Ankara, 2017.
 79. Yiğit V, Erdem R. Türkiye'de Diyaliz ve Böbrek Transplantasyonu Tedavisinin Maliyet Etkililik Analizi. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi* 2015;13:182–205.
 80. Shih YC, Guo A, Just PM, Mujais S. Impact of initial dialysis modality and modality switches on Medicare expenditures of end-stage renal disease patients. *Kidney Int* 2005; 68: 319–29.
 81. Berger A, Edelsberg J, Inglese GW, Bhattacharyya SK, Oster G. Cost comparison of peritoneal dialysis versus hemodialysis in end-stage renal disease. *Am J Manag Care* 2009;15: 509–18.
 82. Whittier WL, Lewis E. Development and Progression of Chronic Kidney Disease. In: Gilbert S & Weiner DE (Eds), *National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases*, 7th Edition. Elsevier Inc 2017;466–475.
 83. Rennke HG, Denker BM. Progression of Chronic Renal Failure. In Rennke HG, Denker BM (eds). *Renal pathophysiology: the Essentials*, Fifth Edition, Philadelphia: Wolters Kluwer 2020:343–365.
 84. Zoja C, Abbate M, Remuzzi G. Progression of chronic kidney disease: insights from animal models. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006;15: 50–257.
 85. Ibrahim HN, Rosenberg ME, Hostetter TH. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of renal disease: a critical review. *Semin Nephrol* 1997;17:431–440.
 86. Durvasula RV, Petermann AT, Hiromura K, et al. Activation of a local tissue angiotensin system in podocytes by mechanical strain. *Kidney Int* 2004;65:30–39.

87. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45:281-287.
88. Brenner BM. Nephron Adaptation to Renal Injury or Ablation. *Am J Physiol* 1985;249(3 Pt 2):F324-37.
89. Ting RH, Kristal B, Myers BD. The biophysical basis of hypofiltration in nephrotic humans with membranous nephropathy. *Kidney Int* 1994;45:390-7.
90. Rennke HG, Klein PS. Pathogenesis and Significance of Non-primary Focal and Segmental Glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1989;13(6):443-456.
91. Rennke HG. How does glomerular epithelial cell injury contribute to progressive glomerular damage. *Kidney Int Suppl* 1994;45:58-63.
92. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011;365(25):2398-2411.
93. Shankland SJ. The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2006;69:2131-2147.
94. Riser BL, Cortes P, Zhao X, Bernstein J, Dumler F, Narins RG. Intraglomerular pressure and mesangial stretching stimulate extracellular matrix formation in the rat. *J Clin Invest* 1992;90(5):1932-43.
95. Cortes P, Riser BL, Yee J, Narins RG. Mechanical strain of glomerular mesangial cells in the pathogenesis of glomerulosclerosis: clinical implications. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1351-4.
96. Yasuda T, Kondo S, Homma T, Harris RC. Regulation of extracellular matrix by mechanical stress in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1996;98:1991-2000.
97. Benigni A, Gagliardini E, Remuzzi G: Changes in glomerular perm-selectivity induced by angiotensin II imply podocyte dysfunction and slit diaphragm protein rearrangement. *Semin Nephrol* 2004;24:131-140.
98. Schnermann J, Traynor T, Yang T, et al. Tubuloglomerular feedback: new concepts and developments. *Kidney Int Suppl* 1998;67:40-5.
99. Hannedouche TP, Delgado AG, Gnionsahe DA, Boitard C, Lacour B, Grünfeld JP. Renal hemodynamics and segmental tubular reabsorption in early type 1 diabetes. *Kidney Int* 1990;37:1126-33.
100. Ibrahim HN, Rosenberg ME, Hostetter TH: Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of renal disease: a critical review. *Semin Nephrol* 1997; 17: pp. 431-440.
101. Hall JE, Guyton AC, Jackson TE, Coleman TG, Lohmeier TE, Trippodo NC. Control of glomerular filtration rate by renin-angiotensin system. *Am J Physiol* 1977;233:F366-72.
102. Denton KM, Fennessy PA, Alcorn D, Anderson WP. Morphometric analysis of the actions of angiotensin II on renal arterioles and glomeruli. *Am J Physiol* 1992; 262:F367-72.
103. Perico N, Remuzzi A, Remuzzi G. Pathophysiology of Proteinuria., In: Alan S. L. Yu & Glenn M. Chertow & Valerie Luyckx & Philip A. Marsden & Karl Skorecki & Maarten W. Taal (eds), Brenner and Rector's The Kidney, 11th Edition 2020:978-1006.
104. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001;59:1498-1509.
105. Ibrahim HN, Foley R, Tan LP. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med* 2009;360:459-469.
106. Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA* 2014;311:579-586.
107. Ruiz-Ortega M, Rupérez M, Esteban V, Rodríguez-Vita J, Sánchez-López E, Giselle Carvajal G et al. Angiotensin II: a key factor in the inflammatory and fibrotic response in kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:16-20.
108. Crowley SD, Vasievich MP, Ruiz P, Gould SK, Parsons KK, Pazmino AK. Glomerular type 1 angiotensin receptors augment kidney injury and inflammation in murine autoimmune nephritis. *J Clin Invest* 2009;119:943-53.
109. Brewster UC, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *Am J Med* 2004;116(4):263-72.
110. Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J, McQuillan D, Owens RT, Yu L et al. Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int* 2006;69:105-13.
111. Chen J, Chen JK, Neilson EG, Harris RC. Role of EGF receptor activation in angiotensin II-induced renal epithelial cell hypertrophy. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1615-23.
112. Nath KA. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1992;20: 1-17.
113. Zeisberg M, Neilson EG. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1819-34.
114. Nangaku M. Mechanisms of tubulointerstitial injury in the kidney: final common pathways to end-stage renal failure. *Intern Med* 2004;43: 9-17.
115. Nangaku M. Chronic Hypoxia and Tubulointerstitial Injury: A Final Common Pathway to End-Stage Renal Failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:17-25.
116. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2974-2984.
117. Zoja C, Abbate M, Remuzzi G. Progression of renal injury toward interstitial inflammation and glomerular sclerosis is dependent on abnormal protein filtration. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:706-712.
118. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
119. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA* 2015;313:837-846.
120. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:278-285.

121. Grams ME, Chow EK, Segev DL. Lifetime incidence of CKD stages 3-5 in the United States. *Am J Kidney Dis* 2013;62: 245-252.
122. Nitsch D, Grams M, Sang Y. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f324.
123. McClellan W, Warnock DG, McClure L. Racial differences in the prevalence of chronic kidney disease among participants in the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Cohort Study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1710-1715.
124. Parsa A, Kao WH, Xie D. APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2013;369: 2183-2196.
125. Foster MC, Coresh J, Fornage M. APOL1 variants associate with increased risk of CKD among African Americans. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1484-1491.
126. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996;334:13-18.
127. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288:2421-2431.
128. Ruggenti P, Perna A, Loriga G. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:939-946.
129. Fox CS, Larson MG, Leip EP. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004;291:844-850.
130. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
131. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225-32.
132. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2016;375:323-334.
133. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-2306.
134. Peterson JC, Adler S, Burkart JM. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123:754-762.
135. Burton C, Harris KP. The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996; 27:765-75.
136. Eddy AA, McCulloch L, Liu E, Adams J. A relationship between proteinuria and acute tubulointerstitial disease in rats with experimental nephrotic syndrome. *Am J Pathol* 1991; 138:1111-23.
137. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
138. Fouque D, Aparicio M. Eleven reasons to control the protein intake of patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3:383-92.
139. Kalantar-Zadeh K, and Fouque D. Nutritional Management of Chronic Kidney Disease *N Engl J Med* 2017; 377:1765-1776.
140. Black LM, Lever JM, Traylor AM, Chen B, Yang Z, Eisman SK et al. Divergent effects of AKI to CKD models on inflammation and fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018;315(4):F1107-F1118.
141. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 2014;371:58-66.

81. BÖLÜM

Kronik Böbrek Hastalığının Progresyonu

Gülsüm ÖZKAN
Nergiz BAYRAKÇI

GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ilerleyen, mortalite morbiditesi yüksek, ülkemizde ve tüm dünyada sıklığı giderek artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Böbrek hastalığı, bazı kişilerde yavaş, bazılarında hızla gelişen karmaşık, ilerleyici bir sürecin sonunda SDBH'ya ulaşmaktadır. KBH'nın ilerleme hızı, altta yatan hastalığa ek olarak, birtakım risk faktörlerinin varlığı ile ilişkilidir. Geniş patolojik yelpazeye rağmen böbrek hasarına neden olabilecek süreçler, histolojik düzeyde çok sayıda nefronun kaybı; klinik olarak da sistemik hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize ortak bir sendrom olarak karşımıza çıkar. KBH doğal seyrinde glomerüller filtrasyon hızında (GFH) küçük dalgalanmalar gösterebilmektedir. Bu küçük dalgalanmalar progresyon olarak yorumlanmamaktadır. Hasta takibinde hastalığın progresyon hızının ve ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi, tedavinin planlanması ve takibi açısından mutlaka gereklidir.

PROGRESYON TANIMI

Kidney Diseases Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 yılı kılavuzunda, proteinüri ve diğer komorbiditeleri olmayan KBH tanılı hasta

grubunda yıllık GFH kaybının 0.3-1 mL/dk/1.73 m² arasında olduğu; proteinüri ve/veya diğer komorbiditeler olması halinde ise yıllık GFH kaybının 2-3 katına çıktığı belirtilmiştir (1). *The Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) çalışmasında ise yıllık GFH kaybı 2.3-4.5 mL/dk/1.73 m² arasında değişen daha yüksek düşüşler bildirilmiştir (2). MDRD çalışması ve takiben yapılan çalışmalarda renal progresyonun primer renal hastalığa bağlı olarak değişkenlik gösterebileceği, özellikle diyabetik nefropatide progresyonun en hızlı olduğu, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında ise daha yavaş olabileceği gösterilmiştir. Bu verilerden yola çıkarak KDIGO, KBH hastalarında yıllık 5 mL/dk/1.73 m²'den fazla kalıcı GFH düşüşünü hızlı progresyon olarak kabul etmiştir. KBH'da progresyonun tanımı ile ilgili olarak KDIGO-2012 önerileri şöyledir:

i. GFH düzeyindeki küçük dalgalanmalar progresyon olarak nitelendirilmez.

ii. Ani GFH düşüşü, hastanın (GFH değerine göre) dahil olduğu KBH evresinden daha ileri evreye ilerlemesine sebep oluyorsa progresyon olarak tanımlanır. Söz konusu GFH düşüşü bazal GFH'nin %25 veya daha fazlasına karşılık gelir.

iii. Hızlı progresyon, yıllık 5 mL/dk/1.73 m²'den fazla kalıcı GFH düşüşü olarak tanımlanır.

Hiperürisemi Tedavisi

Kronik böbrek hastalığında hiperüriseminin düzeltilmesinin renal progresyonu yavaşlattığını gösteren kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle KBH'da yaşam tarzı değişikliği kapsamında; pürinden fakir beslenme, ideal kilonun hedeflenmesi, egzersiz, hidrasyon ve alkol tüketiminin azaltılmasının yanı sıra, ÜA düzeyini yükseltici tedavilerden de kaçınılması önerilmektedir (94,95). ÜA düzeyi 7 mg/dl'nin üstünde ise, KBH'da hiperürisemi tedavisinde allopurinol kullanılabilir ve çok sayıda çalışmada renal progresyonu yavaşlatıcı etkisi gösterilmiştir. Allopurinol en eski ve en yaygın kullanılan ksantin oksidaz inhibitörüdür. Böbreklerden elimine olduğu için GFH'ya göre doz ayarlaması yapılması gerekir. GFH 60 mL/dk/1.73 m²'nin altında olan hastalarda allopurinolün günlük dozu "GFH x 1.5" şeklinde hesaplanır; daha yüksek GFH düzeylerinde ise 100 mg/gün ile başlanıp doz titrasyonu yapılması önerilir. Allopurinol kullanımını kısıtlayan en önemli faktör allerjik reaksiyonlardır. Febuksostat ise daha yakın zamanlarda kullanıma girmiş olup, böbrekten ve gastrointestinal sistemden elimine olan, ksantin oksidaz ve ksantin redüktazı inhibe eden ÜA düşürücü ilaçtır. Yan etki spektrumu allopurinol ile benzerdir. Böbrek hastalığında doz ayarlamasına gerek olmadığı belirtilmekle birlikte, uzmanlar GFH 30 mL/dk/1.73 m² nin altında olan hastalarda 40 mg/gün, daha yüksek GFH değerlerinde ise 80 mg/gün dozlarında febüksostat kullanımını önermektedir (96,97).

Sonuç olarak, KBH'da progresyon kaçınılmaz olmakla birlikte, progresyonu yavaşlatmak hastalar açısından kritik öneme sahiptir. Bu açıdan etkinliği kesin olarak gösterilmiş tedavi yaklaşımları; kan basıncı regülasyonu, RAAS inhibisyonu, proteinürinin azaltılması, glisemik kontrol ile diyetle protein ve tuz alımının kısıtlanmasıdır (Tablo 1). Bunların yanı sıra, erken dönemde nefroloji takibine yönlendirme ve akut böbrek hasarı riskinin azaltılması da hastalık progresyonunu yavaşlatmak açısından son derece önemlidir. KBH progresyonunu yavaşlatmaya yönelik çalışmalar hızla devam etmekte olup, gelecekte tedavi hedeflerinin çoğunlukla inflamasyon ve oksidatif strese yöneleceği öngörülmektedir.

Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığı Progresyonunu Yavaşlatıcı Tedavi Yaklaşımları

Yüksek Düzeyde Etkili	Düşük-Orta Düzeyde Etkili
Kan basıncı regülasyonu	Bikarbonat tedavisi
Proteinürinin azaltılması	Fosfor kontrolü
RAAS blokajı	Dislipidemi tedavisi
Kan şekeri regülasyonu	Hiperürisemi tedavisi
Diyette tuz kısıtlaması	Eritropoetin tedavisi
Diyette protein kısıtlaması	Sigaranın bırakılması

KAYNAKLAR

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2013;3(1):73-90.
2. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;330(13):877-84.
3. Yu HT. Progression of chronic renal failure. *Arch Intern Med* 2003;163(12):1417-29.
4. Rennke HG AS, Brenner BM. Structural and functional correlations in the progression of renal disease. In: Tisher CC BB, editor. *Renal pathology*. Philadelphia Lippincott 1989:43.
5. Bohle A, von Gise H, Mackensen-Haen S, Stark-Jakob B. The obliteration of the postglomerular capillaries and its influence upon the function of both glomeruli and tubuli. *Functional interpretation of morphologic findings*. *Klin Wochenschr* 1981;59(18):1043-51.
6. Fogo AB. Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007;22(12):2011-22.
7. Riser BL, Cortes P, Zhao X, Bernstein J, Dumluer F, Narins RG. Intraglomerular pressure and mesangial stretching stimulate extracellular matrix formation in the rat. *J Clin Invest* 1992;90(5):1932-43.
8. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981;241(1):F85-93.
9. Daniels BS, Hostetter TH. Adverse effects of growth in the glomerular microcirculation. *Am J Physiol* 1990;258(5 Pt 2):F1409-16.
10. Nath KA. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1992;20(1):1-17.
11. D'Amico G, Ferrario F, Rastaldi MP. Tubulointerstitial damage in glomerular diseases: its role in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1995;26(1):124-32.
12. Lv W, Booz GW, Wang Y, Fan F, Roman RJ. Inflammation and renal fibrosis: Recent developments on key signaling molecules as potential therapeutic targets. *Eur J Pharmacol* 2018;820:65-76.
13. Rojas A, Chang FC, Lin SL, Duffield JS. The role played by perivascular cells in kidney interstitial injury. *Clin Nephrol* 2012;77(5):400-8.

14. Shankland SJ. The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2006;69(12):2131-47.
15. D'Agati VD. Pathobiology of focal segmental glomerulosclerosis: new developments. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21(3):243-50.
16. Matsusaka T, Sandgren E, Shintani A, Kon V, Pastan I, Fogo AB, et al. Podocyte injury damages other podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(7):1275-85.
17. Herman-Edelstein M, Weinstein T, Gaftor U. TGF-beta1-dependent podocyte dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22(1):93-9.
18. Ketteler M, Noble NA, Border WA. Transforming growth factor-beta and angiotensin II: the missing link from glomerular hyperfiltration to glomerulosclerosis? *Annu Rev Physiol* 1995;57:279-95.
19. Floege J, Burns MW, Alpers CE, Yoshimura A, Pritzl P, Gordon K et al. Glomerular cell proliferation and PDGF expression precede glomerulosclerosis in the remnant kidney model. *Kidney Int* 1992;41(2):297-309.
20. Gomez-Garre D, Largo R, Tejera N, Fortes J, Manzarbeitia F, Egido J. Activation of NF-kappaB in tubular epithelial cells of rats with intense proteinuria: role of angiotensin II and endothelin-1. *Hypertension* 2001;37(4):1171-8.
21. Oikawa T, Freeman M, Lo W, Vaughan DE, Fogo A. Modulation of plasminogen activator inhibitor-1 in vivo: a new mechanism for the anti-fibrotic effect of renin-angiotensin inhibition. *Kidney Int* 1997;51(1):164-72.
22. Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J, McQuillan D, Owens RT, Yu L et al. Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int* 2006;69(1):105-13.
23. Hollenberg NK. Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int* 2004;66(1):1-9.
24. Fu Y, Hall JE, Lu D, Lin L, Manning RD, Jr, Cheng L et al. Aldosterone blunts tubuloglomerular feedback by activating macula densa mineralocorticoid receptors. *Hypertension* 2012;59(3):599-606.
25. Burton C, Harris KP. The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996;27(6):765-75.
26. Hirschberg R, Wang S. Proteinuria and growth factors in the development of tubulointerstitial injury and scarring in kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14(1):43-52.
27. Donadelli R, Abbate M, Zanchi C, Corna D, Tomasoni S, Benigni A et al. Protein traffic activates NF-kB gene signaling and promotes MCP-1-dependent interstitial inflammation. *Am J Kidney Dis* 2000;36(6):1226-41.
28. Zoja C, Donadelli R, Colleoni S, Figliuzzi M, Bonazzola S, Morigi M et al. Protein overload stimulates RANTES production by proximal tubular cells depending on NF-kappa B activation. *Kidney Int* 1998;53(6):1608-15.
29. Wang Y, Chen J, Chen L, Tay YC, Rangan GK, Harris DC. Induction of monocyte chemoattractant protein-1 in proximal tubule cells by urinary protein. *J Am Soc Nephrol* 1997;8(10):1537-45.
30. Hebert LA, Agarwal G, Sedmak DD, Mahan JD, Becker W, Nagaraja HN. Proximal tubular epithelial hyperplasia in patients with chronic glomerular proteinuria. *Kidney Int* 2000;57(5):1962-7.
31. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J Clin Invest* 1985;76(2):667-75.
32. Lumlertgul D, Burke TJ, Gillum DM, Alfrey AC, Harris DC, Hammond WS et al. Phosphate depletion arrests progression of chronic renal failure independent of protein intake. *Kidney Int* 1986;29(3):658-66.
33. Gimenez LF, Solez K, Walker WG. Relation between renal calcium content and renal impairment in 246 human renal biopsies. *Kidney Int* 1987;31(1):93-9.
34. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002;43(9):1363-79.
35. Du XG, Ruan XZ. Lipid Metabolism Disorder and Renal Fibrosis. *Adv Exp Med Biol* 2019;1165:525-41.
36. Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M, Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet* 1982;2(8311):1309-11.
37. Grone HJ, Walli A, Grone E, Niedmann P, Thiery J, Seidel D et al. Induction of glomerulosclerosis by dietary lipids. A functional and morphologic study in the rat. *Lab Invest* 1989;60(3):433-46.
38. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006;47(1):51-9.
39. Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Newman AB, Siscovick DS et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007;50(2):239-47.
40. Weaver DJ, Jr. Uric acid and progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2019;34(5):801-9.
41. Mallat SG, Al Kattar S, Tanios BY, Jurjus A. Hyperuricemia, Hypertension, and Chronic Kidney Disease: an Emerging Association. *Curr Hypertens Rep* 2016;18(10):74.
42. Luo Q, Xia X, Li B, Lin Z, Yu X, Huang F. Serum uric acid and cardiovascular mortality in chronic kidney disease: a meta-analysis. *BMC Nephrol* 2019;20(1):18.
43. Tsai CW, Lin SY, Kuo CC, Huang CC. Serum Uric Acid and Progression of Kidney Disease: A Longitudinal Analysis and Mini-Review. *PLoS One* 2017;12(1):e0170393.
44. Levey AS, Adler S, Caggiula AW, England BK, Greene T, Hunsicker LG et al. Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1996;27(5):652-63.
45. Fouque D, Aparicio M. Eleven reasons to control the protein intake of patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3(7):383-92.
46. Williams B, Mancina G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 esc/esh guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the european society of cardiology and the european

- society of hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the european society of cardiology and the european society of hypertension. *J Hypertens* 2018;36(10):1953-2041.
47. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2014;371(7):612-23.
48. Lea J, Greene T, Hebert L, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med* 2005;165(8):947-53.
49. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Benini R, Remuzzi G. Chronic proteinuric nephropathies: outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kidney Dis* 2000;35(6):1155-65.
50. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139(4):244-52.
51. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123(10):754-62.
52. Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2007;49(1):12-26.
53. Langham RG, Kelly DJ, Cox AJ, Thomson NM, Holthofer H, Zaoui P et al. Proteinuria and the expression of the podocyte slit diaphragm protein, nephrin, in diabetic nephropathy: effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Diabetologia* 2002;45(11):1572-6.
54. Kidney Disease Outcomes Quality I. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(5 Suppl 1):S1-290.
55. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 2004;65(6):1991-2002.
56. Lin SL, Chen YM, Chiang WC, Wu KD, Tsai TJ. Effect of pentoxifylline in addition to losartan on proteinuria and GFR in CKD: a 12-month randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2008;52(3):464-74.
57. Kincaid-Smith P, Fairley KF, Farish S, Best JD, Proietto J. Reduction of proteinuria by rosiglitazone in non-diabetic renal disease. *Nephrology (Carlton)* 2008;13(1):58-62.
58. Sarafidis PA, Lasaridis AN, Nilsson PM, Htoglou-Makedou AD, Pagkalos EM, Yovos JG et al. The effect of rosiglitazone on urine albumin excretion in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18(2 Pt 1):227-34.
59. Sharma P, Blackburn RC, Parke CL, McCullough K, Marks A, Black C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for adults with early (stage 1 to 3) non-diabetic chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(10):CD007751.
60. Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Greer NL, MacDonald R, Rossini D et al. Screening for, monitoring, and treatment of chronic kidney disease stages 1 to 3: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force and for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* 2012;156(8):570-81.
61. Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, Tighiouart H, Landa M, de Jong P et al. Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(6):1959-65.
62. Kakinuma Y, Kawamura T, Bills T, Yoshioka T, Ichikawa I, Fogo A. Blood pressure-independent effect of angiotensin inhibition on vascular lesions of chronic renal failure. *Kidney Int* 1992;42(1):46-55.
63. Kon V, Fogo A, Ichikawa I. Bradykinin causes selective efferent arteriolar dilation during angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 1993;44(3):545-50.
64. Hoffmann S, Podlich D, Hahnel B, Kriz W, Gretz N. Angiotensin II type 1 receptor overexpression in podocytes induces glomerulosclerosis in transgenic rats. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(6):1475-87.
65. Remuzzi A, Peticucci E, Ruggenti P, Mosconi L, Limonta M, Remuzzi G. Angiotensin converting enzyme inhibition improves glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1991;39(6):1267-73.
66. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, de Zeeuw D, de Jong PE. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(11):1963-74.
67. Heeg JE, de Jong PE, van der Hem GK, de Zeeuw D. Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. *Kidney Int* 1989;36(2):272-9.
68. Haas M, Leko-Mohr Z, Erler C, Mayer G. Antiproteinuric versus antihypertensive effects of high-dose ACE inhibitor therapy. *Am J Kidney Dis* 2002;40(3):458-63.
69. Navis G, Kramer AB, de Jong PE. High-dose ACE inhibition: can it improve renoprotection? *Am J Kidney Dis* 2002;40(3):664-6.
70. Li PK, Leung CB, Chow KM, Cheng YL, Fung SK, Mak SK et al. Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Kidney Dis* 2006;47(5):751-60.
71. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008;148(1):30-48.
72. Tobe SW, Clase CM, Gao P, McQueen M, Grosshennig A, Wang X et al. Cardiovascular and renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high renal risk: results from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Circulation* 2011;123(10):1098-107.
73. Horita Y, Taura K, Taguchi T, Furusu A, Kohno S. Aldosterone breakthrough during therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin

- II receptor blockers in proteinuric patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology* (Carlton) 2006;11(5):462-6.
74. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Stripoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(3):542-51.
75. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK, Investigators AS. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358(23):2433-46.
76. Harel Z, Gilbert C, Wald R, Bell C, Perl J, Juurlink D et al. The effect of combination treatment with aliskiren and blockers of the renin-angiotensin system on hyperkalaemia and acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e42.
77. Raphael KL, Wei G, Baird BC, Greene T, Beddhu S. Higher serum bicarbonate levels within the normal range are associated with better survival and renal outcomes in African Americans. *Kidney Int* 2011;79(3):356-62.
78. Shah SN, Abramowitz M, Hostetter TH, Melamed ML. Serum bicarbonate levels and the progression of kidney disease: a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2009;54(2):270-7.
79. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(9):2075-84.
80. Geng XC, Hu ZP, Lian GY. Erythropoietin ameliorates renal interstitial fibrosis via the inhibition of fibrocyte accumulation. *Mol Med Rep* 2015;11(5):3860-5.
81. Chang JM, Chen SC, Huang JC, Su HM, Chen HC. Anemia and left ventricular hypertrophy with renal function decline and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Am J Med Sci* 2014;347(3):183-9.
82. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Brenner BM, Toto RD. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int* 2004;66(3):1131-8.
83. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361(21):2019-32.
84. Inrig JK, Barnhart HX, Reddan D, Patel UD, Sapp S, Califf RM et al. Effect of hemoglobin target on progression of kidney disease: a secondary analysis of the CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency) trial. *Am J Kidney Dis* 2012;60(3):390-401.
85. Voormolen N, Noordzij M, Grootendorst DC, Beetz I, Sijpkens YW, van Manen JG et al. High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(10):2909-16.
86. Adema AY, de Borst MH, Ter Wee PM, Vervloet MG, Consortium N. Dietary and pharmacological modification of fibroblast growth factor-23 in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2014;24(3):143-50.
87. Locatelli F, Del Vecchio L, Violo L, Pontoriero G. Phosphate binders for the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease patients on dialysis: a comparison of safety profiles. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(5):551-61.
88. Group DER, de Boer IH, Sun W, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2011;365(25):2366-76.
89. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal TP, Hemmingsen C et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(11):CD008143.
90. Amod A, Buse JB, McGuire DK, Pieber TR, Pop-Busui R, Pratley RE et al. Glomerular filtration rate and associated risks of cardiovascular events, mortality, and severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: secondary analysis (DEVOTE 11). *Diabetes Ther* 2020;11(1):53-70.
91. van Bommel EJ, Muskiet MH, Tonneijck L, Kramer MH, Nieuwdorp M, van Raalte DH. SGLT2 inhibition in the diabetic kidney-from mechanisms to clinical outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(4):700-10.
92. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):323-34.
93. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group M. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int* 2014;85(6):1303-9.
94. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144(7):485-95.
95. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodriguez LA. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ* 2012;344:d8190.
96. Li X, Liu J, Ma L, Fu P. Pharmacological urate-lowering approaches in chronic kidney disease. *Eur J Med Chem* 2019;166:186-96.
97. Pacher P, Nivorozhkin A, Szabo C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev* 2006;58(1):87-114.

82. BÖLÜM

Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyovasküler Sistem

Gülşah ŞAŞAK KUZGUN
Ali Rıza ODABAŞ

İlk kez 1836 yılında Bright ve arkadaşları kronik böbrek hastalığı (KBH) ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) arasındaki ilişkiden bahsetmişlerdir (1). KBH'lılarda KVH sıklığı ve şiddeti genel topluma kıyasla daha yüksektir. KBH olan kişilerde mortalite ve morbiditenin en sık sebebi KVH'dır. Bu hastaların KVH'dan ölüm oranı normal popülasyonla karşılaştırıldığında 30 kat daha fazladır (2). Türk Nefroloji Derneği 2018 kayıt sistemi raporuna göre KVH'lara bağlı mortalite oranı hemodiyaliz (HD) hastalarında %47.9, periton diyaliz hastalarında %54.2, böbrek nakilli hastalarda ise %27.5'dir (3). MDRD çalışmasında 12 yıllık izlem sonunda 936 hastada son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gelişmiş ve bunların 369'u (%22) ölmüştür (4). KBH olan kişilerin büyük kısmının SDBH gelişmeden önce KVH'dan öldükleri tahmin edilmektedir. Bu hastalarda görülen başlıca KVH'lar; iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, aritmiler, kapak hastalıkları ve periferik damar hastalıklarıdır. Kronik HD tedavisi uygulanan 1846 hastanın ortalama 2.84 yıl takip edildiği HEMO çalışması sonucunda; HD hastalarının %80'inde bir kardiyak hastalık saptanmış olup, bunların %39'unu iskemik kalp hastalığı, %40'ını konjestif kalp yetmezliği, %31'ini aritmi ve %63'ünü ise diğer kalp hasta-

lıklarının (sol ventrikül hipertrofisi, perikardit, kapak hastalığı vb.) oluşturduğu görülmüştür. Takip sırasında hastaların %39.4'ü kardiyak nedenlerden dolayı ölmüştür (5).

Kronik böbrek hastalığı, KVH gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. Çok sayıda çalışmada, azalmış glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ve proteinürinin KVH'ya bağlı mortalite riskini artırdığı gösterilmiştir (6). Go ve arkadaşlarının yaptığı 1.120.295 hastayı içeren bir çalışmada, GFH ile KVH arasında ters bir ilişki olduğu saptanmıştır. GFH 45-59 mL/dk olanlarda rölatif mortalite riski 1.4, 30-44 mL/dk olanlarda 2, 15-29 mL/dk olanlarda 2.8, <15 mL/dk olanlarda ise 3.4 kat artmış olarak saptanmıştır. Hospitalizasyon ve mortalite oranları da benzer patern göstermiştir (7). Bir meta-analizde ise GFH ve mortalite arasında benzer bir ilişki bulunmuş, ayrıca albüminürinin de artmış mortalite riski ile birlikte olduğu gösterilmiştir (8). KBH'da KVH riski böbrek fonksiyon bozukluğu ve albüminüri derecesi ile paralel olarak artmaktadır (Şekil 1) (9).

Kronik böbrek hastalığı, KVH için bir risk faktörü olmanın dışında, KVH risk eşdeğeri olarak da düşünülmektedir (6). Bu nedenle, KBH-KVH arasındaki ilişkiyi anlamak büyük önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

- Bright R. Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guy's Hospital Trans* 1836;1:338-379.
- Schoppet M, Shroff RC, Hofbauer LC, Shanahan CM. Exploring the biology of vascular calcification in chronic kidney disease: what's circulating? *Kidney Int* 2008;73(4):384-390.
- Türk Nefroloji Derneği. <http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/REGISTRY-2018.pdf>
- Menon V, Wang X, Sarnak MJ, HUNSicker L.H, Madero M, Beck G.J et al. Long-term outcomes in nondiabetic chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73(11):1310-1315.
- Alfred KC, Mark JS, Guofen Y, Michael B, Robert H, Allen K et al. Hemo study group. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: Results of the HEMO Study *Kidney Int* 2004; 65(6):2380-2389.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108(17): 2154-2169.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch C.H, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351(13):1296-1305.
- van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor B.C, Woodward M Levey P et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011;79(12):1341-1352.
- Group KDIGO KCW. Kdigo 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
- Foley RN, Wang C, Collins AJ. Cardiovascular risk factor profiles and kidney function stage in the US general population: the NHANES III study. *Mayo Clin Proc* 2005;80(10):1270-1277.
- Mailloux LU, Levey AS. Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5 Suppl 3): S120- 141.
- Morse SA, Dang A, Thakur V, Zhang R, Reisn E. Hypertension in chronic dialysis patients: pathophysiology, monitoring, and treatment. *Am J Med Sci* 2003; 325(4):194-201.
- Mailloux LU. Hypertension in chronic renal failure and ESRD: prevalence, pathophysiology, and outcomes. *Semin Nephrol* 2001;21(2):146-156.
- Collins A.J, Foley R.N, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Johansen K et al. United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2012 ;59(1 Suppl 1): A7, e1-420.
- The heart and kidney disease. 2001 Editors; Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA. *Hurst's The Heart* 2305-2316.
- Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys M.H, Kopple J.D. Reverse Epidemiology of Cardiovascular Risk Factors in Maintenance Dialysis Patients. *Kidney Int* 2003; 63(3):793-808. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00803.x.
- Comprehensive clinical nephrology. 2015. Johnson R.J, Feehally J, Floege J. *Clinical Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease* 934-958.
- Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns B, Klarenbach S, Pannu N et al. Association between ldl-c and risk of myocardial infarction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(6): 979-986.
- Bermudez-Lopez M, Forne C, Amigo N, Bozic M, Arroyo D, Bretones et al. An in-depth analysis shows a hidden atherogenic lipoprotein profile in non-diabetic chronic kidney disease patients. 2019Jul;23(7):619-630. doi: 10.1080/14728222.2019.1620206.
- Ritz E, Wanner C. Lipid Abnormalities and Cardiovascular Risk in Renal Disease. *Am Soc Nephrol* 2008;19(6):1065-1070. doi: 10.1681/ASN.2007101128.
- Kaysen GA, Eiserich J.P. The role of oxidative stress-altered lipoprotein structure and function and microinflammation on cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:538-548.
- Becker B, Kronenberg F, Kielstein JT, Haller H, Morath C, Ritz E, et al. Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: the mild and moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1091-1098.
- Zoccali C, Vanholder R, Massy Z, Ortiz A, Sarafidis P, Dekker FW et al. The systemic nature of CKD. *Nat Rev Nephrol* 2017;13(6):344-358. doi: 10.1038/nrneph.2017.52.
- Jing Y.J, Ni J.W, Ding F.H, Fang Y.H, Wang X.Q Wang H.B et al. p-Cresyl sulfate is associated with carotid arteriosclerosis in hemodialysis patients and promotes atherogenesis in apoe-/- mice. *Kidney Int* 2016;89(2):439-449. doi: 10.1038/ki.2015.287.
- Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler T.A, Hakim R.M. The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002;62(5):1524-1538.
- Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;116(1): 85-97.
- Ochodnick P, Henning RH, van Dokkum RP, de Zeeuw D. Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47: 151-162.
- Bastürk T. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yeni kardiyovasküler risk faktörü: Valvüler kalsifikasyon. *Türkiye Klinikleri J Nephrol* 2009;4(1):17-23.
- Hujairi NM, Afzali B, Goldsmith DJ. Cardiac calcification in renal patients: what we do and don't know. *Am J Kidney Dis* 2004;43(2):234-243.
- Doherty T.M, Asotra K, Fitzpatrick L.A, Qiao J.H, Wilkin D.J, Detrano R.C et al. Calcification in atherosclerosis: Bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(20): 11201-11206.

31. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in endstage renal disease. *Hypertension* 2001; 38(4):938-942.
32. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002;39(4):695-701.
33. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port F.K. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2131-2138.
34. Stahls PF, Lightell DJ, Moss SC, Goldman C.K, Woods T.C. Elevated serum bone morphogenetic protein 4 in patients with chronic kidney disease and coronary artery disease. *J Cardiovasc Transl Res* 2013; 6(2): 232-238
35. Friedman AN, Bostom AG, Selhub J, Levey A.S, Rosenberg I.H. The kidney and homocysteine metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(10): 2181-2189.
36. Cheung Ak, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58(1):353-362.
37. Cai Q, Venkata KM, Ahmad M. Coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: A clinical update. *Current Cardiolgy Reviews* 2013; 9(4): 331-339.
38. Kramer H, Toto R, Peshock R, Cooper R, Victor R. Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: the Dallas Heart Study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(29): 507-513.
39. Friedman AN, Bostom AG, Selhub J, Levey AS, Rosenberg I.H. The kidney and homocysteine metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(10): 2181-2189.
40. Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. The differential impact of risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2004; 66(6): 2389-2401.
41. Herzog CA, Littrell K, Arko C, Frederick PD, Blaney M. Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States: A collaborative project of the United States renal data system and the national registry of myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116(13):1465-1472.
42. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(5): 914-920.
43. Stefánsson B.V, Brunelli SM, Cabrera C, Rosenbaum D, Anum E, Ramakrishnan K, et al. Intradialytic Hypotension and Risk of Cardiovascular Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(12): 2124-2132.
44. Gruppo Emodiali e Patologie Cardiovascolari. Multicentre, cross-sectional study of ventricular arrhythmias in chronically haemodialysed patients. *Lancet* 1988; 2:305-309.
45. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 259-305.
46. K/DOOI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: S1-S153.
47. Krane V, Heinrich F, Meesmann M, Olschewski M, Lilienthal J, Angermann C et al. Electrocardiography and Outcome in Patients With Diabetes Mellitus on Maintenance Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(2): 394-400.
48. Kestenbaum B, Rudser KD, Shlipak MG, Fried LF, Newman AB, Katz R et al. Kidney Function, Electrocardiographic Findings, and Cardiovascular Events Among Older Adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(3): 501-508.
49. Kanderian AS, Francis GS. Cardiac troponins and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69(7): 1112-1114
50. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Lambers Heerspink HJ et al. Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Mechanisms, and Prevention. *Lancet* 2013 Jul 27;382(9889):339-52.
51. Simoons ML, GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the gusto iv-acs randomised trial. *Lancet* 2001; 357(9272):1915-1924.
52. Krumholz HM, Seeman TE, Merrill SS, Mendes de Leon CF, Silverman DI et al. Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years. *JAMA* 1994; 272 (17): 1335-1340.
53. Reis G, Marcovitz PA, Leichtman AB, Merion RM, Fay WP, Werns S et al. Usefulness of dobutamine stress echocardiography in detecting coronary artery disease in end-stage renal disease. *Am J Cardiol* 1995; 75: 707-710.
54. Rabbat CG, Treleaven DJ, Russell JD, Ludwin D, Cook DL. Prognostic value of myocardial perfusion studies in patients with end-stage renal disease assessed for kidney or kidney-pancreas transplantation: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(2): 431-439.
55. Wang LW, Fahim MA, Hayen A, Mitchell RL, Baines L, Lord S et al. Cardiac Testing for Coronary Artery Disease in Potential Kidney Transplant Recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12: CD008691.
56. Lentine K LP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasike BL, Carithers RL et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2012; 126 (5), 617-663.
57. De Lima JJG, Sabbaga E, Vieira MLC, de Paula FJ, Ianhez LE, Krieger EM et al. Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. *Hypertension* 2003; 42(4): 263-268.
58. Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: where do we start? *Am J Kidney Dis* 1998; 32(5 Suppl 3):5-13
59. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici Ü, Abacı A et al. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2019;47(6): 535-546.

60. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff Jr DC et al. Long-term Effects of Intensive Glucose Lowering on Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med* 2011; 364 (9): 818-828.
61. Fellström BC, Jardine A.G, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med* 2009; 360:1395–1407.
62. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med* 2005;353: 238–248.
63. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181–2192.
64. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im K, Park JG, Pineda AL et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. 2019;73(23): 2961-2970.
65. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, Craig JC, Perkovic V, Pellegrini F et al. Antiplatelet agents for chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD008834.
66. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, Craig JC, Perkovic V, Pellegrini F et al. Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 156: 445-459.
67. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(10): 2223–2233.
68. Kakuta T, Tanaka R, Hyodo T, Suzuki H, Kanai G, Nagaoka M et al. Effect of sevelamer and calcium-based phosphate binders on coronary artery calcification and accumulation of circulating advanced glycation end products in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011; 57(3):422-431.
69. Zittermann A, Koerfer R. Protective and toxic effects of vitamin D on vascular calcification: clinical implications. *Mol Asp Med* 2008; 29(6): 423 –432.
70. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, Chang Y, Wenger J, Tamez H et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307(7): 674-684.
71. Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, Parfrey PS, Block GA, Correa-Rotter R et al. Effects of Cinacalcet on Fracture Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(6):1466-1475
72. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, Csiky B, Naso A, Nossuli K et al. The advance study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin d on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(4):1327-1339.
73. DS, Wexler D, Blum M, Iaina A. The Cardio renal anemia syndrome: correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduce hospitalizations. *Clin Nephrol* 2003;60: 93-102.
74. Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, Fleg JL, Kretov EI, Briguori C et al. Management of coronary disease in patients with advanced kidney disease. *NEJM* 2020; 382(17): 1608-1618.
75. Ix JH, Mercado N, Shlipak MG, Lemos PA, Boersma E, Lindeboom W et al. Association of chronic kidney disease with clinical outcomes after coronary revascularization: the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS). *Am Heart J* 2005; 149(3): 512-519.
76. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 6th ed. 2001. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Renal disorders and cardiovascular disease. 2280-2297.

83.

BÖLÜM

Kronik Böbrek Hastalığında Anemi

Gülay ULUSAL OKYAY
Turgay ARINSOY

TANIM

Anemi, kanda eritrosit kitlesi ve hemoglobin (Hb) konsantrasyonunun azalmasıdır. Kanın oksijen (O_2) taşıma kapasitesi düşer; doku ve organların fonksiyonları yavaşlar.

Dünya Sağlık Örgütü, 15 yaş üstü çocuklar ve tüm erişkinler için, Hb konsantrasyonunun erkeklerde 13 gr/dL'nin, kadınlarda 12 gr/dL'nin altına düşmesini anemi olarak tanımlamaktadır (1). Kronik böbrek hastalığı (KBH) vakalarında da anemi, bu değerler ile tanımlanır (2). Tanı konulduktan sonra sebebe yönelik araştırmanın başlatılması için de eşik olarak önerilen bu değerlerin, böbrek hastaları için medikal tedavinin başlangıç ya da hedef değerleri olmadığı ilerleyen bölümlerde tartışılacaktır.

SIKLIK ve EPİDEMİYOLOJİ

Kronik böbrek hastalığı, anemi prevalansını ve şiddetini artıran global bir halk sağlığı problemidir. Erken evrelerde başlayan fizyopatolojik değişikliklerin sonucu olarak, özellikle glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 60 mL/dk/1.73 m²'nin altına düştüğünde anemi prevalansı artar (3,4). NHANES III verilerine göre GFH 60 mL/dk/1.73 m² olan hastalarda % 1 olan anemi prevalansı, GFH 30 mL/dk/1.73 m²'nin altına düştüğünde % 9'a, 15 mL/dk/1.73

m²'nin altına düştüğünde ise erkek ve kadınlarda sırasıyla % 33 ve % 67'ye yükselmektedir (4).

CREDIT çalışmasına göre Türkiye'de KBH prevalansının % 15.7 olduğu göz önüne alınırsa, renal aneminin ülkemiz için epidemiyolojik etkisi tahmin edilebilir (5). 2018 yılı Türk Nefroloji Derneği Renal Kayıt Sistemi verileri; hemodiyaliz programına yeni başlayan hastalarımızın % 93'ünün, prevalan periton diyalizi hastalarımızın % 80'inin ve prevalan hemodiyaliz hastalarımızın % 70'inin Hb değerinin 12 gr/dL'nin altında olduğunu göstermektedir (6). Türkiye DOPPS çalışmasında, hemodiyaliz hastalarımızda saptanan 11.5 gr/dL'lik ortalama Hb değeri, Avrupa ortalaması ile benzer düzeylerde iken, Kuzey Amerika ve Japonya ortalamalarının oldukça üzerindedir (7).

PATOGENEZ

Kronik böbrek hastalığında aneminin etiyopatogenezi multifaktöriyeldir. Görece eritropoetin eksikliği, anormal demir metabolizması, üremik toksinler, inflamatuvar sitokinler ve paratiroid hormonun eritropoezi baskılaması en sık nedenlerdir. Ayrıca, malnütrisyon, kronik inflamasyon ve oksidatif stres nedeni ile eritrosit yaşam sürelerinin kısalması, vitamin eksiklikleri, sıkça kan örneği alınması, üremik trombosit fonksiyon bozukluğuna ikincil gelişen gizli kan kayıpları ya da

poetin, IgG-epoetin, epoetin-epoetin dimerleri) rhEPO molekülünü stabilize ederek yarı ömrünü uzatabilir ve uygulanacak dozu düşürebilirler (36). Eritropoetin gen terapisi, düşük ama stabil eritropoetin düzeyleri için umut vaat etmektedir (53). Sotatersept, dalantersept, luspatersept gibi TGF- β ailesinin farklı üyelerini bloke eden aktivin tuzakları, bu sitokinlerin eritropoezi inhibe edici etkilerini azaltabilirler. Sotatersept, osteoporoz ve vasküler kalsifikasyonu düzeltici etkileri ile de ilgi çekici görünmektedir (36).

KAYNAKLAR

- World Health Organization. Iron deficiency anaemia, assesment, prevention and control: a guide for programme manager. 2001.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group: KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012 (2):279–335.
- Clase CM, Kiberd BA, Garg AX. Relationship between glomerular filtration rate and the prevalence of metabolic abnormalities: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Nephron Clin Pract* 2007;105:178-84.
- Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med*. 2002;162(12):1401-8.
- Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(6):1862-71.
- Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye'de nefroloji, diyaliz ve transplantasyon: T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği ortak raporu hemodiyaliz ve periton diyalizi. 2019;136.
- Ecdar T, Utaş C, Ates K, Bieber B, Robinson BM, Pisoni RL et al. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) in Turkey. *Hemodial Int* 2017;21(3):430-39.
- Mikhail A, Brown C, Williams JA, Mathrani V, Shrivastava R, Evans J et al. The Renal Association. Clinical practice guideline anaemia of chronic kidney disease. June 2017. [Online.] Available at: https://renal.org/wp-content/uploads/2017/06/anaemia-of-chronic-kidney-disease5d8_4a231181561659443ff000014d4d8.pdf.
- Hodges VM, Rainey S, Lappin TR, Maxwell AP. Pathophysiology of anemia and erythrocytosis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;64(2):139-58.
- Schödel J, Ratcliffe PJ. Mechanisms of hypoxia signalling: new implications for nephrology. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(10):641-59.
- National Institute for Health Care Excellence. Chronic kidney disease: managing anaemia. [Online.] Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng8>. Published June 2015.
- National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47:1–146.
- Locatelli F, Covic A, Eckardt KU, Wiecek A, Vanholder R; ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(2):348-54.
- Frewin R, Henson A, Provan D. ABC of Clinical Haematology. Iron Deficiency Anaemia *BMJ*. 1997;314:360-3.
- Zhang X, Rovin BH. Beyond anemia: hepcidin, monocytes and inflammation. *Biol Chem*. 2013;394(2):231-8.
- Sun CC, Vaja V, Babitt JL, Lin HY. Targeting the hepcidin-ferroportin axis to develop new treatment strategies for anemia of chronic disease and anemia of inflammation. *Am J Hematol*. 2012;87(4):392-00.
- Nairz M, Schroll A, Sonnweber T, Weiss G. The struggle for iron - a metal at the host-pathogen interface. *Cell Microbiol* 2010;12(12):1691-702.
- Sanghani NS, Haase VH. hypoxia-inducible factor activators in renal anemia: current clinical experience. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019;26(4):253-66.
- Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(10):1631-4.
- James GW. The heart in anemia. *Circulation*. 1953;8(1):111-6.
- Astor BC, Coresh J, Heiss G, Pettitt D, Sarnak MJ. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*. 2006;151(2):492-00.
- Farlane SI, Chen SC, Whaley-Connell AT, Sowers JR, Vassalotti JA, Salifu MO et al; Kidney Early Evaluation Program Investigators. Prevalence and Associations of Anemia of CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 2008;51(4 Suppl 2):46-55.
- Hsu C, McCulloch C, Curhan G: Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the third national health and nutrition examination survey. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:504-10.
- Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, Macdougall IC, Watkins PJ. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2001;24(3):495-9.
- Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU, Obrador GT, Pollock CA, Stenvinkel P et al. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2016;89(1):28-39.
- Leggett BA, Brown NN, Bryant SJ, Duplock L, Powell LW, Halliday JW. Factors affecting the concentrations of ferritin in serum in a healthy Australian population. *Clin Chem* 1990;36(7):1350-55.
- Tessitore N, Solero GP, Lippi G, Bassi A, Faccini GB, Bedogna V et al. The role of iron status markers in pre-

- dicting response to intravenous iron in haemodialysis patients on maintenance erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(7):1416-23.
28. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998;9:584-90.
29. Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, Sullivan DJ, Zager MJ, Frei D. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7):2180-89.
30. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D et al; CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355(20):2071-84.
31. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M et al; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355(20):2085-98.
32. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU et al; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;19;361(21):2019-32.
33. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, Singh AK, Moran JE, Dahl NV et al; DRIVE Study Group. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(3):975-84.
34. Ishida JH, Johansen KL. Iron and infection in hemodialysis patients. *Semin Dial* 2014;27(1):26-36.
35. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinman JG et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of veterans affairs cooperative study group on erythropoietin in hemodialysis patients. *N Engl J Med* 1998;339(9):578-83.
36. Wolfgang Jelkmann. The ESA Scenario Gets Complex: From Biosimilar Epoetins to Activin Traps. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(4):553-9.
37. Palmer SC, Saglimbene V, Mavridis D, Salanti G, Craig JC, Tonelli M et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(12):CD010590.
38. Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, Masakane I. types of erythropoietin-stimulating agents and mortality among patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2019;30(6):1037-48.
39. Locatelli F, Hannedouche T, Fishbane S, Morgan Z, Ogney D, White WB. Clin J Am Soc Nephrol. Cardiovascular safety and all-cause mortality of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta and other erythropoiesis-stimulating agents in anemia of ckd: a randomized noninferiority trial. 2019;14(12):1701-10.
40. Solomon SD, Uno H, Lewis EF, Eckardt KU, Lin J, Burdmann EA et al; Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) Investigators. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363(12):1146-55.
41. Hoshino J, Muenz D, Zee J, Sukul N, Speyer E, Guedes M et al; CKDopps Investigators. Associations of Hemoglobin Levels With Health-Related Quality of Life, Physical Activity, and Clinical Outcomes in Persons With Stage 3-5 Nondialysis CKD. *J Ren Nutr* 2020; 21;1051-2276(19)30414-5.
42. Boven K, Stryker S, Knight J, Thomas A, van Regenmortel M, Kemeny DM et al. The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes. *Kidney Int* 2005;67(6):2346-53.
43. Macdougall IC, Rossert J, Casadevall N, Stead RB, Duliege AM, Froissart M et al. A peptide-based erythropoietin-receptor agonist for pure red-cell aplasia. *N Engl J Med* 2009;361(19):1848-55.
44. Verhelst D, Rossert J, Casadevall N, Krüger A, Eckardt KU, Macdougall IC. Treatment of erythropoietin-induced pure red cell aplasia: a retrospective study. *Lancet* 2004;29;363(9423):1768-71.
45. Chen N, Hao C, Liu BC, Lin H, Wang C, Xing C et al. Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *N Engl J Med* 2019;12;381(11):1011-22.
46. Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I, Shutov E, Kumbar LM, Gurevich K et al. Roxadustat (FG-4592): Correction of Anemia in Incident Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(4):1225-33.
47. Provenzano R, Besarab A, Wright S, Dua S, Zeig S, Nguyen P et al. Roxadustat (FG-4592) Versus Epoetin Alfa for Anemia in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis: A Phase 2, Randomized, 6- to 19-Week, Open-Label, Active-Comparator, Dose-Ranging, Safety and Exploratory Efficacy Study. *Am J Kidney Dis* 2016;67(6):912-24.
48. Provenzano R, Besarab A, Sun CH, Diamond SA, Durham JH, Cangiano JL et al. Oral Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor Roxadustat (FG-4592) for the Treatment of Anemia in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(6):982-91.
49. Chen N, Hao C, Peng X, Lin H, Yin A, Hao L et al. Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis. *N Engl J Med* 2019;12;381(11):1001-10.
50. Zhu Y, Wang Y, Jia Y, Xu J, Chai Y. Roxadustat promotes angiogenesis through HIF-1α/VEGF/VEGFR2 signaling and accelerates cutaneous wound healing in diabetic rats. *Wound Repair Regen* 2019;27(4):324-34.
51. Fishbane S, Shah HH. Ferric pyrophosphate citrate as an iron replacement agent for patients receiving hemodialysis. *Hemodial Int* 2017 Jun; 21 Suppl 1:104-09.
52. Pergola PE, Fishbane S, Ganz T. novel oral iron therapies for iron deficiency anemia in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019;26(4):272-91.
53. Gothelf A, Hojman P, Gehl J. Therapeutic levels of erythropoietin (EPO) achieved after gene electrotransfer to skin in mice. *Gene Therapy* 2010;17:1077-84.

84. BÖLÜM

Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral ve Kemik Bozuklukları

Erhan AKKAŞ
Siren SEZER

Kronik böbrek hastalığı (KBH) sürecinde renal klirensin azalmasına paralel olarak morbidite ve mortaliteyi etkileyecek mineral ve kemik bozukluğu spektrumu altında bir dizi patolojik süreç başlamaktadır. Bu anormallikleri içeren sistemik bir bozukluğu tanımlamak için Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (KDIGO) çalışma grubu, 2006 yılında “Kronik Böbrek Hastalığı - Mineral ve Kemik Bozukluğu” (KBH-MKB) teriminin kullanılmasını önermektedir (1). “Renal osteodistrofi” terimi, artık sadece kemik biyopsisine bağlı olarak KBH ile ilişkili kemik morfolojisindeki değişiklikleri tanımlamak için kullanılmaktadır (1,2).

KBH-MKB aşağıdaki üç bileşenden biri veya daha fazlasının kombinasyonu ile karakterizedir (3):

- Kalsiyum, fosfor, paratiroid hormonu (PTH), fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23) ve D vitamini metabolizması anormallikleri,
- Kemik döngüsünde, kemiğin mineralizasyonunda, lineer büyüme hacminde veya dayanıklılığında anormallik,
- Kemik dışı kalsifikasyon.

Üremik kemik hastalığı, evre 2 KBH’da başlar ve evre 5 KBH’lı hastaların hemen tümünde mevcuttur (4-7). Vasküler kalsifikasyon da erken dö-

nemde gelişir ve glomerüler filtrasyon hızı (GFH) düştükçe prevalansı artar. Diyaliz hastalarının yaklaşık % 80’i koroner arter kalsifikasyonuna sahiptir (8,9).

KALSIYUM, FOSFOR ve PARATİROİD HORMON ANORMALLİKLERİ

KBH-MKB’nin major bir özelliği olan sekonder hiperparatiroidizm, KBH’nın erken evrelerinde başlar ve böbrek fonksiyonu azaldıkça prevalansı artar. Sekonder hiperparatiroidizme yol açan anormallikler Tablo 1’de verilmiştir (10). Temel amacı kalsiyum ve fosfor dengesinin korunması olan hastalığın patofizyolojisi; böbrek, paratiroid bezleri, kemik, bağırsak ve vasküler yapılar arasında bir dizi karşılıklı etkileşim döngüsü içerir.

Paratiroid hormon düzeyindeki artış, GFH <60 mL/dk/1.73 m²’de belirginleşir. GFH yaklaşık 20 mL/dk/1.73 m²’ye düşene kadar serum kalsiyum ve fosfor konsantrasyonları normal aralıklarda kalır (11). Kalsitriol konsantrasyonu, GFH <60 mL/dk/1.73 m² olduğunda düşmeye başlar ve bu azalma son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan hastalarda belirginleşir (12).

Fosfor retansiyonunun, KBH-MKB’nin birçok bileşeni için ilk tetikleyici olduğu düşünülmektedir.

yovasküler riski ve kırık riskini azaltabilir, ancak bu yararlar sadece gözlemsel çalışmalarda gösterilmiştir. Tek başına artan PTH, yüksek döngülü kemik hastalığının tanısı için yeterli değildir. Bazı klinisyenler, paratiroidektomi için endikasyon olarak PTH'ya ilaveten kemiğe özgü alkalin fosfatayı da kullanırlar. Büyük bir kemik biyopsisi çalışmasında, hem PTH hem de kemiğe özgü alkalin fosfatay yüksek döngülü kemik hastalığını tahmin edebilmiştir ve iki testin kombinasyonu anlamlı bir ilave katkı sağlamamıştır (116).

Paratiroidektomi için hasta seçimi, yaşa ve komorbiditelere bağlı olarak bireyselleştirilmelidir. Genellikle paratiroidektomi, komorbiditesi az olan genç hastalarda (yani <65 yaş) tercih edilir (103). Bu hastalar ameliyatı tolere edebilir ve paratiroidektominin potansiyel uzun vadeli faydalarını elde edebilirler. Paratiroidektominin olası yararları arasında mortalitede azalma, artmış kemik yoğunluğu, azalmış kırık riski, eritropoetin direncinde azalma ve beslenmede iyileşme sayılabilir (117-129). Artmış sağkalım, azalmış kardiyovasküler mortalite ile ilgili olabilir.

Böbrek Nakli Bekleyen Hastalar

Çoğu nakil uzmanı, şiddetli refrakter hiperparatiroidizm ve orta ila şiddetli semptomları olan hastalara, özellikle de transplantasyon yakın değilse, paratiroidektomi önermektedir. Nakil nefrologları, PTH >1000 pg/mL olsa bile, hafif veya hiç semptomu olmayan hastalar için farklı önerilere sahiptir. Nakil öncesinde paratiroidektomi yapılmamasının mantığı, nakil sonrası çoğu hastada hiperparatiroidizmin düzelmesidir (130-132). Bununla birlikte, nakilden sonra kalıcı hiperparatiroidizm ve hiperkalsemi, azalmış greft fonksiyonu ile de ilişkilendirilmiştir (133-135).

KAYNAKLAR

1. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945.
2. Chapter 1: Introduction and definition of CKD-MBD and the development of the guideline statements. *Kidney Int* 2009; 76113:S3.

3. Uptodate, Wajeh Y Qunibi, MD, Overview of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) , Literature review current through: Jul 2020. | This topic last updated: Feb 07 2020.
4. Fang Y, Ginsberg C, Sugatani T, Monier-Faugere MC, Malluche H, Hruska KA. Early chronic kidney disease-mineral bone disorder stimulates vascular calcification. *Kidney Int* 2014;85:142.
5. Isakova T, Cai X, Lee J, Mehta R, Zhang X, Yang W et al. Longitudinal Evolution of Markers of Mineral Metabolism in Patients With CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2019.
6. Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN, Brown CB, Juttmann JR, Jordans JG et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 1995; 310:358.
7. Coen G, Ballanti P, Bonucci E, Calabria S, Costantini S, Ferrannini M et al. Renal osteodystrophy in predialysis and hemodialysis patients: comparison of histologic patterns and diagnostic predictivity of intact PTH. *Nephron* 2002; 91:103.
8. Qunibi WY, Abouzahr F, Mizani MR, Nolan CR, Arya R, Hunt KJ. Cardiovascular calcification in Hispanic Americans (HA) with chronic kidney disease (CKD) due to type 2 diabetes. *Kidney Int* 2005;68:271.
9. Budoff MJ, Rader DJ, Reilly MP, Mohler ER 3rd, Lash J, Yang W et al. Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis* 2011;58:519.
10. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:913.
11. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71:31.
12. Pitts TO, Piraino BH, Mitro R, Chen TC, Segre GV, Greenberg A et al. Hyperparathyroidism and 1,25-dihydroxyvitamin D deficiency in mild, moderate, and severe renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:876.
13. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Colerone G et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2205.
14. Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995;333:166.
15. Fournier A, Morinière P, Ben Hamida F, el Esjer N, Shenovda M, Ghazali A et al. Use of alkaline calcium salts as phosphate binder in uremic patients. *Kidney Int Suppl* 1992;38:50.
16. Llach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: the trade-off hypothesis revisited. *Am J Kidney Dis* 1995;25:663.
17. Slatopolsky E, Bricker NS. The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Kidney Int* 1973;4:141.

18. Slatopolsky E, Caglar S, Pennell JP, Taggart DD, Canterbury JM, Reiss E et al. On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic experimental renal insufficiency in the dog. *J Clin Invest* 1971;50:492.
19. Llach F, Massry SG. On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:601.
20. Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1637.
21. Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T, Silver J, Naveh-Many T, PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;299:F882.
22. López I, Rodríguez-Ortiz ME, Almadén Y, Guerrero F, de Oca AM, Pineda C et al. Direct and indirect effects of parathyroid hormone on circulating levels of fibroblast growth factor 23 in vivo. *Kidney Int* 2011;80:475.
23. Quinn SJ, Thomsen AR, Pang JL, Kantham L, Bräuner-Osborne H, Pollak M et al. Interactions between calcium and phosphorus in the regulation of the production of fibroblast growth factor 23 in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013;304:E310.
24. Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K, Nagasue K, Okuno S, Yoshihara A et al. FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney Int* 2004;65:1943.
25. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Jüppner H, Jonsson KB. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int* 2003;64:2272.
26. Silver J, Rodriguez M, Slatopolsky E. FGF23 and PTH--double agents at the heart of CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1715.
27. Miyamoto K, Ito M, Tatsumi S, Kuwahata M, Segawa H. New aspect of renal phosphate reabsorption: the type IIc sodium-dependent phosphate transporter. *Am J Nephrol* 2007;27:503.
28. Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RC Jr. Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 1984;73:1580.
29. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutiérrez OM, Scialla J, Xie H et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011;79:1370.
30. Wetmore JB, Liu S, Krebill R, Menard R, Quarles LD. Effects of cinacalcet and concurrent low-dose vitamin D on FGF23 levels in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:110.
31. Saito H, Maeda A, Ohtomo S, Hirata M, Kusano K, Kato S, et al. Circulating FGF-23 is regulated by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and phosphorus in vivo. *J Biol Chem* 2005;280:2543.
32. Palioian NJ, Giachelli CM. A current understanding of vascular calcification in CKD. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;307:F891.
33. Kendrick J, Ix JH, Targher G, Smits G, Chonchol M. Relation of serum phosphorus levels to ankle brachial pressure index (from the Third National Health and Nutrition Examination Survey). *Am J Cardiol* 2010; 106:564.
34. Hsu CH, Patel SR, Young EW, Vanholder R. The biological action of calcitriol in renal failure. *Kidney Int* 1994;46:605.
35. Silver J, Naveh-Many T, Mayer H, Schmelzer HJ, Popovtzer MM. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *J Clin Invest* 1986; 78:1296.
36. Malluche HH, Mawad H, Koszewski NJ. Update on vitamin D and its newer analogues: actions and rationale for treatment in chronic renal failure. *Kidney Int* 2002;62:367.
37. Brumbaugh PE, Hughes MR, Haussler MR. Cytoplasmic and nuclear binding components for 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 in chick parathyroid glands. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975;72:4871.
38. Denda M, Finch J, Brown AJ, Nishii Y, Kubodera N, Slatopolsky E. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and 22-oxacalcitriol prevent the decrease in vitamin D receptor content in the parathyroid glands of uremic rats. *Kidney Int* 1996;50:34.
39. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993;92:1436.
40. Moe SM, Seifert MF, Chen NX, Sinderson RM, Chen X, Duan D et al. R-568 reduces ectopic calcification in a rat model of chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD). *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2371.
41. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607.
42. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Drueke T, de Francisco A, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1948.
43. Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;288:F253.
44. Li YC, Amling M, Pirro AE, Priemel M, Meuse J, Baron R et al. Normalization of mineral ion homeostasis by dietary means prevents hyperparathyroidism, rickets, and osteomalacia, but not alopecia in vitamin D receptor-ablated mice. *Endocrinology* 1998;139:4391.
45. Panda DK, Miao D, Bolivar I, Li J, Huo R, Hendy GN et al. Inactivation of the 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase and vitamin D receptor demonstrates independent and interdependent effects of calcium and vitamin D on skeletal and mineral homeostasis. *J Biol Chem* 2004;279:16754.
46. Silver J, Levi R. Cellular and molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol* 2005;63:119.
47. Wilson L, Felsenfeld A, Drezner MK, Llach F. Altered divalent ion metabolism in early renal failure: role of 1,25(OH)2D. *Kidney Int* 1985;27:565.

48. Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Giovannini M, Goureau Y, Sarfati E et al. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997;51:328.
49. Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T, Chihara K, Kobayashi A, Kitazawa S et al. Association of decreased calcium-sensing receptor expression with proliferation of parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2000;58:1980.
50. Cañadillas S, Canalejo A, Santamaría R, Rodríguez ME, Estepa JC, Martín-Malo A et al. Calcium-sensing receptor expression and parathyroid hormone secretion in hyperplastic parathyroid glands from humans. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2190.
51. Nagano N. Pharmacological and clinical properties of calcimimetics: calcium receptor activators that afford an innovative approach to controlling hyperparathyroidism. *Pharmacol Ther* 2006;109:339.
52. Levi R, Ben-Dov IZ, Lavi-Moshayoff V, Dinur M, Martin D, Naveh-Many T et al. Increased parathyroid hormone gene expression in secondary hyperparathyroidism of experimental uremia is reversed by calcimimetics: correlation with posttranslational modification of the trans acting factor AUF1. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:107.
53. Rodriguez ME, Almaden Y, Cañadillas S, Canalejo A, Siendones E, Lopez I et al. The calcimimetic R-568 increases vitamin D receptor expression in rat parathyroid glands. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:F1390.
54. Hodgson SF. Skeletal remodeling and renal osteodystrophy. *Semin Nephrol* 1986;6:42.
55. Quarles LD, Lobaugh B, Murphy G. Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:145.
56. Hernandez D, Concepcion MT, Lorenzo V, Martinez ME, Rodriguez A, De Bonis E et al. Adynamic bone disease with negative aluminium staining in predialysis patients: prevalence and evolution after maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:517.
57. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:S1.
58. D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, Hutchison A, Freemont TJ, Sulkova S et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2003;73.
59. Changsirikulchai S, Domrongkitchaiporn S, Sirikulchayanonta V, Ongphiphadhanakul B, Kunkitti N, Stitchantrakul W et al. Renal osteodystrophy in Ramathibodi Hospital: histomorphometry and clinical correlation. *J Med Assoc Thai* 2000;83:1223.
60. Moe SM, Drüeke TB. A bridge to improving healthcare outcomes and quality of life. *Am J Kidney Dis* 2004;43:552.
61. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int* 2017;92:26.
62. Moe SM. Management of renal osteodystrophy in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2004;24:209.
63. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis and chronic kidney disease updates, 2010 <http://www.nof.org/sites/default/files/clinicalupdates/Issue20Kidney-Disease/kidney.html> (Accessed on September 25, 2012).
64. O' Seaghdha CM, Hwang SJ, Muntner P, Melamed ML, Fox CS. Serum phosphorus predicts incident chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 2885–2890
65. Hill KM, Martin BR, Wastney ME, McCabe GP, Moe SM, Weaver CM, Peacock M. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013 May;83(5):959-66.
66. Kathleen M. Hill, Berdine R. Martin, Meryl E. Wastney, George P. McCabe, Connie M. Weaver, Munro Peacock et al. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 83:959.
67. Uptodate L Darryl Quarles, MD Michael Berkoben, MD Management of secondary hyperparathyroidism in adult nondialysis patients with chronic kidney disease, Jan 22 2019.
68. Rix M, Eskildsen P, Olgaard K. Effect of 18 months of treatment with alfacalcidol on bone in patients with mild to moderate chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:870.
69. Coyne D, Acharya M, Qiu P, Abboud H, Battie D, Rosansky S et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;47:263.
70. Kovesdy CP, Lu JL, Malakauskas SM, Andress DL, Kalantar-Zadeh K, Ahmadzadeh S. Paricalcitol versus ergocalciferol for secondary hyperparathyroidism in CKD stages 3 and 4: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2012;59:58.
71. Wang AY, Fang F, Chan J, Wen YY, Qing S, Chan IH, et al. Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD--the OPERA trial. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:175.
72. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, Chang Y, Wenger J, Tamez H et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:674.
73. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:5
74. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70:771.
75. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008;52:519.
76. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention,

- and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;1.
77. Gallieni M, Brancaccio D, Padovese P, Rolla D, Bedani P, Colantonio G et al. Low-dose intravenous calcitriol treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Italian Group for the Study of Intravenous Calcitriol. Kidney Int* 1992;42:1191.
 78. Moore C, Yee J, Malluche H, Rao DS, Monier-Faugere MC, Adams E et al. Relationship between bone histology and markers of bone and mineral metabolism in African-American hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1484.
 79. St. Peter WL, Wazny LD, Weinhandl E, Cardone KE, Hudson JQ. A Review of Phosphate Binders in Chronic Kidney Disease: Incremental Progress or Just Higher Costs? *Drugs*. 2017 Jul;77(11):1155-1186. doi: 10.1007/s40265-017-0758-.
 80. Carfagna F, Del Vecchio L, Pontoriero G, Locatelli F. Current and potential treatment options for hyperphosphatemia. *Expert Opin Drug Saf*. 2018 Jun;17(6):597-607.
 81. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2008 Sep;52(3):519-30.
 82. Isakova T, Gutiérrez OM, Chang Y, Shah A, Tamez H, Smith K, Thadhani R, and Wolf M. Phosphorus Binders and Survival on Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2009 Feb;20(2): 388-396.
 83. Fernández-Martín JL, Carrero JJ, Benedik M, Bos WJ, Covic A, Ferreira A et al. COSMOS: the dialysis scenario of CKD-MBD in Europe. *Nephrol. Dial. Transplant* 2013;28 (7):1922-1935
 84. Di Iorio B, Bellasi A, Russo D; INDEPENDENT Study Investigators. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 Mar;7(3):487-93
 85. Annick Massart, Frederic Daniel Debelle, Judith Racape, Christine Gervy, Cecile Husson, Michel Dhaene et al. Biochemical parameters after cholecalciferol repletion in hemodialysis: results From the VitaDial randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2014;64:696.
 86. Saab G, Young DO, Gincherman Y, Giles K, Norwood K, Coyne DW. Prevalence of vitamin D deficiency and the safety and effectiveness of monthly ergocalciferol in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2007;105:c132.
 87. Delanaye P, Weekers L, Warling X, Moonen M, Smelten N, Médart L et al. Cholecalciferol in haemodialysis patients: a randomized, double-blind, proof-of-concept and safety study. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1779.
 88. Bhan I, Dobens D, Tamez H, Deferio JJ, Li YC, Warren HS et al. Nutritional vitamin D supplementation in dialysis: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:611.
 89. Quarles LD, Yohay DA, Carroll BA, Spritzer CE, Minda SA, Bartholomay D et al. Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney Int* 1994;45:1710.
 90. Malberti F, Corradi B, Cosci P, Calliada F, Marcelli D, Imbasciati E. Long-term effects of intravenous calcitriol therapy on the control of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1996;28:704.
 91. Uptodate Management of secondary hyperparathyroidism in adult dialysis patients L Darryl Quarles, MD Michael Berkoben. MD Nov 06 2018.
 92. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, Quarles LD, Goodman WG, Block GA et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005;67:760.
 93. Messa P, Macário F, Yaqoob M, Bouman K, Braun J, von Albertini B et al. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:36.
 94. Arenas MD, Alvarez-Ude F, Gil MT, Moledous A, Malek T, Nuñez C et al. Implementation of 'K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease' after the introduction of cinacalcet in a population of patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1639.
 95. Fishbane S, Shapiro WB, Corry DB, Vicks SL, Roppolo M, Rappaport K et al. Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: the ACHIEVE study results. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1718.
 96. Amgen Sensipar clears FDA: Phosphate binders are a competitive target. *FDC Rep Drugs Cosmet* 2004 66:23.
 97. Palmer SC, Nistor I, Craig JC, Pellegrini F, Messa P, Tonelli M et al. Cinacalcet in patients with chronic kidney disease: a cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2013;10:e1001436.
 98. Wetmore JB, Gurevich K, Sprague S, Da Roza G, Buerkert J, Reiner M et al. A Randomized Trial of Cinacalcet versus Vitamin D Analogs as Monotherapy in Secondary Hyperparathyroidism (PARADIGM). *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1031.
 99. EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, Goodman WG, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012;367:2482.
 100. Parfrey PS, Drüeke TB, Block GA, Correa-Rotter R, Floege J, Herzog CA et al. The Effects of Cinacalcet in Older and Younger Patients on Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:791.
 101. Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, Parfrey PS, Block GA, Correa-Rotter R et al. Effects of Cinacalcet on Fracture Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1466.
 102. Block GA, Bushinsky DA, Cunningham J, Drueke TB, Ketteler M, Kewalramani R et al. Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317:156.
 103. Uptodate, Michael Berkoben, MD, L Darryl Quarles, MD, Refractory hyperparathyroidism and indications for parathyroidectomy in adult dialysis patients. Nov 06 2018.

104. Indridason OS, Heath H 3rd, Khosla S, Yohay DA, Quarles LD et al. Non-suppressible parathyroid hormone secretion is related to gland size in uremic secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1996;50:1663.
105. Krause MW, Hedinger CE. Pathologic study of parathyroid glands in tertiary hyperparathyroidism. *Hum Pathol* 1985;16:772.
106. Komaba H, Goto S, Fujii H, Hamada Y, Kobayashi A, Shibuya K, et al. Depressed expression of Klotho and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. *Kidney Int* 2010;77:232.
107. Moe, Sharon M, Sprague SM. Mineral Bone Disorders in Chronic Kidney Disease. In: *The Kidney*, 8th, Barry M. Brenner (Ed), Saunders Elsevier. Philadelphia 2008;2:1785.
108. Coyne DW, Larson DS, Delmez JA. Bone Disease. In: *Handbook of Dialysis*, 5th, Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (Eds), Wolters Kluwer, Philadelphia 2015. p.665.
109. Grecomoro G, Camarda L, Martorana U. Simultaneous chronic rupture of quadriceps tendon and contra-lateral patellar tendon in a patient affected by tertiary hyperparathyroidism. *J Orthop Traumatol* 2008;9:159.
110. Anderson WE 3rd, Habermann ET. Spontaneous bilateral quadriceps tendon rupture in a patient on hemodialysis. *Orthop Rev* 1988;17:411.
111. Kalantar-Zadeh K, Singh K, Kleiner M, Jarrett MP, Luft FC. Nontraumatic bilateral rupture of patellar tendons in a diabetic dialysis patient with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1988.
112. Jones N, Kjellstrand CM. Spontaneous tendon ruptures in patients on chronic dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996;28:861.
113. Tang JA, Friedman J, Hwang MS, Salapatas AM, Bonzelaar LB, Friedman M. Parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism: A systematic review. *Am J Otolaryngol* 2017;38:630.
114. Hercz G, Pei Y, Greenwood C, Manuel A, Saiphoo C, Goodman WG et al. Aplastic osteodystrophy without aluminum: the role of "suppressed" parathyroid function. *Kidney Int* 1993;44:860.
115. Moorthi RN, Moe SM. CKD-mineral and bone disorder: core curriculum 2011. *Am J Kidney Dis* 2011;58:1022.
116. Sprague SM, Bellorin-Font E, Jorgetti V, Carvalho AB, Malluche HH, Ferreira A et al. Diagnostic Accuracy of Bone Turnover Markers and Bone Histology in Patients With CKD Treated by Dialysis. *Am J Kidney Dis* 2016;67:559.
117. Kestenbaum B, Andress DL, Schwartz SM, Gillen DL, Seliger SL, Jadav PR et al. Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. *Kidney Int* 2004;66:2010.
118. Sharma J, Raggi P, Kutner N, Bailey J, Zhang R, Huang Y, et al. Improved long-term survival of dialysis patients after near-total parathyroidectomy. *J Am Coll Surg* 2012;214:400.
119. Abdelhadi M, Nordenström J. Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3845.
120. Chou FF, Chen JB, Lee CH, Chen SH, Sheen-Chen SM. Parathyroidectomy can improve bone mineral density in patients with symptomatic secondary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 2001;136:1064.
121. Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T, Yamaguchi T, Hattori T, Sekita KI et al. Effect of parathyroidectomy on bone mineral density in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: possible usefulness of preoperative determination of parathyroid hormone level for prediction of bone regain. *Horm Metab Res* 2003;35:259.
122. Rudser KD, de Boer IH, Dooley A, Young B, Kestenbaum B. Fracture risk after parathyroidectomy among chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2401.
123. Rault R, Magnone M. The effect of parathyroidectomy on hematocrit and erythropoietin dose in patients on hemodialysis. *ASAIO J* 1996;42:M901.
124. Jemcov TK, Petakov M, Bogdanovic A, Djukanovic L, Lezaic VD. Parathyroidectomy and improving anemia. *Arch Surg* 2008;143:97.
125. Chow TL, Chan TT, Ho YW, Lam SH. Improvement of anemia after parathyroidectomy in Chinese patients with renal failure undergoing long-term dialysis. *Arch Surg* 2007;142:644.
126. Yasunaga C, Nakamoto M, Matsuo K, Nishihara G, Yoshida T, Goya T. Effects of a parathyroidectomy on the immune system and nutritional condition in chronic dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Surg* 1999;178:332.
127. Tzanno-Martins C, Futata E, Jorgetti V, Duarte AJ. Restoration of impaired T-cell proliferation after parathyroidectomy in hemodialysis patients. *Nephron* 2000;84:224.
128. Pizzarelli F, Fabrizi F, Postorino M, Curatola G, Zoccali C, Maggiore Q. Parathyroidectomy and blood pressure in hemodialysis patients. *Nephron* 1993;63:384.
129. Ifudu O, Matthew JJ, Macey LJ, Hong JS, Sumrani N, Sommer BG et al. Parathyroidectomy does not correct hypertension in patients on maintenance hemodialysis. *Am J Nephrol* 1998;18:28.
130. Schmid T, Müller P, Spelsberg F. Parathyroidectomy after renal transplantation: a retrospective analysis of long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2393.
131. Ferreira GF, Montenegro FL, Machado DJ, Ianhez LE, Nahas WC, David-Neto E. Parathyroidectomy after kidney transplantation: short- and long-term impact on renal function. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66:431.
132. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1281.
133. Messa P, Cafforio C, Alfieri C. Clinical impact of hypercalcemia in kidney transplant. *Int J Nephrol* 2011; 2011:906832.
134. Gwinner W, Suppa S, Mengel M, Hoy L, Kreipe HH, Haller H et al. Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: causes and clinical implications. *Am J Transplant* 2005;5:1934.
135. Egbuna OI, Taylor JG, Bushinsky DA, Zand MS. Elevated calcium phosphate product after renal transplantation is a risk factor for graft failure. *Clin Transplant* 2007;21:558.

85. BÖLÜM

Kronik Böbrek Hastalığında Nörolojik Sorunlar

Murat DURANAY
Refika BÜBERCİ

Kronik böbrek hastalığının önemli bir komplikasyonudur. Üremik ensefalopati ve periferik nöropati, bu komplikasyonların başında gelir. Huzursuz bacak ya da ayakta yanma tabloları ile karakterize duyuşal işlev bozuklukları, üremik nöropatinin sık görülen sunumlarıdır. İnatçı kaşıntılarda bile üremik nöropatiden söz edilebilir. Günümüzde erken tanı ve diyalize de erken başlatma eğilimi nedeniyle tipik ve klasik tablo olan üremik ensefalopati daha az görülür hale gelmiştir. Ancak bu kez de uygulanan renal replasman tedavilerinin ve eşlik eden diğer hastalıkların bir sonucu olarak gerek santral ve gerekse periferik sinir sistemini etkileyen tablolarla karşımıza çıkmaktadır.

Böbrek ve beyin dokularındaki mikrovasküler ve hemodinamik yapıların benzerliği, her iki organın da vasküler hasara benzer duyarlılıklarını açıklamaktadır. Bu nedenledir ki; hipertansiyon, vaskülitler ve ateroskleroz gibi vasküler hasara neden olabilecek hastalıklar hemen hemen aynı değişikliklere zemin hazırlarlar. Yine aynı sebeple, geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri her iki organı da olumsuz etkiler. Renal fonksiyonlardaki bozulmanın nörolojik sorunlara yol açmasının bir nedeni de bu benzerlikle açıklanabilir. Ancak, KBH'lı bireylerde geleneksel risk faktörleri dışında çok sayıda başka etiyopatogenetik faktör de tabloya eşlik eder.

Kronik böbrek hastalığının, vasküler yapıyı, kanın kimyasal ve hücresel yapısını önemli ölçüde bozduğu uzun süredir biliniyor. Bu kompleks patogenetik faktörler, beyin bazında düşünüldüğünde, beyin beyaz cevherinde anormal değişikliklere ve çok sayıda kortikal iskemik alanlarla kendini gösteren farklı klinik tablolara yol açabilir. KBH ile ilişkili kemik-mineral metabolizması bozuklukları, inflamasyon ve oksidatif stres en sık suçlanan faktörlerdir. Sonuçta oluşan histopatolojik tablo endotelial hasardır. Artmış ateroskleroz ve vasküler kalsifikasyon dikkati çeker. İnme gibi serebrovasküler olayların sıklığı artar Hatta inme sonrasında da bu yıkıcı etkiler devam eder. Reaktif oksijen ürünleri, vazodilatasyonu artırır ve vasküler reaktiviteyi değiştirir. Sonuçta, kan-beyin bariyeri yıkıma uğrar ve santral sinir sistemi hücreleri inflamasyon ve oksidatif stresin yıkıcı etkilerine karşı savunmasız hale gelir. Gerçekten de oksidatif varlıkların inme sonrası DNA hasarına ve hücre ölümüne katkıda bulundukları gösterilmiştir (1).

NÖROPSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR

Depresyon, anksiyete ve madde bağımlılığı bu hasta grubunda oldukça sıktır. KBH'ya eklenen nöropsikiyatrik tablolarla hastaların yaşam kaliteleri önemli ölçüde bozulur. Bilişsel fonksi-

küllerin, kan-beyin bariyeri nedeniyle aynı hızda beyinden uzaklaştırılamamasıyla açıklanır. Beyin dokusunda taurin, glutamat, sorbitol ve inositol gibi belirli ozmolitler artmış ve beyine hızlı sıvı akışı olmuş ve şişmiştir.

Önlenmesi için özellikle toksik yükü fazla hastalar 2-3 saat civarında diyalize alınmalı ve ardışık günlerde hasta tekrar diyalize alınarak toksik yük tedricen azaltılmalıdır. Seanslarda kan üre düzeyinin en fazla % 30 azaltılması hedeflenmelidir. Bu amaçla, yüzey alanı küçük diyalizörlerin kullanılması ve kan akım hızının düşürülmesi önerilebilir.

POSTERİOR REVERSİBL ENSEFALOPATİ SENDROMU

Kronik böbrek hastalıklı ve özellikle de renal transplantasyonlu hastalarda gelişebilir ve geri dönüşümlüdür. Beynin posterior bölgesini etkileyen subkortikal ödem ve eşlik eden ensefalopati ile karakterize klinik bir tablodur. Çoğu olguda ilk semptom ani başlayan baş ağrısıdır. Hastalar baş dönmesi ve görme kaybı yanında konfüzyon ve epileptik nöbetle de gelebilir. Mental fonksiyonlarda yavaşlama dikkat çekici olabilir. Beynin paryetal, temporal ve oksipital bölgelerinde izlenen ve geri dönüşümlü olan radyolojik bulgularla karakterizedir.

Etiyopatogenez tam olarak bilinmemektedir. Akut gelişen şiddetli hipertansiyon, belirgin üremik tablo, immünsupresif ilaçlar, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve eritropoez uyarıcı ajanlar bu sendromun gelişimine katkıda bulunuyor olabilir (19).

UYKU BOZUKLUKLARI

İlk bakışta ilgisiz gibi gözükse de KBH'lı hastaların pek çoğunda nörolojik nedenlere sekonder uyku bozuklukları görülebilir. Periferik nöropati, huzursuz bacak sendromu ve inatçı kaşıntılar hastaların uyku kalitesini önemli ölçüde etkiler. Öte yandan, uyku apnesi tipiktir ve obeziteden bağımsız olarak ortaya çıkar. KBH'lı hastalarda

bozulan vasküler endotel, kan kimyası ve eritrosit üretiminde azalma doku perfüzyonunu olumsuz etkiler. Santral sinir sistemi kaynaklı bir uyku apnesi vardır ve özellikle evre 5 KBH'lı hastalarda yaygındır. Diyaliz öncesi başlayan olgularda, diyaliz ile birlikte iyileşme yaşanabilir. Diyaliz hastalarında ise etkin bir diyaliz programı ile birlikte gerekirse devamlı pozitif basınçlı hava (CPAP) verilmesi düşünülebilir. Uyku bozukluğunun hastaların hayat kalitelerini, böbrek hastalığının progresyonunu, morbidite ve mortalite risklerini negatif yönde etkilediği unutulmamalıdır (20). Çünkü, temelde dokuların oksijen desteği azalmıştır.

KAYNAKLAR

1. Li P, Stetler RA, Leak RK, Shi Y, Li Y, Yu W et al. Oxidative stress and DNA damage after cerebral ischemia: Potential therapeutic targets to preserve the genome and improve stroke recovery. *Neuropharmacology* 2018;(134):208–217.
2. Buchman AS, Tanne D, Boyle PA, Shah RC, Leurgans SE, Bennett DA. Kidney function is associated with the rate of cognitive decline in the elderly. *Neurology* 2009;73(12):920-927.
3. Lin YT, Wu PH, Liang SS, Mubanga M, Yang YH, Hsu YL et al. Protein-bound uremic toxins are associated with cognitive function among patients undergoing maintenance hemodialysis. *Sci Rep* 2019;9(1):20388-20396.
4. Simoes E, Silva AC, Miranda AS, Rocha NP, Teixeira AL. Neuropsychiatric Disorders in Chronic Kidney Disease. *Front Pharmacol* 2019;10:932-943.
5. Fischer MJ, Kimmel PL, Greene T, Gassman JJ, Wang X, Brooks DH et al. Sociodemographic factors contribute to the depressive affect among African Americans with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010;77(11):1010-1019.
6. Malek M. Brain consequences of acute kidney injury: Focusing on the hippocampus. *Kidney Res Clin Pract* 2018;37(4):315-322.
7. Jabbari B, Vaziri ND. The nature, consequences, and management of neurological disorders in chronic kidney disease. *Hemodial Int* 2018;22(2):150-160.
8. Lin YT, Wu PH, Tsai YC, Hsu YL, Wang HY, Kuo MC et al. Indoxyl Sulfate Induces Apoptosis Through Oxidative Stress and Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Pathway Inhibition in Human Astrocytes. *J Clin Med* 2019;8(2):191.
9. Das N, Wu X, Malhotra A. Regarding "Uremic Encephalopathy: MR Imaging Findings and Clinical Correlation". *Am J Neuroradiol* 2017;38(3):E23-E24.
10. Bansal AD, Hill CE, Berns JS. Use of Antiepileptic Drugs in Patients with Chronic Kidney Disease and End Stage Renal Disease. *Semin Dial* 2015;28(4):404-412.

11. Luczkowska K, Litwinska Z, Paczkowska E, Machalinski B. Pathophysiology of drug-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *J Physiol Pharmacol* 2018; 69(2):165-172.
12. Frasnelli JA, Temmel AF, Quint C, Oberbauer R, Hummel T. Olfactory function in chronic renal failure. *Am J Rhinol* 2002;16:275-279.
13. Nusinovici S, Sabanayagam C, Teo BW, Tan GSW, Wong TY. Vision Impairment in CKD Patients: Epidemiology, Mechanisms, Differential Diagnoses, and Prevention. *Am J Kidney Dis* 2019;73(6):846-857.
14. Novak M, Winkelmann JW, Unruh M. Restless legs syndrome in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2015;35:347-358.
15. Schormair B, Plag J, Kaffé M, Gross N, Czamara D, Samtleben W et al. MEIS1 and BTBD9: genetic association with restless leg syndrome in end stage renal disease. *J Med Genet* 2011;48:462-466.
16. Scherer JS, Combs SA, Brennan F. Sleep Disorders, Restless Legs Syndrome, And Uremic Pruritus: Diagnosis and Treatment of Common Symptoms in Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2017;69(1):117-128.
17. Micozkadioglu H, Ozdemir FN, Kut A, Sezer S, Saatci U, Haberal M. Gabapentin versus levodopa for the treatment of restless legs syndrome in hemodialysis patients: an open-label study. *Ren Fail* 2004;26(4):393-397.
18. Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. *Lancet Neurol* 2014;13(8):823-833.
19. Fischer M, Schmutzhard E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurol* 2017;264(8):1608-1616.
20. Dikici S, Bahadır A, Baltacı D, Ankaralı H, Eroğlu M, Ercan N et al. Association of anxiety, sleepiness, and sexual dysfunction with restless legs syndrome in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2014;18(4):809-818.

86.

BÖLÜM

Kronik Böbrek Hastalığında Gastroenterolojik Sorunlar

Aslı TURGUT
Hülya TAŞKAPAN

Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan kişilerde gastrointestinal sistem (GİS) sorunlarının görülme sıklığı yüksektir. KBH'da GİS semptomları birçok faktörden kaynaklanmaktadır. Endojen ve ekzojen toksik maddelerin birikmesi, hücre dışı alanın homeostazındaki değişiklikler, KBH'ya yol açan hastalıklar, anksiyete bozuklukları, depresyon, uygulanan tedaviler, renal replasman tedavi yöntemleri, mikrobiyotadaki değişiklik gibi faktörler GİS sorunlardan sorumludur.

Böbrekler ve GİS arasında çift yönlü bir ilişki vardır. KBH olan hastalarda disfaji, iştahsızlık, kabızlık, ishal, bulantı ve kusma gibi GİS semptomları sık görülür. KBH, ayrıca mide motilitesini, safra kesesini ve pankreası etkiler. Öte yandan, GİS bozuklukları böbrek hasarına neden olabilir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı, asit/baz bozuklukları, hipovolemi ve böbrek taşlarının gelişmesiyle böbrek fonksiyonlarını etkileyebilir. *Roux-en-Y* gastrik bypass ameliyatı geçiren hastalarda böbrek taşı ve böbrek hasarı gelişebilir (1).

Gastrointestinal sistem sorunlarının görülme sıklığı ve tipi, KBH evrelerine ve uygulanan böbrek replasman tedavi yöntemlerine göre değişiklikler göstermektedir. Örneğin, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), bağırsak tıkanıklığı/adezyonlar ve karın fıtığı gibi GİS bozuklukları periton diyalizi (PD) hastalarında daha sık görül-

mekte iken; peptik ülser hastalığı, alt GİS divertikülü ve kanaması hemodiyaliz (HD) hastalarında daha sık saptanmaktadır (2). Tablo 1'de KBH hastalarında sık görülen gastroenterolojik sorunlar özetlenmiştir.

Bu bölümde, böbrekler ve GİS arasındaki ilişki ve ilgili bozuklukların etiyolojisi, patofizyolojisi ve tedavisi gözden geçirilmiştir.

Tat Duyusunda Değişiklik (Dysgeusia)

Üremik fetor olarak adlandırılan nefeste idrar kokusu, tükürükte ürenin amonyağa yıkılması ile ortaya çıkar ve sıklıkla ağızda metalik tat duyusu ile birliktedir. Tükürükte yüksek miktarda bulunan ürenin ağız içindeki bakteriyel üreaz ile parçalanması sonucu üremik fetor ve tat duyusunda değişiklikler oluşmaktadır. Diyaliz tedavisi ile üremik fetor ve tat duyusunda düzelme olur (3).

İştahsızlık

Yeme arzusunun kaybı olarak tanımlanan iştahsızlık, KBH hastalarında sık görülen bir semptomdur. Özellikle ileri evre KBH olan hastalarda görülür. İştahsızlık, protein ve kalori alımında azalmaya, malnütrisyon ve kaşeksiye yol açabilir. Yaşam kalitesini düşüren, mortalite ve morbiditeyi artıran bir durumdur. KBH'da iştahsızlık gelişmesinin mekanizması muhtemelen multifaktö-

KAYNAKLAR

1. Etemad B. Gastrointestinal complications of renal failure. *Gastroenterol Clin North Am* 1998;27:875-892.
2. Lee YC, Hung SY, Wang HH, Wang HK, Lin CW, Chang MY et al. Different Risk of Common Gastrointestinal Disease Between Groups Undergoing Hemodialysis or Peritoneal Dialysis or With Non-End Stage Renal Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1482.
3. Marinovski J, Bokor-Bratic M, Mitic I, Cankovic M. Oral mucosa and salivary findings in non-diabetic patients with chronic kidney disease. *Arch Oral Biol* 2019;102:205-211.
4. Bouquegneau A, Dubois BE, Krzesinski JM, Delanaye P. Anorexia nervosa and the kidney. *Am J Kidney Dis* 2012;60:299-307.
5. Bossola M, Luciani G, Rosa F, Tazza L. Appetite and gastrointestinal symptoms in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2011;21:448-454.
6. Hirako M, Kamiya T, Misu N, Kobayashi Y, Adachi H, Shikano M et al. Impaired gastric motility and its relationship to gastrointestinal symptoms in patients with chronic renal failure. *J Gastroenterol* 2005;40:1116-1122.
7. Yano H, Kinjo M. Uraemic stomatitis. *BMJ Case Rep* 2019;12.
8. Hiroshige K, Sonta T, Suda T, Kanegae K, Ohtani A. Oral supplementation of branched-chain amino acid improves nutritional status in elderly patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1856-1862.
9. Bacci MR, Chehter EZ. Dyspepsia among patients with chronic kidney disease: a cross sectional study. *Int Arch Med* 2013;6:43.
10. Grover M, Farrugia G, Stanghellini V. Gastroparesis: a turning point in understanding and treatment. *Gut* 2019;68:2238-2250.
11. Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009;374:1449-1461.
12. Kalman RS, Pedrosa MC. Evidence-based review of gastrointestinal bleeding in the chronic kidney disease patient. *Semin Dial* 2015;28:68-74.
13. Foutch PG. Angiodysplasia of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 1993;88:807-818.
14. Nayudu SK, Dev A, Kanneganti K. "Downhill" Esophageal Varices due to Dialysis Catheter-Induced Superior Vena Caval Occlusion: A Rare Cause of Upper Gastrointestinal Bleeding. *Case Rep Gastrointest Med* 2013;2013:830796.
15. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922-938.
16. Ishigami J, Grams ME, Naik RP, Coresh J, Matsushita K. Chronic Kidney Disease and Risk for Gastrointestinal Bleeding in the Community: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1735-1743.
17. Boyle JM, Johnston B. Acute upper gastrointestinal hemorrhage in patients with chronic renal disease. *Am J Med* 1983;75:409-412.
18. Yu CC, Hsu HJ, Wu IW, Lee CC, Tsai CJ, Chou CC et al. Factors associated with mortality from non-occlusive mesenteric ischemia in dialysis patients. *Ren Fail* 2009;31:802-806.
19. Knigge KL, Katon RM. Massive hematochezia from a visible vessel within a stercoral ulcer: effective endoscopic therapy. *Gastrointest Endosc* 1997;46:369-370.
20. Saeed F, Agrawal N, Greenberg E, Holley JL. Lower gastrointestinal bleeding in chronic hemodialysis patients. *Int J Nephrol* 2011;2011:272-535.
21. Couch P, Stumpf JL. Management of uremic bleeding. *Clin Pharm* 1990;9:673-681.
22. Pahl MV, Vaziri ND. The Chronic Kidney Disease - Colonic Axis. *Semin Dial* 2015;28:459-463.
23. Koppe L, Mafra D, Fouque D. Probiotics and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015;88:958-966.
24. Costa-Moreira P, Vilas-Boas F, Teixeira Fraga A, Macedo G. Particular aspects of gastroenterological disorders in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a clinically focused review. *Scand J Gastroenterol* 2020;55:129-138.
25. Wu MJ, Chang CS, Cheng CH, Chen CH, Lee WC, Hsu YH et al. Colonic transit time in long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004;44:322-327.
26. Scheff RT, Zuckerman G, Harter H, Delmez J, Koehler R. Diverticular disease in patients with chronic renal failure due to polycystic kidney disease. *Ann Intern Med* 1980;92:202-204.
27. Flobert C, Cellier C, Berger A, Ngo A, Cuillierier E, Landi B et al. Right colonic involvement is associated with severe forms of ischemic colitis and occurs frequently in patients with chronic renal failure requiring hemodialysis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:195-198.
28. Archodovassilis F, Lagoudiannakis EE, Tsekouras DK, Vlachos K, Albanopoulos K, Fillis K et al. Nonocclusive mesenteric ischemia: a lethal complication in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2007;27:136-141.
29. Picazo M, Cuxart M, Sans R, Expósito E, Sardá C. Mesenteric ischemia in hemodialysis patients. *Nefrologia* 2008;28:198-202.
30. Brown KM. Isolated ascending colon ulceration in a patient with chronic renal insufficiency. *J Natl Med Assoc* 1992;84:185-187.
31. Byrne CD, Targher G. NAFLD as a driver of chronic kidney disease. *J Hepatol* 2020;72:785-801.
32. Jin K, Norris K, Vaziri ND. Dysregulation of hepatic fatty acid metabolism in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:313-320.
33. Gonwa TA, Wadei HM. Kidney disease in the setting of liver failure: core curriculum 2013. *Am J Kidney Dis* 2013;62:1198-1212.
34. Kupin WL. Viral-Associated GN: Hepatitis B and Other Viral Infections. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1529-1533.

35. Shahab O, Golabi P, Younossi ZM. Chronic kidney disease in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2018;64:376-382.
36. Fishbane S, Miyawaki N, Masani N. Hepatic iron in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004;66:1714-1715.
37. Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Frequency and severity of acute pancreatitis in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1401-1405.
38. Gupta A, Yuan ZY, Balaskas EV et al. CAPD and pancreatitis: no connection. *Perit Dial Int* 1992;12:309-316.
39. Griesche-Philippi J, Otto J, Schwörer H. Exocrine pancreatic function in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2010;74:457-464.

87. BÖLÜM

Kronik Böbrek Hastalığında Dermatolojik Sorunlar

Serap UTAŞ

Böbrek fonksiyonlarında bozulma, birçok organ ve sistemin yanı sıra deriyi de etkiler. Böbrek hastalıklarında, özellikle son dönem böbrek hastalığında (SDBH), deri ve eklerine ait belirti ve bulgular görülebilir. SDBH hastalarının sıklığındaki artışa paralel olarak eşlik eden deri hastalıklarının görülme sıklığı da artmaktadır. Bu hastalıkların erken tanınması ve tedavisi, hem hastanın yaşam kalitesinin artması hem de morbidite ve mortalitenin azalması açısından son derece önemlidir. SDBH olan hastalarda görülen dermatolojik sorunların patogenezinde elektrolit dengesizliği, üremik maddelerin artması, volüm yüklenmesi, diyaliz tekniği ve ekipmanlarının etkileri, metabolik ve immünolojik bozukluklar gibi birçok faktör rol oynamaktadır (1-3).

Kronik böbrek hastalığında (KBH) deri bulguları, diyalize başlamadan önce ya da diyalize başladıktan sonra ortaya çıkabilir (1). SDBH'da görülen deri bulguları, genel olarak hastalığa özgü olanlar ve olmayanlar şeklinde iki ana grupta incelenebilir (Tablo 1) (1,2). SDBH'ya özgü olmayan değişiklikler arasında kaşıntı, kserozis (deri kuruluğu), solukluk ve hiperpigmentasyon gibi deri rengindeki değişiklikler ile tırnağın 1/2 proksimal kısmının beyaz, 1/2 distal kısmının normal görünümü ile karakterize *half and half nails* bulunur.

Deri rengindeki değişiklikler SDBH olan hastaların yaklaşık %20-40'ında, *half and half nails* %20'sinde, kserozis ise %50-85'inde görülür (4,5). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, hemodiyaliz (HD) tedavisi uygulanan SDBH'lı hastalarda en sık görülen deri bulguları sırasıyla; kserozis (%62), pruritus (%61.5), plantar hiperkeratoz (%50), güneş gören bölgelerde hiperpigmentasyon (%40), kıl kaybı (%38.5) ve keratozis pilaris (%38) olarak bildirilmiştir (6). SDBH'ya özgü olan değişiklikler ise edinsel perforasyon hastalıkları, büllöz dermatozlar, kalsifiye edici bozukluklar ve nefrojenik sistemik fibrozistir (NSF) (1,2).

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINA ÖZGÜ OLMAYAN DERİ BULGULARI

Üremik Pruritus

Kaşıntı, SDBH ile ilişkili en sık görülen şikayetlerden birisi olup, hastaların yaklaşık %40-90'ında saptanır (1-3,6,7). HD tedavilerinin gelişmesi ile birlikte insidansında son 20 yılda bir azalma dikkat çekmektedir (8,9). Farklı ülkelerden çok sayıda HD hastasının yer aldığı DOPPS (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*) verileri, hastaların yaklaşık %45 kadarında KBH ile ilişkili kaşıntı olduğunu göstermiştir (10). İn-

kısmen etkilidir; ancak, birçok olumsuz yan etkileri de vardır. UVA fototerapisinin etkisi sınırlıdır. Ekstrakorporeal fotoferezin, lezyonların yumuşatılması ve hareketliliğin artırılması için etkili olduğu kanıtlanmıştır. Bu, UV ışığı ile lenfosit apoptozunu indükleyen, kollajen sentezini ve birikimini yavaşlatan immünmodülatör bir tedavidir. İntravenöz immünglobülin G, anti-inflamatuar sitokinleri indüklediği düşünülen ve anekdotal olarak başarılı olan bir başka immünmodülatör ajandır (1,2,16).

Plazmaferez, transforme edici büyüme faktörü beta seviyelerini azaltarak etki eder. İmatinib, trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve c-Abl kinazı inhibe ederek etki gösteren bir tirozinaz kinaz inhibitörüdür. Böylece, dermal fibroblastlardan kollajen ve fibronektin sentezini inhibe eder (16). İmatinib'in lezyonların boyutunun azalması ve yumuşamasında, ağrının azalmasında orta derecede başarı sağladığı gösterilmiştir, ancak hareketliliği iyileştirmedeki etkisi karışıktır (46-49).

Alefasept'in, sklerodermoid bulguları NSF ile benzeyen greft versus host hastalığının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. CD4+/CD8+ T lenfositlerinin aktivasyonunu inhibe ederek ve bellek efektör T lenfositlerinin apoptozunu indükleyerek etki eder. Alefasept'in üç hastalık bir seride NSF deri bulgularını iyileştirdiği gösterilmiştir (50). Sirolimus kullanımında ise, gadolinyum naif bir hastanın alt ekstremitte ödeminde belirgin azalma ile birlikte hem el hem de ayak bilekleri eklem hareketliliğinde iyileşme gözlenmiştir (51). Sodyum tiyosülfatın da eklem hareketliliğini ve deri yumuşamasını arttırdığı ve ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (52,53).

Diğer denenen ve çok etkili bulunmayan tedavi seçenekleri arasında intralezyonel interferon- α , intralezyonel metotreksat ve aylık intravenöz siklofosfamid bulunmaktadır (1-3). Neyse ki, GBKA'larla görüntüleme uygulanan böbrek hastalığı olan hastaların rutin taranması ve artan farkındalık nedeniyle son birkaç yıldır NSF insidansında bir azalma olmuştur (5).

Kronik böbrek hastalığında, hastalığa özgü olan ya da olmayan birçok farklı deri bulgusu görülebilir. Eşlik eden komorbiditeler de bu bul-

guları/hastalıkları şiddetlendirebilir. Bu deri hastalıklarının kontrolü ve tedavisi genellikle zordur. Hastanın yaşam kalitesini ciddi olarak etkiler ve hatta yaşamını tehdit edebilir. Deri bulgularının hızlıca değerlendirilip tedavi edilmesi, KBH hastalarında morbiditeyi azaltır ve yaşam kalitesini artırır. Son yıllarda, bu hastalıklara dair birçok gelişme ve artan bir farkındalık olmasına karşın, hem etiyopatogenez hem de tedavi konusunda çok daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Galperin TA, Cronin AJ, Leslie KS. Cutaneous manifestations of ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:201-18.
- Blahe T, Nigwekar S, Combs S, Kaw U, Krishnappa V, Raina R. Dermatologic manifestations in end stage renal disease. *Hemodial Int* 2019;23:3-18.
- Shafiee MA, Akbarian F, Memon KK, Aarabi M, Boroumand B. Dermatologic manifestations in end-stage renal disease. *Iran J Kidney Dis* 2015;9:339-53.
- Attia EA, Hassan SI, Youssef NM. Cutaneous disorders in uremic patients on hemodialysis: An Egyptian case-controlled study. *Int J Dermatol* 2010;49:1024-1030.
- Markova A, Lester J, Wang J, Robinson-Bostom L. Diagnosis of common dermatopathies in dialysis patients: A review and update. *Semin Dial* 2012;25:408-418.
- Güleç TO, Seçkin D, Erdemli JT, Güz G. Kronik böbrek yetmezliğinde deri bulguları. *T Klin Dermatoloji* 1998;8:94-97.
- Mathur VS, Lindberg J, Germain M, Block G, Tumlin J, Smith M, ve ark. A longitudinal study of uremic pruritus in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1410-1419.
- Mettang T. Uremic itch management. *Curr Probl Dermatol* 2016;50:133-41.
- Evenepoel P, Kuypers DR. Dermatologic manifestations of chronic kidney disease. In: *Comprehensive Clinical Nephrology*. Eds. Feehally H, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ. Elsevier, 2019;1013-1021.
- Pisoni RL, Wikström B, Elder SJ, Akizawa T, Asano Y, Keen ML, ve ark. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3495-505.
- Swarna SS, Aziz K, Zubair T, Qadir N, Khan M. Pruritus associated with chronic kidney disease: A comprehensive literature review. *Cureus* 2019;28;11:5256.
- Mettang T, Kremer AE. Uremic pruritus. *Kidney Int* 2015;87:685-91.
- Simonsen E, Komenda P, Lerner B, Askin N, Bohm C, Shaw J, ve ark. Treatment of uremic pruritus: A systematic review. *Am J Kidney Dis* 2017;70:638-655.
- Combs SA, Teixeira JP, Germain MJ. Pruritus in kidney disease. *Semin Nephrol* 2015;35:383-91.

15. Reszke R, Szepietowski JC. End-stage renal disease chronic itch and its management. *Dermatol Clin* 2018;36:277-292.
16. Robles-Mendez JC, Vazquez-Martinez O, Ocampo-Candiani J. Skin manifestations of chronic kidney disease. *Actas Dermosifiliogr* 2015;106:609-622.
17. Mettang T. Pruritus in renal disease. In: Carstens E, Akiyama T, editors. *Itch: Mechanisms and Treatment*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis 2014.
18. Mıstık S, Utaş S, Ferahbaş A, Tokgöz B, Ünsal G, Sahhan H, ve ark. An epidemiology study of patients with uremic pruritus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:672-678.
19. Masmoudi A, Darouiche MH, Salah HB, Hmida MB. Cutaneous abnormalities in patients with end stage renal failure on chronic hemodialysis. A study of 458 patients. *J Dermatol Case Rep* 2014;4:86-94.
20. Kfoury LW, Jurdi MA. Uremic pruritus. *J Nephrol* 2012;25:644-652.
21. Hiroshige K, Kabashima N, Takasugi M, Kuroiwa A. Optimal dialysis improves uremic pruritus. *Am J Kidney Dis* 1995;25:413-419.
22. Cho YL, Liu HN, Huang TP, Tarng DC. Uremic pruritus: Roles of parathyroid hormone and substance P. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:538-543.
23. Tarng DC, Cho YL, Liu HN, Huang TP. Hemodialysis related pruritus: A double-blind, placebo-controlled, crossover study of capsaicin 0.025% cream. *Nephron* 1996;72:617-622.
24. Young TA, Patel TS, Camacho F. A pramoxine-based anti-itch lotion is more effective than a control lotion for the treatment of uremic pruritus in adult hemodialysis patients. *J Dermatolog Treat* 2009;20:76-81.
25. Pauli-Magnus C, Klump S, Alischer DM, Kuhlmann U, Mettang T. Short-term efficacy of tacrolimus ointment in severe uremic pruritus. *Perit Dial Int* 2000;20:802-883.
26. Duque MI, Yosipovitch G, Fleischer AB, Willard J, Freedman BI. Lack of efficacy of tacrolimus ointment 0.1% for treatment of hemodialysis-related pruritus: A randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:519-521.
27. Ghorbani AR, Felly A, Khalili A, Dormanesh B. Lack of efficacy of topical calcineurin inhibitor pimecrolimus 1% on pruritus of severely uremic patients: A randomized double-blind study in 60 patients. *Dermatitis* 2011;22:167-168.
28. Legat FJ, Weissshaar E, Fleischer Jr AB, Bernhard JD, Crompton TG. Pruritus in systemic disease. In *Dermatology*. Eds. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. Elsevier 2018;118-119.
29. Ko MJ, Yang JY, Wu HY, Hu FC, Chen SI, Tsai PJ, ve ark. Narrowband ultraviolet B phototherapy for patients with refractory uraemic pruritus: A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2011;165:633-639.
30. Kumagai H, Ebata T, Takamori K, Muramatsu T, Nakamoto H, Suzuki H. Effect of a novel kappa-receptor agonist, nalfurafine hydrochloride, on severe itch in 337 haemodialysis patients: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1251-1257.
31. Wikström B, Gellert R, Ladefoged SD. Kappa-opioid system in uremic pruritus: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3742-3747.
32. Fishbane S, Jamal A, Munera C, Wen W, Menzaghi F. A phase 3 trial of difelikefalin in hemodialysis patients with pruritus. *N Engl J Med* 2020;382:222-232.
33. Mathur VS, Kumar J, Crawford PW, Hait H, Sciascia T. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Nalbuphine ER tablets for uremic pruritus. *Am J Nephrol* 2017;46:450-458.
34. Hamilton HK, Dover JS, Arndt KA. Successful treatment of disfiguring hemosiderin-containing hyperpigmentation with the Q-switched 650-nm wavelength laser. *JAMA Dermatol* 2014;150:1221-1222.
35. Gan S, Orringer J. Hemosiderin hyperpigmentation: Successful treatment with Q-switched 755-nm laser therapy. *Dermatol Surg* 2015;41:1443-1444.
36. Rapini RP. Perforating diseases. In *Dermatology*. Eds. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. Elsevier 2018;1690-1696.
37. Specchio F, Carboni I, Chimenti S, Tamburi F, Nistico S. Cutaneous manifestations in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014;27:1-4.
38. Brandenburg VM, Kramann R, Rothe H. Calcific uraemic arteriopathy (calciophylaxis): Data from a large nationwide registry. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:126-132.
39. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM. Calciophylaxis: Risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis* 2015;66:133-146.
40. Chang JJ. Calciophylaxis: Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment. *Adv Skin Wound Care* 2019;32:205-215.
41. Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciophylaxis. *N Engl J Med* 2018;378:1704-1714.
42. Nigwekar SU. Calciophylaxis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017;26:276-281.
43. Dobry AS, Ko LN, St John J, Sloan JM, Nigwekar S, Kroshinsky D. Association between hypercoagulable conditions and Calciophylaxis in patients with renal disease: A case-control study. *JAMA Dermatol* 2018;154:182-187.
44. Seethapathy H, Nigwekar SU. Revisiting therapeutic options for calciophylaxis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2019;28:448-454.
45. An J, Devaney B, Ooi KY, Ford S, Frawley G, Menahem S. Hyperbaric oxygen in the treatment of calciophylaxis: A case series and literature review. *Nephrology (Carlton)* 2015;20:444-50.
46. Zou Z, Zhang HL, Roditi GH, Leiner T, Kucharczyk W, Prince MR. Nephrogenic systemic fibrosis: Review of 370 biopsy-confirmed cases. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:1206-1216.
47. Elmholdt TR, Buus NH, Ramsing M, Olesen AB. Antifibrotic effect after low-dose imatinib mesylate treatment in patients with nephrogenic systemic fibrosis: An open-label non-randomized, uncontrolled clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:779-784.
48. Chandran S, Petersen J, Jacobs C, Fiorentino D, Doeden K, Lafayette RA. Imatinib in the treatment of nephrogenic systemic fibrosis. *Am J Kidney Dis* 2009;53:129-132.

49. Kay J, High WA. Imatinib mesylate treatment of nephrogenic systemic fibrosis. *Arthritis Rheum* 2008;58:2543–2548.
50. Robinson MR, Routhouska SB, Paspulati RM, Korman NJ. Alefacept therapy for nephrogenic systemic fibrosis: A case series. *J Drugs Dermatol* 2011;10:922–924.
51. Ross C, De Rosa N, Marshman G, Astill D. Nephrogenic systemic fibrosis in a gadolinium-naïve patient: Successful treatment with oral sirolimus. *Australas J Dermatol* 2015;56:e59–e62.
52. Kadiyala D, Roer DA, Perazella MA. Nephrogenic systemic fibrosis associated with gadoversetamide exposure: Treatment with sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis* 2009;53:133–137.
53. Yerram P, Saab G, Karuparthi PR, Hayden MR, Khanna R. Nephrogenic systemic fibrosis: A mysterious disease in patients with renal failure—Role of gadolinium-based contrast media in causation and the beneficial effect of intravenous sodium thiosulfate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:258–263.

88. BÖLÜM

Renal Replasman Tedavisine Hazırlık

Tolga YILDIRIM

Kronik böbrek hastalığı (KBH)'nda uygulanan tedavilere rağmen hastaların bir kısmında böbrek fonksiyonlarının ileri derecede bozulması nedeniyle, hayatlarını idame ettirebilmeleri için hemodiyaliz, periton diyalizi ya da böbrek naklinin oluşturduğu renal replasman tedavileri (RRT)'nden birisine ihtiyaç duyulur.

Renal replasman tedavisi altındaki hasta sayısı ülkemizde ve tüm dünyada giderek artmaktadır. RRT'nin ülkemizdeki dağılımına baktığımızda, 2019 yılı Türk Nefroloji Derneği kayıt sistemi verilerine göre halen 61.341 hasta hemodiyalize girmekte, 3292 hasta periton diyalizi uygulamakta ve yaklaşık 19.150 hasta fonksiyone greft ile böbrek nakil hastası olarak hayatını idame ettirmektedir. 2019 yılında ilk defa başlanan RRT'ye bakılacak olursa, 9630 hastanın hemodiyaliz, 1109 hastanın periton diyalizi ve 1779 hastanın da böbrek nakli ile böbrek replasman tedavisine başladıkları görülmektedir (1).

Renal replasman tedavisine acil koşullar yerine planlı bir şekilde başlamak, mortalite başta olmak üzere birçok yönden avantaj sağlamaktadır (2,3). Bu nedenle, RRT için hazırlıklara erken başlamak önemlidir. KBH'lı hastalarda üremi ile ilişkilendirilen nörolojik belirti ve bulgular, perikartit, bulantı-kusma, malnütrisyon, tıbbi tedaviye dirençli elektrolit bozuklukları, asit-baz

bozuklukları, hipervolemi ve hipertansiyon gibi durumlarda renal replasman endikasyonu ortaya çıkar. Bununla beraber, asemptomatik KBH'lı hastalarda glomerüler filtrasyon hızı (GFH) belli bir seviyeye düştüğünde, hastanın semptomatik olmasını beklemeden RRT'ye başlanıp başlanmayacağı; eğer başlanacaksa, tam olarak hangi GFH değerinde RRT'nin başlanması gerektiği tartışmalı bir konudur.

Ülkelerin ulusal kayıt sistem verileri incelendiği zaman, giderek daha erken, yani daha yüksek GFH değerlerinde RRT'ye başlandığı dikkat çekmektedir (4-8). Bu durumun temel nedenleri, daha iyi bir nütrisyonel durumda renal replasma başlama, hastaların yaşam kalitesini artırma isteği ve gözlemsel birtakım çalışmalarda saptanmış olan geç renal replasmana başlamanın olumsuz sonuçlarıdır (9-11).

Buna karşın, karıştırıcı faktörlerin etkisinden dolayı gözlemsel çalışmaların sonuçlarını yorumlarken dikkatli olmak gerekir. Bu bağlamda, diyalizin ne zaman başlanması gerektiğine yönelik olarak 2010 yılında yapılan ve randomize kontrollü bir çalışma olan IDEAL (*Initiation of Dialysis Early and Late*) çalışması konu ile ilgili tartışmalara önemli bir ışık tutmaktadır. Bu çalışmada, Avustralya ve Yeni Zelanda'da 32 merkezde 828 üremik semptomu olmayan KBH hastası, erken

kendiğinde, arteriyo-venöz greft açısından hastalar değerlendirilmeli, santral venöz kateterler son çare olarak gündeme gelmelidir. Arteriyo-venöz greftler yaklaşık 2-3 hafta içinde olgunlaşmaktadır. Bu nedenle, arteriyo-venöz greftlerin tahmini hemodiyaliz zamanından 3-6 hafta önce açılması uygun olacaktır.

Periton Diyalizi Hazırlığı

Periton diyalizi kateterleri, periton diyalizi başlanması planlanan tarihten en az iki hafta önce yerleştirilmelidir (81,82). Kateter yerleştirilmesinden itibaren iki haftadan kısa süre içerisinde periton diyalizinin başlanması, diyaliz solüsyonunun sızmasına ve enfeksiyonlara sebep olabilir. Acil durumlarda ise düşük volümler kullanılarak ve hastaların da aktivitelerini kısıtlayarak periton diyalizine başlanılabilir. Olası teknik sorunlara müdahale etmeye yetecek zaman olabilmesi açısından, ideal olarak tahmini periton diyalizi başlama zamanından yaklaşık 4-6 hafta önce periton diyaliz kateteri yerleştirilmelidir. Moncrief tekniği ile tahmini periton diyalizi başlangıcından 6 ay önce kateterin yerleştirilmesi, cilt altı yağ dokuya gömülmesi ve kullanma ihtiyacı olduğunda ufak bir müdahale ile kullanılabilir hale getirilmesi mümkündür (83).

Böbrek Nakli Hazırlığı

Alıcı ve verici adaylarında böbrek nakil hazırlığının nasıl yapılması gerektiği bu kitabın "Alıcı ve Vericilerin Değerlendirilmesi" bölümünde ayrıntılı olarak anlatıldığı için burada bu konuda detaya girilmeyecektir. Kısaca ifade etmek gerekirse, aktif enfeksiyonu, aktif kanseri, ciddi psikiyatrik ya da kardiyovasküler hastalığı bulunmayan ve yaşam beklentisi sınırlı olmayan hastalara böbrek nakli açısından ileri incelemeler yapılır. Canlı böbrek verici adaylarında ise böbrek hastalığı, diyabet, kontrolsüz hipertansiyon, aktif kanser ve enfeksiyon olmaması öncelikle gerekmektedir. Bunların dışında, alıcı ve verici adayları hem immünolojik hem de medikal yönden detaylı olarak değerlendirilerek, böbrek naklinin alıcı ve vericide ciddi bir problem yaratmayacağından

emin olunmaya çalışılır ve mümkün olduğunca diyaliz başlamadan böbrek naklinin gerçekleştirilmesine çalışılır.

Hepatit B Aşılması

Renal replasman tedavisi hazırlıkları kapsamında sıklıkla gözden kaçan bir nokta, hepatit B aşılması konusudur. İleride hemodiyaliz başlanacak hastalarda, diyalizde hepatit B bulaş riskini azaltmak açısından hepatit B aşısı önerilmektedir. Öte yandan, böbrek nakli planlanan hastalarda, nakil sonrası hepatit B enfeksiyonuna maruz kaldığında, seyrin fulminan hepatit şeklinde olma ihtimali nedeniyle de aşılama önemlidir. Böbrek fonksiyonlarındaki bozukluğun derecesi arttıkça yapılacak olan aşından yanıt elde etme ihtimali azalmaktadır. Bu nedenle, GFH <30 mL/dk olan hastalara hepatit B aşısı yapılması önerilmektedir. Günümüzde en yaygın olarak uygulanan protokol, her biri standart erişkin dozunun iki katı (40 mcg) olacak şekilde 0-1-2-6. aylarda toplam dört doz şeklindedir. Bu aşılama rejimi tamamlandıktan 1-2 ay sonra bakılan antiHBs <10 IU/L ise aynı protokol tekrarlanabilir. Başlangıçta antiHBs titresi pozitifleşip, takipte 10 IU/L'nin altına inerse tek doz 40 mcg aşı yapılabilir (84-87).

Sonuç olarak, hastaların nefroloji kliniklerine zamanında sevk edilmeleri ve nefroloji kliniklerinde de multidisipliner bir strateji ile hasta ve yakınlarının aktif katılımı sağlanarak iyi bir renal replasman hazırlığı yapılması, başta mortalite olmak üzere birçok yönden hastalara fayda sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Türkiye 2018 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu.
2. Hasegawa T, Bragg-Gresham JL, Yamazaki S, Fukuhara S, Akizawa T, Kleophas W, et al. Greater First-Year Survival on Hemodialysis in Facilities in Which Patients Are Provided Earlier and More Frequent Pre-Nephrology Visits. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4(3):595-602.
3. Tennankore KK, Soroka SD, Kiberd BA. The Impact of an "Acute Dialysis Start" on the Mortality Attributed to the Use of Central Venous Catheters: A Retrospective Cohort Study. BMC Nephrol 2012;13:72.
4. Li L, Mei W, Xuemei L, Yi S, Wen H, Ling Z et al. The trend of the timing at which hemodialysis initiated in Beijing area. Chin J Blood Purif 2014;12:855-859.

5. Jain AK, Sontrop JM, Perl J, Blake PG, Clark WF, Moist LM. Timing of peritoneal dialysis initiation and mortality: analysis of the Canadian Organ Replacement Registry. *Am J Kidney Dis* 2014;63:798-805.
6. Nakai S, Watanabe Y, Masakane I, Wada A, Shoji T, Hasegawa T et al. Overview of Regular Dialysis Treatment in Japan (As of 31 December 2011). *Ther Apher Dial* 2013;17(6):567-611.
7. UK Renal Registry. www.renalreg.org. 2016 Report.
8. U.S. Renal Data System. www.USRDS.org. 2017 Report.
9. Bonomini V, Feletti C, Stefoni S, Vangelista A. Early dialysis and renal transplantation. *Nephron* 1986;44:267-271.
10. Hakim RM, Lazarus JM. Initiation of dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1319-1328.
11. Churchill DN. An evidence-based approach to earlier initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis* 1997;30:899-906.
12. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB et al. A Randomized, Controlled Trial of Early Versus Late Initiation of Dialysis. *N Engl J Med* 2010;363(7):609-619.
13. Harris A, Cooper BA, Li JJ, Bulfone L, Branley P, Collins JF et al. Cost Effectiveness of Initiating Dialysis Early: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* 2011;57:707-715.
14. Korevaar JC, Jansen MA, Dekker FW, Jager KJ, Boeschoten EW, Krediet RT et al. When to initiate dialysis: effect of proposed US guidelines on survival. *Lancet* 2001;358:1046-1050.
15. Traynor JP, Simpson K, Geddes CC, Deighan CJ, Fox JG. Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2125-2132.
16. Rosansky SJ, Eggers P, Jackson K, Glasscock R, Clark WF. Early start of hemodialysis may be harmful. *Arch Intern Med* 2011;171:396-403.
17. Stel VS, Dekker FW, Ansell D, Augustijn H, Casino FG, Collart F et al. Residual renal function at the start of dialysis and clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3175-3182.
18. Beddhu S, Samore MH, Roberts MS, Stoddard GJ, Ramkumar N, Pappas LM et al. Impact of timing of initiation of dialysis on mortality. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2305-2312.
19. Kazmi WH, Gilbertson DT, Obrador GT, Guo H, Pereira BJ, Collins AJ et al. Effect of comorbidity on the increased mortality associated with early initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005;46:887-896.
20. Lassalle M, Labeeuw M, Frimat L, Villar E, Joyeux V, Couchoud C et al. Age and comorbidity may explain the paradoxical association of an early dialysis start with poor survival. *Kidney Int* 2010;77:700-707.
21. Wright S, Klausner D, Baird B, Williams ME, Steinman T, Tang H et al. Timing of dialysis initiation and survival in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1828-1835.
22. Clark WF, Na Y, Rosansky SJ, Sontrop JM, Macnab JJ, Glasscock RJ et al. Association between estimated glomerular filtration rate at initiation of dialysis and mortality. *CMAJ* 2011;183:47-53.
23. Hwang SJ, Yang WC, Lin MY, Mau LW, Chen HC. Impact of the clinical conditions at dialysis initiation on mortality in incident haemodialysis patients: a national cohort study in Taiwan. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2616-2624.
24. Evans M, Tettamanti G, Nyérén O, Bellocco R, Foré CM, Elinder CG. No survival benefit from early-start dialysis in a population based, inception cohort study of Swedish patients with chronic kidney disease. *J Intern Med* 2011;269:289-298.
25. Yamagata K, Nakai S, Iseki K, Tsubakihara Y. Late dialysis start did not affect long-term outcome in Japanese dialysis patients: long-term prognosis from Japanese Society for Dialysis Therapy Registry. *Ther Apher Dial* 2012;16:111-120.
26. Scialla JJ, Liu J, Crews DC, Guo H, Bandeen-Roche K, Ephraim PL et al. An instrumental variable approach finds no associated harm or benefit with early dialysis initiation in the United States. *Kidney Int* 2014;86:798-809.
27. Crews DC, Scialla JJ, Liu J, Guo H, Bandeen-Roche K, Ephraim PL et al. Predialysis health, dialysis timing, and outcomes among older United States adults. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:370-379.
28. Susantitaphong P, Altamimi S, Ashkar M, Balk EM, Stel VS, Wright S et al. GFR at initiation of dialysis and mortality in CKD: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2012;59:829-840.
29. Knight J, Vimalachandra D. The CARI Guidelines: Caring for Australians with renal impairment. Part 1 – Dialysis guidelines: Acceptance onto dialysis: 6. Level of renal function at which to initiate dialysis. 2000.
30. Nesrallah GE, Mustafa RA, Clark WF, Bass A, Barnieh L, Hemmelgarn BR et al. Canadian Society of Nephrology 2014 clinical practice guideline for timing the initiation of chronic dialysis. *CMAJ* 2014;186:112-117.
31. Farrington K, Warwick G. Renal Association Clinical Practice Guideline on Planning, Initiating and Withdrawal of Renal Replacement Therapy. *Nephron Clin Pract* 2011;118:c189-208.
32. Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, Mehrotra R, Rocco MV, Suri RS et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update. *Am J Kidney Dis* 2015;66:884-930.
33. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter Suppl* 2013;3:1-150.
34. Tattersall J, Dekker F, Heimbürger O, Jager KJ, Lameire N, Lindley E et al. When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2082-2086.
35. Gilbert J, Lovibond K, Mooney A, Dudley J; Guideline Committee. Renal Replacement Therapy: Summary of NICE Guidance. *BMJ*. 2018;363:k4303.

36. Rayner HC, Imai E, Kher V (2019). Approach to Renal Replacement Therapy. In Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ (Eds.) *Comprehensive Clinical Nephrology*. Elsevier 2012;1036-1049.
37. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *Am J Kidney Dis* 2014;63(5):713-735.
38. Luxton G, CARI. The CARI Guidelines. Timing of Referral of Chronic Kidney Disease Patients to Nephrology Services (Adult). *Nephrology (Carlton)* 2010;15:S2-11.
39. Akbari A, Clase CM, Acott P, Battistella M, Bello A, Feltmate P et al. Canadian Society of Nephrology Commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for CKD Evaluation and Management. *Am J Kidney Dis* 2015;65(2):177-205.
40. Bolton WK; Renal Physicians Association. Renal Physicians Association Clinical Practice Guideline: Appropriate Patient Preparation For Renal Replacement Therapy: Guideline Number 3. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(5):1406-1410.
41. Devins GM, Mendelssohn DC, Barré PE, Binik YM. Predialysis psychoeducational intervention and coping styles influence time to dialysis in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4):693-703.
42. Goovaerts T, Bagnis Isnard C, Crepaldi C, Dean J, Melander S, Mooney A et al. Continuing education: preparing patients to choose a renal replacement therapy. *J Ren Care* 2015;41(1):62-75.
43. Wu IW, Wang SY, Hsu KH, Lee CC, Sun CY, Tsai CJ et al. Multidisciplinary predialysis education decreases the incidence of dialysis and reduces mortality—a controlled cohort study based on the NKF/DOQI guidelines. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(11):3426-3433.
44. Lacson Jr E, Wang W, DeVries C, Leste K, Hakim RM, Lazarus M et al. Effects of a Nationwide Predialysis Educational Program on Modality Choice, Vascular Access, and Patient Outcomes. *Am J Kidney Dis* 2011;58(2):235-242.
45. Silver SA, Bell CM, Chertow GM, Shah PS, Shojania K, Wald R et al. Effectiveness of Quality Improvement Strategies for the Management of CKD: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(10):1601-1614.
46. Stroupe KT, Fischer MJ, Kaufman JS, O'Hare AM, Sohn MW, Browning MM et al. Predialysis nephrology care and costs in elderly patients initiating dialysis. *Med Care* 2011;49(3):248-256.
47. Singhal R, Hux JE, Alibhai SM, Oliver MJ. Inadequate Predialysis Care and Mortality After Initiation of Renal Replacement Therapy. *Kidney Int* 2014;86(2):399-406.
48. Ravani P, Marinangeli G, Stacchiotti L, Malberti F. Structured pre-dialysis programs: more than just timely referral? *J Nephrol* 2003;16(6):862-869.
49. Klang B, Björvell H, Berglund J, Sundstedt C, Clyne N. Predialysis patient education: effects on functioning and well-being in uraemic patients. *J Adv Nurs* 1998;28(1):36-44.
50. Levin A, Lewis M, Mortiboy P, Faber S, Hare I, Porter EC et al. Multidisciplinary predialysis programs: quantification and limitations of their impact on patient outcomes in two Canadian settings. *Am J Kidney Dis* 1997;29(4):533-540.
51. Inaguma D, Tatematsu M, Shinjo H, Suzuki S, Mishima T, Inaba S et al. Effect of an educational program on the predialysis period for patients with chronic renal failure. *Clin Exp Nephrol* 2006;10:274-278.
52. Rasgon SA, Chemleski BL, Ho S, Widrow L, Yeoh HH, Schwankovsky L et al. Benefits of a multidisciplinary predialysis program in maintaining employment among patients on home dialysis. *Adv Perit Dial* 1996;12:132-135.
53. Manns BJ, Taub K, Vanderstraeten C, Jones H, Mills C, Visser M et al. The impact of education on chronic kidney disease patients' plans to initiate dialysis with self-care dialysis: a randomized trial. *Kidney Int* 2005;68(4):1777-1783.
54. Tourette-Turgis C, Isnard-Bagnis C. Patient Education. *Nephrol Ther* 2013;9(4):235-240.
55. Warwick G, Mooney A, Russon L, Hardy R, Clinical Practice Guideline Planning, Initiating and Withdrawal of Renal Replacement Therapy UK Renal Association 6th Edition. www.renal.org/guidelines.
56. Fadem SZ, Walker DR, Abbott G, Friedman AL, Goldman R, Sexton S et al. Satisfaction With Renal Replacement Therapy and Education: The American Association of Kidney Patients Survey. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(3):605-612.
57. Winterbottom A, Bekker HL, Conner M, Mooney A. Choosing dialysis modality: decision making in a chronic illness context. *Health Expect* 2014;17(5):710-723.
58. Huang X, Carrero JJ. Better Prevention Than Cure: Optimal Patient Preparation for Renal Replacement Therapy. *Kidney Int* 2014;85(3):507-510.
59. Mehrotra R, Marsh D, Vonesh E, Peters V, Nissenson A. Patient Education and Access of ESRD Patients to Renal Replacement Therapies Beyond In-Center Hemodialysis. *Kidney Int* 2005;68(1):378-390.
60. The USRDS Dialysis Morbidity and Mortality Study: Wave 2. United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 1997;30:S67-85.
61. Cass A, Cunningham J, Arnold PC, Snelling P, Wang Z, Hoy W. Delayed referral to a nephrologist: Outcomes among patients who survive at least one year on dialysis. *Med. J. Aust* 2002;177:135-138.
62. Goldfarb-Rumyantzev A, Hurdle JF, Scandling J, Wang Z, Baird B, Barenbaum L et al. Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:167-175.
63. Purnell TS, Auguste P, Crews DC, Lamprea-Montealegre J, Olufade T, Greer R et al. Comparison of Life Participation Activities Among Adults Treated by Hemodialysis, Peritoneal Dialysis, and Kidney Transplantation: A Systematic Review. *Am J Kidney Dis* 2013;62(5):953-973.
64. Ishani A, Ibrahim HN, Gilbertson D, Collins AJ. The Impact of Residual Renal Function on Graft and Pa-

- tient Survival Rates in Recipients of Preemptive Renal Transplants. *Am J Kidney Dis* 2003;42(6):1275-1282.
65. Akkina SK, Connaire JJ, Snyder JJ, Matas AJ, Kasiske BL. Earlier is not necessarily better in pre-emptive kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:2071-2076.
 66. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Kiberd B, Landsberg D et al. Canadian Society of Transplantation Consensus Guidelines on Eligibility for Kidney Transplantation. *CMAJ* 2005;173(10):1181-1184.
 67. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Kidney Transplant Candidate Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation* 2020;104:S1-S103.
 68. Zazzeroni L, Pasquinelli G, Nanni E, Cremonini V, Rubbi I. Comparison of Quality of Life in Patients Undergoing Hemodialysis and Peritoneal Dialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res* 2017;42(4):717-727.
 69. Devoe DJ, Wong B, James MT, Ravani P, Oliver MJ, Barnieh L et al. Patient Education and Peritoneal Dialysis Modality Selection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2016;68(3):422-433.
 70. Kinchen KS, Sadler J, Fink N, Brookmeyer R, Klag MJ, Levey AS et al. The Timing of Specialist Evaluation in Chronic Kidney Disease and Mortality. *Ann Intern Med* 2002;137(6):479-486.
 71. Nadeau-Fredette AC, Hawley CM, Pascoe EM, Chan CT, Clayton PA, Polkinghorne KR, et al. An Incident Cohort Study Comparing Survival on Home Hemodialysis and Peritoneal Dialysis (Australia and New Zealand Dialysis and Transplantation Registry). *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(8):1397-1407.
 72. Woods JD, Port FK, Stannard D, Blagg CR, Held PJ. Comparison of mortality with home haemodialysis and centre haemodialysis: a national study. *Kidney Int* 1996;49:1464-1470.
 73. Saner E, Nitsch D, Descoeudres C, Frey FJ, Uehlinger DE. Outcome of home haemodialysis patients: a case-cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:604-610.
 74. Masterson R. The Advantages and Disadvantages of Home Hemodialysis. *Hemodial Int* 2008;12:S16-20.
 75. Chan KE, Maddux FW, Tolckoff-Rubin N, Karumanchi SA, Thadhani R, Hakim RM. Early Outcomes Among Those Initiating Chronic Dialysis in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(11):2642-2649.
 76. Tamura MK, Covinsky KE, Chertow GM, Yaffe K, Landefeld CS, McCulloch CE. Functional Status of Elderly Adults Before and After Initiation of Dialysis. *N Engl J Med* 2009;361(16):1539-1547.
 77. Robinson BM, Akizawa T, Jager KJ, Kerr PG, Saran R, Pisoni RL. Factors Affecting Outcomes in Patients Reaching End-Stage Kidney Disease Worldwide: Differences in Access to Renal Replacement Therapy, Modality Use, and Haemodialysis Practices. *Lancet* 2016;388(10041):294-306.
 78. Pisoni RL, Arrington CJ, Albert JM, Ethier J, Kimata N, Krishnan M et al. Facility Hemodialysis Vascular Access Use and Mortality in Countries Participating in DOPPS: An Instrumental Variable Analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;53(3):475-491.
 79. Shechter SM, Skandari MR, Zalunardo N. Timing of arteriovenous fistula creation in patients with CKD: a decision analysis. *Am J Kidney Dis* 2014;63(1):95-103.
 80. Hod T, Patibandla BK, Vin Y, Brown RS, Goldfarb-Rumyantzev AS. Arteriovenous Fistula Placement in the Elderly: When Is the Optimal Time? *J Am Soc Nephrol* 2015;26(2):448-456.
 81. Figueiredo A, Goh BL, Jenkins S, Johnson DW, MacTier R, Ramalakshmi S et al. Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Access. *Perit Dial Int.* Jul-Aug 2010;30(4):424-429.
 82. Woodrow G, Fan SL, Reid C, Denning J, Pyrah AN. Renal Association Clinical Practice Guideline on Peritoneal Dialysis in Adults and Children. *BMC Nephrol* 2017;18(1):333.
 83. Moncrief JW, Popovich RP, Dasgupta M, Costerton JW, Simmons E, Moncrief B. Reduction in peritonitis incidence in continuous ambulatory peritoneal dialysis with a new catheter and implantation technique. *Perit Dial Int* 1993;13:S329-S331.
 84. Rangel MC, Coronado VG, Euler GL, Strikas RA. Vaccine Recommendations for Patients on Chronic Dialysis. The Advisory Committee on Immunization Practices and the American Academy of Pediatrics. *Semin Dial* 2000;13(2):101-107.
 85. Dinits-Pensy M, Forrest GN, Cross AS, Hise MK. The Use of Vaccines in Adult Patients With Renal Disease. *Am J Kidney Dis* 2005;46(6):997-1011.
 86. Charest AF, Grand'Maison A, McDougall J, Goldstein MB. Evolution of Naturally Acquired Hepatitis B Immunity in the Long-Term Hemodialysis Population. *Am J Kidney Dis* 2003;42(6):1193-1199.
 87. Tsouchnikas I, Dounousi E, Xanthopoulou K, Papanikolaou S, Thomoglou V, Tsakiris D. Loss of Hepatitis B Immunity in Hemodialysis Patients Acquired Either Naturally or After Vaccination. *Clin Nephrol* 2007;68(4):228-234.

89. BÖLÜM

Kronik Böbrek Hastalığında Beslenme ve Diyet

Serpil Müge DEĞER

Sağlıklı beslenme konforlu yaşam için esastır. Türk mutfağı gibi batı tipi ve Akdeniz mutfağının en güzel, fakat yoğun yağ, şeker ve protein karışmasından oluşuyorsa, oluşturulan diyet stratejileri ister kilo vermek amaçlı, ister sadece sağlıklı beslenmek amaçlı olsun, yaşam kalitesini etkilemektedir. Özellikle Türk toplumu gibi gelişmiş damak tadına sahip ülkelerde, alışılmış tatları değiştirmek çok zor olabilmektedir. Normal popülasyonda obezite prevalansının 1975 yılından bu yana 3 katına çıktığının Dünya Sağlık Örgütü tarafından raporlanması ile bu epideminin önüne geçilmesinde, uygulanması açısından en zor fakat başarılı olduğu takdirde en kolay adımın beslenme değişikliği olduğu her platformda vurgulanmaktadır (1).

Yeni terminolojide ‘*double burden of malnutrition*’, türkçeleştirilmesiyle nütrisyon bozukluklarında çifte yük; son dönemlerde kullanıma girmiş olup, hem obezite hem malnütrisyonun bir arada olması olarak açıklanmaktadır. Bir diğer tanımlaması da sarkopenik obezite olup, en sık görüldüğü hastalık gruplarından birinin kronik böbrek hastalığı (KBH) olduğu bilinmektedir. Bu bölümün amacı, KBH’da önerilen genel beslenme kurallarının hatırlatılmasıdır; ayrıca, zamanla ortaya çıkan yeni diyet akımlarının, KBH grubunda kullanılabilirliğine de değinilecektir (2,3).

ENERJİ

Böbrek replasman tedavisi başlanmamış KBH grubunun enerji gereksiniminin genel popülasyonla aynı olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmalar, malnütrisyonu neden olmadan nötral nitrojen dengesini sağlamak için, enerji içeriği yaklaşık 35 kkal/kg/gün olan bir diyetin gerekli olduğunu göstermektedir. Altmış yaş üstü KBH grubunda <30-35 kkal/kg/gün 60 yaş altı KBH’lılarda ise 30 kkal/kg/gün enerji alımı önerilmektedir (4). Enerji gereksiniminin hesaplanmasında; *Harris, Benedict ve Schofield* bazal metabolik hız tahmin denklemleri kullanılmaktadır. KBH grubunda enerji gereksinimlerini optimal hesaplayabilecek, bu gruba özgü yeni denklemler oluşturulmalıdır. Bireysel protein ve enerji hesaplamaları tahmini vücut ağırlığına dayanır. KBH grubunda mevcut ideal kuru ağırlığın hesaplanması sorunlu olabilmektedir. Evre 1-3 KBH’lı hastalar için enerji gereksinimleri; yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite, beslenme durumu ve diğer komorbiditeler ile belirlenmektedir (4).

PROTEİN

Diyetteki proteinin böbrek fonksiyonları üzerine belli etkileri mevcuttur. Diyetteki protein ile üre atılımı arasındaki ilişkinin kanıtları 1923

oral alımda azalma olacağı unutulmamalıdır. KBH'da kullanılan diyetler, aslında tam olarak kısıtlanmış değil, daha sağlıklı hale getirilmiş olarak algılanmalı ve hastalara bu yönde eğitim ve önerilerde bulunulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Adams J, Mytton O, White M, Monsivais P. Why Are Some Population Interventions for Diet and Obesity More Equitable and Effective Than Others? The Role of Individual Agency. *PLoS Med* 2016;13(4):e1001990.
2. Popkin BM, Corvalan C, Grummer-Strawn LM. Dynamics of the double burden of malnutrition and the changing nutrition reality. *Lancet* 2020;395(10217):65-74.
3. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int* 2013;84(6):1096-107.
4. Kopple JD. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001;37:S66-70.
5. Addis DD. The Rate of Urea Excretion. VII. The effect of various other factors than blood urea concentration on the rate of urea excretion. *J Biol Chem* 1923;55(4):629-38.
6. Tuttle KR, Puhlman ME, Cooney SK, Short RA. Effects of amino acids and glucagon on renal hemodynamics in type 1 diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;282(1):F103-12.
7. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982;307(11):652-9.
8. Lentine K, Wrona EM. New insights into protein intake and progression of renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13(3):333-6.
9. Barsotti G, Morelli E, Cupisti A, Meola M, Dani L, Giovannetti S. A low-nitrogen low-phosphorus Vegan diet for patients with chronic renal failure. *Nephron* 1996;74(2):390-4.
10. Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, Jackman LA, Radcliffe JS, Trevino LL et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(2):257-64.
11. Joshi S, Shah S, Kalantar-Zadeh K. Adequacy of Plant-Based Proteins in Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr* 2019;29(2):112-7.
12. Kopple JD. Obesity and chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2010;20:S29-30.
13. Oyabu C, Hashimoto Y, Fukuda T, Tanaka M, Asano M, Yamazaki M et al. Impact of low-carbohydrate diet on renal function: a meta-analysis of over 1000 individuals from nine randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2016;116(4):632-8.
14. Salomo L, Rix M, Kamper AL, Thomassen JQ, Sloth JJ, Astrup A. Short-term effect of the New Nordic Renal Diet on phosphorus homeostasis in chronic kidney disease Stages 3 and 4. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(10):1691-9.
15. Bakhit AA, Kurdi AM, Wadera JJ, Alsuwaida AO. Effects of Ramadan fasting on moderate to severe chronic kidney disease. A prospective observational study. *Saudi Med J* 2017;38(1):48-52.
16. El-Wakil HS, Desoky I, Lotfy N, Adam AG. Fasting the month of Ramadan by Muslims: could it be injurious to their kidneys? *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2007;18(3):349-54.
17. Bernieh B, Al Hakim MR, Boobes Y, Abu Zidan FM. Fasting Ramadan in chronic kidney disease patients: clinical and biochemical effects. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010;21(5):898-902.
18. NasrAllah MM, Osman NA. Fasting during the month of Ramadan among patients with chronic kidney disease: renal and cardiovascular outcomes. *Clin Kidney J* 2014;7(4):348-53.
19. Rebholz CM, Crews DC, Grams ME, Steffen LM, Levey AS, Miller ER et al. DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) Diet and Risk of Subsequent Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2016;68(6):853-61.
20. Banerjee T, Crews DC, Tuot DS, Pavkov ME, Burrows NR, Stack AG et al. Poor accordance to a DASH dietary pattern is associated with higher risk of ESRD among adults with moderate chronic kidney disease and hypertension. *Kidney Int* 2019;95(6):1433-42.

Çeşitli etiyolojik nedenlere bağlı olarak böbrek fonksiyonların kalıcı kaybı sonucu, GFH 15 mL/dk/1.73 m²'nin altına indiğinde son dönem böbrek hastalığı söz konusu olur (1). Bu durumda, hastanın hayatını devam ettirebilmesi için böbrek fonksiyonlarının böbrek nakli, hemodiyaliz (HD) veya periton diyalizi gibi tedavilerden biri ile yerine konulması gerekir. Bu bölümde HD tedavisinde temel fizyolojik bilgiler, gerekli araçlar, bu araçların kullanımı, içeriği, denetimi ve kontrol kısıtları hakkında bilgiler sunulacaktır.

HEMODİYALİZİN FİZYOLOJİK TEMELLERİ

Diyaliz, yarı geçirgen bir membranla ayrılmış, farklı konsantrasyonlarda solüt içeren iki sıvıdaki solütlerin, dengelenme sağlanıncaya kadar bir taraftan diğer tarafa, konsantrasyon farkı doğrultusunda, yarı geçirgen membranın porlarından geçmesidir. Konsantrasyon farkı doğrultusunda solüt geçişi difüzyon olarak adlandırılır. HD'de solütlerin kandan temizlenmesinde esas mekanizma difüzyondur. Bunun dışında, yarı geçirgen membranın bir tarafına yüksek basınç uygulanması halinde, diğer tarafa su ve solütlerin birlikte kitlesel geçişi meydana gelir, bu geçiş ise *ultrafiltrasyon* veya *konvektif transport* olarak adlandırılır. HD hastalarında, idrar ile atılamayan ve vücutta

biriken su ve sodyum esas olarak ultrafiltrasyon ile uzaklaştırılır (2,3).

Solütlerin Yarı Geçirgen Diyaliz Membranından Geçişini Etkileyen Faktörler

a) Eritrosit, beyaz küre ve trombosit gibi kanın şekilli elemanları membran porlarından geçemez.

b) Solütlerin membrandan geçişini belirleyen faktörler, molekülün ağırlığı ve büyüklüğüdür. Molekül büyüklüğü membran porlarından büyük ise, o moleküller membrandan geçemezler. Örnek olarak, molekül ağırlığı 60 D olan üre gibi küçük moleküller membrandan hızla geçer, molekül ağırlığı orta büyüklükte 11.000 D olan beta-2 mikroglobülin ise membran porlarından daha yavaş ve az geçer. Molekül ağırlığı 67.000 D olan büyük molekül albümin ise genellikle diyalizör membran porlarından geçemez. Çeşitli diyalizör membranlarının por çapları farklı olabilir ve por çapı büyüdükçe, büyük moleküllerin difüzyonu kolaylaşır. Örnek olarak, *low-flux* diyalizörlerin beta-2 mikroglobülin difüzyonu çok az iken, *high-flux diyalizörlerin* beta-2 mikroglobülin difüzyonu daha fazladır.

c) Solütlerin diyalizör membranından geçiş hızını etkileyen önemli faktörlerden biri de, solütün membranın iki tarafı arasındaki konsant-

nır. Bir HD isteminde aşağıdaki hususların yazılı olarak belirtilmesi gerekir;

- a) Diyalizör, diyalizat ve iğnenin özellikleri, kan pompa hızı
- b) Hastanın antikoagülasyon şekli
- c) Hastada ultrafiltrasyon miktarı (kuru ağırlık hedefi)
- d) HD tedavisinin süresi
- e) Diyaliz seansı öncesi/sonrası kan örneği alım istemleri
- f) HD tedavi süreci veya sonunda uygulanacak parenteral ilaç tedavileri

KAYNAKLAR

1. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. Am J Kidney Dis 2002;39:S1-S266.
2. Ronco C, Ghezzi PM, Brendolan A, Crepaldi C, La Greca G. The haemodialysis system: Basic mechanisms of water and solute transport in extracorporeal renal replacement therapies. Nephrol Dial Transplant 1998;13:3-9.
3. Clark WR, Rocha E, Ronco C. Solute removal by hollow-fiber dialyzers. Contrib Nephrol 2007;158:20-33.
4. Huang Z, Clark WR, Gao D. Determinants of small solute clearance in hemodialysis. Semin Dial 2005;18:30-35.
5. Nalesso F, Claudio R. Dialyzers. In: Handbook of Dialysis, Nissensen A, Fine R (Eds), Elsevier, Philadelphia 2017;227.
6. Ahmad S, Misra M, Hoenich N, Daugirdas JT. Hemodialysis apparatus. In: Handbook of Dialysis, 4th ed., Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (Eds), Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2012;59.
7. Misra M. The basics of hemodialysis equipment. Hemodial Int 2005;9:30.
8. Martin K, Laydet E, Canaud B. Design and technical adjustment of a water treatment system: 15 years of experience. Adv Ren Replace Ther 2003;10:122.
9. European best practice guidelines for haemodialysis (Part 1). Nephrol Dial Transplant 2002;17:50.
10. Junglee NA, Rahman SU, Wild M. Whenpure is not sopure: chloramine-related hemolytic anemia in home hemodialysis patients. Hemodial Int 2010;14:327.
11. Meyer MA, Klein E. Granular activated carbonu sage in chloramine removal from dialysis water. Artif Organs 1983;7:484.
12. European best practice guidelines for haemodialysis (Part 1). Nephrol Dial Transplant 2002;17:50.
13. International Organization for Standardization. Water Treatment Equipment for Hemodialysis and Related Therapies, ISO 26722:2014, International Organization for Standardization, Geneva 2014.
14. Association for the Advancement of Medical Instrumentation. Water Treatment Equipment for Hemodialysis and Related Therapies, ANSI/AAMI 26722:2014. Association for the Advancement of Medical Instrumentation. Arlington, VA 2014.
15. Pastan S, Bailey J. Dialysis therapy. N Engl J Med 1998;338:1428.
16. Daugirdas IT, Van Stone JC, Bong JT. Hemodialysis apparatus. Hand book of Dialysis 3 re\ Ed, Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (cds). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001;pp:46-66.
17. Locatelli F, Covic A, Chazot C, Leunissen K, Luño J, Yaqoob M. Optimal composition of the dialysate, with emphasis on its influence on blood pressure. Nephrology Dialysis Transplantation 2004;19(4):785-96.
18. Jackson MA, Holland MR, Nicholas J, Talbot M, Spencer H, Lodwick R et al. Occult hypoglycemia caused by hemodialysis. Clin Nephrol 1999;51:242-7.
19. Catalano C, Bordin V, Fabbian F, Di Landro D. Glucose-free standard haemodialysis and occult hypoglycemia. Clin Nephrol 2000;53:235-6.
20. The KDIGO guideline for dialysate calcium will result in an increased incidence of calcium accumulation in hemodialysis patients Frank A. Gotch1, Peter Kotanko1,2, Stephan Thijssen1,2 and Nathan W. Levin1,2 Kidney International 2010;78:343-50.
21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int S 2009;113:S1-S130.
22. Fiedler R, Deuber HJ, Langer T, Osten B, Mohan S, Jehle PM. Effects of reduced dialysate calcium on calcium-phosphorus product and bone metabolism in hemodialysis patients. Nephron Cl in Pract 2004;96:c3-9.
23. Novello A, Kelsch RC, Easterling RE. Acetate intolerance during haemodialysis. Clin Nephrol 1976;5:29-32.
24. Ronco C, La Manna G. Expanded Hemodialysis: A New Therapy for a New Class of Membranes. Contrib Nephrol 2017;190:124.
25. Storr M, Ward RA. Membrane innovation: closer to native kidneys. Nephrol Dial Transplant 2018;33:22.
26. Cho NJ, Park S, Islam MI, Song HY, Lee EY, Gil HW. Long-term effect of medium cut-off dialyzer on middle uremic toxins and cell-free hemoglobin. PLoS One 2019;14:e0220448.
27. Villa G, Zaragoza JJ, Sharma A, Neri M, DeGaudio AR, Ronco C. Cytokine removal with high cut-off membrane: review of literature. Blood Purif 2014;38(3-4):167-73.
28. Tielemans C, Madhoun P, Lenaers M, Schandene L, Goldman M, Vanherweghem JL. Anaphylactoid Reactions During Hemodialysis on AN69 Membranes in Patients Receiving ACE Inhibitors. Kidney Int 1990;38(5):982-4.
29. Tattersall J, Canaud B, Heimbürger O, Pedrini L, Schneditz D, Van Biesen W. High-flux or low-flux dialysis: a position statement following publication of the

- Membrane Permeability Outcome study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2010;25(4):12-30
30. Martín-Navarro J, Esteras R, Castillo E, Carriazo S, Fernández-Prado R, Gracia-Iguacel C. Reactions to Synthetic Membranes Dialyzers: Is there an Increase in Incidence? *Kidney Blood Press Res* 2019;44:907–14.
 31. Alp Ikizler T, Flakoll PJ, Parker RA, Hakim RM. Amino acid and albumin losses during hemodialysis. *Kidney-Int* 1994; 46(3):830–7.
 32. K/DOQI Workgroup: K/DOQI Clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:S1– S153.
 33. Suranyi M, Chow JSF: Review: anticoagulation for haemodialysis. *Nephrology* 2010;15:386– 92.
 34. European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis: European Renal association: Section V: chronic intermittent haemodialysis and prevention of clotting in the extracorporeal system. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:63–71.
 35. Mactier R, Hoenich N, Breen C: Renal Association Clinical Practice Guideline on Haemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2011;118:c241– c286.
 36. Kessler M, Moureau F, Nguyen P. Anticoagulation in Chronic Hemodialysis: Progress Toward an Optimal Approach. *Seminars in Dialysis* 2015;28(5):474-89.

91. BÖLÜM

Hemodiyalizde Damara Ulaşım ve Sorunları

Müjdat YENİCESU

Dünyada ve ülkemizde 2019 verilerine baktığımızda, halen en yaygın tercih edilen/kullanılan böbrek destek tedavisinin (renal replasman tedavisinin) hemodiyaliz olduğunu görmekteyiz. Diyaliz olgularının sağ kalım şanslarının, aldıkları diyaliz tedavisinin kalitesi ile orantılı olduğu da pek çok çalışma ile gösterilmektedir. Gerçekleştirilen diyaliz uygulamasının kalitesi/dozu ise, hastanın diyaliz için kullanılan damar yolu verimliliği ile yakından ilişkili bulunmaktadır (1-3).

Hemodiyaliz damar yolu ile ilgili sıklıkla başvurduğumuz NKF KDOQI “*Clinical Practice Guidelines for Vascular Access*” kılavuzu 2006 yılında son şeklini almış olup, o günden günümüze hastaların demografik ve tedavi-bakım özelliklerinin değişmesine karşın, 2019 yılına kadar yeni bir değerlendirmeye ele alınmamıştır. Son bir-iki dekadlık yayınlar dikkate alınarak 2019 yılında yeniden düzenlenen kılavuzda, “herkes 37 numara ayakkabı giyer” yaklaşımından uzaklaşıldığı dikkati çekmektedir (1,4,5). Her olgunun son dönem böbrek hastalığı (SDBH) ile yaşam planı dikkate alınarak hasta ihtiyaçlarına ve tercihlerine uygun bir yaklaşım önerilmekte; “Önce Fistül” yaklaşımından uzaklaşmakta, “Önce Hasta Yaşam Planı” yaklaşımı öne çıkmaktadır. Bu yaklaşımda ilke; bu hasta için uygun diyaliz yolu ne

olmalıdır? ve bu yol kaybedilir ise bir sonraki yol ne olmalıdır? sorularına verilen cevaplar şeklinde özetlenebilir (1,6,7).

Bu yeni kılavuzda, bir önceki kılavuzda numara numara belirtilen ifadeler/tanımlamalarda da değişiklik yapılmamıştır. Daha çok ana yaklaşım konularında farklı saptamalar/yaklaşımlar ortaya konmuş, damar yolu hazırlığı, açılması, her damar yolu tipinin bakım ve takibi, komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi üzerinde durulmuş, özellikle damar yolu takibi/monitorizasyonu ile ilgili pratiğin artırılması hedeflenmiştir (1,8).

Hemodiyaliz işlemi sırasında hastanın venöz damar sisteminden sağlanan yeterli miktarda kan temizlendikten sonra tekrar hastanın venöz sistemine geri verilmektedir. Hastadan yeterli miktarda ve sürede venöz kanın alınmasına ve alınan kanın temizlendikten sonra hastanın venöz sistemine geri verilmesine olanak sağlayan yollar, kısaca hemodiyaliz amaçlı damar yolu olarak tanımlanır. Bu tedavi metodunun tarihi gelişim süreci içerisinde hastalara uygulanmasında en büyük engeli, tekrarlı kullanıma uygun bir damar yolunun sağlanamaması oluşturmuştur. Hemodiyalizin insandaki ilk uygulamasının 1940’lı yıllarda gerçekleştirilmesine karşın, bu uygulamanın aynı hasta için uzun süreli bir tedavi

den daha iyi korunur. Eğer kateter çıkış yeri ve tünel enfeksiyonu yok, sadece kateter aracılı bakteriyemi ve/veya sepsis tablosu varsa bir kılavuz tel aracılığıyla kateterin değiştirilmesi önerilir. Eğer çıkış yeri veya tünel enfeksiyonu varsa kateterin çıkarılması önemlidir. Gerekiyorsa başka bir bölgeden kateter yerleştirilir. Kateter birliktelikli bakteriyemiler organ ve cilt apseleri, osteomyelit, endokardit, epidural apse gibi ciddi enfeksiyonlara neden olabilir (1,4-6).

Ciltaltı Portları

Tünelli kateterlerin hemodiyaliz setleriyle bağlantılarını sağlamak üzere iki farklı cilt altı port sistemi geliştirilmiştir; “*The LifeSite Hemodialysis Access System*” ve “*Dialock hemodialysis System*”. Dış ortamla temaslarının olmaması nedeniyle bu tip kateter uygulamalarının klasik tünelli kateter uygulamalarına üstünlüğü enfeksiyon oranlarının daha az olması ve estetik uygunluğudur. Bazı çalışmalarda tromboz gelişim sıklığı bakımından da klasik tünelli kateterlerden daha avantajlı olduğu belirtilmektedir. Bu tip port

sistemli kateterlerin maliyetleri yüksek olup henüz memleketimizde yoktur. Özellikle başka bir damar yolu seçeneği olmayan protez kalp kapağı taşıyan olgularda bu tip sistemlerin tercih edilmesinin uygun olacağı önerilmektedir (2).

KAYNAKLAR

1. DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access, National Kidney Foundation, 1997
2. C. Ronco, N.W. Levin; Hemodialysis Vascular Access and Peritoneal Dialysis Access Contributions to Nephrology Vol. 142, 2004
3. Conlon J.P, Schwab S.J, Nicholson M.L; Hemodialysis Vascular Access: Practice and Problems. Oxford University Press 2001
4. European Best Practice Guidelines Vascular Access, 2006
5. Molzhan A, Butera E; Contemporary Nephrology Nursing: Principles and Practice, second edition, 2006
6. Gray J.G, Sands J.J; Dialysis Access A Multidisciplinary Approach, Lippincott Williams Wilkins, 2002
7. Berman S.S; Vascular Access in Clinical Practice, Marcel Dekker Inc., 2002
8. Wilson S.E; Vascular Access Principles and Practice, fourth edition, Mosby, 2002
9. Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2018

GİRİŞ

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) sıklığının giderek artmasının yanı sıra, böbrek transplantasyonu sayısının da yeterli olmaması nedeni ile kronik diyaliz tedavisi uygulanan hasta sayısı global olarak artmaktadır (1). 2010 yılında tüm dünyada diyaliz tedavisi uygulanan hasta sayısı 2 milyondan fazla iken, 2030 yılında hasta sayısının 2 katından daha fazla artacağı öngörülmektedir (2). Kronik diyaliz tedavisine başlayan hasta popülasyonu, diyaliz tedavisine başlanma koşulları, seçilen diyaliz modeli ve uygulamaları çok çeşitlilik göstermekte olup, diyaliz hastalarının morbidite ve mortalitesini etkilemektedir. Hastaların diyaliz konusunda eğitimsiz olması, diyaliz öncesi hazırlığın yeterli olmaması ve diyaliz tedavisine acil başlanma gerekliliği yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili bulunmuştur (3). Bu nedenle, diğer tedavilerde olduğu gibi hemodiyaliz (HD) tedavisi uygulamasında da hastaya uygun bireyselleştirilmiş tedavinin planlanması ve yeterli tedavinin sağlanması çok önemlidir (4).

Hastaya uygulanan HD reçetesi ve HD yeterliliği; sadece matematiksel modellere göre hesaplanmış yeterli diyaliz dozu ya da iyi laboratuvar bulguları sağlamayı değil, aynı zamanda hastaların fiziksel olarak aktif, beslenmesi yeterli,

övolemik, normotansif, diyaliz ilişkili morbidite ve mortalitesi azalmış, yaşam kalitesi ve yaşam beklentilerinin aynı yaş grubundaki sağlıklı popülasyona benzer şekilde olmasını sağlayan HD tedavisine ulaşmayı sağlamalıdır.

DİYALİZE BAŞLAMA ZAMANI

Son dönem böbrek hastalığında yaşamı tehdit eden bir durum var ise; bunu düzeltmek için 48 saatten kısa süre içinde yapılan diyaliz tedavisi, acil diyaliz olarak değerlendirilir. Acil olmayan diyaliz ise, hastaya kısa sürede uygulanması gereken, ancak 48 saatten uzun bir sürede başlanabilecek diyalizdir. Planlı diyaliz ise, hasta ve hekim tarafından diyaliz modalitesi seçilmiş ve diyaliz tipine uygun, hazır girişim yolu bulunan hastada yapılmaya başlanan diyalizdir.

Son dönem böbrek hastalığında ciddi böbrek hastalığı bulguları yok ise, kronik diyaliz tedavisine başlamak için belirlenmiş net bir glomerüler filtrasyon hızı GFH değeri yoktur. IDEAL çalışmasında, SDBH'da daha erken, yüksek GFH değerlerinde (10-14 mL/dk) diyalize başlamanın, diyalize geç başlanmasına göre (5-7 mL/dk) klinik fayda sağlamadığı gösterilmiştir (5). Pek çok ülke, SDBH'da GFH 6-8 mL/dk civarında iken kronik HD tedavisine başlamaktadır (6,7).

Diğer Faktörler

Ultrafiltrasyon oranı, kan akım hızı, diyalizat akım hızı, diyaliz membran özellikleri, diyaliz süresi, diyaliz sıklığıdır. Bu kavramlar diyaliz reçetelendirmesi bölümünde ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Thomas B, Wulf S, Bikbov B, Perico N, Cortinovis M, Courville de Vaccaro K, et al. Maintenance Dialysis throughout the World in Years 1990 and 2010. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(11):2621-33.
2. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015;385(9981):1975-82.
3. Tennankore KK, Soroka SD, Kiberd BA. The impact of an "acute dialysis start" on the mortality attributed to the use of central venous catheters: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2012;13:72.
4. Ronco C, Mason G, Nayak Karopadi A, Milburn A, Hegbrant J. Healthcare systems and chronic kidney disease: putting the patient in control. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2014;29(5):958-63.
5. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *The New England journal of medicine*. 2010;363(7):609-19.
6. Sood MM, Manns B, Dart A, Hiebert B, Kappel J, Komenda P, et al. Variation in the level of eGFR at dialysis initiation across dialysis facilities and geographic regions. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(10):1747-56.
7. Gilg J, Evans R, Rao A, Williams AJ. UK Renal Registry 17th Annual Report: Chapter 7 Haemoglobin, Ferritin and Erythropoietin amongst UK Adult Dialysis Patients in 2013: National and Centre-specific Analyses. *Nephron*. 2015;129 1:143-67.
8. National Kidney F. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(5):884-930.
9. Nesrallah GE, Mustafa RA, Clark WF, Bass A, Barnieh L, Hemmelgarn BR, et al. Canadian Society of Nephrology 2014 clinical practice guideline for timing the initiation of chronic dialysis. *CMAJ*. 2014;186(2):112-7.
10. Watanabe Y, Kawanishi H, Suzuki K, Nakai S, Tsuchida K, Tabei K, et al. Japanese society for dialysis therapy clinical guideline for "Maintenance hemodialysis: hemodialysis prescriptions". *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*. 2015;19 1:67-92.
11. Chan KE, Maddux FW, Tolckoff-Rubin N, Karumanchi SA, Thadhani R, Hakim RM. Early outcomes among those initiating chronic dialysis in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(11):2642-9.
12. Chan CT, Blankestijn PJ, Dember LM, Gallieni M, Harris DCH, Lok CE, et al. Dialysis initiation, modality choice, access, and prescription: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019;96(1):37-47.
13. Couchoud CG, Beuscart JB, Aldigier JC, Brunet PJ, Moranne OP, registry R. Development of a risk stratification algorithm to improve patient-centered care and decision making for incident elderly patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2015;88(5):1178-86.
14. Ivory SE, Polkinghorne KR, Khandakar Y, Kasza J, Zoungas S, Steenkamp R, et al. Predicting 6-month mortality risk of patients commencing dialysis treatment for end-stage kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2017;32(9):1558-65.
15. Tangri N, Grams ME, Levey AS, Coresh J, Appel LJ, As-tor BC, et al. Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis. *Jama*. 2016;315(2):164-74.
16. Michaels AS. Operating parameters and performance criteria for hemodialyzers and other membrane-separation devices. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1966;12:387-92.
17. Haroon S, Davenport A. Choosing a dialyzer: What clinicians need to know. *Hemodial Int*. 2018;22(S2):S65-S74.
18. Ronco C, Clark WR. Haemodialysis membranes. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(6):394-410.
19. Cheung AK, Levin NW, Greene T, Agodoa L, Bailey J, Beck G, et al. Effects of high-flux hemodialysis on clinical outcomes: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(12):3251-63.
20. Delmez JA, Yan G, Bailey J, Beck GJ, Beddhu S, Cheung AK, et al. Cerebrovascular disease in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(1):131-8.
21. Tattersall JE, Ward RA, group E. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2013;28(3):542-50.
22. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):645-54.
23. Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2013;28(1):192-202.
24. Zhu F, Rosales L, Kotanko P. Techniques for assessing fluids status in patients with kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(6):473-9.
25. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ, United States Renal Data S. Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 Study. *Kidney Int*. 2002;62(5):1784-90.
26. Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, Twardowski ZJ, Wizemann V, Saito A, et al. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations

- with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int.* 2006;69(7):1222-8.
27. Movilli E, Gaggia P, Zubani R, Camerini C, Vizzardi V, Parrinello G, et al. Association between high ultrafiltration rates and mortality in uraemic patients on regular haemodialysis. A 5-year prospective observational multicentre study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2007;22(12):3547-52.
28. Tattersall J, Martin-Malo A, Pedrini L, Basci A, Canaud B, Fouque D, et al. EBPg guideline on dialysis strategies. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2007;22 2:ii5-21.
29. Network VNARFT, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *The New England journal of medicine.* 2008;359(1):7-20.
30. Sikkes ME, Kooistra MP, Weijs PJ. Improved nutrition after conversion to nocturnal home hemodialysis. *J Ren Nutr.* 2009;19(6):494-9.
31. Lockridge RS, Jr., Spencer M, Craft V, Pipkin M, Campbell D, McPhatter L, et al. Nightly home hemodialysis: five and one-half years of experience in Lynchburg, Virginia. *Hemodial Int.* 2004;8(1):61-9.
32. Culleton BF, Walsh M, Klarenbach SW, Mortis G, Scott-Douglas N, Quinn RR, et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. *Jama.* 2007;298(11):1291-9.
33. Group FHNT, Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, Depner TA, Eggers PW, et al. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *The New England journal of medicine.* 2010;363(24):2287-300.
34. Hladunewich MA, Hou S, Odutayo A, Cornelis T, Pieratos A, Goldstein M, et al. Intensive hemodialysis associates with improved pregnancy outcomes: a Canadian and United States cohort comparison. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(5):1103-9.
35. Dahlmann A, Dorfelt K, Eicher F, Linz P, Kopp C, Mossinger I, et al. Magnetic resonance-determined sodium removal from tissue stores in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2015;87(2):434-41.
36. Flythe JE, Mc Causland FR. Dialysate Sodium: Rationale for Evolution over Time. *Semin Dial.* 2017;30(2):99-111.
37. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. *Handbook of dialysis: Lippincott Williams & Wilkins;* 2012.
38. Ashby D, Borman N, Burton J, Corbett R, Davenport A, Farrington K, et al. Renal Association Clinical Practice Guideline on Haemodialysis. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):379.
39. Pun PH, Leich RW, Honeycutt EF, Herzog CA, Middleton JP. Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics. *Kidney Int.* 2011;79(2):218-27.
40. Gotch F. Calcium and phosphorus kinetics in hemodialysis therapy. *Contrib Nephrol.* 2008;161:210-4.
41. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBDUWG. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD).* *Kidney Int.* (2011). 2017;7(1):1-59.
42. van der Sande FM, Cheriex EC, van Kuijk WH, Leunissen KM. Effect of dialysate calcium concentrations on intradialytic blood pressure course in cardiac-compromised patients. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(1):125-31.
43. Bommer J, Locatelli F, Satayathum S, Keen ML, Goodkin DA, Saito A, et al. Association of predialysis serum bicarbonate levels with risk of mortality and hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2004;44(4):661-71.
44. Abramowitz MK. Bicarbonate Balance and Prescription in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(3):726-34.
45. Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T, Hayashi T, Rakugi H, Isaka Y. Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. *Kidney Int.* 2014;85(1):174-81.
46. Ikizler TA, Schulman G. Hemodialysis: techniques and prescription. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(5):976-81.
47. Hsu HJ, Yen CH, Hsu KH, Lee CC, Chang SJ, Wu IW, et al. Association between cold dialysis and cardiovascular survival in hemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2012;27(6):2457-64.
48. Miller PE, Tolwani A, Luscly CP, Deierhoi MH, Bailey R, Redden DT, et al. Predictors of adequacy of arteriovenous fistulas in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999;56(1):275-80.
49. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhavane N, Schaubel DE, He K, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation.* 2018;138(15):1519-29.
50. Sagedal S, Hartmann A, Osnes K, Bjørnsen S, Torremocha J, Fauchald P, et al. Intermittent saline flushes during haemodialysis do not alleviate coagulation and clot formation in stable patients receiving reduced doses of dalteparin. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2006;21(2):444-9.
51. Singer RF, Williams O, Mercado C, Chen B, Talaulikar G, Walters G, et al. Regional citrate anticoagulation in hemodialysis: an observational study of safety, efficacy, and effect on calcium balance during routine care. *Can J Kidney Health Dis.* 2016;3:22.
52. Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, Sargent JA. Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study. *The New England journal of medicine.* 1981;305(20):1176-81.
53. Babb AL, Popovich RP, Christopher TG, Scribner BH. The genesis of the square meter-hour hypothesis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1971;17:81-91.
54. Babb AL, Strand MJ, Uvelli DA, Milutinovic J, Scribner BH. Quantitative description of dialysis treatment: a dialysis index. *Kidney Int.* 1975(2):23-9.
55. Kopp KF, Gutch CF, Kolff WJ. The liter-kilogram-concept in prescription and evaluation of hemodialysis. *Proc Clin Dial Transplant Forum.* 1971;1:31-5.

56. Sargent JA, Gotch FA. Mathematic modeling of dialysis therapy. *Kidney Int.* 1980;10:S2-10.
57. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol.* 1993;4(5):1205-13.
58. Casino FG, Lopez T. The equivalent renal urea clearance: a new parameter to assess dialysis dose. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 1996;11(8):1574-81.
59. Aronov PA, Luo FJ, Plummer NS, Quan Z, Holmes S, Hostetter TH, et al. Colonic contribution to uremic solutes. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(9):1769-76.
60. Kuhlmann MK, Kotanko P, Levin NW. Hemodialysis: Dialysis Prescription and Adequacy. In: Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology.* 6 ed: Elsevier; 2019. p. 1082-9.
61. Bieber SD, Himmelfarb J. Haemodialysis Prescription and Adequacy. In: Turner N, Lameire N, Goldsmith DJ, Winearls CG, Himmelfarb J, Remuzzi G, editors. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology.* United Kingdom 2016. p. 2199-217.
62. Leyboldt JK, Cheung AK, Agodoa LY, Daugirdas JT, Greene T, Keshaviah PR. Hemodialyzer mass transfer-area coefficients for urea increase at high dialysate flow rates. The Hemodialysis (HEMO) Study. *Kidney Int.* 1997;51(6):2013-7.
63. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *The New England journal of medicine.* 2002;347(25):2010-9.
64. Owen JE, Walker RJ, Edgell L, Collie J, Douglas L, Hewitson TD, et al. Implementation of a pre-dialysis clinical pathway for patients with chronic kidney disease. *Int J Qual Health Care.* 2006;18(2):145-51.
65. Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Stannard DC, Carroll CE, Daugirdas JT, et al. The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int.* 1996;50(2):550-6.
66. Hemodialysis Adequacy Work G. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis.* 2006;48 1:S2-90.
67. Geddes CC, Traynor J, Walbaum D, Fox JG, Mactier RA. A new method of post-dialysis blood urea sampling: the 'stop dialysate flow' method. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2000;15(4):517-23.
68. Gotch FA. The current place of urea kinetic modelling with respect to different dialysis modalities. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 1998;13 6:10-4.
69. Maduell F, Vera M, Arias M, Serra N, Blasco M, Bergada E, et al. Influence of the ionic dialysance monitor on Kt measurement in hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(1):85-92.
70. Castellarnau A, Werner M, Gunthner R, Jakob M. Real-time Kt/V determination by ultraviolet absorbance in spent dialysate: technique validation. *Kidney Int.* 2010;78(9):920-5.
71. Olesberg JT, Arnold MA, Flanigan MJ. Online measurement of urea concentration in spent dialysate during hemodialysis. *Clin Chem.* 2004;50(1):175-81.
72. Mathew AT, Obi Y, Rhee CM, Chou JA, Kalantar-Zadeh K. Incremental dialysis for preserving residual kidney function-Does one size fit all when initiating dialysis? *Semin Dial.* 2018;31(4):343-52.
73. Wong J, Vilar E, Davenport A, Farrington K. Incremental haemodialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2015;30(10):1639-48.
74. Hanson JA, Hulbert-Shearon TE, Ojo AO, Port FK, Wolfe RA, Agodoa LY, et al. Prescription of twice-weekly hemodialysis in the USA. *American journal of nephrology.* 1999;19(6):625-33.
75. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr.* 2013;23(2):77-90.
76. Flythe JE, Kimmel SE, Brunelli SM. Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. *Kidney Int.* 2011;79(2):250-7.
77. Coyne DW, Delmez J, Spence G, Windus DW. Impaired delivery of hemodialysis prescriptions: an analysis of causes and an approach to evaluation. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(8):1315-8.

93. BÖLÜM

Hemodiyalizin Akut ve Kronik Komplikasyonları

İsmail BALOĞLU
H. Zeki TONBUL

Teknik ilerlemeler sayesinde hemodiyaliz (HD) tedavisi giderek daha güvenli ve iyi tolere edilebilir olmasına rağmen, hem acil, hem de rutin HD tedavisi gören hastalarda karşılaşılabilecek önemli komplikasyonlar mevcuttur. HD'nin akut komplikasyonları tedavi esnasında ve/veya sonrasında gözlemlenirken, kronik komplikasyonlar genellikle yıllar içerisinde ortaya çıkar.

AKUT KOMPLİKASYONLAR

Hemodiyalizin akut komplikasyonları, genellikle altta yatan birden fazla mekanizma ile oluşan ve sıklıkla birlikte görüldükleri için patogenezi de karmaşık olan komplikasyonlardır (1). Örneğin, birçok nedene bağlı olabilen diyaliz ile ilişkili hipotansiyona bulantı, kusma, baş ve/veya göğüs ağrısı eşlik edebilir ve altta yatan nedenin ortaya çıkmasını zorlaştırabilirler. Bu komplikasyonlardan sık görülen ve genellikle hayatı tehdit etmeyenleri şunlardır (2):

1. Hipotansiyon (% 25-55) (Her diyaliz seansında)
2. Kramplar (% 5-20)
3. Bulantı ve kusma (% 5-15)
4. Baş ağrısı (% 5)
5. Göğüs ağrısı (% 2-5)
6. Sırt ağrısı (% 2-5)

7. Kaşıntı (%5)

8. Ateş ve titreme (<% 1)

Daha nadir görülen, fakat ciddi ve hayati tehlike oluşturabilen komplikasyonlar ise; diyaliz disequilibrium (dengesizlik) sendromu, diyaliz membran reaksiyonları, aritmiler, kalp tamponadı, kanamalar (kafa içi ve gastrointestinal kanamalar, vb.), konvülsiyon, hemoliz, hava embolisi, diyaliz membranının yırtılması, sıvı-elektrolit metabolizması bozuklukları gibi komplikasyonlardır.

Hemodiyalizin akut komplikasyonları incelendiğinde; az sayıda idiyosenkratik reaksiyon dışında çoğunlukla insan hatası nedeni ile geliştiği görülmüştür (3). Modern HD makinelerindeki güvenlik özellikleri; hava embolisi, hemoliz, venöz iğnenin yerinden çıkması, vasküler yolun kanaması ve majör allerjik reaksiyonlar gibi tedaviyle ilişkili acil durumları nispeten nadir hale getirmiştir. Bu komplikasyonların nedenleri, tedavileri ve önleme tedbirleri sıklık sırasına göre aşağıda anlatılmıştır.

Diyaliz Hipotansiyonu

Hemodiyaliz sırasında (veya hemen sonrasında) görülen hipotansiyon, kullanılan tanıma bağlı olarak tüm diyaliz tedavilerinin % 25-55'inde kar-

hızlı genişleme oranlarına sahiptirler. Kemik kistleri olan hastalar, özellikle femur boynunda patolojik kırıklar ile başvurlar.

Beta-2 mikroglobülin amiloidozu için spesifik bir tedavi yoktur. Transplantasyon beta-2 mikroglobülin seviyelerini düşürür, amiloidozun ilerlemesini durdurabilir ve semptomları hafifletebilir. Ne yazık ki, diyaliz ile üretilenden daha fazla beta-2 mikroglobülin uzaklaştırılması yeterli değildir, ancak biyouyumlu membranlarla yapılan hemofiltrasyon veya hemodiyafiltrasyon ile temizlenme daha fazladır (91). Sonuç olarak, beş yıldan uzun süre hayatta kalması beklenen hastalarda genel yaklaşım, mümkün olduğunca böbrek nakli olmalıdır.

Malnütrisyon

Üremik hastalarda malnütrisyon; düşük protein alımı, glukagon, kortizon, katekolamin gibi hiperkatabolik hormonların böbreklerden yetersiz yıkımı ve anabolik hormonlara doku düzeyinde direnç artışı gibi nedenlerle sık görülür. Diyalize başlama zamanı malnütrisyon için güçlü bir öngördürücüdür. Diyaliz; üremik toksinlerin ortadan kalkması, katabolik hormonların seviyesinin normalleşmesi ve proteinden zengin diyetle izin vermesi nedeniyle bu katabolik sürecin düzelmesine yardımcı olur. Ancak, iyi diyaliz yapılan ve yeterli protein alımı olan hastalarda bile, tedavinin ikinci 10 yılında vücut ağırlığı sıklıkla azalmaya başlar. Bu hastalarda plazma kreatinin azalması, yetersiz beslenme için bir belirtidir ve negatif bir prognostik faktördür. Hipoalbümine mi, azalmış protein sentezi ve azalmış kas kütlesi ile ilişkilidir. Beslenme ve prognoz ilişkisini inceleyen çalışmalarda, albümin ve prealbümin düzeyleri ile sağkalım arasında korelasyon olduğu da gösterilmiştir (92).

Diyaliz tedavisi altında gelişen malnütrisyonun nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak, etiyolojide aşağıda belirtilen nedenlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir (93):

- Devam eden kronik hafif metabolik asidoz varlığı,

- Beta-2 mikroglobülin amiloidozu sonucu olarak fiziksel aktivitenin azalması,

- Hemodiyalizin, eritrositlerden proteazların salınması veya diyaliz seansı sırasında amino asit kaybına neden olan katabolik etkisi,

- Glukoz içermeyen diyalizatlarla yapılan diyaliz sırasında, kan şekeri ve insülinin ani azalması sonucu protein katabolizmasına neden olan hormonların uyarılması,

- Protein kaybına neden olan komorbid hastalıklar,

- Kronik inflamasyon,

- Ters ozmoz su arıtımı, eser elementlerin çoğunun birikmesini önleyebilirken, bazı hastalarda çinko ve selenyum eksikliğine neden olabilir.

Tedavi; intradiyalitik parenteral nütrisyon, oral esansiyel amino asitler ve ketoanalogları kullanılabılırken, inflamasyonu önlemeye yönelik tedbirler ve egzersiz malnütrisyon riskini azaltabilecek faktörlerdir.

KAYNAKLAR

1. Jean L Holley, MD, FACP. Acute complications during hemodialysis. Up To Date, Jan 31, 2020.
2. Bregman H, Daugirdas JT, Ing TS. Complications during hemodialysis. In: Handbook of Dialysis, Daugirdas JT, Ing TS (Eds), Little, Brown, New York 1994. p.149.
3. Saha M, Allon M. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Hemodialysis Emergencies. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(2):357.
4. Lewicki M, Kerr PG, Polkinghorne KR. Blood pressure and blood volume: acute and chronic considerations in hemodialysis. Semin Dial. 2013;26:62-72.
5. Kooman J, Basci A, Pizzarelli F, Canaud B, Haage P, et al. EBPG guideline on haemodynamic instability. Nephrol Dial Transplant. 2007 May;22 2:ii22-44.
6. Flythe JE, Xue H, Lynch KE, Curhan GC, Brunelli SM. Association of mortality risk with various definitions of intradialytic hypotension. J Am Soc Nephrol. 2015;26(3):724.
7. Reilly RF. Attending rounds: A patient with intradialytic hypotension. Clin J Am Soc Nephrol. 2014 Apr;9(4):798-803.
8. Sands J, J., Usvyat, L. A., Sullivan, T., Segal, J. H., Zabetakis, P., Kotanko, et al. Intradialytic hypotension: frequency, sources of variation and correlation with clinical outcome. Hemodial Int. 2014 Apr;18(2):415-22.

9. Flythe JE, Kunaparaju S, Dinesh K, Cape K, Feldman HI, Brunelli SM. Factors associated with intradialytic systolic blood pressure variability. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(3):409.
10. Alappan R, Cruz D, Abu-Alfa AK, Mahnensmith R, Perazella MA. Treatment of Severe Intradialytic Hypotension With the Addition of High Dialysate Calcium Concentration to Midodrine and/or Cool Dialysate. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(2):294.
11. Ettema EM, Zitteema D, Kuipers J, Gansevoort RT, Vart P, de Jong PE, Westerhuis R, Franssen CF. Dialysis hypotension: a role for inadequate increase in arginine vasopressin levels? A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2014;39(2):100-9.
12. Bégin V, Déziel C, Madore F. Biofeedback regulation of ultrafiltration and dialysate conductivity for the prevention of hypotension during hemodialysis. *ASAIO J.* 2002;48(3):312.
13. Brennan JM, Ronan A, Goonewardena S, Blair JE, Hammes M et al. Handcarried ultrasound measurement of the inferior vena cava for assessment of intravascular volume status in the outpatient hemodialysis clinic. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(4):749..
14. Mc Causland FR, Waikar SS. Association of Predialysis Calculated Plasma Osmolarity With Intradialytic Blood Pressure Decline. *Am J Kidney Dis.* 2015 Sep;66(3):499-506.
15. Ewing DJ, Winney R. Autonomic function in patients with chronic renal failure on intermittent haemodialysis. *Nephron.* 1975;15(6):424.
16. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Jost CM, Toto RD et al. Paradoxical withdrawal of reflex vasoconstriction as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *J Clin Invest.* 1992;90(5):1657.
17. Barnas MG, Boer WH, Koomans HA. Hemodynamic patterns and spectral analysis of heart rate variability during dialysis hypotension. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(12):2577.
18. Nette RW, van den Dorpel MA, Krepel HP et al. Hypotension during hemodialysis results from an impairment of arteriolar tone and left ventricular function. *Clin Nephrol.* 2005;63(4):276.
19. Reilly RE. Attending rounds: A patient with intradialytic hypotension. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Apr;9(4):798-803.
20. Knoll GA, Grabowski JA, Dervin GE, O'Rourke K. A randomized, controlled trial of albumin versus saline for the treatment of intradialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(2):487.
21. Palmer BF, Henrich WL. Recent advances in the prevention and management of intradialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(1):8.
22. Penne EL, Sergeeva O. Sodium gradient: a tool to individualize dialysate sodium prescription in chronic hemodialysis patients? *Blood Purif.* 2011;31(1-3):86-91.
23. Yu AW, Ing TS, Zabaneh RI, Daugirdas JT. Effect of dialysate temperature on central hemodynamics and urea kinetics. *Kidney Int.* 1995;48(1):237.
24. Selby NM, McIntyre CW. A systematic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(7):1883.
25. Van der Sande FM, Rosales LM, Brenner Z et al. Effect of ultrafiltration on thermal variables, skin temperature, skin blood flow, and energy expenditure during ultrapure hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(6):1824.
26. K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005; Apr; 45 (4 3):S1-153.
27. Cruz DN, Mahnensmith RL, Brickel HM, Perazella MA. Midodrine and cool dialysate are effective therapies for symptomatic intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis.* 1999;33(5):920.
28. Prakash S, Garg AX, Heidenheim AP, House AA. Midodrine appears to be safe and effective for dialysis-induced hypotension: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(10):2553.
29. Merino JL, Rivera M, Teruel JL, Marcén R, Ortuño J. CAPD as treatment of chronic debilitating hemodialysis hypotension. *Perit Dial Int.* 2002;22(3):429.
30. Dheenan S, Venkatesan J, Grubb BP, Henrich WL. Effect of sertraline hydrochloride on dialysis hypotension. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(4):624.
31. Van Buren PN, Inrig JK. Mechanisms and treatment of intradialytic hypertension. *Blood Purif.* 2016;41:188-193.
32. Chen J, Gul A, Sarnak MJ. Management of intradialytic hypertension: the ongoing challenge. *Semin Dial.* 2006;19:141-145.
33. Rahman M, Dixit A, Donley V, Gupta S, Hanslik T, Lacsion E, et al. Factors associated with inadequate blood pressure control in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:498-506.
34. Sang GL, Kovithavongs C, Ulan R, Kjellstrand CM. Sodium ramping in hemodialysis: a study of beneficial and adverse effects. *Am J Kidney Dis.* 1997;29:669-677.
35. Ligtenberg G, Blankestijn PJ, Oey PL, Klein IH, Dijkhorst-Oei LT, Boomsma F, et al. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med.* 1999;340:1321-1328.
36. Horl MP, Horl WH. Drug therapy for hypertension in hemodialysis patients. *Semin Dial* 2004; 17: 288-294
37. Flythe JE, Hilliard T, Castillo G, Ikeler K, Orazi J, Abdel-Rahman E, et al. Symptom Prioritization among Adults Receiving In-Center Hemodialysis: A Mixed Methods Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(5):735. Epub 2018 Mar 20.
38. McGee SR. Muscle cramps. *Arch Intern Med.* 1990;150(3):511.
39. Hung CY, Chen YL, Chen CS, Yang CS, Peng SJ. Association of leptin with hemodialysis-related muscle cramps: a cross-sectional study. *Blood Purif.* 2009;27(2):159.
40. Noordzij M, Boeschoten EW, Bos WJ, Dekker FW, Bossuyt PM, Krediet RT, et al. Disturbed mineral metabolism is associated with muscle and skin complaints in a prospective cohort of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(10):2944.

41. Kaji DM, Ackad A, Nottage WG, Stein RM. Prevention of muscle cramps in haemodialysis patients by quinine sulphate. *Lancet*. 1976;2(7976):66.
42. Roca AO, Jarjoura D, Blend D, Cugino A, Rutecki GW, Nuchikat PS, et al. Dialysis leg cramps. Efficacy of quinine versus vitamin E. *ASAIO J*. 1992;38(3):M481.
43. Chang CT, Wu CH, Yang CW, Huang JY, Wu MS. Creatine monohydrate treatment alleviates muscle cramps associated with haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(11):1978.
44. Canzanello VJ, Burkart JM. Hemodialysis-associated muscle cramps. *Semin Dial*. 1992; 5:299.
45. Wander GS, Sandha GS, Chhabra SC, Khaira NS, Chinna RS. Holter monitoring in chronic renal failure before&during dialysis. *J Assoc Physicians India*. 1994;42(4):290.
46. De Lima JJ, Lopes HF, Grupi CJ, Abensur H. Blood pressure influences the occurrence of complex ventricular arrhythmia in hemodialysis patients. *Hypertension*. 1995;26(6Pt 2):1200.
47. Narula AS, Jha V, Bali HK, Sakhuja V, Sapru RP. Cardiac arrhythmias and silent myocardial ischemia during hemodialysis. *Ren Fail*. 2000;22(3):355.
48. Shurmur SW, D'Elia JA, Gleason RE, Nesto RW. Cardiac conduction defects associated with aortic and mitral valve calcification in dialysis patients. *Ren Fail*. 1990;12(2):103.
49. Munger MA, Ateshkadi A, Cheung AK, Flaharty KK, Stoddard GJ, Marshall EH. Cardiopulmonary events during hemodialysis: effects of dialysis membranes and dialysate buffers. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(1):130.
50. James A Tumlin, Prabir Roy-Chaudhury, Bruce A Koplan, Alexandru I Costea, Vijay Kher, Don Williamson et al. Relationship between dialytic parameters and reviewer confirmed arrhythmias in hemodialysis patients in the monitoring in dialysis study. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):80. Epub 2019 Mar 5.
51. Sousa Melo E, Carrilho Aguiar F, Sampaio Rocha-Filho PA. Dialysis headache: a narrative review. *Headache*. 2017;57(1):161–164.
52. Dumler F, Stalla K, Mohini R, Zasuwa G, Levin NW. Clinical experience with short-time hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 1992;19(1):49.
53. Sav MY, Sav T, Senocak E, Sav NM. Hemodialysis-related headache. *Hemodial Int*. 2014 Oct;18(4):725-9. Epub 2014 Apr 27.
54. Arieff AI. Dialysis disequilibrium syndrome: current concepts on pathogenesis and prevention. *Kidney Int*. 1994;45(3):629.
55. Zepeda-Orozco D, Quigley R. Dialysis disequilibrium syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(12):2205. Epub 2012 Jun 19.
56. Trinh-Trang-Tan MM, Cartron JP, Bankir L. Molecular basis for the dialysis disequilibrium syndrome: altered aquaporin and urea transporter expression in the brain. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Sep;20(9):1984-8. Epub 2005 Jun 28.
57. Silver SM, Sterns RH, Halperin ML. Brain swelling after dialysis: old urea or new osmoles? *Am J Kidney Dis*. 1996;28(1):1.
58. Rajiv Agarwal, MD. Dialysis disequilibrium syndrome. Up To Date, Feb 14, 2020.
59. Glenn CM, Astley SJ, Watkins SL. Dialysis-associated seizures in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 1992;6(2):182.
60. Kathryn A Davis, Iheanyichukwu Ogu, Thomas A Golper. Seizures in patients undergoing hemodialysis. Up To Date Nov 07, 2018.
61. Eaton JW, Leida MN. Hemolysis in chronic renal failure. *Semin Nephrol*. 1985;5:133–139.
62. Tharmaraj D, Kerr PG. Haemolysis in haemodialysis. *Nephrology (Carlton)*. 2017;22(11):838.
63. Aqeel A, Kissner PZ, Sondheimer JH. Air embolism in hemodialysis: An old problem revisited (abstract). *J Am Soc Nephrol*. 1998; 9:165A.
64. O'Quin RJ, Lakshminarayan S. Venous air embolism. *Arch Intern Med*. 1982;142:2173–2176.
65. Saha M, Allon M. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Hemodialysis Emergencies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(2):357.
66. Cardoso M, Vinay P, Vinet B, Léveillé M, Prud'homme M, Téjedor A, et al. Hypoxemia during hemodialysis: a critical review of the facts. *Am J Kidney Dis*. 1988;11:281–297.
67. Schanzer H, Skladany M, Haimov M. Treatment of angioaccess-induced ischemia by revascularization. *J Vasc Surg*. 1992;16:861–864, discussion 864–866.
68. Vascular Access 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(1):S176–S247.
69. Patel TS, Freedman BI, Yosipovitch G. An update on pruritus associated with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(1):11.
70. Pisoni RL, Wikström B, Elder SJ, Akizawa T. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(12):3495.
71. Okada K, Matsumoto K. Effect of skin care with an emollient containing a high water content on mild uremic pruritus. *Ther Apher Dial*. 2004;8(5):419.
72. Coppo R, Amore A, Cirina P, Scelfo B, Giacchino F, Comune L, et al. Bradykinin and nitric oxide generation by dialysis membranes can be blunted by alkaline rinsing solutions. *Kidney Int*. 2000;58:881–888.
73. Blossom DB, Kallen AJ, Patel PR, Elward A, Robinson L, Gao G, et al. Outbreak of adverse reactions associated with contaminated heparin. *N Engl J Med*. 2008;359:2674–2684.
74. Jaber BL, Pereira BJG. Dialysis reactions. *Semin Dial*. 1997;10:158–165.
75. Lata C, Girard L, Parkins M, James MT. Catheter-related blood stream infection in end-stage kidney disease: a Canadian narrative review. *Can J Kidney Health Dis*. 2016;3:24.
76. Checherita IA, Turcu F, Dragomirescu RE, Ciocalteu A. Chronic complications in hemo-dialysis: correlations

- with primary renal disease. Romania Journal of Morphology and Embryology 2010; 51(1):21-6.
77. Liu JY, Birkmeyer NJ, Sanders JH, Morton JR, Henriques HF, Lahey SJ, Dow RW. Risks of morbidity and mortality in dialysis patients undergoing coronary artery bypass surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Circulation 2000;102:2973-7.
 78. Kay J, Bardin T. Osteoarticular disorders of renal origin: disease-related and iatrogenic. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol 2000; 14:285-305.
 79. Young EW, Renal osteodystrophy. In: HSU CH (ed), Calcium and phosphate metabolism management in chronic renal disease, Springer, New York, 2006, 131-140.
 80. Rădulescu D, David C, Ciocâlțu A, Mocanu B, Costache DM, Insuficiența renală cronică. In: Ciocâlțu A (ed), Tratat de nefrologie, Ed. Național, Bucharest, 2006, 593-642.
 81. Ciortea D, Capșa D, Movilă F, Nistor D, Hemodializa. In: Ciocâlțu A (ed), Tratat de nefrologie, Ed. Național, București, 2006, 643-660.
 82. Miles AM, Friedman EA, Center and home chronic hemodialysis: outcome and complications. In: SCHRIER RW (ed), Diseases of the kidney & urinary tract, 8th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007, 2648-2673.
 83. Appel GB, Radhakrishnan J, D'agati V, Secondary glomerular disease. In: BRENNER BM (ed), Brenner and Rector's The Kidney, 8th edition, WB Saunders, Philadelphia, 2007, 1067-1107.
 84. Rizzo MA, et al. Neurological complications of hemodialysis. J Nephrol 2012;25:170-82.9.
 85. Stoica L, Spătaru Dm, Popescu P, Bolile chistice alericești. In: Ciocâlțu A (ed), Tratat de nefrologie, Ed. Național, Bucharest, 2006, 499-507.
 86. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. Am J Kidney Dis 2000;36:1115-21.
 87. Markova A, Lester J, Wang J, Robinson-Bostom L. Diagnosis of common dermatopathies in dialysis patients: a review and update. Semin Dial 2012;25:408-1.
 88. Mullaem G, Rosner MH. Ocular problems in the patient with end-stage renal disease. Semin Dial 2012;23:403-7.
 89. Floege J, Ketteler M. Beta2-microglobulin derived amyloidosis: an update. Kidney Int 2001;59(78):S164-71.
 90. Kay J, Bardin T. Osteoarticular disorders of renal origin: disease-related and iatrogenic. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol 2000;14:285-305.
 91. Bardin T, Lebaill-Darné JL, Zingraff J, Laredo JD, Voisin MC, Kreis H, et al. Dialysis arthropathy: outcome after renal transplantation. Am J Med 1995;99:243-8.
 92. Combe C, Chauveau P, Laville M, Fouque D, Azar R, Cano N, et al. Influence of nutritional factors and hemodialysis adequacy on the survival of 1,610 French patients. Am J Kidney Dis 2001;37(2):S81-8.
 93. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. Kidney Int 2008; 73:391-98.

94. BÖLÜM

Ev Hemodiyalizi

Ercan OK

KONVANSİYONEL HEMODİYALİZDEKİ SORUNLAR

Dünyada 4 milyona yakın son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan hasta olduğu tahmin edilmektedir. Her ne kadar SDBH'da en seçkin tedavi böbrek transplantasyonu ise de, gerek organ yetersizliği, gerekse bazı hastaların transplantasyon için uygun olmamaları nedeniyle, tüm dünyada SDBH hastalarının 2/3'ü en yaygın yöntem olan hemodiyaliz (HD) ile tedavi edilmektedir (1).

Hemodiyaliz, yaşamsal bir organın kaybına rağmen hastaları hayatta tutabilen hayat kurtarıcı bir tedavidir. Öte yandan, şu an hastaların % 90'ında uygulanan haftada 3 kez 4 saat konvansiyonel merkez HD ile elde edilen sonuçlar tatmin edici olmaktan uzaktır. Konvansiyonel HD hastalarında tüm nedenli mortalite, yaşa uygun genel popülasyona kıyasla 8.1 kat daha fazladır (2). Genel popülasyonda 50-54 yaş aralığındaki bir kadının yaşam beklentisi 31 yıl iken, diyalizde yalnızca 8 yıldır (3). HD hastalarında ortalama sağkalım oranı çoğu kanser türünden daha kötüdür (4).

Düşük yaşam kalitesi düzeyi, yüksek bağımlılık ve işsizlik düzeyleri de bu popülasyon için diğer önemli sorunlardır. HD hastaları, kronik hastalıklar arasında en düşük yaşam kalitesi skorlarından birine sahiptir. Yaşam kalitesi skorları-

nın metastatik kanser veya hematolojik malignitesi olan hastalar kadar kötü olduğu bildirilmiştir (5). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre, çalışma çağındaki olanlar arasındaki işsizlik oranı (çalışmama, çalışamama) genel popülasyonda %10 iken, SDBH'lı hastalarda %71'dir (6).

Üremik toksinlerin yetersiz klirensi, hipervolemi/hipertansiyon, yüksek ultrafiltrasyon hızı, yetersiz fosfat kontrolü, uzun interdiyalitik aralık ve psikososyal problemler, konvansiyonel HD hastalarında görülen düşük hasta sağkalımı ve yaşam kalitesini açıklayan başlıca faktörlerdir.

Yetersiz Üremik Toksin Klirensi

Konvansiyonel HD ile sağlanan küçük molekül klirensi, renal klirensin yalnızca %10'u düzeyindedir. Orta molekül ağırlıklı üremik toksinler için bu durum daha da belirgindir. Örneğin, konvansiyonel HD'deki yetersiz klirens nedeniyle, beta-2 mikroglobülinin plazma düzeyleri yıllar içinde giderek artar. Beta-2 mikroglobülin birikimi, diyaliz amiloidozu yanı sıra azalmış sağkalım ile ilişkilidir (7).

Hipervolemi ve Hipertansiyon

Yoğun antihipertansif ilaç kullanılmasına rağmen, yetersiz kan basıncı kontrolü HD hastalarında dünya çapında bir sorundur; sistolik kan

KAYNAKLAR

1. ERA-EDTA Registry, Annual Report, 2013.
2. de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LMJ, Ansell D et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA*. 2009 Oct;302(16):1782-89.
3. https://www.usrds.org/2018/view/v2_05.aspx.
4. The United States Renal Data System: Overall hospitalization and mortality. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42: S136-40.
5. Abdel-Kader K, Myaskovsky L, Karpov I, Shah J, Hess R, Dew M, Unruh M. Individual Quality of Life in Chronic Kidney Disease: Influence of Age and Dialysis Modality. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Apr; 4(4): 711-18.
6. Muehrer RJ, Schatell D, Witten B, Gangnon R, Becker BN, Hofmann RM. Factors affecting employment at initiation of dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Mar;6(3):489-96.
7. Cheung AK, Rocco MV, Yan G, Leyppoldt JK, Levin NW, Greene T ve et Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Feb;17(2):546-55.
8. Robinson BM, Tong L, Zhang J, Wolfe RA, Goodkin DA, Greenwood RN ve et. Blood pressure levels and mortality risk among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*. 2012 Sep;82(5):570-80.
9. Ok E, Asci G, Chazot C, Ozkahya M, Mees EJ. Controversies and problems of volume control and hypertension in haemodialysis. *Lancet*. 2016 Jul 16;388(10041):285-93.
10. Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, Twardowski ZJ, Wizemann V, Saito A ve et Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int*. 2006 Apr;69(7):1222-28.
11. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 May;4(5):914-20.
12. Burton JO, Jefferies HHJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Dec;4(12):1925-31.
13. McIntyre CW, Harrison LE, Eldehni MT, Jefferies HJ, Szeto CC, John SG ve et Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jan;6(1):133-41.
14. Danese MD, Belozeroff V, Smirnakis K, Rothman KJ. Consistent control of mineral and bone disorder in incident hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Sep;3(5):1423-29.
15. Giachelli CM. Vascular calcification: in vitro evidence for the role of inorganic phosphate. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Sep;14(9 4):S300-4.
16. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Aug;15(8):2208-18.
17. United States Renal Data System: 2013 Annual Report.
18. Krishnasamy R, Badve SV, Hawley CM, McDonald SP, Boudville N, Brown FG ve et Daily variation in death in patients treated by long-term dialysis: comparison of in-center hemodialysis to peritoneal and home hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2013 Jan;61(1):96-103.
19. Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, Reeves-Daniel A, Satko SG, Russell G. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006 Jun;69(12):2268-73.
20. Mapes DL, Lopes AA, Satayathum S, McCullough KP, Goodkin DA, Locatelli F et al. Health-related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*. 2003 Jul;64(1):339-49.
21. https://www.era-edta.org/images/2013_WKD_key_messages_Feb_2013.pdf.
22. Curtis FK, Cole JJ, Tyler LL, Scribner BH. Hemodialysis in the home. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1965; 11: 7-10.
23. Shaldon S.. In: BH Scribner (ed). Proceedings of the Working Conference on Chronic Dialysis. Seattle, WA: University of Washington, 1964; 66-69.
24. Charra B, Calemard E, Ruffet M, Chazot C, Terrat JC, Vanel T, Laurent G. Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int*. 1992 May;41(5):1286-91.
25. Zannad F, Kessler M, Leher P, Grünfeld JP, Thuilliez C, Leizorovicz A, Lechat P. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of foscarnil and implications for future studies. *Kidney Int*. 2006 Oct;70(7):1318-24.
26. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JFE, Ruf G ve et Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005 Jul 21;353(3):238-48.
27. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM ve et The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med*. 1998 Aug;27;339(9):584-90.
28. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, Reed J, Fischer D, Garrett L ve et Effects of sevelamer and calcium-based phosphat binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007 Nov; 72(9): 1130-37.
29. Wrona EM, Hornberger JM, Zehnder JL, McCann LM, Coplon NS, Fortmann SP. Randomized trial of folic acid for prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Feb;15(2):420-26.
30. EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2012 Dec 27;367(26):2482-94.
31. Eknayan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW et al. Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 2002 Dec 19;347(25):2010-19.
32. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V et al. Membrane Permeability Outcome (MPO) Study Group. Effect of

- membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Mar;20(3):645-54.
33. Asci G, Toz H, Ozkahya M, Duman S, Demirci MS, Cirit M et al. The impact of membrane permeability and dialysate purity on cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2013 May;24(6):1014-23.
34. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Feb;24(3):487-97.
35. FHN Trial Group, Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, Depner TA, Eggers PW et al. In-Center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med*. 2010 Dec 9;363(24):2287-300.
36. Culleton BF, Walsh M, Klarenbach SW, Mortis G, Scott-Douglas N, Quinn RR et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 298(11): 1291-99.
37. Ok E, Duman S, Asci G, Tumuklu M, Onen Sertoz O, Kayikcioglu M et al. Comparison of 4- and 8-h dialysis sessions in thrice-weekly in-centre haemodialysis: a prospective, case-controlled study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Apr;26(4):1287-96.
38. Lacson E Jr, Xu J, Suri RS, Nesrallah G, Lindsay R, Garg AX et al. Survival with three-times weekly in-center nocturnal versus conventional hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Apr;23(4):687-95.
39. Raj DS, Ouwendyk M, Francoeur R, Pierratos A. beta(2)-microglobulin kinetics in nocturnal haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Jan;15(1):58-64.
40. Chan CT, Notarius CF, Merlocco AC, Floras JS. Improvement in exercise duration and capacity after conversion to nocturnal home haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Nov;22(11):3285-91.
41. Helanterä I, Haapio M, Koskinen P, Grönhagen-Riska C, Finne P. Employment of patients receiving maintenance dialysis and after kidney transplant: a cross-sectional study from Finland. *Am J Kidney Dis*. 2012 May;59(5):700-6.
42. Jaber BL, Schiller B, Burkart JM, Daoui R, Kraus MA, Lee Y et al. Impact of short daily hemodialysis on restless legs symptoms and sleep disturbances. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 May;6(5):1049-56.
43. Weinhandl ED, Liu J, Gilbertson DT, Arneson TJ, Collins AJ. Survival in daily home hemodialysis and matched thrice-weekly in-center hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2012 May; 23(5):895-904.
44. Suri RS, Lindsay RM, Bieber BA, Pisoni RL, Garg AX, Austin PC et al. A multinational cohort study of in-center daily hemodialysis and patient survival. *Kidney Int*. 2013 Feb;83(2):300-7.
45. Kerr PG, Polkinghorne KR, McDonald SP. Home Hemodialysis in Australia: Current Perspective. *Hemodial Int*. 2008 Jul;12 1:S6-10.
46. Suri RS, Larive B, Sherer S, Eggers P, Gassman J, James SH et al. Risk of vascular access complications with frequent hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Feb;24(3):498-505.
47. Tentori F, Zhang J, Li Y, Karaboyas A, Kerr P, Saran R et al. Longer dialysis session length is associated with better intermediate outcomes and survival among patients on in-center three times per week hemodialysis. *Neph Dial Transpl*. 2012 Nov;27(11):4180-88.
48. Eloot S, Van Biesen W, Dhond A, Van de Wynkele H, Glorieux G, Verdonck P, Vanholder R. Impact of hemodialysis duration on the removal of uremic retention solutes. *Kidney Int*. 2008 Mar;73(6):765-70.
49. Pierratos A. Nocturnal home haemodialysis: an update on a 5-year experience. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 Dec;14(12):2835-40.
50. Chan CT, Floras JS, Miller JA, Richardson RMA, Pierratos A. Regression of left ventricular hypertrophy after conversion to nocturnal hemodialysis. *Kidney Int*. 2002 Jun;61(6):2235-9.
51. Chan C, Floras JS, Miller JA, Pierratos A. Improvement in ejection fraction by nocturnal haemodialysis in end-stage renal failure patients with coexisting heart failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 Aug;17(8):1518-21.
52. Jefferies HJ, Virk B, Schiller B, Moran J, McIntyre CW. Frequent hemodialysis schedules are associated with reduced levels of dialysis-induced cardiac injury (myocardial stunning). *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jun;6(6):1326-32.
53. Schwartz DI, Pierratos A, Richardson RM, Fenton SS, Chan CT. Impact of nocturnal home hemodialysis on anemia management in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol*. 2005 Mar;63(3):202-8.
54. Pauly RP, Maximova K, Coppens J, Asad RA, Pierratos A, Komenda P et al. Patient and technique survival among a Canadian multicenter nocturnal home hemodialysis cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Oct;5(10):1815-20.
55. Pauly RP, Gill JS, Rose CL, Asad RA, Chery A, Pierratos A, Chan CT. Survival among nocturnal home haemodialysis patients compared to kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Sep;24(9):2915-9.
56. Nesrallah GE, Lindsay RM, Cuerden MS, Garg AX, Port F, Austin PC et al. Intensive hemodialysis associates with improved survival compared with conventional hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Apr;23(4):696-705.
57. Bryan FA. The National Dialysis Registry - Development of a Medical Registry of Patients on Chronic Dialysis, Final Report, Research Triangle Institute, Research Triangle Park, North Carolina 1976.
58. Trinh E, Chan CT. The Rise, Fall, and Resurgence of Home Hemodialysis. *Semin Dial*. 2017 Mar;30(2):174-180.
59. United States Renal Data System: 2015 Annual Report.
60. Woods JD, Port FK, Stannard D, Blagg CR, Held PJ. Comparison of mortality with home hemodialysis and center hemodialysis: a national study. *Kidney Int*. 1996 May;49(5):1464-70.
61. Marshall MR, Hawley CM, Kerr PG, Polkinghorne KR, Marshall RJ, Agar JW, McDonald SP. Home hemodialysis and mortality risk in Australian and New Zealand populations. *Am J Kidney Dis*. 2011 Nov; 58(5): 782-93.
62. Saner E, Nitsch D, Descoedres C, Frey FJ, Uehlinger DE. Outcome of home haemodialysis patients: a case-cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Mar;20(3):604-10.

63. Jardine MJ, Zuo L, Gray NA, de Zoysa JR, Chan CT, Gallagher MP et al. A Trial of Extending Hemodialysis Hours and Quality of Life. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Jun; 28(6):1898-1911.
64. van Eps CL, Jeffries JK, Johnson DW, Campbell SB, Isbel NM, Mudge DW, Hawley CM. Quality of life and alternate nightly nocturnal home hemodialysis. *Hemodial Int*. 2010 Jan;14(1):29-38.
65. Heidenheim AP, Muirhead N, Moist L, Lindsay RM. Patient quality of life on quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003 Jul;42(1):36-41.
66. Jaber BL, Lee Y, Collins AJ, Hull AR, Kraus MA, McCarthy J et al. Effect of daily hemodialysis on depressive symptoms and postdialysis recovery time: interim report from the FREEDOM Study. *Am J Kidney Dis*. 2010 Sep;56(3):531-39.
67. Hedayati SS, Bosworth HB, Briley LP, Sloane RJ, Pieper CF, Kimmel PL et al. Death or hospitalization of patients on chronic hemodialysis is associated with a physician-based diagnosis of depression. *Kidney Int*. 2008 Oct;74(7):930-36.
68. Unruh ML, Larive B, Chertow GM, Eggers PW, Garg AX, Gassman J et al. Effects of 6-times-weekly versus 3-times-weekly hemodialysis on depressive symptoms and self-reported mental health: FHN Trials. *Am J Kidney Dis*. 2013 May;61(5):748-58.
69. Mitsides N, Mitra S, Cornelis T. Clinical, patient-related, and economic outcomes of home-based high-dose hemodialysis versus in-center conventional hemodialysis. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2016 Jul 5; 9: 151-59.
70. Golestaneh L. Decreasing hospitalizations in patients on hemodialysis: Time for a paradigm shift. *Semin Dial*. 2018 May;31(3):278-88.
71. Ting GO, Kjellstrand C, Freitas T, Carrie BJ, Zarghamee S. Long-term study of high-comorbidity ESRD patients converted from conventional to short daily hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003 Nov;42(5):1020-35.
72. Mathew A, McLeggon JA, Mehta N, Leung S, Barta V, McGinn T, Nesrallah G. Mortality and Hospitalizations in Intensive Dialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Kidney Health Dis*. 2018 Jan 10; 5: 2054358117749531.
73. Susantitaphong P, Koulouridis I, Balk EM, Madias NE, Jaber BL. Effect of frequent or extended hemodialysis on cardiovascular parameters: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2012 May; 59(5): 689-99.
74. Wong MC, Kalman JM, Pedagogos E, Toussaint N, Vohra JK, Sparks P et al. Temporal distribution of arrhythmic events in chronic kidney disease: Highest incidence in the long interdialytic period. *Heart Rhythm*. 2015 Oct;12(10):2047-55.
75. Roy-Chaudhury P, Tumlin JA, Koplan BA, Costea AI, Kher V, Williamson D et al. Primary outcomes of the Monitoring in Dialysis Study indicate that clinically significant arrhythmias are common in hemodialysis patients and related to dialytic cycle. *Kidney Int*. 2018 Apr;93(4):941-51.
76. Samanta R, Chan C, Chauhan VS. Arrhythmias and Sudden Cardiac Death in End Stage Renal Disease: Epidemiology, Risk Factors, and Management. *Can J Cardiol*. 2019 Sep; 35(9): 1228-40.
77. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996 Dec 1;94(11):2850-5.
78. Chan CT, Hanly P, Gabor J, Picton P, Pierratos A, Floras JS. Impact of nocturnal hemodialysis on the variability of heart rate and duration of hypoxemia during sleep. *Kidney Int*. 2004 Feb;65(2):661-5.
79. Chan CT, Shen XS, Picton P, Floras J. Nocturnal home hemodialysis improves baroreflex effectiveness index of end-stage renal disease patients. *J Hypertens*. 2008 Sep;26(9):1795-800.
80. London GM. Arterial Stiffness in Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease. *Blood Purif*. 2018; 45(1-3): 154-158.
81. Di Micco L, Torraca S, Sirico ML, Tartaglia D, Di Iorio B. Daily dialysis reduces pulse wave velocity in chronic hemodialysis patients. *Hypertens Res*. 2012 May; 35(5): 518-22.
82. Demirci MS, Celik G, Ozkahya M, Tumuklu M, Toz H, Asci G et al. Effects of thrice weekly nocturnal hemodialysis on arterial stiffness. *Atherosclerosis*. 2012 Feb; 220(2): 477-85.
83. Bonenkamp AA, van Gelder MK, Abrahams AC, Boreboom FTJ, Cornelis T, Luik AJ et al. Home haemodialysis in the Netherlands: State of the art. *Neth J Med*. 2018 May; 76(4): 144-57.
84. Poon CK, Tang HL, Wong JH, Law WP, Lam CM, Yim KF et al. Effect of alternate night nocturnal home hemodialysis on anemia control in patients with end-stage renal disease. *Hemodial Int*. 2015; 19: 235-41.
85. Jansz TT, Özyilmaz A, Grooteman MPC, Hoekstra T, Romijn M, Blankestijn PJ et al. Long-term clinical parameters after switching to nocturnal haemodialysis: a Dutch propensity-score-matched cohort study comparing patients on nocturnal haemodialysis with patients on three-times-a-week haemodialysis/haemodiafiltration. *BMJ Open*. 2018 Mar 8;8(3):e019900.
86. Rocco MV, Lockridge RS Jr, Beck GJ, Eggers PW, Gassman JJ, Greene T et al. The effects of frequent nocturnal home hemodialysis: the Frequent Hemodialysis Network Nocturnal Trial. *Kidney Int*. 2011 Nov; 80(10): 1080-91.
87. Ipema KJ, Struijk S, van der Velden A, Westerhuis R, van der Schans CP, Gaillard CA et al. Nutritional Status in Nocturnal Hemodialysis Patients - A Systematic Review with Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Jun 20; 11(6): e015762.
88. Kaysen GA, Greene T, Larive B, Mehta RL, Lindsay RM, Depner TA et al. The effect of frequent hemodialysis on nutrition and body composition: Frequent hemodialysis network trial. *Kidney Int*. 2012 Jul;82(1):90-9.
89. Yuen D, Richardson RM, Fenton SS, McGrath-Chong ME, Chan CT. Quotidian nocturnal hemodialysis improves cytokine profile and enhances erythropoietin responsiveness. *ASAIO J*. 2005 May-Jun; 51(3): 236-41.
90. Ayus JC, Mizani MR, Achinger SG, Thadhani R, Go AS, Lee S. Effects of short daily versus conventional hemodialysis on left ventricular hypertrophy and inflammatory markers: a prospective, controlled study. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Sep; 16(9): 2778-88.

91. Walsh M, Manns BJ, Klarenbach S, Tonelli M, Hemmelgarn B, Culleton B. The effects of nocturnal compared with conventional hemodialysis on mineral metabolism: A randomized-controlled trial. *Hemodial Int*. 2010 Apr;14(2):174-81.
92. Wong B, Collister D, Muneer M, Storie D, Courtney M, Lloyd A et al. In-Center nocturnal hemodialysis versus conventional hemodialysis: a systematic review of the evidence. *Am J Kidney Dis*. 2017; 70: 218-34.
93. Nessim SJ, Jassal SV, Fung SV, Chan CT. Conversion from conventional to nocturnal hemodialysis improves vitamin D levels. *Kidney Int*. 2007 Jun;71(11):1172-76.
94. Yuen D, Pierratos A, Richardson RM, Chan CT. The natural history of coronary calcification progression in a cohort of nocturnal haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 May;21(5):1407-12.
95. Sietsema KE, Amato A, Adler SG, Brass EP. Exercise capacity as a predictor of survival among ambulatory patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2004 Feb;65(2):719-24.
96. Jacobson J, Ju A, Baumgart A, Unruh M, O'Donoghue D, Obrador G et al. Patient Perspectives on the Meaning and Impact of Fatigue in Hemodialysis: A Systematic Review and Thematic Analysis of Qualitative Studies. *Am J Kidney Dis*. 2019 Aug; 74(2): 179-92.
97. Lindsay RM, Heidenheim PA, Nesrallah G, Garg AX, Suri R. Minutes to recovery after a hemodialysis session: a simple health-related quality of life question that is reliable, valid, and sensitive to change. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Sep;1(5):952-59.
98. Garg AX, Suri RS, Eggers P, Finkelstein FO, Greene T, Kimmel PL et al. Patients receiving frequent hemodialysis have better health-related quality of life compared to patients receiving conventional hemodialysis. *Kidney Int*. 2017 Mar; 91(3): 746-54.
99. Murray AM. Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2008 Apr;15(2):123-32.
100. Griva K, Stygal J, Hankins M, Davenport A, Harrison M, Newman PS. Cognitive impairment and 7-year mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2010 Oct;56(4):693-703.
101. Davey A, Elias MF, Robbins MA, Seliger SL, Dore GA. Decline in renal functioning is associated with longitudinal decline in global cognitive functioning, abstract reasoning and verbal memory. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Jul;28(7):1810-19.
102. Jassal SV, Devins GM, Chan CT, Bozanovic R, Rourke S. Improvements in cognition in patients converting from thrice weekly hemodialysis to nocturnal hemodialysis: a longitudinal pilot study. *Kidney Int*. 2006 Sep;70(5):956-62.
103. Tamura MK, Unruh ML, Nissenson AR, Larive B, Eggers PW, Gassman J et al. Effect of more frequent hemodialysis on cognitive function in the frequent hemodialysis network trials. *Am J Kidney Dis*. 2013 Feb;61(2):228-37.
104. Chu G, Choi P, McDonald VM. Sleep disturbance and sleep-disordered breathing in hemodialysis patients. *Semin Dial*. 2018 Jan; 31(1): 48-58.
105. Hanly PJ, Pierratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med*. 2001 Jan 11;344(2):102-7.
106. Kennedy C, Ryan SA, Kane T, Costello RW, Conlon PJ. The impact of change of renal replacement therapy modality on sleep quality in patients with end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol*. 2018 Feb; 31(1): 61-70.
107. Lew-Starowicz M, Gellert R. The Sexuality and Quality of Life of Hemodialyzed Patients. *J Sex Med*. 2009 Apr;6(4):1062-71.
108. Palmer BF, Clegg DJ. Gonadal dysfunction in chronic kidney disease. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Mar;18(1):117-30.
109. Holley JL, Schmidt RJ, Bender FH, Dumler F, Schiff M. Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis. *Am J Kidney Dis*. 1997 May; 29(5): 685-90.
110. Lockridge RS, Spencer M, Craft V, Pipkin M, Campbell D, McPhatter L et al. Nightly home hemodialysis: Five and one-half years of experience in Lynchburg, Virginia. *Hemodial Int*. 2004 Jan 1;8(1):61-9.
111. van Eps C, Hawley C, Jeffries J, Johnson DW, Campbell S, Isbel N et al. Changes in serum prolactin, sex hormones and thyroid function with alternate nightly nocturnal home haemodialysis. *Nephrology (Carlton)*. 2012 Jan; 17(1): 42-7.
112. Hladunewich MA, Hou S, Odutayo A, Cornelis T, Pierratos A, Goldstein M et al. Intensive Hemodialysis Associates with Improved Pregnancy Outcomes: A Canadian and United States Cohort Comparison. *J Am Soc Nephrol*. 2014 May; 25(5): 1103-9.
113. Cohen-Hagai K, Rozenberg I, Korzets Z, Zitman-Gal T, Einbinder Y, Bencherit S. Upper Respiratory Tract Infection Among Dialysis Patients. *Isr Med Assoc J*. 2016 Sep;18(9):557-60.
114. Marcelli D, Marelli C, Richards N. Influenza A(H1N1) v Pandemic in the Dialysis Population: First Wave Results From an International Survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Dec;24(12):3566-72.
115. Chawla R, Kansal S, Chauhan M, Jain A, Jibhakte BN. Predictors of Mortality and Length of Stay in Hospitalized Cases of 2009 Influenza A (H1N1): Experiences of a Tertiary Care Center. *Indian J Crit Care Med*. 2013 Sep;17(5):275-82.
116. Cho JH, Do JY, Kim SH, Kim JY, Seo JJ, Choi JY et al. Impact of Dialysis Modality on the Incidence of 2009 Pandemic H1N1 Influenza in End-Stage Renal Disease Patients. *Perit Dial Int*. May-Jun 2011;31(3):347-50.
117. Albalade M, Arribas P, Torres E, Cintra M, Alcázar R, Puerta M et al. High prevalence of asymptomatic COVID-19 in haemodialysis: learning day by day in the first month of the COVID-19 pandemic. *Nefrologia*. May-Jun 2020;40(3):279-86.
118. Quintaliani G, Reboldi G, Di Napoli A, Nordio M, Limido A, Aucella F et al. Exposure to novel coronavirus in patients on renal replacement therapy during the exponential phase of COVID-19 pandemic: survey of Italian Society of Nephrology. *J Nephrol*. 2020 Aug;33(4):725-36.
119. Corbett RW, Blakey S, Nitsch D, Loucaidou M, McLean A, Duncan N et al. Epidemiology of COVID-19 in an Urban Dialysis Center. *J Am Soc Nephrol* 2020 Jun 19.

120. Twardowski ZJ. Update on Cannulation Techniques. *J Vasc Access*. 2015;16 9:S54-60.
121. Pipkin M, Craft V, Spencer M, Lockridge Jr RS. Six Years of Experience With Nightly Home Hemodialysis Access. *Hemodial Int*. 2004 Oct 1;8(4):349-53.
122. Perl J, Lok CE, Chan CT. Central Venous Catheter Outcomes in Nocturnal Hemodialysis. *Kidney Int*. 2006 Oct;70(7):1348-54.
123. Heidenheim AP, Leitch L, Kortas C, Lindsay RM, London Daily/Nocturnal Hemodialysis Study. Patient Monitoring in the London Daily/Nocturnal Hemodialysis Study. *Am J Kidney Dis*. 2003 Jul;42(1):61-5.
124. Wong B, Zimmerman D, Reintjes F, Courtney M, Klar- enbach S, Dowling G, Pauly RP. Procedure-related Se- rious Adverse Events Among Home Hemodialysis Pa- tients: A Quality Assurance Perspective. *Am J Kidney Dis*. 2014 Feb;63(2):251-58.
125. Tennankore KK, d'Gama C, Faratro R, Fung S, Wong E, Chan CT. Adverse Technical Events in Home Hemodi- alysis *Am J Kidney Dis*. 2015 Jan;65(1):116-21.
126. Jun M, Jardine MJ, Gray N, Masterson R, Kerr PG, Agar JWM et al. Outcomes of Extended-Hours He- modialysis Performed Predominantly at Home *Am J Kidney Dis*. 2013 Feb;61(2):247-53.
127. Merighi JR, Schatell DR, Bragg-Gresham JL, Witten B, Mehrotra R. Insights Into Nephrologist Training, Clin- ical Practice, and Dialysis Choice. *Hemodial Int*. 2012 Apr;16(2):242-51.
128. United States Renal Data System: 2010 Annual Report.
129. Ferguson TW, Navdeep Tangri N, Claudio Rigatto C, Paul Komenda P. Cost-effective Treatment Modalities for Reducing Morbidity Associated With Chronic Kid- ney Disease. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015 Apr;15(2):243-52.
130. Lee H, Manns B, Taub K, Ghali WA, Dean S, Johnson D, Donaldson C. Cost Analysis of Ongoing Care of Patients With End-Stage Renal Disease: The Impact of Dialysis Modality and Dialysis Access. *Am J Kidney Dis*. 2002 Sep;40(3):611-22.
131. McFarlane PA, Bayoumi AM, Pierratos A, Redelmei- er DA. The Quality of Life and Cost Utility of Home Nocturnal and Conventional In-Center Hemodialysis. *Kidney Int*. 2003 Sep;64(3):1004-11.
132. Walker R, Marshall MR, Morton RL, McFarlane P, Howard K. The cost-effectiveness of contemporary home haemodialysis modalities compared with fa- cility haemodialysis: a systematic review of full eco- nomic evaluations. *Nephrology (Carlton)*. 2014 Aug;19(8):459-70
133. Li PK, Cheung WL, Lui SL, Blagg C, Cass A, Hooi LS et al. Increasing Home-Based Dialysis Therapies to Tackle Dialysis Burden Around the World: A Position Statement on Dialysis Economics From 2nd Congress of the ISHD. *Hemodial Int*. 2011 Jan;15(1):10-4.

95. BÖLÜM

Plazmaferez ve Nefrolojide Kullanımı

Kayser ÇAĞLAR

TERMINOLOJİ

Aferez; kanın bir bileşeninin hasta veya gönüllü vericiden uzaklaştırılmak veya toplanmak üzere aferez cihazı yardımı ile ayrıştırıldığı ve kalan bölümünün geri verildiği işlemi tanımlar. Terapötik aferez (TA) ise hastalıkla ilişkili olduğu düşünülen anormal madde veya hücrelerin seçici olarak kandan uzaklaştırıldığı ekstrakorporeal tedavi yöntemini ifade etmektedir (1).

Plazmaferez terimi, tanım olarak kanın plazma bileşeninin replasman yapılmaksızın uzaklaştırılması anlamına gelse de, yaygın olarak, uzaklaştırılan plazmanın yerine başka bir ürünün konulduğu terapötik plazma değişimini de kapsayacak şekilde kullanılmaktadır. Bu bölümde plazmaferez terimi, bu geniş anlamı kapsayacak şekilde kullanılmıştır. Günümüzde kullanılan terapötik aferez modaliteleri şunlardır (2):

Terapötik Plazma Değişimi (TPD): Plazmanın, aferez cihazı yardımıyla diğer kan bileşenlerinden ayrıştırılıp uzaklaştırılarak yerine replasman sıvısının (albümin ve/veya plazma) konulması işlemidir.

Double Filtrasyon Plazmaferez (DFP): Plazma ayrıştırıldıktan sonra, patojenik maddelerin molekül ağırlıkları ve konfigürasyonlarına göre

farklı por genişliğine sahip filtreler aracılığı ile uzaklaştırıldığı ikinci bir filtrasyon işlemi tanımlar.

İmmünadsorbsiyon (IA): Plazmanın, ayrıştırıldıktan sonra, immünglobülin bağlayıcı adsorban kolonların bulunduğu ikinci bir cihazdan geçirilerek immünglobülinlerin selektif ya da non-selektif olarak uzaklaştırılması işlemidir.

Ekstrakorporeal Fotoferez (EF): Kanın santirifüje edilmesiyle elde edilen, trombosit ve beyaz küreleri içeren katman "*buffy coat*" olarak adlandırılır. Bu katmanın, önce psöralen gibi fotoaktif bir madde ile işlenip, ardından ultraviyole A ışınları uygulanarak hastaya geri verilmesi işlemine *ekstrakorporeal fotoferez* adı verilir.

Lipoprotein Aferezi (LA): Lipoprotein partiküllerinin kandan selektif olarak uzaklaştırılması işlemidir. Başta double filtrasyon olmak üzere çeşitli yöntemlerle uygulanabilir.

Sitoferez (Eritrositoferez, Lökositoferez, Trombositoferez): Kanın, aferez cihazından geçirilerek belirli kan hücrelerinin ayrıştırılması ve uzaklaştırılması sonrasında kalan bölümünün geri verilmesidir.

Plazmaferezde temel amaç, patojenik maddelerin plazmadan uzaklaştırılmasıdır. Bu maddeler

Sistemik Lupus Eritematozus

Patolojik otoantikörlerin ve immün komplekslerin uzaklaştırılması halinde hastalığın kontrol altına alınabileceği düşüncesi ile plazmaferez uygulanmışsa da kontrollü çalışmalar ek yarar sağlamadığını göstermiştir. Yine de, gebelik ve hızlı ilerleyen glomerülonefrit durumunda yararlı olabileceği belirtilmektedir. İngiliz Romatoloji Derneği kılavuz önerileri, refrakter sitopeni, TTP, ciddi nörolojik tutulum ve katastrofik antifosfolipid sendromlu hastalarda TPD kullanımını desteklemektedir (2).

Plazmaferez Uygulaması: Ciddi lupus nefriti ve diffüz alveoler hemoraji durumunda her gün veya günde bir, diğer ciddi komplikasyonlarda ise haftada 1-3 seans önerilmektedir (2). Tipik olarak 3-6 uygulama ile tedaviye yanıt alınıp alınmayacağına öngörülebildiği belirtilmektedir. Ciddi ve refrakter olgularda immünoadsorpsiyon ve double filtrasyon plazmaferez kullanımına dair veriler de bulunmaktadır.

Nefrojenik Sistemik Fibrozis

Nefrojenik sistemik fibrozis (NSF), akut ve kronik böbrek hasarı olan hastalarda gadolinyum içeren kontrast madde kullanımı sonrası ortaya çıkan sistemik bir hastalıktır. Glomerüler filtrasyon hızının <30 mL/dk olması, yüksek doz gadolinyum kullanılması, tromboz veya inflamasyonun varlığı risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Gadolinyum uygulaması ile NSF gelişmesi arasında genellikle 2-4 hafta bulursa da, bu süre 2 gün ile 8 yıl arasında değişkenlik göstermektedir. Hastalık; simetrik eritematöz döküntü, gode bırakmayan ödem, parestezi ve kaşıntı ile kendini gösterir. Sonrasında ciltte kalınlaşma ve tüm organlarda fibrozis gelişebilir.

Plazmaferez Uygulaması: NSF'nin kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Ekstrakorporeal fotoferez uygulamasının yararlı olduğu rapor edilmiştir. Plazmaferez yönünden kategori 3 olarak kabul edilmektedir (2). Farklı protokoller kullanılmaktadır. Bazı merkezler 5 gün süresince her gün uygulama yaparken, haftada iki uygulama ile toplam 10-14 seans uygulanması da önerilmektedir. Ancak, etkinliği konusunda bilgiler henüz yeterli değildir.

KAYNAKLAR

1. Fridley Japlan AA. Therapeutic apheresis (plasma exchange or cytapheeresis): Indications and technology. Section editör: Silvergleid AJ In Up to Date 2020
2. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aquil N, Balogun, RA, Klingel R, Meyer E at al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. J Clin Apher. 2019; 34:171–354
3. Kaplan AA. Therapeutic Plasma Exchange: A Technical and Operational Review. Journal of Clinical Apheresis 2013; 28:3–10.
4. Dierickx D, Macken E. The ABC of apheresis. Acta Clinica Belgica 2015; 70(2): 95–99.
5. Gashti CN. Membrane-based Therapeutic Plasma Exchange: A New Frontier for Nephrologists. Semin Dial. 2016 ;Sep;29(5):382–90.
6. Williams ME, Balogun RA. Principles of Separation: Indications and Therapeutic Targets for Plasma Exchange. Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9: 181–190.
7. Ipe TS, Marques MB. Vascular access for therapeutic plasma exchange. Transfusion 2018;58:580–589.
8. Okafor C, Kalantarina K. Vascular Access Considerations for Therapeutic Apheresis Procedures. Seminars in Dialysis 2012—Vol 25 (2) (March–April) 140–144.
9. Fridley Japlan AA. Section editör: Silvergleid AJ. Therapeutic apheresis (plasma exchange or cytapheeresis): Complications. In Up to Date 2020
10. Kaplan A. Complications of Apheresis. Seminars in Dialysis 2012; 25 (2): 152–158.
11. Shelat SG. Practical Considerations for Planning a Therapeutic Apheresis Procedure. The American Journal of Medicine 2010; 123, 777–784.
12. Ibrahim RB, Balogun RA. Medications and Therapeutic Apheresis Procedures: Are We Doing Our Best? Journal of Clinical Apheresis 2013; 28:73–77.
13. Pusey D, McAdoo SP. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. Clin J Am Soc Nephrol 12: 1162–1172, 2017
14. Clark WF, Huang SS-H, Walsh MW, Farah M, Hildebrand AM, Sontrop JM. Plasmapheresis for the treatment of Kidney Disease. Kidney Int. 2016 ;90(5):974–984.
15. Zhang YY, Tang Z, Chen DM, Gong DH, Ji DX, Liu ZH: Comparison of double filtration plasmapheresis with immünoadsorption therapy in patients with anti-glomerular basement membrane nephritis. BMC Nephrol 15: 128, 2014
16. George JN, Nester CM. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. N Engl J Med 2014;371:654–66.
17. George JN, Cuker A. Section Editor: Leung LLK. Acquired TTP: Initial treatment. In UptoDate.2020
18. O'Brien KL, Price TH, Howell C, Delaney M. The use of 50% albumin/ plasma replacement fluid in therapeutic plasma exchange for thrombotic thrombocytopenic purpura. J Clin Apheresis. 2013;28:416–421
19. Holtz LR, Tarr PI. Section Editor: Calderwood SB, Kaplan SL. Shiga toxin-producing Escherichia coli: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. In Upto-Date.2020

20. Greinacher A, Friesecke S, Abel P, Dressel A, Stracke S, Fiene M, et al. Treatment of severe neurological deficits with IgG depletion through immunoabsorption in patients with Escherichia coli O 104:H4-associated haemolytic uraemic syndrome: a prospective trial. *Lancet*. 2011;378:1166-1173
21. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 13: 300–317, 2018.
22. Merkel PA, Kaplan AA, Falk RJ. Section Editors: Appel GB, Fervenza FC. Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: Initial immunosuppressive therapy. In UptoDate 2020.
23. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2180-2188
24. Walsh M, Catapano F, Szpirt W, Thorlund K, Bruchfeld A, Guillevin L et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2011;57:566-574
25. Walsh M, Casian A, Flossmann O, Weatman K, Höglund P, Pusey C et al. Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int*. 2013; 84, 397–402
26. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puechal X, Fujimoto S et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2020;382:622-31.
27. Marfo K, Lu A, Ling M, Akalin E. Desensitization protocols and their outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:922–936
28. Montgomery RA, Lonze BE, King KE, et al. Desensitization in HLA incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med*. 2011;365:318–326.
29. Huang E, Jordan SC. Section Editors: Brennan DC, Legendre C. Kidney transplantation in adults: HLA desensitization. In Uptodate 2020.
30. Klein CL, Brennan DC. Section Editors: Legendre C, Vella J. Kidney transplantation in adults: ABO incompatibility. In Uptodate 2020.
31. Colvin RB. Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(4):1046-1056.
32. Alachkar N, Brennan DC, Kaplan AA, Kwok CH. Section Editor: Murphy B. Kidney transplantation in adults: Focal segmental glomerulosclerosis in the transplanted kidney. In Uptodate 2020.
33. Alasfar S, Matar D, Montgomery RA, Desai N, Lonze B, Vujjini V et al. Rituximab and Therapeutic Plasma Exchange in Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis Postkidney Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(3):e115-e120.
34. Raina R, Wang J, Sharma A, Chakraborty R. Extracorporeal Therapies in the Treatment of Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Blood Purif*. DOI: 10.1159/000506277
35. Casals MR, Stone JH, cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *The Lancet*, 2012; 379: 348-360.
36. Hildebrand AM, Huang S-HS, PClark WF. Plasma Exchange for Kidney Disease: What Is the Best Evidence? *Adv Chron Kidney Dis*, 2014; 21: 217-227.
37. Xie X, Lv J, Shi S, Zhu L, Liu L, Chen M et al. Plasma exchange as an adjunctive therapy for crescentic IgA nephropathy. *Am J Nephrol*. 2016;44:141-149
38. Leung N, Gertz MA, Zeldenrust SR, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Fervenza FC et al. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. *Kidney Int*. 2008;73:1282-1288

96. BÖLÜM

Periton Diyalizinin Fizyolojik Temelleri

Gülay DEMİRTAŞ
F. Fevzi ERSOY

Hangi tip olursa olsun bir diyaliz işleminin gerçekleştirilebilmesi için temel gereksinim, bir yarı geçirgen membran, bu membranın bir yanında sürekli olarak akan hasta kanı, diğer yanında ise içinde kandan uzaklaştırılmasını istemediğimiz maddeleri, aşağı yukarı kandaki konsantrasyonlarına eşit miktarlarda bulunduran, uzaklaştırmak istediğimiz maddeleri ise kapsamayan bir “diyaliz solüsyonu”dur. Bu açıdan bakılırsa, periton membranı 0.5-1.5 m²lik alanı, kapsadığı yoğun kapiller kan damarı ağı, temas alanını daha da büyüten mikrovillusları, kayganlığı arttıran sürfaktan benzeri fosfatidilkolin gibi yüzey gerilimini azaltan madde salgıları ile ideale yakın biyolojik bir diyaliz membranıdır (1,2). Bir diyaliz membranı olarak işlev görmesi için tek eksiği, periton boşluğuna koyulacak bir diyaliz solüsyonudur. Periton diyalizi (PD)'nin temel fizyolojisi de doğal olarak bu temele dayanacaktır (3-6).

PERİTON BOŞLUĞUNUN ve PERİTON MEMBRANININ ANATOMİSİ

Periton, pariyetal ve viseral bölümleri olan seröz bir zarıdır. Erişkinlerde periton zarının toplam yüzeyi 1-2 m² kadardır (7-9). Peritonun pariyetal

yaprağı karın duvarını, viseral yaprağı ise karın iç organlarını çevreler. Viseral yaprak toplam periton yüzey genişliğinin %80'ini oluşturur (Resim 1) (10). Viseral peritonun ve pariyetal peritonun kan akımları farklı kaynaklardan gelmektedir. Viseral yaprak, süperior mezenterik atardamardan beslenir ve portal sisteme boşalır. Buna karşılık, pariyetal yaprak interkostal ve lomber epigastrik atardamlardan beslenir ve vena cava inferiora boşalır (11).

Bu farklı venöz boşalım yapısı, intraperitoneal yoldan verilen ilaçların, özellikle malign hastalıkların tedavisinde kullanılan ajanların karaciğeri atlayarak parçalanmadan hedef dokulara ulaşmasını sağlar. Özellikle metastatik over kanseri gibi bazı durumlarda kemoterapötik ajanlar intraperitoneal uygulandıklarında, periferik uygulamadan 20 kat daha yüksek konsantrasyonlarda hedef dokulara ulaşabilirler (12-15). Peritoneal lenfatikler, diyafram altındaki stomata denilen açıklıklardan ve karın duvarından başlarlar, duktus torasikus ve sağ duktus lenfatikus aracılığı ile subklavian vene dökülürler. Toplam peritoneal kan akımının, yapılan dolaylı ölçümlerden kaynaklanan bilgilere göre dakikada 50-100 mL arasında olduğu varsayılmaktadır (16,17).

KAYNAKLAR

- Ganter G. Die Beseitigung giftiger Stoffe aus dem Blute durch Dialyse. In: Munch Med Wochenschr. Vol 70 1923:1478-1481.
- Boen ST. Peritoneal Dialysis in Clinical Medicine, American Lecture Series. Springfield IL: Charles C Thomas. Presented at the: 1964.
- Tenckhoff H, Schechter H. A bacteriologically safe peritoneal access device. Trans - Am Soc Artif Intern Organs 1968;14:181-187.
- Popovich, R. P, Pyle, W. K, Moncrief, J. W, Decherd, J. F, Brooks, S. Preliminary verification of the low dialysis clearance hypothesis via a novel equilibrium peritoneal dialysis technique In 1977:217-224.
- Nolph KD, Sorkin M, Rubin J, Arfania D, Prowant B, Fruto L et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis: three-year experience at one center. Ann Intern Med 1980;92(5):609-613.
- Nolph KD, Twardowski ZJ. The peritoneal dialysis system. In: Nolph KD, ed. Peritoneal Dialysis. Springer Netherlands 1985:23-50.
- Wegener G. Chirurgische Bemerkungen über die Peritoneale Hole, mit besondere Berücksichtigung der Ovariectomie. Vol 20. Arch Klin Chir 1877.
- Luschka H. Die Struktur Der Serösen Häute Des Menschen 1851.
- Verger C. Peritoneal Ultrastructure. In: Nolph KD, Ed. Peritoneal Dialysis. Marinus Nijhoff 1985:95-113.
- Rubin J, Clawson M, Planch A, Jones Q. Measurements of peritoneal surface area in man and rat. Am J Med Sci 1988;295(5):453-458.
- Khanna R, Nolph KD, Oreopoulos DG. The Essentials of Peritoneal Dialysis. Springer Netherlands 1993.
- Lukas G, Brindle SD, Greengard P. The route of absorption of intraperitoneally administered compounds. J Pharmacol Exp Ther 1971;178(3):562-564.
- Nolph KD, Ghods AJ, Van Stone J, Brown PA. The effects of intraperitoneal vasodilators on peritoneal clearances. Trans - Am Soc Artif Intern Organs 1976;22:586-594.
- Hirszel P, Lameire N, Bogaert M. Pharmacologic alterations of peritoneal transport rates and pharmacokinetics of the peritoneum. In: Gokal R, Nolph KD, eds. The Textbook of Peritoneal Dialysis. Springer Netherlands 1994:161-232.
- Widerøe TE, Dahl KJ, Smeby LC, Balstad T, Cruichank-Flakne S, Følling I et al. Pharmacokinetics of transperitoneal insulin transport. Nephron 1996;74(2):283-290.
- Flessner MF, Lofthouse J. Blood flow does not limit peritoneal transport. Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial 1999;19:S102-105.
- Flessner MF. Peritoneal transport physiology: insights from basic research. J Am Soc Nephrol JASN 1991;2(2):122-135.
- Dobbie JW, Pavlina T, Lloyd J, Johnson RC. Phosphatidylcholine Synthesis by Peritoneal Mesothelium: Its Implications for Peritoneal Dialysis. Am J Kidney Dis 1988;12(1):31-36.
- Miller RB, Tassistro CR. Peritoneal Dialysis. N Engl J Med 1969;281:945-949.
- Nolph KD. Peritoneal anatomy and transport physiology. In: Maher JF, Ed. Replacement of Renal Function by Dialysis: A Textbook of Dialysis. 3rd ed. Springer Netherlands 1989.
- Nolph KD, Miller F, Rubin J, Popovich R. New directions in peritoneal dialysis concepts and applications. Kidney Int Suppl 1980;10:S111-116.
- Rippe B. A three-pore model of peritoneal transport 1993;13:S35-8.
- Stelin G, Rippe B. A phenomenological interpretation of the variation in dialysate volume with dwell time in CAPD 1990;38:465-472.
- Verkman AS. Aquaporins at a glance. J Cell Sci 2011;124:2107-2112.
- Flessner MF, Dedrick RL, Schultz JS. A distributed model of peritoneal-plasma transport: theoretical considerations. Am J Physiol 1984;246:R597-607.
- Flessner MF, Dedrick RL, Schultz JS. A distributed model of peritoneal-plasma transport: analysis of experimental data in the rat. Am J Physiol 1985;248:F413-424.
- Flessner MF, Fenstermacher JD, Dedrick RL, Blasberg RG. A distributed model of peritoneal-plasma transport: tissue concentration gradients. Am J Physiol 1985;248:F425-435.
- Lasrich M, Maher JM, Hirszel P, Maher JF. Correlation of peritoneal transport rates with molecular weight: a method for predicting clearances 1979;2:107-113.
- Hirszel P, Lasrich M, Maher JM, Maher JF. Prediction of solute transport during peritoneal dialysis. Artif Organs 1979;3(3):228-229.
- Ho-dac-Pannekeet MM, Schouten N, Langendijk MJ, Hiralall JK, de Waart DR, Struijk DG et al. Peritoneal transport characteristics with glucose polymer based dialysate. Kidney Int 1996;50(3):979-986.
- Krediet RT, Douma CE, van Olden RW, Ho-dac-Pannekeet MM, Struijk DG. Augmenting solute clearance in peritoneal dialysis. Kidney Int 1998;54(6):2218-2225.
- Lindholm B, Werynski A, Bergström J. Kinetics of peritoneal dialysis with glycerol and glucose as osmotic agents. ASAIO Trans 1987;33(1):19-27.
- Garred L, Canaud B, Farrell P. A simple kinetic model for assessing mass transfer coefficients and microvascular physiology 1983. 33:131-137.
- Waniewski J, Werynski A, Heimbürger O, Lindholm B. Simple models for description of small-solute transport in peritoneal dialysis. Blood Purif 1991;9(3):129-141.
- Waniewski J, Heimbürger O, Werynski A, Lindholm B. Aqueous solute concentrations and evaluation of mass transport coefficients in peritoneal dialysis. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc 1992;7(1):50-56.
- Pietrzak I, Hirszel P, Shostak A, Welch PG, Lee RE, Maher JF. Splanchnic volume, not flow rate, determines peritoneal permeability. ASAIO Trans 1989;35(3):583-587.
- Krediet R, Zuyderhoudt F, Boeschoten E, Arisz L. Alterations in the Peritoneal Transport of Water and Solutes During Peritonitis in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients. Eur J Clin Invest 1987;17(1):43-52.

38. Douma CE, Hiralall JK, de Waart DR, Struijk DG, Krediet RT. Icodextrin with nitroprusside increases ultrafiltration and peritoneal transport during long CAPD dwells. *Kidney Int* 1998;53(4):1014-1021.
39. Krediet RT, Zemel D, Struijk DG, Koomen GC, Arisz L. Individual characterization of the peritoneal restriction barrier to macromolecules. *Adv Perit Dial Conf Perit Dial* 1991;7:15-20.
40. Zemel D, Krediet RT, Koomen GC, Struijk DG, Arisz L. Day-to-day variability of protein transport used as a method for analyzing peritoneal permeability in CAPD. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial* 1991;11(3):217-223.
41. Imholz AL, Koomen GC, Struijk DG, Arisz L, Krediet RT. Effect of dialysate osmolality on the transport of low-molecular weight solutes and proteins during CAPD. *Kidney Int* 1993;43(6):1339-1346.
42. Alsop RM. History, Chemical, and Pharmaceutical Development of Icodextrin: *Perit Dial Int*. Published 2020.
43. Mistry CD, Gokal R. Can ultrafiltration occur with a hypo-osmolar solution in peritoneal dialysis?: The role for "colloid" osmosis. *Clin Sci Lond Eng* 1993;85(4):495-500.
44. Mistry CD, Gokal R. Optimal use of glucose polymer (icodextrin) in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial* 1996;16:S104-108.
45. Nolph KD, Twardowski ZJ, Popovich RP, Rubin J. Equilibration of Peritoneal Dialysis Solutions During Long-Dwell Exchanges. *J Lab Clin Med* 1979;93(2)(2):246-256.
46. Wang T, Waniewski J, Heimbürger O, Werynski A, Lindholm B. A quantitative analysis of sodium transport and removal during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1997;52(6):1609-1616.
47. van Biesen W, Heimbürger O, Krediet R, Rippe B, La Milia V, Covic A et al. Evaluation of peritoneal membrane characteristics: clinical advice for prescription management by the ERBP working group. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(7):2052-2062.
48. Twardowski ZJ, Khanna R, Nolph KD, Scalapogna A, Metzler MH, Schneider TW et al. Intraabdominal pressures during natural activities in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1986;44(2):129-135.
49. Diaz-Buxo J. Continuous cycling peritoneal dialysis. In: Nolph KD, Ed. *Peritoneal Dialysis*. Marinus Nijhoff 1985.
50. Flessner M. Water-only pores and peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2006;69(9):1494-1495.
51. Mactier RA, Khanna R, Twardowski Z, Moore H, Nolph KD. Contribution of lymphatic absorption to loss of ultrafiltration and solute clearances in continuous ambulatory peritoneal dialysis.
52. Imholz ALT, Koomen GCM, Struijk DG, Arisz L, Krediet RT. Effect of an increased intraperitoneal pressure on fluid and solute transport during CAPD. *Kidney Int* 1993;44(5):1078-1085.
53. Twardowski ZJ, Nolph KO, Khanna R, Prowant BF, Ryan LP, Moore HL et al. Peritoneal Equilibration Test. *Perit Dial Int* 1987;7(3):138-148.
54. Mujais S, Vonesh E. Profiling of peritoneal ultrafiltration. *Kidney Int* 2002;62:S17-S22.
55. Mehrotra R. Nutritional Issues in Peritoneal Dialysis Patients: How Do They Differ From That of Patients Undergoing Hemodialysis? *J Ren Nutr* 2013;23(3):237-240.
56. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahî N. T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu. Published online 2018;136.
57. Rippe B, Öberg C. Albumin Turnover in Peritoneal and Hemodialysis. *Semin Dial* 2016;29(6).
58. Dulaney JT, Hatch FE. Peritoneal dialysis and loss of proteins: A review. *Kidney Int* 1984;26(3):253-262.
59. Termorshuizen F, Dekker FW, Manen JG van, Korevaar JC, Boeschoten EW, Krediet RT. Relative Contribution of Residual Renal Function and Different Measures of Adequacy to Survival in Hemodialysis Patients: An analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(4):1061-1070.
60. Marrón B, Remón C, Pérez-Fontán M, Quirós P, Ortiz A. Benefits of preserving residual renal function in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2008;73:S42-S51.
61. Teixeira JP, Combs SA, Teitelbaum I. Peritoneal dialysis: update on patient survival. *Clin Nephrol* 2015;83(1):1-10.
62. Yeates K, Zhu N, Vonesh E, Trpeski M, Blake P, Fenton S. Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Are Associated With Similar Outcomes for End-Stage Renal Disease Treatment in Canada. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2012;27(9).
63. Mehrotra R. Choice of dialysis modality. *Kidney Int* 2011;80(9):909-911.
64. Lewis S, Kutvirt S, Cooper C, Bonner P, Holmes CJ. Characteristics of Peripheral and Peritoneal Lymphocytes From Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial* 1993;13.
65. Gotloib L, Wajsbrot V, Shostak A. Mesothelial Dysplastic Changes and Lipid Peroxidation Induced by 7.5% Icodextrin. *Nephron* 2002;92(1):142-155.
66. Cho Y, Hawley CM, Johnson DW. Clinical Causes of Inflammation in Peritoneal Dialysis Patients. *Int J Nephrol* 2014.
67. Lambie M, Chess J, Donovan KL, Kim YL, Do JY, Lee HB et al. Independent Effects of Systemic and Peritoneal Inflammation on Peritoneal Dialysis Survival. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(12):2071-2080.
68. Fielding CA, Jones GW, McLoughlin RM, McLeod L, Hammond VJ, Uceda J et al. Interleukin-6 Signaling Drives Fibrosis in Unresolved Inflammation. *Immunity* 2014;40(1):40-50.
69. Kundakcı A, Pirat A. Toll Benzeri Reseptörler. *Türk Yoğun Bakım Derneği Derg* 2012;10(2):63-73.
70. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol* 2010;11(5):373-384.
71. Raby A-C, Colmont CS, Kift-Morgan A, Köhl J, Eberl M, Fraser D et al. Toll-Like Receptors 2 and 4 Are Potential Therapeutic Targets in Peritoneal Dialysis-Associated Fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(2):461-478.
72. Brown MC, Simpson K, Kerssens JJ, Mactier RA. Encapsulating Peritoneal Sclerosis in the New Millennium: A National Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2009;4(7):1222-1229.

73. Dobbie JW. Pathogenesis of Peritoneal Fibrosing Syndromes (Sclerosing Peritonitis) in Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial* 1992;12(1):14-17.
74. Gandhi VC, Humayun HM, Ing TS, Daugirdas JT, Jablokow VR, Iwatsuki S et al. Sclerotic Thickening of the Peritoneal Membrane in Maintenance Peritoneal Dialysis Patients. *Arch Intern Med* 1980;140(9):1201-1203.
75. Kawaguchi Y, Kawanishi H, Mujais S, Topley N, Oreopoulos D. Encapsulating Peritoneal Sclerosis: Definition, Etiology, Diagnosis, and Treatment. International Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial* 2000;20:S43-S55.

97. BÖLÜM

Periton Diyalizi İçin Hasta Seçimi, Tekniği ve Çeşitleri

Tamer DİNÇER
Rezzan ATAMAN

Kronik böbrek hastalığının (KBH) ilk evrelerinde konservatif tedaviler ile hastalığın gidişi kontrol altına alınabilse de, glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 15 mL/dk'nın altına inmesi ile birlikte artık bu tedavi yöntemleri yetersiz kalır ve renal replasman tedavileri (RRT) gündeme gelir. RRT; hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) ve renal transplantasyondur. Bu üç tedaviden hangisinin hangi hastaya uygulanacağı, medikal, sosyokültürel, ekonomik çeşitli faktörlerin etkisiyle belirlenir. Komorbid hastalıklar, yaşam stili, doktor ve/veya hastanın bilgi eksikliği, doktor ve hemşirenin ön yargısı, ülkelerin sağlık politikaları, ekonomik faktörler, diyaliz tipine kolay ulaşabilme imkânı, nefroloğa yönlendirme zamanı gibi çok çeşitli faktör tedavi seçimini etkiler. RRT seçiminde hedeflenen amaç; en iyi yaşam kalitesini ve en uzun sağkalımı sağlayabilmektir. RRT seçeneklerinin dünyadaki dağılımı ülkelere göre çok değişkendir (Şekil 1).

Hong Kong, Meksika, Yeni Zelanda, Katar ve Kolombiya gibi ülkelerde PD oranları %30'un üzerinde iken, dünya genelinde bu oranın %11 olduğu tahmin edilmektedir (1,2). Ülkemizde RRT oranları %74.8 HD, %3.9 PD ve %21.2 renal transplantasyon şeklindedir (Tablo 1) (3).

Hangi tedavi tipinin, hangi hastaya daha uygun olacağına; hasta, hastanın ailesi ve nefrolog

tarafından birlikte karar verilmelidir. Yapılan bir çalışma; son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan hastaların %64'ünün her iki tedaviye (HD, PD) de uygun olduğunu göstermiştir (4). SDBH olan bir hastanın tüm yaşamı boyunca; aynı tedavi modeli, en uygun tedavi olmaya devam etmeyebilir. Nefrolog tarafından tedaviler arasında değişim önerilebilir. KBH olan kişiler, RRT'ye başlamadan önce; gerekli olduğunda diğer tedavilere geçilebileceği konusunda önceden bilgilendirilmelidir. Bu nedenle; diyaliz öncesi dönemdeki bilgilendirmede, kesin kontrendikasyon olmadıkça hiçbir tedavi için olumsuz deyimler kullanılmamalıdır. KBH tanısıyla izlenen bir hastanın GFH 60 mL/dk civarında iken, nefrolog tarafından izlenmesi idealdir. Bu dönemde hastanın ve ailesinin RRT yönünden eğitimi, replasman tedavisinin elektif şartlarda seçilebilmesi, pek çok avantaj sağlar. Acil şartlarda diyalize başlayan hasta sayısının azalması; çeşitli komplikasyonları, hastanede yatış süresini ve total maliyeti azaltırken, hasta sağkalımını artırmaktadır (5).

Renal replasman tedavisi seçimi konusunda dünyada uygulanan rehberlerde, KBH tanısı konmuş bir hastanın tedavi akış planı bütünlüyci tedavi (entegre tedavi) şeklinde önerilmektedir (Tablo 2). Burada bütünlüyci tedavi deyimini ile kastedilen, tedavi yöntemlerinin birbiriyle

kozun da yavaş emilmesi nedeniyle bu hastalarda genellikle ultrafiltrasyon problemi olmamaktadır. Bu tip hastalar klasik olarak uzun bekleme süreli diyaliz yöntemleri ile daha başarılı bir şekilde tedavi edilirler. Solüt transportuna göre tercih edilen PD tipleri Tablo 6' da gösterilmiştir.

Tablo 6. Peritoneal Geçirgenlik Durumuna Göre Tercih Edilen Periton Diyalizi Tipleri

Solüt Transportu	Tercih edilen PD tipi
Yüksek	GAPD, SSPD, TPD
Yüksek-Orta	SAPD, SSPD, SSPD+SAPD, TPD+SAPD
Düşük-Orta	SAPD, SSPD, SAPD+SSPD
Düşük	SAPD, HD

Yapılan çalışmalar, SAPD ile APD'nin benzer klinik sonuçları olduğunu göstermektedir. 139 hasta verisini içeren, üç adet randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir derlemede, SAPD ve APD'de mortalite ve hastaneye yatış oranları ile peritonit, herni ve periton sıvı kaçağı riskleri benzer olarak bulunmuştur (35). Bununla birlikte, APD'nin birçok avantajı vardır. Yüksek periton geçirgenlikli hastalarda ve tip 1 ultrafiltrasyon yetersizliği olan hastalarda, APD ile daha iyi bir ultrafiltrasyon sağlanabilir. Ayrıca diyalizin genellikle gece boyunca, uyku sırasında yapılması, daha aktif bir yaşam imkânı sağlar. Rezidüel renal fonksiyonların korunması, PD hastalarında sağkalımın bir göstergesi olması nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Bazı çalışmalar, APD'de SAPD'ye kıyasla rezidüel renal fonksiyon kaybının daha hızlı olduğunu ortaya koymuştur (36). Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda ise rezidüel renal fonksiyon kaybı açısından her iki modalite arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (35,37).

KAYNAKLAR

- Briggs V, Davies S, Wilkie M. International Variations in Peritoneal Dialysis Utilization and Implications for Practice. *Am J Kidney Dis* 2019;74(1):101-110.
- Li PK, Chow KM, Van de Luijngaarden MW, Johnson DW, Jager KJ, Mehrotra R et al. Changes in the worldwide epidemiology of peritoneal dialysis. *Nat Rev Nephrol* 2017;13(2):90-103.

- Türk Nefroloji Derneği: Türkiye'de Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon. Registry 2018.
- Jager JK, Korevaar JC, Dekker F, Boeschoten E. The effect of contraindications and patient preference on dialysis modality selection ESRD patients in The Netherlands. *A.J. Kidney Disease* 2004;43:891-899.
- Caskey FJ, Wordsworth S, Ben T, de Charro FT, Delcroix, C, Dobronravov V et al. Early referral and planned initiation of dialysis: What impact on quality of life. *Nephrol Dialy. Transp* 2003;18:1330-1338.
- Coles G, Williams J. What the place of peritoneal dialysis in the integrated treatment of renal failure. *Kidney Int* 1998;54:2234-2240.
- Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, Dhondt A, Lameire NH. An evaluation of an integrative care approach for end stage renal disease patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000;(11):1116-125.
- Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. The role of peritoneal dialysis as the first-line renal replacement modality. *Perit. Dial. Int* 2000;20:375-383.
- Hamburger R, Mattern WD, Schreiber MJ, Soderblom R, Sorkin M, Zimmerman SW. A dialysis modality decision guide based on the experience of six dialysis center. *Dialysis and Transplantation* 1990;19:66-70.
- Jain D, Haddad DB, Goel N. Choice of dialysis modality prior to kidney transplantation: Does it matter?. *World J Nephrol* 2019;8(1):1-10.
- NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for peritoneal Dialysis Adequacy, 2000. *Am. J. Kidney Dis* 2001;37:65-136.
- Covic A, Bommens B, Lobbedez T, Segall L, Heimbeger O, Van Biesen W et al. Educating end stage renal disease patients on dialysis modality selection. A Clinical advice from European Renal Best Practice (ERBP) Advisory Board. *NDT plus* V3 N3 2010:225-233.
- Korevaar JC, Feith GW, Dekker FW, van Manen JG, Boeschoten EW, Bossuyt PM et al. Effect of starting with HD compared with PD in patients new on dialysis treatment. *Kidney Int* 2003;64:2222-2228.
- Vonesh EF, Synder JJ, Foley RN, Collins AJ. The differential impact of risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney int* 2004;66:2389-2401.
- Jaar BG, Coresh J, Plantinga LC, Fink NE, Klag MJ, Andrew SL et al. Comparing the risk for death with peritoneal dialysis and hemodialysis in a national cohort of patients with chronic kidney disease. *Ann. Intern. Med* 2005;143:174-183.
- Dimković N, Oreopoulos D. Assisted peritoneal dialysis as a method of choice for elderly with end stage renal disease. *Int. Urol Nephrol* 2008;40:1143-1150.
- Povlsen JV, Ivarsen P. Assisted Peritoneal Dialysis: Also for the late referred elderly patient. *Perit Dialysis Int* 2008;28:461-467.
- Stack AG, Murthy BV, Molony DA. Survival differences between peritoneal dialysis and hemodialysis among

- “large” ESRD patients in the United States. *Kidney Int* 2004;65:2388-2408.
19. Abbott KC, Oliver DK, Hurst FP, Das NP, Gao SW, Perkins RM. Body mass index and peritoneal dialysis: “Exceptions to the exception” in reverse epidemiology? *Semin. Dial* 2007;20:561-565.
20. Shetty A, Oreopoulos DG. Peritoneal dialysis: Its indications and contraindications. *Dial. Transplant* 2000;29:71-77.
21. Stack AG, Molony DA, Rahman NS, Dosekun A, Murthy B. Impact of dialysis modality on survival of new ESRD patients with congestive heart failure in the United states. *Kidney int* 2003;64:1071-1079.
22. Sanchez JE, Ortega T, Rodriguez C, Díaz-Molina B, Martín M, Garcia-Cueto C et al. Efficacy of peritoneal ultrafiltration in the treatment of refractory congestive heart failure: A European perspective. *Nephrol. Dial. Transplant* 2010;25:605-610.
23. Methrotra R, Kathuria P. Place of peritoneal dialysis in the management of treatment- resistant congestive heart failure. *Kidney int. Suppl* 2006;103:67-71.
24. Oreopoulos DG, Robson M, Izatt S, Clayton S, de Veber GA. A simple and safe technique for continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1978;24:484-489.
25. Buoncristiani U, Bianchi P, Cozzari M. A new safe, simple connection system for CAPD. *Nephrol Urol Androl* 1980;1:50.
26. Bazzato G, Landini S, Coli U, Lucatello S, Fracasso A, Moracchiello M. A new technique of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD): double-bag system for freedom to the patient and significant reduction of peritonitis. *Clin Nephrol* 1980;13:251-254.
27. Finkelstein F, Healy H, Abu-Alfa A, Ahmad S, Brown F, Gehr T et al. Superiority of icodextrin compared with 4.25% dextrose for peritoneal ultrafiltration. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(2):546-554.
28. Vardhan, A, Hutchison AJ. Peritoneal Dialysis Solutions. *Handbook of Dialysis Therapy* 2017;408-417.
29. Khan S, F, Ronco C, Rosner M, H: Counteracting the Metabolic Effects of Glucose Load in Peritoneal Dialysis Patients; an Exercise-Based Approach. *Blood Purif* 2019;48:25-31.
30. Cruz C, Dumler F, Schmidt R, Gotch F. Enhanced peritoneal dialysis delivery with PD-PLUS. *Adv Perit Dial* 1992;8:288-290.
31. Schmidt RW, Blumenkrantz MJ. IPD, CAPD, CCPD, CRPD – peritoneal dialysis: past, present and future. *Int J Artif Organs* 1981;4(3):124-129.
32. Gahl GM, Jorres A. Nightly intermittent peritoneal dialysis: targets and prescriptions. *Perit Dial Int* 2000;20:S89-S92.
33. Dombros N, Dratwa M, Feriani M, Gokal R, Heimbürger O, Krediet R et al. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 2 The initiation of dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:ix3-ix7.
34. Twardowski Z, Nolph K, Khanna R, Prowant BF, Ryan LR, Moore HL et al. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull* 1987;7:138-147.
35. Rabindranath KS, Adams J, Ali TZ, MacLeod AM, Vale L, Cody J et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis versus automated peritoneal dialysis for end-stage renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2007(2):CD006515.
36. Hufnagel G, Michel C, Queffeuilou G, Skhiri H, Damieri H, Mignon F. The influence of automated peritoneal dialysis on the decrease in residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1224-1228.
37. Cnossen TT, Usvyat L, Kotanko P, van der Sande FM, Kooman JP, Carter M et al. Comparison of outcomes on continuous ambulatory peritoneal dialysis versus automated peritoneal dialysis: results from a USA database. *Perit Dial Int* 2011;31(6):679-684.

98. BÖLÜM

Periton Diyalizi Kateterleri ve Kateter Yerleştirme

Ebru AŞICIOĞLU
Çetin ÖZENER

Periton diyalizi yapabilmenin ilk şartı peritona ulaşma yolunun temin edilmesidir. Bu amaçla hastaya takılacak olan kateter çevre dokular ile biyouyumlu olmalı, uzun bir süre yeterli sıvı drenajı sağlarken, aynı zamanda bakteri migrasyonu, peritonit ve diyalizat kaçağı gibi PD'ye bağlı gelişebilecek komplikasyonları en aza indirmelidir. Kateter yapımında kullanılan materyale, kateterin intra ve ekstrapéritoneal kısımlarının şekline ve kateter üzerindeki keçe sayısına göre çok sayıda PD kateteri mevcuttur. Kateter üzerinde bulunan keçeler ise, çevre dokularda inflamasyon oluşturarak kateterin sabitlenmesi, sızıntıların ve enfeksiyonların önlenmesinde rol oynar. Ancak, günümüzde halen kateter ilişkili problemler nedeniyle PD hastalarının önemli bir bölümü kalıcı veya geçici olarak hemodiyaliz tedavisine geçmek zorunda kalmaktadır.

GÜNÜMÜZDE KULLANILAN PERİTON DİYALİZİ KATETERLERİ

Kronik PD kateterleri, peritonda yer alan intraperitoneal parça, karın duvarında tüneli oluşturarak intramural parça ve çıkış yerinden sonra vücut dışında kalan kısmı oluşturan eksternal parça olmak üzere üçe ayrılırlar. Günümüzde kateter yapımında kullanılan materyale, kateterin periton içinde ve dışında kalan kısımlarının şekline

ve kateter üzerindeki keçe sayısına göre çok sayıda değişik kalıcı PD kateteri kullanılmakla birlikte, halen en sık kullanılan kateterler çift keçeli *Tenckhoff* ve kuğu boynu kateterleridir (Resim 1). Aşağıda kısaca kronik periton diyalizinde kullanılan kateterlerden bahsedilecektir.

Düz veya Kıvrımlı *Tenckhoff* Kateterleri

En sık kullanılan kateterlerdir. Silikondan yapılmış olup, iç çapı 2.6 mm, dış çapı 5 mm kadardır. Bir veya iki keçe içerirler. Kıvrık uçlu kateterlerin intraperitoneal kısımları daha uzundur. İntraperitoneal parçada 0.5 mm genişliğinde çok sayıda delik bulunur. Düz *Tenckhoff* kateterlerinde, özellikle drenajın son safhasında karın içi sıvının azalması ve kateter ucu emme kuvvetinin artmasıyla birlikte, omentum ve bağırsaklar kateter deliklerine yaklaşarak akım direnci ve yetersizliğine yol açabilir. Bu sorunu gidermek için intraperitoneal parçası helezyon şeklinde olan kıvrık uçlu *Tenckhoff* kateterleri geliştirilmiştir. Kıvrık uçlu kateterler, pariyetal ve viseral periton tabakaları arasında tüp kitlesinde artış yaratarak, drenajı daha iyi korurlar. Aynı zamanda, infüzyon sırasında içe akış hızı azalır ve daha az ağrı hissedilir. Tüm *Tenckhoff* kateterlerinde, radyolojik olarak görüntülenebilmelerini sağlayan baryumlu radyopak şerit mevcuttur (1).

Ağrı

Karına sıvı doldurulurken hissedilen ağrı genellikle diyalizatın asidik yapısına, hiperozmolaritesine veya soğuk olmasına bağlı olabilir. Sıvının fazla hızlı verilmesi de ağrıya yol açar. Öncelikle sıvılar ısıtılmalı ve mümkünse bikarbonatlı sıvı kullanılmalıdır (13). Sıvıya lokal anestezi madde eklenebilir, ancak bu uygulama ile peritonit sıklığı artabilir. Kateter ucunun pelvis duvarına veya karın içi organlara dayanması da ağrı nedenleri arasındadır. Ağrı aynı zamanda peritonit semptomu olabileceğinden, her vakada mutlaka peritonit dışlanmalıdır.

Organ Yaralanmaları

Kateter yerleştirilirken omentum veya ince bağırsak, kolon, rektum ve mesane gibi karın içi organlarda yaralanmaya bağlı kanama veya perforasyon gelişebilir. Genel olarak, kateterin görülmek üzere yerleştirildiği cerrahi veya peritonoskopik teknikler kullanıldığında daha az gelişir. Kanama veya organ yaralanması şüphesi mevcutsa mutlaka cerrahi konsültasyon istenmelidir.

Peritonit ve Çıkış Yeri Enfeksiyonları

Peritonit, PD'nin en önemli komplikasyonlarından biridir. Diyaliz yetersizliğinin yanı sıra, aynı zamanda kateter ve hasta kaybına da neden olur. Peritonit ve çıkış yeri enfeksiyonları detaylı olarak ilgili bölümde tartışılmıştır.

Diğer Komplikasyonlar

Kateter yerleştirilirken, rutin diyaliz uygulamaları sırasında veya keçe tıraşlaması yapılırken, kateterde makas veya sivri aletlere bağlı hasar gelişebilir. Hasar gören kısım küçük ve adaptöre yakın bir bölgede ise, çıkartılarak kalan kısım yeniden adaptöre bağlanır ve kateter kullanılabilir. Kateterin daha büyük bir kısmının etkilendiği durumlarda ise, eğer çıkış yerinden sonraki 15 mm'lik sağlam bir parça mevcutsa, hazır tamir kitleri kullanılarak kateter onarılmaya çalışılabilir. Diyaliz kateterlerinde zamanla kullanıma bağlı olarak veya kimyasal maddeler nedeniyle aşınma oluşabilir. Özellikle poliüretan kateterler organik çözücüler ve plastizörler ile kolayca aşın-
nırlar. Alkol, aseton, izopropil alkol gibi organik çözücüler ve yağlarda bulunan polietilen-glikol gibi plastizörler bu tip kateterlerde kullanılmamalıdır. Poliüretan bir kateterde, çıkış yeri enfeksiyon profilaksisinde mupirosin yağı yerine kremi tercih edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Khanna, Ramesh, Krediet, Raymond T. (Eds.) Nolph and Gokal's Textbook of Peritoneal Dialysis, Springer 2009.
2. Thornhill JA, Dhein CR, Johnson H, Ash SR. Drainage characteristics of the column disc catheter: a new chronic peritoneal access catheter. Proc Clin Dial Transplant Forum 1980;10:119-25.
3. Di Paolo N, Petrini G, Garosi G, Buoncristiani U, Brardi S, Monaci G. A new self-locating peritoneal catheter. Perit Dial Int 1996;16(6):623-7.
4. Valli A, Comotti C, Torelli D, Crescimanno U, Valentini A, Riegler P et al. A new catheter for peritoneal dialysis (two years of experience with Valli catheter). Trans Am Soc Artif Intern Organs 1983;29:629-32.
5. Valk TW, Swartz RD, Hsu CH. Peritoneal dialysis in acute renal failure: analysis of outcome and complications. Dial Transplant 9:48-54;1980.
6. Ozener C, Bihorac A, Akoglu E. Technical survival of CAPD catheters: comparison between percutaneous and conventional surgical placement techniques. Nephrol Dial Transplant 2001;16(9):1893-9.
7. Negoi D, Prowant BF, Twardowski ZJ. Current trends in the use of peritoneal dialysis catheters. Adv Perit Dial 2006;22:147-52.
8. Golper TA, Brier ME, Bunke M, Schreiber MJ, Bartlett DK, Hamilton RW et al. Risk factors for peritonitis in long-term peritoneal dialysis: the Network 9 peritonitis and catheter survival studies. Academic Subcommittee of the Steering Committee of the Network 9 Peritonitis and Catheter Survival Studies. Am J Kidney Dis 1996;28(3):428-36.
9. Twardowski ZJ, Prowant BF. Appearance and classification of healing peritoneal catheter exit sites. Perit Dial Int 1996;16:S71-S93.
10. Uttley L, Vardhan A, Mahajan S, Smart B, Hutchison A, Gokal R. Decrease in infections with the introduction of mupirocin cream at the peritoneal dialysis catheter exit site. J Nephrol 2004;17(2):242-5.
11. Bending M, Mellotte G, Hashmi C, England C, Coles GA, Morgan JD et al. Nasal mupirocin prevents Staphylococcus aureus exit-site infection during peritoneal dialysis. Mupirocin Study Group. J Am Soc Nephrol 1996;7(11):2403-8.
12. Bernardini J, Piraino B, Holley J, Johnston JR, Lutes R. A randomized trial of Staphylococcus aureus prophylaxis in peritoneal dialysis patients: mupirocin calcium ointment 2% applied to the exit site versus cyclic oral rifampin. Am J Kidney Dis 1996;27(5):695-700.
13. Krishnan RG, Moghal NE. Tissue plasminogen activator for blocked peritoneal dialysis catheters. Pediatr Nephrol 2006;21(2):300.

99. BÖLÜM

Periton Diyalizi Solüsyonları

Kenan ATEŞ

Periton diyalizi (PD) tedavisinin başarısını etkileyen faktörlerden birisi de diyaliz solüsyonudur. PD solüsyonlarının ozmotik ajan, tampon madde ve elektrolitler olmak üzere üç ana bileşeni vardır. Standart PD solüsyonları ozmotik ajan olarak glukoz ve tampon olarak laktat içerir, pH'sı asidik (5.2-5.5), ozmolaritesi ise glukoz konsantrasyonuna bağlı olarak 344-483 mOsm/L arasındadır (Tablo 1). Yüksek glukoz konsantrasyonu nedeniyle, solüsyonların ısı sterilizasyonu sırasında birçok glukoz yıkım ürünü oluşur (1). Standart PD solüsyonlarının yüksek glukoz ve glukoz yıkım ürünü konsantrasyonu, yüksek ozmolaritesi, laktat içeriği ve asidik pH'sı periton membranı için biyo-uyumlu değildir. Bu biyo-uyumsuz özellikler düşük dereceli inflamasyona ve ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumuna yol açarak periton membranında mezotel hücrelerinin kaybı, yeni damar yapılarının gelişmesi, vaskülopati, interstisyel fibrozis ve kalınlaşma şeklinde yapısal değişikliklere yol açar (2-4). Bunların sonucunda zamanla peritoneal solüt geçirgenliği artar, hidrolik iletkenlik ve ultrafiltrasyon (UF) kapasitesi azalır (5). Özellikle UF kapasitesinde azalma hastaların PD'ye uzun süre devam etmesini engeller, ayrıca volüm yüklenmesi sonucu kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye katkıda bulunabilir. Hastaların PD tedavisinde daha uzun süre kalma-

sını sağlamak amacıyla daha biyo-uyumlu solüsyonlar geliştirilmiştir.

STANDART PERİTON DİYALİZİ SOLÜSYONLARININ BİLEŞİMİ

Ozmotik Ajan

Standart PD solüsyonları ozmotik ajan olarak dekstroz (glukoz monohidrat) veya glukoz anhidroz içerir. Ticari PD solüsyonlarında üç farklı seçenek mevcuttur (dekstroz olarak % 1.5, % 2.5 ve % 4.25; glukoz anhidroz olarak % 1.36, % 2.27 ve % 3.86). Glukoz, periton membranındaki çok küçük porlardan kristaloid ozmotik basınç gradyenti aracılığıyla UF sağlar. Yukarıda belirtilen biyo-uyumsuz özelliklerine ek olarak, glukoz ideal bir ozmotik ajan da değildir. Yaklaşık 180 Dalton molekül ağırlığında küçük bir solüt olması nedeniyle, 4-6 saatlik bekletme sırasında diyalizattaki glukozun yaklaşık % 40-50'si vücuda emilir. Bunun iki istenmeyen sonucu vardır:

1) Emilen glukoz hiperglisemi, hiperlipidemi, obezite ve iştahın baskılanması gibi istenmeyen etkilere yol açar.

2) Glukoz emildikçe UF'yi sağlayan ozmotik güç, dolayısıyla UF'nin etkinliği azalır. Bu nedenle, sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD)

tedavi edilenlerde mezotel hücre bütünlüğünün anlamlı olarak daha iyi korunduğu, peritoneal fibrozis, vaskülopati ve submezotelyal sitokeratin sunumunun daha az olduğu gösterilmiştir (42). Bu nedenle, biyo-uyumlu solüsyonların periton membranını koruyucu etkisi hakkında daha kesin yargıya varabilmek için uzun izlem süreli çalışmaların artırılması gerekir.

Mamafih, düşük glukoz yıkım ürünü içeren nötral pH'lı solüsyon kullanımının teknik sağkalımı iyileştirdiği ve ölüm riskini azalttığına yönelik yeterli kanıt mevcut değildir. Gözlemsel çalışmalarda biyo-uyumlu solüsyonlarla tedavi edilen hastalarda teknik başarısızlık ve ölüm riskinin daha düşük olduğu gösterilmiş olsa da (27), klinik çalışmaların meta-analizinde teknik ve hasta sağkalımı bakımından bir yarar saptanamamıştır (34).

Sonuç olarak, düşük glukoz yıkım ürünü içeren nötral pH'lı solüsyonlar mezotel hücre işlevi bakımından daha iyi bir profile sahiptir, daha az intraperitoneal inflamasyona ve ileri glikasyon son ürünleri oluşumuna yol açmakta ve uzun süreli kullanımda kalan böbrek işlevini koruyucu etki göstermektedirler. Ancak, diğer klinik sonuçlara etkileri henüz açık değildir.

KAYNAKLAR

1. Nilsson-Thorell CB, Muscalu N, Andren AH, Kjellstrand PT, Wieslander AP. Heat sterilization of fluids for peritoneal dialysis gives rise to aldehydes. *Perit Dial Int* 1993;13(3):208-13.
2. Topley N. Membrane longevity in peritoneal dialysis: Impact of infection and bio-incompatible solutions. *Adv Ren Replace Ther* 1998;5(3):179-84.
3. Witowski J, Wisniewska J, Korybalska K, Bender TO, Breborowicz A, Gahl GM et al. Prolonged exposure to glucose degradation products impairs viability and function of human peritoneal mesothelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(11):2434-41.
4. Higuchi C, Nishimura H, Sanaka T. Biocompatibility of peritoneal dialysis fluid and influence of compositions on peritoneal fibrosis. *Ther Apher Dial* 2006;10(4):372-9.
5. Davies SJ. Longitudinal relationship between solute transport and ultrafiltration capacity in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2004;66(6):2437-45.
6. Mujais S, Vonesh E. Profiling of peritoneal ultrafiltration. *Kidney Int* 2002;81:S17-22.
7. Nakayama N, Yokoyama K, Kubo H, Matsumoto H, Hasegawa T, Shigematsu T et al. The effect of ultra-low sodium dialysate in CAPD. A kinetic and clinical analysis. *Clin Nephrol* 1996;45(3):188-93.
8. Davies S, Carlsson O, Simonsen O, Johansson AC, Venturoli D, Ledebø I et al. The effects of low-sodium peritoneal dialysis fluids on blood pressure, thirst and volume status. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(5):1609-17.
9. Weinreich T, Passlick-Deetjen J, Ritz E. Low dialysate calcium in continuous ambulatory peritoneal dialysis: a randomized controlled multicenter trial. The Peritoneal Dialysis Multicenter Study Group. *Am J Kidney Dis* 1995;25(3):452-60.
10. Mistry CD, Gokal R. Optimal use of glucose polymer (icodextrin) in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1996;16:S104-8.
11. Davies DS. Kinetics of icodextrin. *Perit Dial Int* 1994;14:S45-50.
12. Posthuma N, ter Wee PM, Donker AJ, Oe PL, van Dorp W, Peers EM et al. Serum disaccharides and osmolality in CCPD patients using icodextrin or glucose as day-time dwell. *Perit Dial Int* 1997;17(6):602-7.
13. Rippe B, Levin L. Computer simulations of ultrafiltration profiles for an icodextrin-based peritoneal fluid in CAPD. *Kidney Int* 2000;57(6):2546-56.
14. Sav T, Oymak O, Inanc MT, Dogan A, Tokgoz B, Utas C. Effects of twice-daily icodextrin administration on blood pressure and left ventricular mass in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2009;29(4):443-9.
15. Qi H, Xu C, Yan H, Ma J. Comparison of icodextrin and glucose solutions for long dwell exchange in peritoneal dialysis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Perit Dial Int* 2011;31(2):179-88.
16. Davies SJ, Woodrow G, Donovan K, Plum J, Williams P, Johansson AC et al. Icodextrin improves the fluid status of peritoneal dialysis patients: Results of a double-blind randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(9):2338-44.
17. Konings CJ, Kooman JP, Schonck M, Gladziwa U, Wirtz J, van den Wall Bake AW et al. Effect of icodextrin on volume status, blood pressure and echocardiographic parameters: A randomized study. *Kidney Int* 2003;63(4):1556-63.
18. Paniagua R, Ventura MJ, Avila-Diaz M, Cisneros A, Vicent-Martinez M, Furlong MC, et al. Icodextrin improves metabolic and fluid management in high and high-average transport diabetic patients. *Perit Dial Int* 2009;29(4):422-32.
19. Takatori Y, Akagi S, Sugiyama H, Inoue J, Kojo S, Morinaga H et al. Icodextrin increases technique survival rate in peritoneal dialysis patients with diabetic nephropathy by improving body fluid management: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(6):1337-44.
20. Wang IK, Lin CL, Yen TH, Lin SY, Yao-Lung L, Sung FC. Icodextrin reduces the risk of congestive heart failure in peritoneal dialysis patients. *Pharmacoeconomics* 2018;27(4):447-52.
21. Adachi Y, Nakagawa Y, Nishio A. Icodextrin preserves residual renal function in patients treated with automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2006;26(3):405-7.

22. Yoon HE, Chang YK, Shin SJ, Choi BS, Kim BS, Park CW et al. Benefits of a continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) technique with one icodextrin-containing and two biocompatible glucose-containing dialysates for preservation of residual renal function and biocompatibility in incident CAPD patients. *J Korean Med Sci* 2014;29(9):1217-25.
23. Chang TI, Ryu DR, Yoo TH, Kim HJ, Kang EW, Kim H et al. Effect of icodextrin solution on the preservation of residual renal function in peritoneal dialysis patients: A randomized controlled study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(13):e2991.
24. Ha IS, Yap HK, Munarriz RL, Zambrano PH, Flynn JT, Bilge I, et al. Risk factors for loss of residual renal function in children treated with chronic peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2015;88(3):605-13.
25. Davies SJ, Brown EA, Frandsen NE, Rodrigues AS, Rodriguez-Carmona A, Vychytil A, et al: Longitudinal membrane function in functionally anuric patients treated with APD: data from EAPOS on the effects of glucose and icodextrin prescription. *Kidney Int* 2005;67(4):1609-15.
26. Kuriyama R, Tranaeus A, Ikegami T. Icodextrin reduces mortality and the drop-out rate in Japanese peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2006;22:108-10.
27. Han SH, Ahn SV, Yun JY, Tranaeus A, Han DS. Mortality and technique failure in peritoneal dialysis patients using advanced peritoneal dialysis solutions. *Am J Kidney Dis* 2009;54(4):711-20.
28. Yang JY, Chen L, Peng YS, Chen YY, Huang JW, Hung KY. Icodextrin is associated with a lower mortality rate in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2019;39(3):252-60.
29. Martis L, Patel M, Giertych J, Mongoven J, Taminne M, Perrier MA et al: Aseptic peritonitis due to peptidoglycan contamination of pharmacopoeia standard dialysis solution. *Lancet* 2005;365(9459):588-94.
30. Tsai CY, Lee SC, Hung CC, Lee JJ, Kuo MC, Hwang SJ et al: False elevation of blood glucose levels measured by GDH-PQQ-based glucometers occurs during all daily dwells in peritoneal dialysis patients using icodextrin. *Perit Dial Int* 2010;30(3):329-35.
31. Li FK, Chan LY, Woo JC, Ho SK, Lo WK, Lai KN et al: A 3-year, prospective, randomized, controlled study on amino acid dialysate in patients on CAPD. *Am J Kidney Dis* 2003;42(1):173-83.
32. Mactier RA, Sprosen TS, Gokal R, Williams PF, Lindbergh M, Naik RB et al. Bicarbonate and bicarbonate/lactate peritoneal dialysis solutions for the treatment of infusion pain. *Kidney Int* 1998;53(4):1061-7.
33. Williams JD, Topley N, Craig KJ, Mackenzie RK, Pischetsrieder M, Lage C et al. The Euro-Balance Trial: The effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2004;66(1):408-18.
34. Htay H, Johnson DW, Wiggins KJ, Badve SV, Craig JC, Strippoli GM et al. Biocompatible dialysis fluids for peritoneal dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10(10):CD007554.
35. Johnson DW, Brown FG, Clarke M, Boudville N, Elias TJ, Foo MW et al. Effects of biocompatible versus standard fluid on peritoneal dialysis outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(6):1097-107.
36. Farhat K, Douma CE, Ferrantelli E, Ter Wee PM, Beelen RH, van Ittersum FJ. Effects of conversion to a bicarbonate/lactate-buffered, neutral-pH, low-GDP PD regimen in prevalent PD: A 2-year randomized clinical trial. *Perit Dial Int* 2017;37(3):273-82.
37. Sikaneta T, Wu G, Abdoell M, Ng A, Mahdavi S, Sverdovski A et al. The Trio Trial - a randomized controlled clinical trial evaluating the effect of a biocompatible peritoneal dialysis solution on residual renal function. *Perit Dial Int* 2016;36(5):526-32.
38. Jones S, Holmes CJ, Krediet RT, Mackenzie R, Faict D, Tranaeus A et al. Bicarbonate/ lactate-based peritoneal dialysis solution increases cancer antigen 125 and decreases hyaluronic acid levels. *Kidney Int* 2001;59(4):1529-38.
39. Szeto CC, Chow KM, Lam CW, Leung CB, Kwan BC, Chung KY et al. Clinical biocompatibility of a neutral peritoneal dialysis solution with minimal glucose-degradation products - A 1-year randomized control trial. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(2):552-9.
40. Johnson DW, Brown FG, Clarke M, Boudville N, Elias TJ, Foo MW et al. The effect of low glucose degradation product, neutral pH versus standard peritoneal dialysis solutions on peritoneal membrane function: The balANZ trial. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(12):4445-53.
41. Elphick EH, Teece L, Chess JA, Do JY, Kim YL, Lee HB et al. Biocompatible solutions and long-term changes in peritoneal solute transport. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(10):1526-33.
42. del Peso G, Jiménez-Heffernan JA, Selgas R, Remón C, Ossorio M, Fernández-Perpén A et al. Biocompatible dialysis solutions preserve peritoneal mesothelial cell and vessel wall integrity. A case-control study on human biopsies. *Perit Dial Int* 2016;36(2):129-34.

100. BÖLÜM

Periton Diyalizi Reçetelendirmesi ve Yeterlilik

Taner ÇAMSARI
Mehmet Ası OKTAN

GİRİŞ

Periton diyalizi (PD), son dönem böbrek hastalığı tedavisinde uygulanan üç ana tedavi yönteminden biridir. Diğer böbrek yerine koyma tedavileri gibi PD'nin de öncelikli hedefi, hasta morbiditesi ve mortalitesini azaltırken, yaşam kalitesini arttırmaktır. PD tedavisinin şekli ve yoğunluğu hastanın yaşam tarzı, seyahat sıklığı, uyku alışkanlığı, ev ve iş koşulları gibi hususlara duyarlı olmalıdır. Eş zamanlı olarak PD reçetesi oluşturulurken, hastanın vücut boyutlarına göre minimal solüt klirensi hedefi gözetilmeli, periton membranının geçirgenlik özellikleri dikkate alınmalı, kalan böbrek işlevleri değerlendirilmeli ve maruz bırakılan glukoz yükü en aza indirilmelidir.

Periton diyalizi reçetelendirmesine geçmeden, minimum solüt klirensi hedefi hesaplanmasında ve PD yeterliliğini değerlendirmede kullanılan “Kt/Vüre ve kreatinin klirensi” kavramlarına değinelim.

Kt/Vüre HESAPLAMASI

Kt/Vüre, PD tedavisinde küçük solüt klirensinin yeterliliğini ifade etmektedir. Üre, molekül ağırlığının küçük olması (60 Dalton), proteine bağlanmaması, tüm vücut suyuna dağılım göstermesi, periton membranından serbestçe

geçebilmesi ve tüm merkezlerce yaygın olarak ölçülebilen pratik bir test olması nedeniyle diyaliz yeterliliğini ölçmekte tercih edilen molekül olmuştur. Minimum Kt/Vüre hedefinin tutturulması, çeşitli araştırmalarda olumlu sonuçlar ile ilişkili bulunmuştur (1-3). Kt/Vüre ölçütü, PD yeterliliğini değerlendirmede kılavuzlarda genel kabul görmüştür (4-6).

Peritoneal Kt/Vüre hesaplanırken günlük toplam diyalizat hacmi, diyalizat ve plazma üre konsantrasyonunun bilinmesine ihtiyaç vardır.

Aşağıdaki örnekte Kt/Vüre hesaplanması sunulmuştur:

70 kg erkek, sürekli ayaktan PD (SAPD) tedavisi alıyor olsun, 24 saatlik toplam peritoneal drenaj hacmi 10.5 L ise;

Ortalama diyalizat üresi 38 mg/dL

Plazma üresi 40 mg/dL

D/P üre = Diyalizat üre ÷ Plazma üre

= 38 mg/dL ÷ 40 mg/dL

= 0.95

Günlük peritoneal üre klirensi = D/P üre x 24-saatlik peritoneal drenaj hacmi

= 0.95 x 10.5 L

= 9.975 (yaklaşık olarak 10 L)

KAYNAKLAR

1. Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: A reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol* 2001.
2. Churchill DN, Taylor DW, Keshaviah PR. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: Association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1996.
3. Lo WK, Tong KL, Li CS, Wong KS, Chan TM, Yu AWY, et al. Relationship between adequacy of dialysis and nutritional status, and their impact on patient survival on CAPD in Hong Kong. *Perit Dial Int* 2001.
4. KDOQI, National Kidney Foundation. 2006 Updates Clinical Practice Guidelines and Recommendations. *Am J Kidney Dis* 2006.
5. KDOQI Clinical guidelines NKF. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access. *Am J Kidney Dis* 2006.
6. Lo WK, Bargman JM, Burkart J, Krediet RT, Pollock C, Kawanishi H et al. Guideline on targets for solute and fluid removal in adult patients on chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2006.
7. NKF. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access. *Am J Kidney Dis* 2006.
8. Blake PG, Bargman JM, Scott Brimble K, Davison SN, Hirsch D, McCormick BB et al. Clinical practice guidelines and recommendations on peritoneal dialysis adequacy 2011. *Perit Dial Int* 2011.
9. Lo WK, Ho YW, Li CS, Wong KS, Chan TM, Yu AW et al. Effect of Kt/V on survival and clinical outcome in CAPD patients in a randomized prospective study. *Kidney Int* 2003;64(2):649-656.
10. Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW, De Haan RJ, Boeschoten EW, Krediet RT. Quality of life over time in dialysis: The Netherlands cooperative study on the adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1999.
11. Wu HY, Hung KY, Huang TM, Hu FC, Peng YS, Huang JW et al. Safety issues of long-term glucose load in patients on peritoneal dialysis-A 7-year cohort study. *PLoS One* 2012.
12. Wu HY, Hung KY, Huang JW, Chen YM, Tsai TJ, Wu KD. Initial glucose load predicts technique survival in patients on chronic peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 2008.
13. Teitelbaum I. Crafting the prescription for patients starting peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018.
14. Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P, Wang T, Lindholm B. Influence of peritoneal transport rate, inflammation, and fluid removal on nutritional status and clinical outcome in prevalent peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2003.
15. Ateş K, Nergizoğlu G, Keven K, Sen A, Kutlay S, Ertürk S, et al. Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2001.
16. Marrón B, Remón C, Pérez-Fontán M, Quirós P, Ortiz A. Benefits of preserving residual renal function in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2008.
17. Liu Y, Ma X, Zheng J, Jia J, Yan T. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on cardiovascular events and residual renal function in dialysis patients: A meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Nephrol* 2017.
18. Harty J, Boulton H, Venning M, Gokal R. Impact of increasing dialysis volume on adequacy targets: A prospective study. *J Am Soc Nephrol* 1997.
19. Kawanishi H. Complementary dialysis for daily dialysis. In: *Blood Purification* 2004.
20. Feehally J, Floege J JR. *Comprehensive Clinical Nephrology* 2010.

101. BÖLÜM

Periton Diyalizinin Enfeksiyöz Komplikasyonları

Rümevza KAZANCIOĞLU

TANIM

Periton diyalizi (PD) ile ilişkili enfeksiyöz komplikasyonlar arasında peritonit, çıkış yeri enfeksiyonu ve tünel enfeksiyonu bulunur (1,2). Tüm enfeksiyonlar PD hastalarında ciddi morbidite ve mortalite nedeni olduğu gibi teknik başarısızlığın da önemli nedenidir. Özellikle peritonitler ilk 1-2 yılda hala PD'den ayrılmanın en önemli nedenidir. Birçok çalışmada, peritonit teknik başarısızlıkların % 10-30'undan sorumlu bulunmuştur (3).

Periton diyalizi uygulayan hastaların %15-35'i peritonit nedeniyle hastaneye başvurmaktadır. Sürekli ayaktan PD tedavisinin ilk 6 ayında en az bir kez peritonit olma oranı %45, ilk yıl %60-70, peritonitin tekrarlama olasılığı ise %20-30 oranındadır (4,5). Kateter ilişkili enfeksiyonlar (çıkış yeri veya tünel enfeksiyonu), bir başka önemli PD'den ayrılma nedenidir (6). Türk Nefroloji Derneği'nin kayıt sistemi verilerine göre, 2018 yılında prevalan PD hastalarının hemodiyalize transfer nedenlerinin arasında PD ilişkili enfeksiyonlar % 19.1'lik oran ile ikinci sırada yer almaktadır (7).

SIKLIK ve EPİDEMİYOLOJİ

Peritonit oranları ülkelere göre değişkenlik gösterir. Retrospektif bir çalışmada, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde PD tedavisi gö-

ren 1677 yeni hastanın ilk yıldaki peritonit oranı 42/100 hasta yılı olarak bildirilmiştir (8). Türk Nefroloji Derneği'nin kayıt sistemi verilerine göre, 2018 yılında prevalan PD hastalarında peritonit sıklığı (30 merkezden elde edilen verilere göre) 0.59/atak/yıl olarak bildirilmiştir (7).

İlk peritonit atağı ile ilişkili risk faktörleri yaşlılık, erkek cins, düşük sosyoekonomik seviye ve hipoalbuminemi olarak belirtilmiştir (9). Düzeltilebilir peritonit risk faktörleri arasında kolonoskopi, sistoskopi veya histeroskopi gibi invaziv işlemler, diş tedavileri, nazal *S. aureus* taşıyıcılığı sayılabilir. Ayrıca hipoalbuminemi, D vitamini yetersizliği, depresyon, bağlanma teknikleri, teknik hatalar, hipopotasemi, uzamış antibiyotik tedavisi, medikal girişimler, konstipasyon, çıkış yeri kolonizasyon ve enfeksiyonu, evcil hayvan maruziyeti, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, obezite, hemodiyaliz öyküsü, diyaliz merkezinden uzakta yaşamak diğer risk faktörleri olarak belirlenmiştir (10,11).

Peritonit en sık bakteriyel etkenlere bağlıdır (12). Vakaların %90'ından fazlasında peritoneal sıvıdan bir organizma izole edilir. Olguların %45-65'i Gram-pozitif koklara (en çok da *S. aureus* veya *S. epidermidis*) bağlıdır (12). Gram-negatif çomaklar %15-35 olgudan sorumludur (11,12). Çoğunluğu *Candida* türleri olmak üzere mantarlar %2-3 olgu-

KAYNAKLAR

1. Li PK, Szeto CC, Piraino B, de Arteaga J, Fan S, Figueiredo AE et al. ISPD peritonitis recommendations: 2016 Update on prevention and treatment. *Perit Dial Int* 2016;36(5):481-508.
2. Szeto CC, Li PK, Johnson DW, Bernardini J, Dong J, Figueiredo AE et al. ISPD catheter-related infection recommendations: 2017 Update. *Perit Dial Int* 2017;37(2):141-154.
3. Hsieh YP, Wang SC, Chang CC, Wen YK, Chiu PF, Yang Y. The negative impact of early peritonitis on continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2014;34(6):627-635.
4. Sağmak-Tartar, Özden M, Akbulut A, Demirdağ K, Özer-Balin Ş. Sürekli ayaktan periton diyaliziyle ilişkili peritonit klinik özellikler, etken mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları *Klinik Dergisi* 2016;29(3):107-111.
5. Hsieh YP, Chang CC, Wang SC, Wen YK, Chiu PF, Yang Y. Predictors for and impact of high peritonitis rate in Taiwanese continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2015;47(1):183-189.
6. Sakurada T, Okamoto T, Oishi D, Koitabashi K, Sueki S, Kaneshiro N et al. Subcutaneous pathway diversion for peritoneal dialysis catheter salvage. *Adv Perit Dial* 2014;30:11-14.
7. Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon (Türkiye 2018 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu). Editörler: Gültekin S, Ateş K, Seyahi N. *Periton diyalizi* 2019;29-46.
8. Pulliam J, Li NC, Maddux F, Hakim R, Finkelstein FO, Lacson E Jr. First-year outcomes of incident peritoneal dialysis patients in the United States. *Am J Kidney Dis* 2014;64(5):761-769.
9. Fan X, Huang R, Wang J, Ye H, Guo Q, Yi C et al. Risk factors for the first episode of peritonitis in Southern Chinese continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *PLoS One* 2014;9(9):107-485.
10. Bender FH, Bernardini J, Piraino B. Prevention of infectious complications in peritoneal dialysis: best demonstrated practices. *Kidney Int* 2006;70:S44-S54.
11. Burkart JM. Risk factors and prevention of peritonitis in peritoneal dialysis. *UptoDate* 2020.
12. Burkart JM. Microbiology and therapy of peritonitis in peritoneal dialysis. *UptoDate* 2020.
13. Burkatt JM, Bleyer A. Peritoneal catheter exit-site and tunnel infections in peritoneal dialysis in adults. *UptoDate* 2020.
14. *Periton Diyalizi Başvuru Kitabı Güncellenmiş 2. Baskı* 2019, Editörler: Ersoy F, Çamsarı T. Kazancıoğlu R. Katater çıkış tüneli ve kateter çıkış yerinin özellikleri, enfeksiyon ve diğer komplikasyonları 91-104.
15. van Diepen AT, Tomlinson GA, Jassal SV. The association between exit site infection and subsequent peritonitis among peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(8):1266-1271.
16. Kazancıoğlu R, Oztürk S, Ekiz S, Yucel L, Dogan S. Can using a questionnaire for assessment of home visits to peritoneal dialysis patients make a difference to the treatment outcome? *J Ren Care* 2008;34:59-63.
17. Oztürk S, Yucel L, Guvenç S, Ekiz S, Kazancıoğlu R. Assessing and training patients on peritoneal dialysis in their own homes can influence better practice. *J Ren Care* 2009;35:141-146.
18. Dong J, Chen Y. Impact of the bag exchange procedure on risk of peritonitis. *Perit Dial Int* 2010;30:440-447.
19. Strippoli GF, Tong A, Johnson D, Schena FP, Craig JC. Catheter-related interventions to prevent peritonitis in peritoneal dialysis: a systematic review of randomized, controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(10):2735-2746.
20. Burkatt JM. Clinical manifestations and diagnosis of peritonitis in peritoneal dialysis *UptoDate* 2020.
21. Scalapogna A, Castelnovo C, De Vecchi A, Ponticelli C. Exit-site and tunnel infections in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1991;18:674.
22. Salzer WL. Peritoneal dialysis-related peritonitis: challenges and solutions. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2018;11:173-186.
23. Piraino B, Bernardini J, Brown E, et al. ISPD position statement on reducing the risks of peritoneal dialysis-related infections. *Perit Dial Int* 2011;31:614-630.
24. Piraino B, Bernardini J, Florio T, Fried L. *Perit Dial Int* 2003;23(5):456-459.

102. BÖLÜM

Periton Diyalizinin Enfeksiyöz Olmayan Komplikasyonları

Mehmet Emin YILMAZ
Zülfükar YILMAZ

Periton diyalizinin (PD), kateter ilişkili, artmış karın içi basıncının neden olduğu, glukoz ve yan ürünlerinin metabolik etkilerinden kaynaklanan enfeksiyon dışı komplikasyonları bulunmaktadır (Tablo 1). Kateter ilişkili sorunlar, PD tekniğinin başarısızlığına neden olabilir ve diyalizatın metabolik etkileri kardiyovasküler riski artırabilir. Bu komplikasyonların önlenmesi, erken tanınması ve uygun şekilde yönetilmesi hasta morbidite ve teknik başarısızlığın azaltılması açısından son derece önemlidir.

PERİTON DİYALİZİ KATETERİ İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLAR

Çıkış Yetersizliği

Diyalizat çıkış yetersizliği insidansı % 5-20 arasında değişmekte olup, klinik olarak genellikle düzensiz çıkış, diyalizat çıkışında fibrin ve/veya kabızlık ile kendini göstermektedir. Başlangıç zamanı nedene göre değişmekle birlikte, çıkış yetersizliği genellikle kateter kullanımının ilk ayı içinde ortaya çıkar (1,2). Tanıda abdominal radyografi ile şiddetli kabızlık veya kateterin yanlış pozisyonunun görüntülenmesi faydalı olabilir. İleri değerlendirme yapılmadan önce, diyalizat çıkış yetersizliğinin en yaygın nedeni olan konstipasyonun dışlanması gerekmektedir (3). Ayrıca çıkış yetersizliği, verilen sıvının eksik alınmasıyla sonuç-

landığından, diyalizat sızıntısının ekarte edilmesi önemlidir. Diyalizat çıkış yetersizliğini önlemede, kateterin uygun şekilde yerleştirilmesi ve kabızlıktan kaçınılması faydalı yaklaşımlardır.

Tablo 1. Periton Diyalizinin Enfeksiyöz Olmayan Komplikasyonları

PD kateteri ilişkili komplikasyonlar
Çıkış yetersizliği Kateter malpozisyonu - Kateter tıkanması Kateter bükülmesi - Kabızlık Kateter sızıntısı Kanama Perforasyon
Artmış karın içi basıncı ilişkili komplikasyonlar
Herni Genital ve karın duvarı ödemi Gastrointestinal sistem problemleri Hidrotoraks
Metabolik komplikasyonlar
Hiperglisemi İnsülin direnci Lipit anormallikleri Hipopotasemi Hipermağnezemi
Diğer Komplikasyonlar
Sırt ağrısı Hemoperiton Ağrılı diyalizat infüzyonu Pankreatit Şiloperiton Enkapsüle peritoneal skleroz

KAYNAKLAR

- Allon M, Soucie JM, Macon EJ. Complications with permanent peritoneal dialysis catheters: experience with 154 percutaneously placed catheters. *Nephron* 1988;48:8.
- Robison RJ, Leapman SB, Wetherington GM, Hamburger RJ, Fineberg NS, Filo RS. Surgical considerations of continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Surgery* 1984;96:723.
- Crabtree JH, Shrestha BM, Chow KM, Figueiredo AE, Povlsen JV, Wilkie M et al. Creating and Maintaining Optimal Peritoneal Dialysis Access in the Adult Patient: 2019 Update. *Perit Dial Int* 2019;39:414.
- Degeys GE, Miller GA, Ford KK, Dunnick NR. Tenckhoff peritoneal dialysis catheters: the use of fluoroscopy in management. *Radiology* 1985;154 (3):819–820.
- Brown MW, Hamilton DN, Junor BJ. Surgical complications in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J R Coll Surg Edinb* 1983;28 (3):141–146.
- Flanigan M, Gokal R. Peritoneal catheters and exit-site practices toward optimum peritoneal access: a review of current developments. *Perit Dial Int* 2005;25(2):132–139.
- Joffe P, Christensen AL, Jensen C. Intra-abdominal location of peritoneal catheters during CAPD. *Adv Perit Dial* 1991;7:214–217.
- Gokal R, Alexander S, Ash S, Chen TW, Danielson A, Holmes C et al. Peritoneal catheters and exit-site practices toward optimum peritoneal access: 1998 update. (Official report from the International Society for Peritoneal Dialysis). *Perit Dial Int* 1998;18(1):11–33.
- Stuart S, Booth TC, Cash CJ, Hameeduddin A, Goode JA, Harvey C et al. Complications of continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Radiographics* 2009;29(2):441–60.
- Taylor PM. Image-guided peritoneal access and management of complications in peritoneal dialysis. *Semin Dial* 2002;15(4):250–258.
- Leehey DJ, Ash SR, Daugirdas JT. Peritoneal access devices. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS editors. *Handbook of Dialysis* (4th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.356.
- Gudsoorkar PS, Penner T, Jassal SV, Bargman JM. The enigmatic fallopian tube: a more common cause of catheter malfunction than previously recognized. *Perit Dial Int*. 2016;36(4):459–461.
- Shea M, Hmiel SP, Beck AM. Use of tissue plasminogen activator for thrombolysis in occluded peritoneal dialysis catheters in children. *Adv Perit Dial*. 2001;17:249–252.
- Stringel G, Olsen S, Cascio C. Unblocking peritoneal dialysis catheters with a combination of urokinase and fogarty catheter manipulation. *Adv Perit Dial*. 1995;11:200–201.
- Farooq MM, Freischlag JA. Peritoneal dialysis: an increasingly popular option. *Semin Vasc Surg* 1997;10:144.
- Newman LN, Tessman M, Hanslik T, Schulak J, Mayes J, Friedlander M. A retrospective view of factors that affect catheter healing: four years of experience. *Adv Perit Dial* 1993; 9:217.
- Leblanc M, Ouimet D, Pichette V. Dialysate leaks in peritoneal dialysis. *Seminars in Dialysis* 2001;14(1):40–50.
- Ranganathan D, John GT, Yeoh E, Williams N, O'Loughlin B, Han T. A randomized controlled trial to determine the appropriate time to initiate peritoneal dialysis after insertion of catheter (Timely Pd Study). *Perit Dial Int*. 2017;37(4):420–428.
- Danielsson A. The controversy of placement of peritoneal dialysis catheters. *Perit Dial Int*. 2007;27(2):153–154.
- Banlı O, Altun H, Oztemel A. Early start of CAPD with the Seldinger technique. *Perit Dial Int*. 2005;25(6):556–559.
- Crabtree JH. Selected best demonstrated practices in peritoneal dialysis access. *Kidney Int Suppl*. 2006;70(103):27–37.
- Ash SR, Daugirdas JT. Peritoneal dialysis access. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS editors. *Handbook of Dialysis*. Boston, Little Brown; 1994. p.274
- Fleisher AG, Kimmelstiel FM, Lattes CG, Miller RE. Surgical complications of peritoneal dialysis catheters. *Am J Surg* 1985;149:726.
- Asif A, Byers P, Vieira CF, Merrill D, Gadalean F, Bourgoignie JJ et al. Peritoneoscopic placement of peritoneal dialysis catheter and bowel perforation: experience of an interventional nephrology program. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:1270.
- Dejardin A, Robert A, Goffin E. Intraperitoneal pressure in PD patients: relationship to intraperitoneal volume, body size and PD-related complications. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(5):1437–1444.
- Durand PY, Chanliau J, Gamberoni J, Hestin D, Kessler M. Routine measurement of hydrostatic intraperitoneal pressure. *Adv Perit Dial*. 1992;8:108–112.
- Twardowski ZJ, Khanna R, Nolph KD, Scalapogna A, Metzler MH, Schneider TW et al. Intraabdominal pressures during natural activities in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1986; 44: 129–135.
- Garcia-Urena MA, Rodriguez CR, Ruiz VV, Carnero Hernández FJ, Fernández-Ruiz E, Vazquez Gallego JM et al. Prevalence and management of hernias in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2006;26(2):198–202.
- Martinez-Mier G, Garcia-Almazan E, Reyes-Devesa HE, Garcia-Garcia V, Cano-Gutierrez S, R. Fermin YM et al. Abdominal wall hernias in end-stage renal disease patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2008;28(4):391–396.
- Engset J, Youngson GG. Ambulatory peritoneal dialysis and hernial complications. *Surg Clin North Am*. 1984;64(2):385–392.

31. Wetherington GM, Leapman SB, Robison RJ, Filo RS. Abdominal wall and inguinal hernias in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Surg* 1985;150(3):357–360.
32. O'Connor JP, Rigby RJ, Hardie IR, Wall DR, Strong RW, Woodruff PW, Petrie JJ. Abdominal hernias complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 1986; 6: 271–274.
33. Shohat J, Shapira Z, Shmueli D, Boner G. Intestinal incarceration in occult abdominal wall herniae in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Isr J Med Sci* 1985;21(12):985–987.
34. Nicholson ML, Madden AM, Veitch PS, Donnelly PK. Combined abdominal hernia repair and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) catheter insertion. *Perit Dial Int* 1989; 9: 307–308.
35. Lombardo V, Acciarri PM, Micucci G, Coppola E. Combined bilateral abdominal hernia repair and peritoneal catheter insertion. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 217.
36. Cherney DZ, Siccione Z, Chu M, Bargman JM. Natural history and outcome of incarcerated abdominal hernias in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2004;20:86–89.
37. Shah H, Chu M, Bargman JM. Perioperative management of peritoneal dialysis patients undergoing hernia surgery without the use of interim hemodialysis. *Perit Dial Int* 2006;26(6):684–687.
38. Bargman JM. Hernias in peritoneal dialysis patients: limiting occurrence and recurrence. *Perit Dial Int* 2008;28(4):349–351.
39. Balda S, Power A, Papalois V, Brown E. Impact of hernias on peritoneal dialysis technique survival and residual renal function. *Perit Dial Int* 2013;33(6):629–634.
40. Kopecky RT, Frymoyer PA, Witanowski LS, Thomas FD. Complications of continuous ambulatory peritoneal dialysis: diagnostic value of peritoneal scintigraphy. *Am J Kidney Dis* 1987;10(2):123–132.
41. Abraham G, Blake PG, Mathews RE, Bargman JM, Izatt S, Oreopoulos DG. Genital swelling as a surgical complication of continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Surg Gynecol Obstet* 1990;170(4):306–308.
42. Litherland J, Lupton EW, Ackrill PA, Venning M, Sambrook P. Computed tomographic peritoneography: CT manifestations in the investigation of leaks and abnormal collections in patients on CAPD. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1449–1452.
43. Davidson PG, Usal H, Fiorillo MA, Maniscalco A. The importance of peritoneal imaging in the workup of genital edema in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Mt Sinai J Med* 1999; 66: 125–127.
44. Hawkins SP, Homer JA, Murray BB, Voss DM, van der Merwe WM. Modified computed tomography peritoneography: clinical utility in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Australas Radiol* 2000; 44: 398–403.
45. Wan SH, Lau H, Patil NG, Lo WK, Lui SL. Peritoneal computed tomography: a diagnostic tool for genital oedema in patients on peritoneal dialysis. *Hong Kong Med J* 2007;13:82–83.
46. Litherland J, Gibson M, Sambrook P, Lupton E, Beaman M, Ackrill P. Investigation and treatment of poor drains of dialysate fluid associated with anterior abdominal wall leaks in patients on chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7:1030–1034.
47. Twardowski ZJ, Tully RJ, Ersoy FF, Dedhia NM. Computerized tomography with and without intraperitoneal contrast for determination of intraabdominal fluid distribution and diagnosis of complications in peritoneal dialysis patients. *ASAIO Trans* 1990;36(2):95–103.
48. Björvell H, Hylander B. Functional status and personality in patients on chronic dialysis. *J Intern Med* 1989; 226:319.
49. Dong R, Guo ZY. Gastrointestinal symptoms in patients undergoing peritoneal dialysis: multivariate analysis of correlated factors. *World J Gastroenterol* 2010; 16:2812.
50. Kosmadakis G, Albaret J, da Costa Correia E, Somda F, Aguilera D. Gastrointestinal Disorders in Peritoneal Dialysis Patients. *Am J Nephrol* 2018; 48:319.
51. Hylander BI, Dalton CB, Castell DO, Buckart J, Rössner S. Effect of intraperitoneal fluid volume changes on esophageal pressures: studies in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1991; 17:307.
52. Kim MJ, Kwon KH, Lee SW. Gastroesophageal reflux disease in CAPD patients. *Adv Perit Dial* 1998; 14:98.
53. Lee YC, Hung SY, Wang HH, Wang HK, Lin CW, Chang MY et al. Different Risk of Common Gastrointestinal Disease Between Groups Undergoing Hemodialysis or Peritoneal Dialysis or With Non-End Stage Renal Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e1482.
54. Keshavarzian A, Iber FL, Vaeth J. Gastric emptying in patients with insulin-requiring diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:29.
55. Brown-Cartwright D, Smith HJ, Feldman M. Gastric emptying of an indigestible solid in patients with end-stage renal disease on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Gastroenterology* 1988; 95:49.
56. Bird NJ, Streather CP, O'Doherty MJ, Barton IK, Gaunt JI, Nunan TO. Gastric emptying in patients with chronic renal failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:287.
57. Mangana P, Arvanitis D, Vlassopoulos D. Acute hydrothorax in peritoneal dialysis patients: diagnosis and treatment options. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2451; author reply 2452.
58. Szeto CC, Chow KM. Pathogenesis and management of hydrothorax complicating peritoneal dialysis. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:315–319.
59. Ramon RG, Carrasco AM. Hydrothorax in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1998;18(1):5–10.
60. Chow CC, Sung JY, Cheung CK, Hamilton-Wood C, Lai KN. Massive hydrothorax in continuous ambulatory

- peritoneal dialysis: diagnosis, management and review of the literature. *N Z Med J* 1988;27:475-7.
61. Nomoto Y, Suga T, Nakajima K, Sakai H, Osawa G, Ota K et al. Acute hydrothorax in continuous ambulatory peritoneal dialysis--a collaborative study of 161 centers. *Am J Nephrol* 1989; 9:363.
 62. Chow KM, Szeto CC, Wong TY, Li PK. Hydrothorax complicating peritoneal dialysis: diagnostic value of glucose concentration in pleural fluid aspirate. *Perit Dial Int.* 2002;22(4):525-528.
 63. Camilleri B, Glancey G, Pledger D, Williams P. The icodextrin black line sign to confirm a pleural leak in a patient on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2004;24(2):197.
 64. Szeto CC, Chow KM, Kwan BC, Chung KY, Leung CB, Li PK. New-onset hyperglycemia in nondiabetic Chinese patients started on peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(4):524-532.
 65. Goes CR, Berbel MN, Balbi AL, Ponce D. Approach to the metabolic implications of peritoneal dialysis in acute kidney injury. *Perit Dial Int.* 2015;35(4):397-405.
 66. Holmes CJ. Glucotoxicity in peritoneal dialysis—solutions for the solution! *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007;14(3):269-278.
 67. Kim YL, Cho JH, Choi JY, Kim CD, Park SH. Systemic and local impact of glucose and glucose degradation products in peritoneal dialysis solution. *J Ren Nutr.* 2013;23(3):218-222.
 68. Delgado-Cordova M, Coronel F, Hadah F, Secundino Cigarrán, J Antonio Herrero-Calvo. Influence of glucose solutions on the development of hyperglycaemia in peritoneal dialysis. Behaviour of glycated haemoglobin and the lipid profile. *Nefrologia.* 2014;34(4):530-531.
 69. Diaz-Buxo JA, Gotloib L. Agents that modulate peritoneal membrane structure and function. *Perit Dial Int.* 2007;27(1):16-30.
 70. Paniagua R, Ventura MD, Avila-Diaz M, Cisneros A, Vicenté-Martínez M, Furlong MD et al. Icodextrin improves metabolic and fluid management in high and high-average transport diabetic patients. *Perit Dial Int.* 2009;29(4):422-432.
 71. Li PK, Culleton BF, Ariza A, Do JY, Johnson DW, Sanabria M et al. Randomized, controlled trial of glucose-sparing peritoneal dialysis in diabetic patients. *JASN.* 2013;24(11):1889-1900.
 72. Amici G, Orrasch M, Da Rin G, Bocci C. Hyperinsulinism reduction associated with icodextrin treatment in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 2001;17:80-83.
 73. Cho KH, Do JY, Park JW, Yoon KW. Effect of icodextrin dialysis solution on body weight and fat accumulation over time in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(2):593-599.
 74. Sechi LA, Catena C, Zingaro L, Melis A, De Marchi S. Abnormalities of glucose metabolism in patients with early renal failure. *Diabetes.* 2002;51(4):1226-1232.
 75. Kobayashi S, Maejima S, Ikeda T, Nagase M. Impact of dialysis therapy on insulin resistance in end-stage renal disease: comparison of haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(1):65-70.
 76. Sniderman AD, Sloand JA, Li PK, Story K, Bargman JM. Influence of low-glucose peritoneal dialysis on serum lipids and apolipoproteins in the IMPENDIA/EDEN trials. *J Clin Lipidol.* 2014;8(4):441-447.
 77. Babazono T, Nakamoto H, Kasai K, Kuriyama S, Sugimoto T, Nakayama M et al. Effects of icodextrin on glycemic and lipid profiles in diabetic patients undergoing peritoneal dialysis. *Am J Nephrol.* 2007;27(4):409-415.
 78. Khan AN, Bernardini J, Johnston JR, Piraino B. Hypokalemia in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1996; 16:652.
 79. Oreopoulos DG, Khanna R, Williams P, Vas SI. Continuous ambulatory peritoneal dialysis - 1981. *Nephron.* 1982;30(4):293-303.
 80. Spital A, Sterns RH. Potassium supplementation via the dialysate in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1985; 6:173.
 81. Szeto CC, Chow KM, Kwan BC, Leung C, Chung K, Law M et al. Hypokalemia in Chinese peritoneal dialysis patients: prevalence and prognostic implication. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(1):128-135.
 82. Cherney DZ, Zevallos G, Oreopoulos D, Halperin ML. A physiological analysis of hyponatremia: implications for patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2001;21(1):7-13.
 83. Xu Q, Xu F, Fan L, Xiong L, Li H, Cao S et al. Serum potassium levels and its variability in incident peritoneal dialysis patients: associations with mortality. *PLoS One* 2014; 9:e86750.
 84. Torlén K, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Vashistha T, Mehrotra R. Serum potassium and cause-specific mortality in a large peritoneal dialysis cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:1272.
 85. Fülöp T, Zsom L, Rodríguez B, Afshan S, Davidson JV, Szarvas T et al. Clinical Utility of Potassium-Sparing Diuretics to Maintain Normal Serum Potassium in Peritoneal Dialysis Patients. *Perit Dial Int.* 2017 1-2;37(1):63-69.
 86. Bargman JM. Noninfectious complications of peritoneal dialysis. In: Gokal R, Nolph KD editors. *The Textbook of Peritoneal Dialysis*. Boston: Kluwer;1994. p.555.
 87. Navarro JF, Mora C, García J, Macía M, Gallego E, Chahin J et al. Hypermagnesemia in CAPD. Relationship with parathyroid hormone levels. *Perit Dial Int.* 1998;18(1):77.
 88. Hutchinson AJ. Serum magnesium and end-stage renal disease. *Perit Dial Int* 1997; 17:327.
 89. Bargman JM. Complications of peritoneal dialysis related to increased intraabdominal pressure. *Kidney Int Suppl* 1993; 40:S75.
 90. Lew SQ. Hemoperitoneum: bloody peritoneal dialysate in ESRD patients receiving peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2007;27(3):226-233.

91. Greenberg A, Bernardini J, Piraino BM, Johnston JR, Perlmutter JA. Hemoperitoneum complicating chronic peritoneal dialysis: single-center experience and literature review. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 252–256.
92. Tse KC, Yip PS, Lam MF, Li FK, Choy BY, Chan TM et al. Recurrent hemoperitoneum complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2002; 22: 488–491.
93. Holley JL, Schiff M, Schmidt RJ, Bender FH, Dumler F. Hemoperitoneum occurs in over half of menstruating women on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1996; 16: 650.
94. Campisi S, Cavatorta F, De Lucia E. Iliopsoas spontaneous hematoma: an unusual cause of hemoperitoneum in CAPD patients. *Perit Dial Int* 1992; 12: 78.
95. Ramon G, Miguel A, Caridad A, Colomer B. Bloody peritoneal fluid in a patient with tuberous sclerosis in a CAPD program. *Perit Dial Int* 1989; 9: 353.
96. Ohtani H, Imai H, Komatsuda A, Wakui H, Miura AB. Hemoperitoneum due to acute cytomegalovirus infection in a patient receiving peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: E33.
97. Huserl F, Tapia N. Peritoneal bleeding in a CAPD patient after extracorporeal lithotripsy (letter). *Perit Dial Bull* 1987; 7: 262.
98. Miller R, Denman R, Saltissi D, Healy H, Muller M, Fleming S. Erosion of a mesenteric vessel by a Tenckhoff catheter. *Perit Dial Int* 1996; 16: 528–529.
99. Garcia Falcon T, Rodriguez-Carmona A, Perez Fontan M, Fernandez Rivera C, Bouza P, Rodriguez Lozano I et al. Complications of permanent catheter implantation for peritoneal ndialysis: incidence and risk factors. *Adv Perit Dial* 1994; 10: 206–209.
100. Low SQ. Persistent hemoperitoneum in a pregnant patient receiving peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2006; 26: 108–110.
101. Chou CY, Ting IW, Hsieh FJ, Lee CN. Haemoperitoneum in a pregnant woman with peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1454–1455.
102. Maaz DE. Troubleshooting non-infectious peritoneal dialysis issues. *Nephrol Nurs J* 2004;31(5):521-531.
103. Goodkin DA, Benning MG. An outpatient maneuver to treat bloody effluent during continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Perit Dial Int* 1990;10(3):227-229.
104. Vaamonde CA, Michael UF, Metzger RA, Carroll KE Jr. Complications of acute peritoneal dialysis. *J Chronic Dis* 1975; 28:637.
105. Mactier RA, Sprosen TS, Gokal R, Williams PF, Lindbergh M, Naik RB et al. Bicarbonate and bicarbonate/lactate peritoneal dialysis solutions for the treatment of infusion pain. *Kidney Int* 1998; 53:1061.
106. Schoenicke G, Grabensee B, Plum J. Dialysis with icodextrin interferes with measurement of serum alpha-amylase activity. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17: 1988–1992.
108. Caruana RJ, Wolfman NT, Karstaedt N, Wilson DJ. Pancreatitis: an important cause of abdominal symptoms in patients on peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1986;7:135–140.
108. Rutsky EA, Robards M, Van Dyke JA, Rostand SG. Acute pancreatitis in patients with end-stage renal disease without transplantation. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1741–1745.
109. Flynn C, Chandran P, Shadur C. Recurrent pancreatitis in a patient on CAPD (letter). *Perit Dial Bull* 1986; 6: 106.
110. Chen YT, Chen YM. A rare cause of chylous ascites. *Clin Kidney J* 2014;7(1):71–72.
111. Lee PH, Lin CL, Lai PC, Yang CW. Octreotide therapy for chylous ascites in a chronic dialysis patient. *Nephrology* 2005;10(4):344–347.
112. Brown EA, Bargman J, van Biesen W, Chang MY, Finkelstein FO, Hurst H et al. Length of Time on Peritoneal Dialysis and Encapsulating Peritoneal Sclerosis-Position Paper for ISPD: 2017 Update. *Perit Dial Int* 2017; 37:362.
113. Dobbie JW. Pathogenesis of peritoneal fibrosing syndromes (sclerosing peritonitis) in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1992; 12:14.
114. Kawanishi H, Shintaku S, Banshodani M, Hashimoto S. Past and present perspectives on encapsulating peritoneal sclerosis. *Contrib Nephrol* 2015; 185:87.
115. Kawanishi H, Harada Y, Noriyuki T, Kawai T, Takahashi T, Moriishi M et al. Treatment options for encapsulating peritoneal sclerosis based on progressive stage. *Adv Perit Dial* 2001; 17:200.
116. Brown EA, Van Biesen W, Finkelstein FO, Hurst H, Johnson DW, Kawanishi H et al. Length of time on peritoneal dialysis and encapsulating peritoneal sclerosis: position paper for ISPD. *Perit Dial Int* 2009; 29:595.
117. Kawanishi H, Kawaguchi Y, Fukui H, Hara S, Imada A, Kubo H et al. Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan: a prospective, controlled, multicenter study. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:729.
118. Johnson DW, Cho Y, Livingston BE, Hawley CM, McDonald SP, Brown FG et al. Encapsulating peritoneal sclerosis: incidence, predictors, and outcomes. *Kidney Int* 2010; 77:904.
119. Nakamoto H. Encapsulating peritoneal sclerosis--a clinician's approach to diagnosis and medical treatment. *Perit Dial Int* 2005; 25 Suppl 4:S30.
120. Tarzi RM, Lim A, Moser S, Ahmad S, George A, Balasubramaniam G et al. Assessing the validity of an abdominal CT scoring system in the diagnosis of encapsulating peritoneal sclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1702.

Renal transplantasyon tedavisinin günümüzdeki başarılı sonuçlara ulaşmasında immünolojik gelişmelerin katkısı büyüktür. Nefroloji ve transplantasyon cerrahisindeki gelişmelerin yanı sıra, özellikle aşılması gereken en büyük zorlukların başında gelen rejeksiyonların tanı ve tedavisi, immünolojideki önemli gelişmeler sayesinde büyük ölçüde baş edilebilir düzeye indirgenmiştir. Organ sağ kalımlarında özellikle birinci sene greft sağkalım oranlarının başarısı, immünsupresif tedavilerdeki gelişmelere bağlanmıştır. Aslında bu gelişmeler yanında transplantasyon immünolojisiindeki gelişmeler de başarının temel etkenlerinden birisi olmuştur. 1960'larda HLA antijenlerinin greftte eksprese edildiği ve bunlara karşı gelişen antikorların saptanması ve komplemana bağımlı sitotoksikite ile bunların fonksiyonlarının gösterilmesi en önemli temellerden birini oluşturmuştur (1). 1970 ve 1980'lerde ise hem akım-sitometrinin kullanıma girmesi gibi immünolojideki laboratuvar yöntemlerinin gelişimi, hem de immünsupresif ilaçların T lenfosit aktivasyonunu etkin olarak azaltmaları sonrası akut rejeksiyon oranları azalmıştır. Bu durum, erken dönem greft sağ kalımlarında anlamlı iyileşmeleri beraberinde getirmiştir. Özellikle solid faz yöntemlerinin tanı amaçlı kullanılmaları ile transplantasyon immünolojisinde önemli bir döneme daha girilmiştir. (2, 3)

Transplantasyon immünolojisinin iyi kavranması için girişte immünolojideki temel kavramların kısaca hatırlanması faydalı olacaktır.

TEMEL İMMÜNOLOJİ

İmmün sistem, patojenlerden korunma amacıyla oluşturulan ve üç ana savunma mekanizmasını içeren çok katmanlı bir sistemdir. Bunlar;

1. Fiziksel ve kimyasal bariyerler
2. Doğal immün sistem
3. Kazanılmış immün sistemdir (1, 2).

Fiziksel Bariyer

Patojenlerin ilk temas ettiği cilt gibi koruyucu özellikli membranlardır. Kimyasal bariyer ise, çoğunlukla salgılar olup vücudun ilk savunma sistemleridir (1, 2).

Doğal İmmün Sistem

Fiziksel ve kimyasal bariyeri aşarak vücuda girmiş olan patojenlerin ilk kez karşılaştıkları immün sistem elemanlarıdır. Bunlar, ani tepki vererek patojeni imha etmeye çalışırlar, hafızaları veya öğrenme yetenekleri yoktur ve patojene spesifik bir yanıt oluşturmazlar. Bunlar kanda (eozinofil, nötrofil, monositler) veya dokuda (makrofaj, dendritik hücreler) bulunurlar. Hücre

dd-cfDNA) saptanması ise diğer bir non-invaziv yöntemdir. Greft hasarı veya rejeksiyonun şiddeti ile donör kaynaklı serbest DNA (*dd-cfDNA*) düzeyi arasında korelasyon mevcuttur. Dokuda mikroskobik hasarı oluşmadan 4-6 gün önce donör kaynaklı serbest DNA (*dd-cfDNA*) seviyelerinde artış görülür (43). Ayrıca tedavi başarısını da ön-görebilir. AlloSure testi, donör kaynaklı serbest DNA (*dd-cfDNA*) düzeyini ölçmek için geliştirilen yeni nesil bir dizileme (NGS) testidir (44).

Bir klinisyen için renal transplant hastası takibinde hem nakil öncesi, hem de nakil sonrası dönemde iyi bir immünoloji laboratuvar desteğinin olması çok önemli bir güçtür. Özellikle patoloji ve immünoloji laboratuvarları ile birlikte iyi bir işbirliği kurulması hasta ve greft sağ kalımlarını uzatacak en değerli etkenlerden birisidir.

KAYNAKLAR

- Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive cross-match test in kidney transplantation. *N Engl J Med* 1969;280:735-739.
- Lee PC, Ozawa M. Reappraisal of HLA antibody analysis and crossmatching in kidney transplantation. *Clin Transpl* 2007;219-26.
- Garavoy MR, Rheinschmilt MA, Bigos M, Perkins H, Colombe B, Feduska N et al. Flow cytometric analysis: a high technology crossmatch technique facilitating transplantation. *Transplant Proc.* 1983;15:1939.
- Kumbala D, Zhang R. Essential concept of transplant immunology for clinical practice. *World J Transplant* 2013;3(4):113-118.
- Leo O. Key concepts in immunology. *Vaccine* 2010;28(3):C2-13.
- Corthay A. A three-cell model for activation of naïve T helper cells. *Scand J İmmunol.* 2006;64(2):93-6.
- Callus R, Buttigieg J, Anastasi AA, Halawa A. Basic concepts in kidney transplant immunology. *Br J Hosp Med (Lond)* 2017;78(1):32-37.
- Lei H, Reinke P, Volk HD, Lv Y, Wu R. Mechanisms of Immune tolerance in liver transplantation-Crosstalk between alloreactive T cells and liver cells with therapeutic prospects. *Front Immunol* 2019; Nov 19; 10:2667.
- Horton R, Wilming L, Rand V, Lovering RC, Bruford EA, Khodiyar VK et al. Gene map of the extended human MHC. *Nat Rev Genet* 2004; 5:889.
- Hricik DE. Transplant immunology and immunosuppression: Core curriculum 2015. *Am J Kidney Dis* 2015;65(6):956-66.
- Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part I-Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. *Front Immunol* 2015;6(2):262.
- Morath C, Zeier M, Döhler B, Opelz G, Susal C: ABO-incompatible kidney transplantation. *Front Immunol* 2017;8:234.
- de Weerd AE, Betjes MGH. ABO-incompatible kidney transplant outcomes. A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(8):1234-1243.
- Mulley WR, Hudson F, Lee D, Holdsworth RF. Tissue typing for kidney transplantation for the general nephrologist. *Nephrology (Carlton)* 2019;24(10):997-1000.
- Opelz G, Döhler B. Association of HLA mismatch with death with a functioning graft after kidney transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2012;12(11):3031-8.
- Opelz G, Döhler B. Impact of HLA mismatching on incidence of posttransplant non-hodgkin lymphoma after kidney transplantation. *Transplantation* 2010;89(5):567-72.
- Nikkel LE, Hollenbeck CS, Fox EJ, Uemura T, Ghahramani N. Risk of fractures after renal transplantation in the United States. *Transplantation* 2009;87(12):1846-51.
- Zachary AA, Leffell MS. HLA mismatching strategies for solid organ transplantation-a balancing act. *Front Immunol* 2016;7:575.
- Abramowicz D, Cochat P, Class FH, Heemann U, Pascual J, Dudley C et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1790-7.
- Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA et al. KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and care of living kidney donors. *Transplantation* 2017;101(1):7-105.
- Andrews PA, Burnapp L. British Transplantation Society / Renal Association UK Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation 2018: Summary of Updated Guidance. *Transplantation.* 2018 Jul;102(7):e307.
- Hays RE, LaPointe Rudow D, Dew MA, Taler SJ, Spicer H et al. The independent living donor advocate: A guidance document from the American society of transplantation living donor community of practice. *Am J Transplant* 2015;15(2):518-25.
- Pellegrino MA, Belvedere M, Pellegrino AG, Ferrone S. B peripheral lymphocytes express more HLA antigens than T peripheral lymphocytes. *Transplantation* 1978;25:93.
- Mulley WR, Kanellis J. Understanding crossmatch testing in organ transplantation: a case-based guide for the general nephrologist. *Nephrology* 2011;16:125-133.
- Karahan GE, Kekik C, Carin M. Böbrek Naklinde Sanal (Virtual) "Cross-Match" Uygulaması. *Türkiye Klinikleri J Nephrol* 2011;6(1):22-30.
- Vaidya S, Partlow D, Susskind B, Noor M, Barnes T, Gugliuzza K. Prediction of Crossmatch Outcome of Highly Sensitized Patients by Single and/or Multiple

- Antigen Bead Luminex Assay. *Transplantation* 2006;82(11):1524-8
27. Konvalinka A, Tinckam K. Utility of HLA Antibody Testing in Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1489-1502.
28. Picascia A, Sabia C, Grimaldi V, Montesano ML, Sommesse L, Schiano C et al. Lights and shadows of anti-HLA antibodies detected by solid-phase assay. *Immunol Lett* 2014;162:181-187.
29. Ferrari-Lacraz S, Tiercy JM, Villard J. Detection of anti-HLA antibodies by solid-phase assay in kidney transplantation: friend or foe? *Tissue Antigens* 2012;79:315-25.
30. Giral M, Foucher Y, Dufay A, Van Huyen JP, Renaudin K, Moreau A et al. Pretransplant sensitization against angiotensin II type 1 receptor is a risk factor for acute rejection and graft loss. *Am J Transplant* 2013;13:2567-2576.
31. Terasaki PI, Ozawa M, Castro R. Four-year follow-up of a prospective trial of HLA and MICA antibodies on kidney graft survival. *Am J Transplant* 2007;7:408-415.
32. Tait BD, Susal C, Gebel HM, Nickerson PW, Zachary AA, Claas FH et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation* 2013;95(1):19-47.
33. European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group. ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(2):1-71.
34. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients, *Am J Transplant*. 2009;9(3):1-155.
35. Matas AJ, Gillingham KJ, Humar A, Dunn DL, Sutherland DER, Najarian JS. Immunologic and nonimmunologic factors: different risks for cadaver and living donor transplantation. *Transplantation* 2000;69:54-8.
36. Cavaillé-Coll M, Bala S, Velidedeoglu E, Hernandez A, Archdeacon P, Gonzalez G et al. Summary of FDA workshop on ischemia reperfusion injury in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2013;13:1134-1148.
37. Koo DD, Welsh KI, McLaren AJ, Roake JA, Morris PJ, Fuggle SV. Cadaver versus living donor kidneys: impact of donor factors on antigen induction before transplantation. *Kidney Int* 1999;56:1551-9.
38. Koo DD, Welsh KI, Roake JA, Morris PJ, Fuggle SV. Ischemia/reperfusion injury in human kidney transplantation: An immunohistochemical analysis of changes after reperfusion. *Am J Pathol* 1998;153:557-566.
39. Salvadori M, Rosso G, Bertoni E. Update on ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation: Pathogenesis and treatment. *World J Transplant* 2015;5:52-67.
40. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS et al. American Society of Transplantation. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(15):1-86.
41. Wilkinson A. Protocol transplant biopsies: are they really needed?. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:130-137.
42. Townamchai N, Safa K, Chandraker A. Immunologic monitoring in kidney transplant recipients. *Kidney Res Clin Pract* 2013;32(2):52-61.
43. Knight SR, Thorne A, Lo Faro ML. Donor-specific Cell-free DNA as a Biomarker in Solid Organ Transplantation. A Systematic Review. *Transplantation* 2019;103(2):273-283.
44. Bloom RD, Bromberg JS, Poggio ED, Bunnapradist S, Langone AJ, Sood P et al. Cell-Free DNA and Active Rejection in Kidney Allografts. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2221-2232.

104.

BÖLÜM

İmmünsupresif İlaçlar

Abdullah ÖZKÖK
Alaattin YILDIZ

İmmünsupresif ilaçlar nefroloji pratiğinde otoimmün, immünite ile ilişkili hastalıklar ve böbrek naklinde sıklıkla kullanılmaktadır (1). Bu hastalıkların tedavisinde etkili ve hayat kurtarıcı oldukları gibi genellikle enfeksiyon ve malignite riskinde artış başta olmak üzere ciddi yan etkileri de bulunmaktadır. İlk kullanılmaya başlanan immünsupresif ilaçların (kortikosteroid, azatioprin ve siklofosfamid gibi) yan etkilerinin fazla olması ve bazı durumlarda yeterince etkili olmamaları, yeni immünsupresif ilaçların araştırılması ve geliştirilmesine yol açmıştır (Tablo 1).

T HÜCRE TEDAVİLERİ

T hücre fonksiyonlarını hedef alan ilaçlar 3'e ayrılabilir: Sinyal-1 inhibitörleri (T hücre reseptörü ile antijen sunan hücre arasındaki ilişki), sinyal-2 inhibitörleri (T hücrenin tam olarak aktive olmasına neden olan T hücre ile antijen sunan hücre arasındaki ek-uyarıcı sinyal), sinyal-3 inhibitörleri (hücre içi aktivasyon ve proliferasyon sinyalleri- sitokin üretimi ile ilişkili).

Sinyal-1'i Hedef Alan Tedaviler

Kalsinörin inhibitörleri: Siklosporin, Takrolimus, Voklosporin

Kalsinörin inhibitörleri (KNİ), T lenfosit aktivasyonu ve IL-2 transkripsiyonunu engelleyerek

immünsupresif etkilerini gerçekleştirirler. Böbrek naklinde, idame immünsupresif protokolünün en önemli ve güçlü ilaçlarıdır. Takrolimus, siklosporinden daha güçlü bir immünsupresif olduğu için daha sık kullanılmaktadır. KNİ, terapötik aralığı dar olan ilaçlar oldukları için kan düzeylerine sıklıkla bakılıp, ilaç dozlarının ayarlanmasını gerektirirler. Kan düzeyinin, tam kanda (EDTA ile anti-koagüle edilmiş) ölçülmesi gerekmektedir. Düşük çukur kan düzeyleri akut rejeksiyon gelişimine, tersine yüksek kan düzeyleri nefrotoksiteye neden olur. Hedef ilaç çukur düzeyleri nakil sonrası döneme göre değişkenlik gösterir. Ayrıca mTOR inhibitörleri ile kombinasyonda ilaç etkileşimi nedeni ile daha düşük çukur kalsinörin düzeyleri hedeflenmelidir. Yakın zamanda pazarlanan, uzun etkili, günde tek doz olarak kullanılabilen takrolimus preparatı da mevcuttur.

Uzun etkili takrolimus preparatlarının kullanım kolaylığı sağlayabileceği ve hasta uyumunu artırabileceği düşünülmektedir. KNİ, karaciğerde CYP3A mikrozomal enzimleri tarafından metabolize edilirler. Bu yüzden aynı mikrozomal enzim yolağını kullanan ilaçlar, KNİ'nin kan düzeylerini değiştirebilirler (Tablo 2). Mikrozomal enzim indüksiyonu yapan ilaçların kullanımı KNİ ilaç düzeylerini düşürdüğü için rejeksiyon riskini, enzim inhibitörleri ise KNİ ilaç düzeylerini artırdığı için kalsinörin toksisitesi riskini arttırırlar.

mikofenolat dozu azaltılır, cevap alınamazsa mikofenolat tamamen kesilerek AZA'ya geçilebilir.

Leflunomid

Leflunomid, DNA sentezi ve hücre siklusunu S fazından G2 fazına geçişini engelleyen bir pirimidin antagonistidir. *De novo* pirimidin sentezinde görevli dihidro-ototat dehidrogenaz enzimini inhibe eder. Romatoid artrit tedavisinde endikasyonu vardır. İn-vitro olarak CMV ve BK-virüse karşı etkin olduğu gösterildiği için böbrek naklinde bu virüslerin tedavisinde endikasyon dışı olarak kullanılabilmektedir. BK-virüs tedavisindeki etkinliği tartışma konusu olduğu için artık pek tercih edilmemektedir. Çok uzun bir yarılama ömrüne sahiptir (yaklaşık 14 gün). Hepatik ve kemik iliği yan etkileri bulunmaktadır.

SİTOTOKSİK AJANLAR (Siklofosfamid)

Siklofosfamid, alkileyici bir ajandır. Özellikle hayatı tehdit eden ciddi romatolojik ve nefrolojik hastalıklarda (hızlı-ilerleyici glomerulonefritler, ANCA-ilişkili vaskülitler, lupus nefriti gibi) kullanılan güçlü bir immüsupresiftir. En önemli yan etkileri, sitopeniler, hemorajik sistit, gonadal toksisite ve maligniteler olarak sayılabilir. Gonadal toksisiteden korunmak için kümülatif olarak 250-300 mg/kg, maligniteden korunmak için de 360 mg/kg dozlarını geçmemek gerekmektedir. Günlük oral doz yerine intermittan olarak intravenöz tedavi şeklinde uygulanması, kümülatif dozu azaltabilir.

KAYNAKLAR

1. Wiseman AC. Clin J Am Soc Nephrol 11: 332-343, 2016.
2. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF 3rd, Dooley MA, Tumlin J, Romero-Diaz J et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. Kidney Int. 2019 Jan;95(1):219-231.
3. Harland RC, Klintmalm G, Jensik S, Yang H, Bromberg J, Holman J et al. Efficacy and safety of bleselumab in kidney transplant recipients: A phase 2, randomized, open-label, noninferiority study. Am J Transplant. 2020 Jan;20(1):159-171.
4. Matsumura R, Umemiya K, Sugiyama T, Sueishi M, Umibe T, Ichikawa K et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult-to-treat lupus nephritis: a prospective series of nine patients. Clin Exp Rheumatol. 2009 May-Jun;27(3):416-21.
5. Hung AM, Ellis CD, Shintani A, Booker C, Ikizler TA. IL-1b receptor antagonist reduces inflammation in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 22: 437-442, 2011
6. Jones SA, Fraser DJ, Fielding CA, Jones GW. Interleukin-6 in renal disease and therapy. Nephrol Dial Transplant 30: 564-574, 2015
7. Satoh Y, Nakano K, Yoshinari H, Nakayama S, Iwata S, Kubo S et al. A case of refractory lupus nephritis complicated by psoriasis vulgaris that was controlled with secukinumab. Lupus. 2018 Jun;27(7):1202-1206.
8. Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, Bonegio RG, Malik FA, Erickson SB et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2011 Aug;22(8):1543-50.
9. Sautenet B, Blanco G, Büchler M, Morelon E, Toupance O, Barrou B et al. One-year Results of the Effects of Rituximab on Acute Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplantation: RITUX ERAH, a Multicenter Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial. Transplantation. 2016 Feb;100(2):391-9.
10. Bailly E, Ville S, Blanco G, Morelon E, Bamoulid J, Caillard S et al. An extension of the RITUX-ERAH study, multicenter randomized clinical trial comparing rituximab to placebo in acute antibody-mediated rejection after renal transplantation. Transpl Int. 2020 Jul;33(7):786-795.
11. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. N Engl J Med. 2020 Sep 17;383(12):1117-1128.
12. Walsh RC, Alloway RR, Grinta AL, Woodlee ES: Proteasome inhibitor-based therapy for antibody-mediated rejection. Kidney Int 81: 1067-1074, 2012
13. Eskandary F, Regele H, Baumann L, Bond G, Kozakowski N, Wahrman M et al. A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. J Am Soc Nephrol. 2018 Feb;29(2):591-605.
14. Stegall MD, Diwan T, Raghavaiah S, Cornell LD, Burns J, Dean PG et al. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. Am J Transplant 11: 2405-2413, 2011
15. McCullough JW, Renner B, Thurman JM: The role of the complement system in acute kidney injury. Semin Nephrol 33: 543- 556, 2013.
16. Damman J, Daha MR, van Son WJ, Leuvenink HG, Ploeg RJ, Seelen MA. Crosstalk between complement and Toll-like receptor activation in relation to donor brain death and renal ischemiareperfusion injury. Am J Transplant 11: 660-669, 2011
17. Viglietti D, Gosset C, Loupy A, Deville L, Verine J, Zeevi A et al. C1 Inhibitor in Acute Antibody-Mediated Rejection Nonresponsive to Conventional Therapy in Kidney Transplant Recipients: A Pilot Study. Am J Transplant. 2016 May;16(5):1596-603.
18. Vincenti F, Mendez R, Pescovitz M, Rajagopalan PR, Wilkinson AH, Butt K et al. A phase I/II randomized open-label multicenter trial of efalizumab, a humanized

- anti-CD11a, anti-LFA-1 in renal transplantation. *Am J Transplant* 7: 1770–1777, 2007
19. Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med* 367: 2015–2025, 2012
 20. Hanaway MJ, Woodle ES, Mulgaonkar S, Peddi VR, Kaufman DB, FirstMR et al. INTAC Study Group: Alemtuzumab induction in renal transplantation. *N Engl J Med* 2011. 364: 1909–1919,
 21. Peddi VR, Wiseman A, Chavin K, Slakey D. Review of combination therapy with mTOR inhibitors and tacrolimus minimization after transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2013,27: 97–107,
 22. Walz G, Budde K, Mannaa M, Nürnberger J, Wanner C, Sommerer C et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010,363: 830–840,
 23. Serra AL, Poster D, Kistler AD, Krauer F, Raina S, Young J et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010, 363: 820–829
 24. Appel AS, Appel GB. An update on the use of mycophenolate mofetil in lupus nephritis and other primary glomerular diseases. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009, 5: 132–142,

105.

BÖLÜM

Böbrek Naklinde Alıcı ve Verici Adayı Değerlendirilmesi

Hüseyin KOÇAK
Vural Taner YILMAZ

Böbrek nakli, son dönem böbrek hastalığının (SDBH) tedavisinde diyaliz tedavisine göre yaşam süresini ve hasta yaşam kalitesini arttırmış olduğundan dolayı ilk sırada yer almakta olup, aynı zamanda maliyet açısından da daha ekonomiktir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde, 1991-1997 yılları arasında 46164 kadavra bekleme listesindeki hastalardan böbrek nakli olanlarla bekleme listesinde devam eden hastaların 3 yıldan daha uzun süren takip süresinde mortaliteleri karşılaştırıldığında, böbrek nakli olan hastaların mortalitesi, kadavra bekleme listesinde devam eden hastaların mortalitesinden % 68 daha düşük bulunmuş olup, bu projeksiyonla 20-39 yaş arasındaki hastaların nakil olması durumunda 17 yıl daha uzun yaşayacağı hesap edilmiştir (2). Ülkemizde diyaliz ve böbrek naklinin yaşam sürelerine dair çalışma bulunmasına rağmen, maliyet analizine dair yapılan bir çalışmada böbrek naklinin birinci yıldan sonra diyaliz tedavisine göre daha az maliyetli olduğu gösterilmiştir (3). Kronik böbrek hastalığının (KBH) son evresinde majör bir kontrendikasyon bulunmaması durumunda hastanın canlı verici adayı var ise canlı vericiden böbrek nakli yapılması, yok ise kadavra vericili böbrek nakli için kadavradan ulusal böbrek nakli listesine girmesi önerilmektedir (4).

BÖBREK NAKLİ ALICI ADAYININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Son dönem böbrek hastalığı; glomerüler filtrasyon hızının 15 mL/dk/1.73 m²'nin altına düştüğü dönem olup, hastanın diyalize girmeden hemen önce (preemptif) böbrek nakli olması önerilmektedir. Preemptif böbrek naklinin daha iyi greft fonksiyonuna ve daha düşük oranda mortaliteye sahip olduğu 2000 yıllarının başında Kasiske ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ilk olarak gösterilmiştir (5). Diyaliz süresi ile greft fonksiyonu ve mortalite arasında da bir ilişki bulunmaktadır. Diyaliz süresi ne kadar fazla ise greft kaybı ve mortalite daha fazla olmaktadır. Preemptif böbrek naklinin daha iyi olmasının altında yatan sebepler; hastanın diyaliz süresince sensitizasyon oranının artması (hastada HLA antijenlerine karşı antikor oluşumu), diyalizde oluşan inflamatuvar süreç ve üremik ortamın yarattığı kardiyovasküler sorunların olabileceği düşünülmektedir (6). İzlemde olan KBH'lı hastalara evre 4 aşamasında böbrek nakli hakkında bilgi verilmelidir.

Böbrek Nakli Alıcı Adayı için Majör Kontrendikasyonlar

1. Nakil sırasında aktif kanser hastası olması (kanser tedavisi ve belirli bir tam remisyon süresinden sonra nakil yapılabilir),

düşüktür. Böbrekler arası boyut farkı % 10 dan (1.1 cm) daha fazla fark olması asimetri olarak tariflenmektedir. Her iki böbrek arasında boyut farkı 2 cm'den fazla ise ve GFH farkı % 10'dan fazla ise GFH düşük olan böbrek hastaya nakil edilmelidir (47).

Özet olarak; sağlıklı bir insandan böbrek alındığı ve bu insanın önünde uzun bir hayat dönemi olduğu hazırlık aşamasında unutulmamalı, marginal özellik gösteren BVA'ların böbrek bağışlaması kabul edilmemelidir.

KAYNAKLAR

- Dudley C, Harden P. Renal Association Clinical Practice Guideline on the assessment of the potential kidney transplant recipient. *Nephron Clin Pract* 2011;118(1):209-224.
- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant. *New Eng J Med* 1999;341:1725-1730.
- Erek E, Sever MS, Akoglu E, Sariyar M, Bozfakioglu S, Apaydin S et al. Cost of renal replacement therapy in Turkey. *Nephrology (Carlton)*. 2004;9(1):33-8.
- EBPG (European Expert Group on Renal Transplantation); European Renal Association (ERA-EDTA); European Society for Organ Transplantation (ESOT). European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part 1). *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(7):1-85.
- Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz TA et al. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1358-136.
- Haller MC, Kammer M, Oberbauer R. Dialysis vintage and outcomes in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(4):555-560.
- Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Kiberd B, Landsberg D et al. Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ* 2005;173:1181-1184.
- Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D et al. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001;1(2): 3-95.
- Kodali L, Turner A. When are you too old to get a kidney transplant *Curr Opin Nephrol. Hypertens* 2019;28(6):593-599.
- Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB et al. Randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2010;363(7):609-619.
- Morozumi K, Takeda A, Otsuka Y, Horike K, Gotoh N, Watarai Y et al. Recurrent glomerular disease after kidney transplantation: an update of selected areas and the impact of protocol biopsy. *Nephrology (Carlton)* 2014;19(3):6-10.
- Uffing A, Pérez-Sáez MJ, Mazzali M, Manfro RC, Bauer AC, de Sottomaior Drumond F et al. Recurrence of FSGS after Kidney Transplantation in Adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15(2):247-256.
- Lim WH, Shingde M, Wong G. Recurrent and de novo Glomerulonephritis After Kidney Transplantation. *Front Immunol* 2019;10:1944.
- Leon J, Pérez-Sáez MJ, Batal I, Beck LH Jr, Rennke HG, Canaud G et al. Membranous Nephropathy Posttransplantation: An Update of the Pathophysiology and Management. *Transplantation* 2019;103(10):1990-2002.
- Ponticelli C, Moroni G, Glasscock RJ. Recurrence of secondary glomerular disease after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(5):1214-21.
- Abramowicz D, Cochat P, Claas FH, Heemann U, Pascual J, Dudley C et al. ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(2):1-71.
- Fuggle SV, Martin S. Tools for human leukocyte antigen antibody detection and their application to transplanting sensitized patients. *Transplantation* 2008;15;86(3):384-90.
- Pham TA, Lee JI, Melcher ML. Kidney paired exchange and desensitization: Strategies to transplant the difficult to match kidney patients with living donors. *Transplant Rev (Orlando)* 2017;31(1):29-34.
- Bhatti NK, Karimi Galougahi K, Paz Y, Nazif T, Moses JW, Leon MB et al. Diagnosis and Management of Cardiovascular Disease in Advanced and End-Stage Renal Disease. *J Am Heart Assoc* 2016;5(8): e003648.
- Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC et al. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(14):1823-1838.
- De Vriese AS, Vandecasteele SJ, Van den Bergh B, De Geeter FW Should we screen for coronary artery disease in asymptomatic chronic dialysis patients? *Kidney Int* 2012;81(2):143-51.
- Gill JS. Screening Transplant Waitlist Candidates for Coronary Artery Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14(1):112-114.
- Sandal S, Chen T, Cantarovich M. The Challenges with the Cardiac Evaluation of Liver and Kidney Transplant Candidates. *Transplantation* 2020;104(2):251-258.
- McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2795-2804.
- Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R, Bax JJ, Thomson IR, Hoeks SE et al. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1763-1769.
- International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches-Chronic Kid-

- ney Disease - ISCHEMIA-CKD. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2019/11/16/14/48/ischemia-ckd>.
27. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:77-137.
 28. Fischer SA, Avery RK. AST Infectious Disease Community of Practice: Screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9(4):7-18.
 29. Suleymanlar G, Ates K, Seyahi N. Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/REGISTRY_2018.pdf. (Kaynakçası yok veri tabanında)
 30. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology* 2018;67(4):1560-1599.
 31. Pol S, Parlato L, Jadoul M. Hepatitis C virus and the kidney. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(2):73-86.
 32. Subramanian AK, Theodoropoulos NM; Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation: Guidelines from the infectious diseases community of practice of the American Society of Transplantation *Clin Transplant* 2019;33(9):13513.
 33. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D et al. Cancer screening in the United States, 2018: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening *CA Cancer J Clin* 2018;68(4):297-316.
 34. Campbell S, Pilmore H, Gracey D, Mulley W, Russell C, McTaggart S et al. KHA-CARI guideline: recipient assessment for transplantation *Nephrology (Carlton)*. 2013;18(6):455-462.
 35. Matas AJ, Bartlett ST, Leichtman AB, Delmonico FL. Morbidity and mortality after living kidney donation, 1999-2001: survey of United States transplant centers. *Am J Transplant* 2003;3:830-834.
 36. Lentine KL, Lam NN, Axelrod D, Schnitzler MA, Garg AX, Xiao H et al. Perioperative complications after living kidney donation: a national study. *Am J Transplant* 2016;16:1848-1857.
 37. Mandelbrot DA, Reese PP, Garg N, Thomas CP, Rodrigue JR, Schinstock C et al. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Am J Kidney Dis* 2020;75(3):299-316.
 38. Maggiore U, Budde K, Heemann U, Hilbrands L, Oberbauer R, Oniscu GC et al. Long-term risks of kidney living donation: review and position paper by the ERA-EDTA DESCARTES working group *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(2):216-223.
 39. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation* 2017;101(1):1-109.
 40. Claisse G, Gaillard F, Mariat C. Living Kidney Donor Evaluation. *Transplantation* 2020;104(12):2487-2496
 41. Olsburgh J, Thomas K, Wong K, Bultitude M, Glass J, Rottenberg G, et al. Incidental renal stones in potential live kidney donors: prevalence, assessment and donation, including role of ex vivo ureteroscopy. *BJU Int* 2013;111:784-792.
 42. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, Curhan G, Denunzio C, Matlaga BR et al. Medical management of kidney stones: AUA guideline. *J Urol* 2014;192:316-324.
 43. Hughes P. Caring for Australians with Renal Impairment (CARI). The CARI guidelines. *Kidney stones epidemiology. Nephrology (Carlton)* 2007;12(1):26-30.
 44. Lam NN, Lentine KL, Garg AX. Renal and cardiac assessment of living kidney donor candidates. *Nat Rev Nephrol* 2017;13(7):420-428.
 45. Garg AX, Meirambayeva A, Huang A, Kim J, Ramesh Prasad GV, Knoll G et al. Cardiovascular disease in kidney donors: matched cohort study. *BMJ* 2012;344:1203.
 46. Nalesnik MA, Woodle ES, Dimaio JM, Vasudev B, Teperman LW, Covington S, et al. Donor-transmitted malignancies in organ transplantation: assessment of clinical risk. *Am J Transplant* 2011;11:1140-1147.
 47. The British Transplantation Society and The Renal Association. The United Kingdom guidelines for living donor kidney transplantation. Third Edition, 2011. Available at https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/19_BTS_RA_Living_Donor_Kidney-1.pdf. (Veri tabanında kaynakçası yok)

106.

BÖLÜM

Böbrek Nakli Cerrahisi

Ali Cansu BOZACI
Fazıl Tuncay AKI

GİRİŞ

Böbrek naklinden sonra ilk bir yılda mortalite ve morbidite diyalizden daha fazladır. Bunun en büyük nedeni cerrahi komplikasyonlardır. Cerrahi komplikasyonlar nedeni ile ilk bir yılda organ kaybetme riski, rejeksiyon veya herhangi bir medikal nedenle organ kaybetme riskinden daha yüksektir (1). Böbrek nakli cerrahisi ile ilgili ilk gelişmeler 20.yüzyılın başlarına rastlar. Dr. Alexis Carrel geliştirdiği organ revaskülarizasyonu tekniğini 1900 yılında yayınlamıştır (2). Rene Küss 1952 yılında retroperitoneal heterotopik böbrek naklini tanımlamıştır ve o günden günümüze kadar cerrahi temel prensipler pek değişmeden uygulanmaktadır (2). Böbrek nakli cerrahisinde önemli basamaklar Tablo 1'de verilmiştir. İlk başarılı böbrek

nakli 1954 yılında Boston'da tek yumurta ikizleri arasında canlı vericili yapılmıştır. İmmünolojideki gelişmeler nakil cerrahisini bir adım ileri taşımış ve 1980'li yıllarda siklosporinin marketlere girmesi ile birlikte solid organ nakli pek çok son dönem organ yetmezliği hastaları için standart tedavisi olmuştur. Resim 1a ve 1 b'de Prof. Dr. Mehmet Bakkaloğlu'nun 1975 yılında böbrek nakli için gittiği İngiltere'den Prof. Dr. İlhan Erkan'a gönderdiği mektupta, Dr. Kuss tekniğine göre böbrek naklinin karakalem çizimi verilmiştir.

İyi bir organ naklini medikal faktörler dışında pek çok faktör etkiler. Organ kalitesinin yanında kadavra vericilerde donör bakımı, cerrahisi, organların soğutulması, perfüzyonu, ex vivo organ koruma solüsyonları, anestezinin hemodinamik

Tablo 1. Böbrek Naklinin Cerrahi Kronolojisi

1902	Damar anastomoz tekniklerinin tanımlanması	Dr. Alexis Carrel
1916	İnsanlar üzerinde ilk böbrek nakli	Dr. Mathieu Jaboulay
1936	İlk kadavradan böbrek nakli	Dr. Yu Yu Voronoy
1951	Retroperitoneal heterotopik böbrek nakli tekniğinin tanımlanması	Dr. Rene Kuss
1954	İlk başarılı canlıdan böbrek nakli	Dr. Joseph E. Murray
1995	Laparoskopik donör nefrektomi	Dr. Lloyd E. Ratner
2002	Robotik böbrek nakli	Dr. Andra Hoznek
2010	Laparoskopik böbrek nakli	Dr. Antonio Rosales

siyonlarında bozulma ve en sonunda greft kaybına neden olabilir (Resim 18). Bu nedenle hastaların mesaneleri mutlaka rehabilite edilmelidir. İlk aşamada antikolinergik tedavi, çok fazla rezidü, kalıyorsa temiz aralıklı kateterizasyon yapımları önerilir. Yanıt alınamayan hastalarda mesane ogmentasyonu gerekebilir. Mesane rehabilite edilmeden nakil uygulanırsa, nakil organ da kısa sürede kaybedilebilir. İşeme fonksiyon bozukluğu hem çocuk ürolojisi pratiğinde, hem de böbrek nakli açısından zor bir hasta grubunu temsil eder. Bu nedenle bu hastalar işeme fonksiyon bozukluğu konusunda tecrübeli nefrolog, çocuk ürologları ve cerrahlar tarafından izlenmelidir.



Resim 18. Nörojenik mesane nedeni ile son dönem böbrek hastalığı gelişen hastaya mesane rehabilitasyonu tamamlandıktan sonra, sol iliak fossaya canlı vericili böbrek nakli yapılmıştır. Nakil sonrası temiz aralıklı kateterizasyon ile mesanesini boşaltan ve sık terarlayan idrar yolu enfeksiyonu geçiren hastaya yapılan sistogramda, nakil böbreğe grade 4 reflü, mesane de multipl divertiküller ve çam ağacı görünümü tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Rabbat CG, Thorpe KE, Russell JD, Churchill DN. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(5): 917-22.
2. Starzl TE. History of clinical transplantation. *World J Surg* 2000; 24(7): 759-82.
3. Heylen L, Jochmans I, Samuel U, I Tieken, M Naesens, J Pirenne et al. The duration of asystolic ischemia determines the risk of graft failure after circulatory-dead donor kidney transplantation: A Eurotransplant cohort study. *Am J Transplant* 2018; 18(4): 881-9.
4. Osband AJ, James NT, Segev DL. Extraction Time of Kidneys From Deceased Donors and Impact on Outcomes. *Am J Transplant* 2016; 16(2): 700-3.
5. Rodriguez Faba O, Boissier R, Budde K, Figueiredo A, Taylor CF, Hevia V et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Transplantation: Update 2018. *Eur Urol Focus* 2018; 4(2): 208-15.
6. Kootstra G, van Heurn E. Non-heartbeating donation of kidneys for transplantation. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3(3): 154-63.
7. Tan HP, Vyas D, Basu A, Randhawa P, Shah N, Donaldson J et al. Cold heparinized lactated Ringers with procaine (HeLP) preservation fluid in 266 living donor kidney transplantations. *Transplantation* 2007; 83(8): 1134-6.
8. Liu Y, Huang Z, Chen Y, Liao B, Luo D, Gao X et al. Staplers or clips?: A systematic review and meta-analysis of vessel controlling devices for renal pedicle ligation in laparoscopic live donor nephrectomy. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(45): e13116.
9. Benahmed A, Kianda M, Ghisdal L, Broeders N, Massart A, Lemy A et al. Ticlopidine and clopidogrel, sometimes combined with aspirin, only minimally increase the surgical risk in renal transplantation: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(2): 463-6.
10. Tzvetanov IG, Spaggiari M, Tulla KA, Di Bella C, Okoye O, Di Cocco P et al. Robotic kidney transplantation in the obese patient: 10-year experience from a single center. *Am J Transplant* 2020; 20(2): 430-40.
11. Osman Y, Kamal M, Soliman S, Sheashaa H, Shokeir A, Shehab el-Dein AB. Necessity of routine postoperative heparinization in non-risky live-donor renal transplantation: results of a prospective randomized trial. *Urology* 2007; 69(4): 647-51.
12. Redfield RR, Scalea JR, Zens TJ, Muth B, Kaufman DB, Djamali A et al. Predictors and outcomes of delayed graft function after living-donor kidney transplantation. *Transpl Int* 2016; 29(1): 81-7.
13. Rouviere O, Berger P, Beziat C, Garnier JL, Lefrançois N, Martin X et al. Acute thrombosis of renal transplant artery: graft salvage by means of intra-arterial fibrinolysis. *Transplantation* 2002; 73(3): 403-9.
14. Wilson CH, Rix DA, Manas DM. Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (6): CD004925.

107.

BÖLÜM

Akut ve Kronik Rejeksiyonlar

Sait ŞEN
Hüseyin TÖZ

TANIM

Allogreft rejeksiyonu, nakil edilen böbreğe karşı oluşan alloimmün yanıtın efektör mekanizmaları ile oluşan doku hasarıdır. Bu doku hasarı çoğu zaman klinik olarak allogreft fonksiyon bozukluğu ile kendini gösterir.

Rejeksiyonları değişik şekillerde sınıflandırmak mümkündür. İmmün mekanizmaya göre, T hücre aracılı veya antikor aracılı ya da ikisinin bir arada olabildiği miks tipler olarak sınıflandırılabilir. Rejeksiyonlar çoğu kez asemptomatik kreatinin yüksekliği ile kendini gösterir, ancak kimi zaman kreatinin yüksekliği olmaksızın yapılan protokol biyopsilerde subklinik tarzda saptanabilir. Akut, fulminan, ağır bir greft disfonksiyonu yapabildiği gibi, sinsice yavaş ilerleyen, süregiden bir klinik tablo şeklinde de görülebilir. Tedaviyi yönlendirmesi açısından steroide duyarlı veya steroide dirençli olarak ayrılabilir, prognozu ön-görme açısından da akut/aktif veya kronik/skle-rotik-fibrotik olarak gruplandırabiliriz.

Rejeksiyonları ortaya çıkma zamanına göre, nakilden sonra erken dönemde (hiperakut, ak-selere akut ve akut rejeksiyonlar, ilk 6-12 ay içerisinde) veya geç dönemde (kronik rejeksi-yonlar, 6-12 ay sonrasında) görülenler olarak ayrılabiliriz.

AKUT REJEKSİYONLAR

Rejeksiyon, böbrek naklinin yapılmaya baş-landığı ilk yıllarda en önemli sorundu. Steroid ve azatioprinin kullanıldığı o dönemlerde erken akut rejeksiyon sıklığı %50'nin üzerinde olup, rejeksiyon nedeni greft kayıpları da sıkça görü-lüyordu. Transplantasyon immünolojisinde ve immünsupresif tedavideki ilerlemelerle birlikte ilk yılda görülen akut rejeksiyon atakları azal-mıştır, bazı verilerde %10'un altına bile inmiş, ilk yıl içerisinde rejeksiyon nedeni greft kayıpları oldukça azalmıştır. Ancak akut rejeksiyon sıklık-ları açısından merkezler arasında farklılıklar göz-lenmiştir. Ayrıca, özellikle son yıllarda sensitize hastaların transplant yapılması, immünojenik ve-ricilerin kullanılması, re-transplantların artması gibi nedenlerde akut rejeksiyonun önemi tekrar gündeme gelmiştir (Tablo 1). Avustralya ve Yeni Zelanda Kayıt sistemine göre 1997-2017 yılları arasında 13614 böbrek nakli hastasında, nakilden sonraki ilk 6 ay içerisinde akut rejeksiyon sıklığı %21,4 olarak bulunmuştur (1). Bunların % 55'i T hücre aracılı, % 45'i ise vasküler, antikor aracılı veya miks karakterde rejeksiyonlardır. Öte taraf-tan tek merkezden yapılan ve hem endikasyon hem de protokol biyopsilerinin dahil edildiği bir çalışmada T hücre aracılı ve antikor aracılı akut

roid ile tedavi edilen subklinik rejeksiyonda renal fonksiyonların ve kronisite skorunun daha iyi olduğu gösterilmiştir. Protokol biyopsiler yangı ve tübülit gibi aktif inflamasyonun yanı sıra, erken kronik değişikliklerin de (fibrozis, atrofi, İFTA) saptanmasını sağlamıştır. Özellikle İFTA ve hatta inflamasyon ile birlikte İFTA (i-İFTA) greft prognozunu belirlemede son derece önemlidir. Protokol biyopsi çalışmaları, diğer nedenleri ekarte edilince İFTA'nın kronik T hücre rejeksiyonunu ifade ettiği, bu sellüler süreçle sonradan gelecek DSA üretiminin bağlantılı olduğu ve bunun greft hasarının önemli bir nedeni olduğunun anlaşılmasını sağlamıştır (20).

Sensitize hastaların daha çok transplant olma şansı bulmaları ve Banff sınıflamasında AAR'nin ayrıntılı tanımlanması protokol biyopsilerde subklinik AAR araştırılmasına neden olmuştur. *Cross match* testi pozitif olup desensitizasyon sonrası nakil yapılan hastalarda ilk 1 yıl içerisinde toplamda %66 akut rejeksiyon saptanmış, bunların yarısının subklinik olduğu gösterilmiştir (21). Genellikle subklinik AAR'lar, klinik AAR gibi tedavi edilir. Nasıl bir tedavi yapılacağı, tedavinin yararlı olup olmadığı konusu belli değildir. DSA pozitifliği saptanıp protokol biyopsi yapılan ve AAR saptanan hastalar tedavi edildiğinde greft kaybı oranları rejeksiyonu olmayan kontrol grubu ile benzer bulunmuştur (22). Bu çalışma subklinik AAR tedavisinin yararlı olduğunu desteklemektedir. Ancak tedavi ile ilgili yan etkiler akılda tutulmalıdır. Tedavinin yararı ve ideal tedavi protokolünün ne olduğu konusunda daha çok hasta içeren ve iyi randomize edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Clayton PA, McDonald SP, Russ GR, Chadban SJ. Long-Term Outcomes after Acute Rejection in Kidney Transplant Recipients: An ANZDATA Analysis. *J Am Soc Nephrol* 2019;30(9):1697-1707.
2. Wehmeier C, Amico P, Hirt-Minkowski P, Georgalis A, Höenger G, Menter T et al. Acute Rejection Phenotypes in the Current Era of Immunosuppression: A Single-Center Analysis. *Transplant Direct* 2017;3(3):e136.
3. Hoffman W, Mehta R, Jorgensen DR, et al. The Impact of Early Clinical and Subclinical T Cell-mediated Rejection After Kidney Transplantation. *Transplantation* 2019;103(7):1457-1467.
4. Şen S. Boşaltım Sistemi Patolojisi. İzmir: O'Tip Kitabevi; 2015.
5. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, Roufosse C, Glotz D, Seron D et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant* 2018;18(2):293-307.
6. Loupy A, Haas M, Roufosse C, Naesens M, Adam B, Afrouzian M et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2020;20(9):2318-2331. Epub 2020 May 28.
7. Bamoulid J, Crépin T, Courivaud C, Rebibou JM, Saas P, Ducloux D. Antithymocyte globulins in renal transplantation-from lymphocyte depletion to lymphocyte activation: The doubled-edged sword. *Transplant Rev (Orlando)* 2017;31(3):180-187.
8. Cantarovich D, Rostaing L, Kamar N, Ducloux D, Saint-Hillier Y, Mourad G et al. Early corticosteroid avoidance in kidney transplant recipients receiving ATG-F induction: 5-year actual results of a prospective and randomized study. *Am J Transplant* 2014;14(11):2556-64.
9. Cicora F, Mos F, Paz M, Roberti J. Clinical experience with thymoglobulin and antithymocyte globulin-Fresenius as induction therapy in renal transplant patients: a retrospective study. *Exp Clin Transplant* 2013;11(5):418-422.
10. Bouatou Y, Viglietti D, Pievani D, Louis K, Duong Van Huyen JP, Rabant M et al. Response to treatment and long-term outcomes in kidney transplant recipients with acute T cell-mediated rejection. *Am J Transplant* 2019;19(7):1972-1988.
11. Aubert O, Loupy A, Hidalgo L, Duong van Huyen JP, Higgins S, Viglietti D et al. Antibody-Mediated Rejection Due to Preexisting versus De Novo Donor-Specific Antibodies in Kidney Allograft Recipients. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(6):1912-1923.
12. Haas M, Mirocha J, Reinsmoen NL, et al. Differences in pathologic features and graft outcomes in antibody-mediated rejection of renal allografts due to persistent/recurrent versus de novo donor-specific antibodies. *Kidney Int* 2017;91(3):729-737.
13. Schinstock CA, Mannon RB, Budde K, Chong AS, Haas M, Knechtle S et al. Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: The 2019 Expert Consensus From the Transplantation Society Working Group. *Transplantation* 2020;104(5):911-922.
14. Sautenet B, Blanco G, Büchler M, Morelon E, Toupance O, Barrou B et al. One-year Results of the Effects of Rituximab on Acute Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplantation: RITUX ERAH, a Multicenter Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial. *Transplantation* 2016;100(2):391-9.
15. Bailly E, Ville S, Blanco G, Morelon E, Bamoulid J,

- Caillard S et al. An extension of the RITUX-ERAH study, multicenter randomized clinical trial comparing rituximab to placebo in acute antibody-mediated rejection after renal transplantation. *Transpl Int* 2020;33(7):786-795. Epub 2020 Apr 12.
16. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant* 2009;9(3):527-35.
 17. Moreso F, Crespo M, Ruiz JC, Torres A, Gutierrez-Dalmau A, Osuna A et al. Treatment of chronic antibody mediated rejection with intravenous immunoglobulins and rituximab: A multicenter, prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Am J Transplant* 2018;18(4):927-935.
 18. Eskandary F, Regele H, Baumann L, Bond G, Kozakowski N, Wahrmann M et al. A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(2):591-605.
 19. Böhmig GA, Eskandary F, Doberer K, Halloran PF. The therapeutic challenge of late antibody-mediated kidney allograft rejection. *Transpl Int* 2019;32(8):775-788
 20. García-Carro C, Dörje C, Åsberg A, Midtvedt K, Scott H, Reinholt FP et al. Inflammation in Early Kidney Allograft Surveillance Biopsies With and Without Associated Tubulointerstitial Chronic Damage as a Predictor of Fibrosis Progression and Development of De Novo Donor Specific Antibodies. *Transplantation*. 2017;101(6):1410-1415.
 21. Bagnasco SM, Zachary AA, Racusen LC, et al. Time course of pathologic changes in kidney allografts of positive crossmatch HLA-incompatible transplant recipients. *Transplantation* 2014;97(4):440-445.
 22. Parajuli S, Joachim E, Alagusundaramoorthy S, Blazel J, Aziz F, Garg N et al. Subclinical Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: Treatment Outcomes. *Transplantation* 2019 Aug;103(8):1722-1729.

Böbrek Nakli Hastalarında Enfeksiyonlar

Aydın TÜRKMEN
Simin GÖRAL

Enfeksiyon hastalıkları böbrek transplantasyonu sonrası dönemde mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Batı ülkeleri kayıt sistemlerinde ilk sırada kardiyovasküler ölümler olmasına karşın, Türkiye’de son senelerde azalma eğilimine girse de, halen enfeksiyonlar mortalite nedenlerinin ilk sırasındadır. Ancak, özellikle son yıllarda daha spesifik immünsupresyon protokollerinin uygulanması ve profilaksi uygulamalarının planlı ve iyi yapılması enfeksiyonlara bağlı morbidite ve mortaliteyi belirgin miktarda azaltmıştır. Türk Nefroloji Derneği (TND) 2018 kayıt sistemine göre ülkemizdeki posttransplant mortalitelerin % 41.3’ünden enfeksiyonlar sorumludur (1). Posttransplant ciddi enfeksiyon riski hastanın bulunduğu çevre koşullarına ve kullandığı kümülatif immünsupresif dozlarına

göre farklılıklar gösterir. Genel olarak transplantasyon hastasındaki enfeksiyona eğilim nedenleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Genelde dünyada en çok kullanılan takrolimus+MMF+prednisolon idame immünsupresyonu yanında, merkezler ve ülkeler arasında değişik sıklıklarla kullanılan anti-T lenfosit globülin (ATG) gibi indüksiyon ajanlarının, enfeksiyonların gelişiminde önemli etkileri vardır. Öncelikle non-selektif olarak T hücrelerinde lizis yapan ATG enfeksiyon gelişmesi açısından en riskli ilaçların başında gelir. Ayrıca pulse steroid tedavilerinin ve diğer ilaçların da belirli enfeksiyonlar açısından önemi vardır.

Transplantasyonlu hastalara enfeksiyon açısından yaklaşım, diğer hastalardan farklılıklar gösterir. Bu hastalarda, almakta oldukları immün-

Tablo 1. Renal Transplantasyon Hastasında Enfeksiyonlara Eğilimin Nedenleri

Kronik böbrek yetersizliği sürecinden taşınan olumsuzluklar; uzun dönem diyaliz tedavilerinin hastalardaki immün fonksiyonları bozması
Primer böbrek hastalığı tedavisi amacıyla uzun süreli immünsupresif tedavi kullanımı
Uygulanan çeşitli girişimler (arteriyovenöz fistül, venöz katater uygulamaları, periton diyaliz katateri, idrar sondası gibi) (2-5)
Postoperatif dönemde entübasyona bağlı mukus tıkaçları ve yara yeri enfeksiyonları
Cerrahi komplikasyonlar; lenfösel, hematoma, veziko-üreteral reflü (VUR) gelişimi
Metabolik kondisyonun iyi olmaması; üremi, diyabet, malnütrisyon
Kullanılan immünsupresif ilaçlar (immünsupresif ilaçların enfeksiyon açısından özellikleri Tablo 2’ de özetlenmiştir).

KAYNAKLAR

- Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon. Registry 2018. Ankara 2019.
- Fishman JA. Infection in organ transplantation. *Am J Transplant* 2017; 17: 856-870
- Blumberg EA, Danziger-Isakov L, Kumar D, Michaels MG, Razonable RR. American Society of Transplantation: Infectious Diseases Guidelines 3rd Edition. *Am J Transplant* 2013; 13: 1-371
- Dorschner P, McElroy LM, Ison MG. Nosocomial infections within the first month of solid organ transplantation. *Transplant Infect Dis* 2014; 16: 171-187
- Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357: 2601-2614
- Fernandez Ruiz M, Kumar D, Humar A. Clinical immune-monitoring strategies for predicting infection risk in solid organ transplantation. *Clin Transl Immunology* 2014; 3: e12
- Issa NC, Fishman JA. Infectious complications of anti-lymphocyte therapies in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 772-786
- Sawyer RG, Crabtree TD, Gleason TG, Antevil JL, Pruet TL. Impact of solid organ transplantation and immunosuppression on fever, leukocytosis and physiologic response during bacterial and fungal infections. *Clin Transplant* 1999; 13: 260-265
- Chang FY, Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Mario IR. Fever in liver transplant recipients: Changing spectrum of etiologic agents. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 59-65
- Nanayakkara DD, Schaenman J. Screening donors and recipients for infections prior to solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2019; 24(4): 456-464
- Chong PP, Avery RK. A comprehensive review of immunization practices in solid organ transplant and hematopoietic stem cell transplant recipients. 2017; 39(8): 1581-1598
- Fischer SA, Avery RK. Screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9: 7-18
- Fishman JA, Grossi PA. Donor driven infections the challenge for transplant safety. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10(11): 663-672
- Fabrizi F, Cerutti R, Silva M. HCV infected solid organ donors, direct acting antivirals and the current challenges. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020; 13 (1): 7-14
- Sever MŞ. Böbrek Transplantasyonu. Temel Bilgiler ve Uygulama Rehberi. Nobel Yayınevi, Türk Nefroloji Derneği, İstanbul Ekim 2019
- Rubin RH. Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1993; 44(1): 221-236
- Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 11; 338(24): 1741-1751 timeline of infectious diseases in the first year after solid organ transplantation in the Swiss Transplant Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2020; Jan 9, doi: 10.1093
- de Souza RM, Olsburgh J. Urinary tract infection in renal transplant patient. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4(5): 252-264
- Harris AD, Fleming B, Bromberg JS, Rock P, Nkongue G, Emerick M, et al. Surgical site infection after renal transplantation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; 36(4): 417-423
- Yap DYH, Tang C, Fung JYY, Seto WK, Ma MKM, Choy BY, Chan TM. Long term data on entecavir treatment for treatment naive or lamivudine resistant chronic hepatitis B infection in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2019; 21(5): e13143
- Sawinski D, Kaur N, Ajeti A, Trofe-Clark J, Lim M, Bleicher M, et al. Successful treatment of hepatitis C in renal transplant recipients with direct-acting antiviral agents. *Am J Transplant* 2016; 16(5): 1588-1595
- Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 1393-106
- Fishman JA. Overview: Cytomegalovirus and the herpesviruses in transplantation. *Am J Transplant* 2013; 131-8
- Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation* 2013; 96: 333-360
- Lisboa LF, Kumar D, Wilson LE, Humar A. Clinical utility of cytomegalovirus cell-mediated immunity in transplant recipients with cytomegalovirus viremia. *Transplantation* 2012; 93: 195-200
- Pereyra F, Rubin RH. Prevention and treatment of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Infectious Dis* 2004; 17(4): 357-361
- Poglitich M, Weichhart T, Hecking M, Werzowa J, Katholnig K, Antlanger M, et al. CMV late phase induced mTOR activation is essential for efficient virus replication in polarized human macrophages. *Am J Transplant* 2012; 12: 1458-1468
- Kalil RS, Hudson SL, Gaston RS. Determinants of cardiovascular mortality after renal transplantation: a role for cytomegalovirus? *Am J Transplant*, 2003; 3(1): 79-81
- Ataman Ş, Çolak D, Günseren F, Şenol Y, Çolak T, Aktekin MR. Investigation of cytomegalovirus seroepidemiology in Antalya with a population based cross sectional study and review of related data in Turkey. *Mikrobiyoloji Bülteni* 2007; 41: 545-555
- Manuel O, Kralidis G, Mueller NJ, Hirsch HH, Garzoni C, van Delden C, et al. Impact of antiviral preventive strategies on the incidence and outcomes of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2013; 13: 2402-2410
- Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 611-620
- Humar A, Limaye AP, Blumberg EA, Hauser IA, Vincenti F, Jardine AG, et al. Extended valganciclovir prophylaxis in D+/R- kidney transplant recipients is associated with long term reduction in cytomegalovirus disease: Two years results of the IMPACT study. *Transplantation* 2010; 90: 1427-1431
- Asberg A, Humar A, Rollag H, Jardine AG, Mouas H, Pescovitz MD, et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 2106-2113

35. Lurain NS, Chou S. Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 689-712
36. El Helou G, Razonable RR. Letermovir for the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients: an evidence based review. *Infect Drug Resist* 2019; 12: 1481-1491
37. Suwelack B, Malyar V, Koch M, Sester M, Sommerer C. The influence of immunosuppressive agents on BK virus risk following kidney transplantation and implications for choice of regimen. *Transplant Rev* 2012; 26: 201-211
38. Hirsh HH, Vincenti F, Friman S, Tuncer M, Citterio F, Wiecek A, et al. Polyomavirus BK replication in de novo kidney transplant recipients receiving tacrolimus or cyclosporine: A prospective, randomized, multicenter study. *Am J Transplant* 2013; 13: 136-145
39. Hirsh HH, Randhawa P. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13: 179-188
40. Comoli P, Cioni M, Basso S, Gagliardone C, Potenza L, Verrina E, et al. Immunity to polyomavirus BK infection: Immune monitoring to regulate the balance between risk of BKV nephropathy and induction of alloimmunity. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 256923
41. Sawinski D, Forde KA, Trofe-Clark J, Patel P, Olivera B, Goral S, et al. Persistent BK viremia does not increase intermediate term graft loss but is associated with de-novo donor specific antibodies. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26; 966-975
42. Limaye AP, Brennan DC. Prevention and management of BK virus-induced (polyomavirus-induced) nephropathy in kidney transplantation. In: Murphy B, editor. *Uptodate*. Waltham, MA: Wolters Kluwer; 2018.
43. Knoll GA, Humar A, Ferguson D, Johnston O, House AA, Kim SJ, et al. Levofloxacin for BK virus prophylaxis following kidney transplantation. *JAMA* 2014; 312: 2106-2114
44. Dharnidharka VR, Cherikh WS, Neff R, Cheng Y, Abbott KC. Retransplantation after BK virus nephropathy in prior transplant: an OPTN database analysis. *Am J Transplant* 2010; 10(5): 1312-1315
45. Allen UD, Preiksaitis JK. Epstein Barr virus and post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13: 107-120
46. Jacobson CA, La Casce AS. Lymphoma: Risk and response after solid organ transplant. *Oncology* 201; 24: 936-944
47. Martin SI, Fishman JA,. Pneumocystis pneumonia in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13: 272-279
48. Lu Y, Ling G, Qiang C, Ming Q, Wu C, Wang K, Ying Z. PCR diagnosis of pneumocystis pneumonia: A bivariate metaanalysis. *J Clin Microbiol* 2011; 49(12): 4361-4363
49. Kılıçaslan I, Uysal V, Sever MŞ, Ecder T, Aydın AE, Türkmen A, Eldegez U. Böbrek transplantasyon vakasında mukormikozis. *Türk Patoloji Dergisi* 1994; 10(2): 78-79
50. Sansone-Parsons A, Krishna G, Martinho M, Kantesaria B, Gelone S, Mant TG. Effect of oral posaconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 825-834
51. Subramanian AK, Theodoropoulos MN, Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid organ transplantation. *Clin Transplant* 2019; 33(9): e13513
52. Atasever A, Bacakoğlu F, Töz H, Başoğlu ÖK, Duman S, Başak K, et al. Tuberculosis in renal transplant recipients on various immunosuppressive regimens. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(4): 797-802
53. Sayiner A, Ece T, Duman S, Yıldız A, Özkahya M, Kılıçaslan Z, Tokat Y. Tuberculosis in renal transplant patients. *Transplantation* 1999; 68(9): 1268-1271
54. Demir E, Sever M. Posttransplant tuberculosis. *Exp Clin Transplant* 2017; 15: 10-15
55. Hemmersbach Miller M, Stout JE, Woodworth JA, Cox GM, Saullo JL. Nocardia infections in the transplanted host. *Transplant Infect Dis* 2018; 20(4): e12902
56. Sarıtaş H, Şendoğan DÖ, Kumru G, Eyüboğlu Ş, Altıntaş ND, Kocaay AE, et al. Maintenance immunosuppressive treatment of renal transplant recipients in the critical care unit. *Transplant Proc* 2019; 51(7): 2358-2360

109.

BÖLÜM

Böbrek Nakli Hastalarında Kardiyovasküler ve Diğer Sorunlar

Rahmi YILMAZ

Böbrek nakli son dönem böbrek hastalarında uygulanan bir tedavi şeklidir. Diyaliz tedavisi ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler hastalık (KVH) morbidite ve mortalite açısından daha üstün bir tedavi şeklidir. Bununla birlikte genel toplum ile karşılaştırıldığında transplant yapılmış olan böbrek hastaları, hala yüksek KVH riskine sahiptir (1). Transplant hastalarında genel popülasyonda tanımlanmış olan KVH risk faktörleri daha sık olarak görülmektedir. Bu risk faktörleri önceden var olabilir veya yeni ortaya çıkabilirler. Bu risk faktörleri hipertansiyon (%40-90), diyabet (%24-42), dislipidemi (%50) ve sigara (%25) olarak sayılabilir. Bir de bu hasta grubuna özel olan immünsupresiflere bağlı metabolik etkiler, kronik anemi, hiperhomosisteinemi, kronik inflamasyon, proteinüri ve kronik allograft nefropatisi olarak sayılabilecek risk faktörleri mevcuttur (2). Bu risk faktörleri bir araya geldiğinde, nakil hastalarında, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, kapak anomalileri, serebrovasküler hastalık, pulmoner hipertansiyon ve kardiyak aritmiler gibi kalp ve damar hastalıkları daha sık görülmektedir.

KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ

Hipertansiyon

Böbrek nakli hastalarında hipertansiyon greft yaşam süresi ve kardiyovasküler morbidite ve

mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Nakil sonrası hastaların 5 yıllık takiplerinde hipertansiyon prevalansı %82 olarak saptanmıştır. Donör yaşı ve kreatinin değeri hipertansiyon ile ilişkili bulunmaktadır. Kontrolsüz hipertansiyon bu hastalarda hastaneye yatışa neden olabilmektedir. Aynı zamanda kontrolsüz hipertansiyon, transplantasyon sonrası kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve inme gelişimine neden olmaktadır. Yüksek sistolik (>140 mmHg) ve diyastolik kan basıncı (>90 mmHg), sol ventrikül hipertrofisinde artış, kreatininde yükselme, proteinüride artış ve greft ömründe kısalma ile sonuçlanmaktadır (3). İlginç bir şekilde transplant hastalarında düşük diyastolik kan basıncı değerlerinin de (<70 mmHg) artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (4).

Böbrek Nakli Hastalarında Hipertansiyon Nedenleri (Tablo 1)

Alıcı İlişkili Faktörler: Nakil öncesi dönemde özellikle hipervolemik hastalarda, uzun dönem hipertansiyon varlığı, vasküler duvarda elastisitede azalma ve sertleşmeye neden olmaktadır. Bu damar duvar değişiklikleri nakil sonrası da devam etmektedir. Nakil hastalarında genel toplum ile benzer şekilde yaş, artan vücut kitle indeksi (VKİ) ve obstrüktif uyku apnesi hipertansiyonla

azaltılmalıdır. Ani steroid kesilmesi nakil böbreği riske atabilir (71).

Korunma ve Tedavi

Nakil öncesi osteopeni ve osteoporozu olan hastalarda glukokortikoid kullanımı mümkün olduğunca düşük dozlara inilmelidir. Steroidin erken dönemde kesilmesi kırık riskinde de azalma sağlamaktadır. 1,25 (OH)₂ vitamin D ve 25 OH vitamin D kullanımı hastalarda kemik mineral dansitesinde koruyucu etki göstermektedir. Kemik kırıkları üzerine etkileri çok güçlü değildir. Parikalsitol, sentetik aktif D vitamini analogu nakil sonrası dönemde parathormonu baskılamaktadır. Kemik mineral dansitesinde artışa neden olur. Bununla birlikte hiperkalsemi yapma riski yüksektir. Üstelik hastalarda kreatinin yükselmesine neden olmaktadır. Sinekalset, paratiroid bezi üzerindeki kalsiyum reseptörlerine bağlanan ve parathormon salınımını baskılayan bir ajandır. Hiperkalsemisi olan böbrek nakli hastalarında parathormon ve kalsiyum düzeylerinde düzelme sağlamaktadır. Bununla beraber kemik mineral dansitesinde düzelme sağlamamıştır. Ayrıca sinekalsetin, hiperkalsiüri yapıcı etkisi bulunmaktadır. Bu nedenle nefrokalsinozis riski yaratabilir. Sinekalset alan nakil hastalarında kemik biyopsi sonuçları adinamik kemik hastalığına işaret etmektedir. Endike hastalarda kontrollü kullanımı önerilmektedir. Rekombinant PTH (teriparatid) glukokortikoide bağlı osteoporoz tedavisinde kullanılan kemik mineral dansitesini düzelten bir ajandır. Teriparatid böbrek nakli hastalarında 6 aylık tedaviye rağmen kemik mineral dansitesini düzeltmemiştir. Femur boynunda stabilizasyon yaptığı gösterilmiştir. İleri osteoporozu olan hastalarda kullanılabilir. Bisfosfonatlar ve denosumab osteoporoz tedavisinde kullanılan anti-rezortif ajanlardır. Bu tedaviler kemikte yapım yıkımı yavaşlatmaktadır. Kullanımlarından önce adinamik kemik açısından kemik biyopsisi yapılması önerilmektedir. Bisfosfonatlar, osteoklastlarda apoptoza neden olmaktadır. Glomerüler filtrasyon hızı bisfosfonat atılımını etkilemektedir. GFH 30 mL/dk'nın üzerinde olan böbrek nakilli hastalarda yan etki görülmemiştir. Pamidronat'ın düşük doz kalsi-

yum ve kalsitriol ile birlikte verildiği böbrek nakli hastalarında kemik mineral dansitelerinde düzelme olduğu saptanmıştır. Yüksek riskli hastalarda adinamik kemik hastalığı açısından takip edilecek bisfosfanat tedavisi verilmesi önerilmektedir. Denosumab; NF-kB ligand reseptör aktivatörüne karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. Kemikten rezorpsiyonu azaltarak kemik mineral dansitesinde artış sağlamaktadır. Evre 4 KBH'larda kırık riskini azalttığı gösterilmiştir. Böbrekten atılımı yoktur. Transplant hastalarında ilaç kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamakla birlikte bu hasta grubunda kullanımı artmaktadır (70).

KAYNAKLAR

1. Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, van der Woude FJ, van Es LA. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1672-1679.
2. Rangaswami J, Mathew RO, Parasuraman R, Tantisattamo E, Lubetzky M, Rao S. et al. Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: epidemiology, diagnosis and management strategies. *Nephrol Dial Transplant* 2019;1-14
3. Aziz F, Clark D, Garg N, Mandelbrot D, Djamali A. Hypertension guidelines: How do they apply to kidney transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)* 2018 Oct;32(4):225-233.
4. Carpenter MA, John A, Weir MR, Smith SR, Hunsicker L, Kasiske BL et al. Cardiovascular disease, and death in the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. *J AmSocNephrol* 2014;25:1554-1562.
5. Woodle ES, First MR, Pirsch J, Shihab F, Gaber AO, Van Veldhuisen P, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg.* 2008;248(4):564-77.
6. Hoorn EJ, Walsh SB, Unwin RJ, Ellison DH. Hypertension after kidney transplantation: calcineurin inhibitors increase salt-sensitivity. *J Hypertens* 2012;30(4):832-3.
7. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357(25):2562-75.
8. Vanrenterghem Y, Bresnahan B, Campistol J, Durrbach A, Grinyo J, Neumayer HH, et al. Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies). *Transplantation* 2011;91(9):976-83.
9. Buturovic-Ponikvar J. Renal transplant artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(5):74-7.
10. Chen LX, De Mattos A, Bang H, Vu CT, Gandhi M, Alnimri M, et al. Angioplasty vs stent in the treatment of transplant renal artery stenosis. *Clin Transplant* 2018;32(4).

11. Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005;29(3):173-84.
12. Dragun D, Muller DN, Brasen JH, Fritsche L, Niemin-Kelha M, Dechend R, et al. Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med* 2005;352(6):558-69.
13. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, Flynn JT, Nilsson PM, Rahman M, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013;62(2):101-13.
14. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. ACC/AHA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2017;71(19).
15. Hiremath S, Fergusson DA, Fergusson N, Bennett A, Knoll GA. Renin-Angiotensin System Blockade and Long-term Clinical Outcomes in Kidney Transplant Recipients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis* 2017;69(1):78-86.
16. Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, Myers KC, El-Bietar J, Davies SM, et al. A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev* 2015;29(3):191-204.
17. Kuypers DR, Neumayer HH, Fritsche L, Budde K, Rodicio JL, Vanrenterghem Y, et al. Calcium channel blockade and preservation of renal graft function in cyclosporine-treated recipients: a prospective randomized placebo-controlled 2-year study. *Transplantation* 2004;78(8):1204-11.
18. Guan D, Wang R, Lu J, Wang M, Xu C. Effects of nicardipine on blood cyclosporine levels in renal transplant patients. *Transplant Proc* 1996;28(3):1311-2.
19. Morales JM, Rodriguez-Paternina E, Araque A, Andres A, Hernandez E, Ruilope LM, et al. Longterm protective effect of a calcium antagonist on renal function in hypertensive renal transplant patients on cyclosporine therapy: a 5-year prospective randomized study. *Transplant Proc* 1994;26(5):2598-9.
20. Taber DJ, Srinivas TM, Pilch NA, Meadows HB, Fleming JN, McGillicuddy JW, et al. Are thiazide diuretics safe and effective antihypertensive therapy in kidney transplant recipients? *Am J Nephrol* 2013;38(4):285-91.
21. Morales E, Millet VG, Rojas-Rivera J, Huerta A, Gutierrez E, Gutierrez-Solis E, et al. Renoprotective effects of mineralocorticoid receptor blockers in patients with proteinuric kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(2):405-12.
22. Wissing KM, Pipeleers L. Obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus after renal transplantation: prevention and treatment. *Transplant Rev (Orlando)* 2014 Apr;28(2):37-46.
23. Wanner C, Tonelli M and the Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members KDIGO Clinical Practice Guide-
- line for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient *Kidney International* 2014;85:1303-1309.
24. Holdaas H, Fellström B, Cole E, Nyberg G, Olsson AG, Pedersen TR et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant* 2005;5:2929-2936.
25. First MR, Gerber DA, Hariharan S, Kaufman DB, Shapiro R. Posttransplant diabetes mellitus in kidney allograft recipients: incidence, risk factors, and management. *Transplantation* 2002;73: 379-386.
26. Conte C, Secchi A. Post-transplantation diabetes in kidney transplant recipients: an update on management and prevention. *Acta Diabetol* 2018;55(8):763-779.
27. Verges B (2017) mTOR and cardiovascular diseases: diabetes mellitus. *Transplantation*.
28. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018;41:1-159.
29. Valderhaug TG, Jenssen T, Hartmann A, Midtvedt K, Holdaas H, Reisaeter AV et al. Fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 2009; 88(3):429-434.
30. Pimentel AL, Cavnagholi G, Camargo JL. Diagnostic accuracy of glycated hemoglobin for post-transplantation diabetes mellitus after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(3):565-572.
31. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work G. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:1-155.
32. Solomon TP, Haus JM, Kelly KR, Rocco M, Kashyap SR, Kirwan JP. Improved pancreatic beta-cell function in type 2 diabetic patients after lifestyle-induced weight loss is related to glucose-dependent insulinotropic polypeptide. *Diabetes Care* 2010;33(7):1561-1566.
33. Stephen J, Anderson-Haag TL, Gustafson S, Snyder JJ, Kasiske BL, Israni AK. Metformin use in kidney transplant recipients in the United States: an observational study. *Am J Nephrol* 2014;40(6):546-553.
34. Haidinger M, Antlanger M, Kopecky C, Kovarik JJ, Saeemann MD, Werzowa J. Post-transplantation diabetes mellitus: evaluation of treatment strategies. *Clin Transplant* 2015;29(5):415-424.
35. Vanhove T, Remijsen Q, Kuypers D, Gillard P. Drug-drug interactions between immunosuppressants and antidiabetic drugs in the treatment of post-transplant diabetes mellitus. *Transplant Rev* 2017;31(2):69-77.
36. Naylor KL, Zou G, Leslie WD, Hodsman AB, Lam NN, McArthur E et al. Risk factors for fracture in adult kidney transplant recipients. *World J Transplant* 2016;(2):370-379.
37. Halden TA, Egeland EJ, Asberg A, Hartmann A, Midtvedt K, Khiabani HZ et al. GLP-1 restores altered insulin and glucagon secretion in posttransplantation diabetes. *Diabetes Care* 2016;39(4):617-624.
38. Pinelli NR, Patel A, Salinitri FD. Coadministration of liraglutide with tacrolimus in kidney transplant recipients: a case series. *Diabetes Care* 2013;36(10):171-172.

39. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Ey-natten M, Mattheus M et al. Empagliflozin and progres-sion of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):323–334.
40. Lo C, Jun M, Badve SV, Pilmore H, White SL, Hawley C et al. Glucose-lowering agents for treating pre-existing and new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD009966.
41. Mourad G, Glyda M, Albano L, Viklicky O, Merville P, Tyden G et al. Advagraf-based immunosuppression regimen examining new onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients study, Incidence of post-transplantation diabetes mellitus in de novo kidney transplant recipients receiving prolonged-release tacrolimus-based immunosuppression with 2 different corticosteroid minimization strategies: ADVANCE, a randomized controlled trial. *Transplantation* 2017; 101(8):1924–1934.
42. Karpe KM, Talaulikar GS, Walters GD Calcineurin in-hibitor withdrawal or tapering for kidney transplant re-cipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;(7).
43. Masson P, Henderson L, Chapman JR, Craig JC, Web-ster AC. Belatacept for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(11).
44. Glicklich D1, Mustafa MR. Obesity in Kidney Trans-plantation: Impact on Transplant Candidates, Reci-pients, and Donors. *Cardiol Rev* 2019;27(2):63-72.
45. Chan W, Bosch JA, Jones D, McTernan PG, Phillips AC, Borrows R. Obesity in Kidney Transplantation. *Journal of Renal Nutrition* 2014;24(1):1-12.
46. Khalil MAM, Tan J, Khamis S, Khalil MAU, Azmat R, Ullah AR. Cigarette Smoking and Its Hazards in Kidney Transplantation *Adv Med.* 2017; 6213814.
47. Bostom AG, Carpenter MA, Kusek JW, Levey AS, Hun-sicker L, Pfeffer MA et al. Homocysteine-lowering and cardiovascular disease outcomes in kidney transplant recipients: primary results from the folic acid for vascu-lar outcome reduction in transplantation trial. *Circulation* 2011;123:1763–1770.
48. Glicklich D, Vohra P. Cardiovascular Risk Assessment Before and After Kidney Transplantation *Cardiology in Review* 2014;22:4.
49. Delville M, Sabbah L, Girard D Manceau S, Piketty M, Martinez F et al. Prevalence and predictors of early car-diovascular events after kidney transplantation: evalua-tion of pretransplant cardiovascular work-up. *PloS One* 2015;10:e0131237.
50. Kahn MR1, Fallahi A, Kim MC, Esquitin R, Robbins MJ. Coronary artery disease in a large renal transplant population: implications for management. *Am J Trans-plant* 2011; 11: 2665–2674.
51. Samad Z, Sivak JA, Phelan M, Schulte PJ, Patel U, Velazquez EJ. Prevalence and outcomes of left-sided valvular heart disease associated with chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006044.
52. Al-Rashid F, Bienholz A, Hildebrandt HA et al. Trans-femoral transcatheter aortic valve implantation in pa-tients with end-stage renal disease and kidney trans-plant recipients. *Sci Rep* 2017; 7: 14397.
53. Wali RK1, Wang GS, Gottlieb SS, Bellumkonda L, Han-salia R, Ramos E et al. Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1051–1060.
54. Philipp T, Martinez F, Geiger H, Moulin B, Mourad G, Schmieder R et al. Candesartan improves blood pres-sure control and reduces proteinuria in renal transplant recipients: results from SECRET. *Nephrol Dial Trans-plant* 2010; 25: 967–976.
55. Lenihan CR, Montez-Rath ME, Scandling JD Turakhia MP, Winkelmayer WC. Outcomes after kidney trans-plantation of patients previously diagnosed with atrial fibrillation. *Am J Transplant* 2013; 13: 1566–1575.
56. Salerno DM, Tsapepas D, Papachristos A, Chang JH, Martin S, Hardy MA et al. Direct oral anticoagulant considerations in solid organ transplantation: A review. *Clin Transplant* 2017; 31: doi: 10.1111/ctr.12873.
57. Marcassi AP, Yasbek DC, Pestana JO, Fachini FC, De Lira Filho EB, Cassiolato JL, et al. Ventricular arrhyth-mia in incident kidney transplant recipients: prevalence and associated factors. *Transplant Int* 2011; 24: 67–72
58. Lentine KL, Villines TC, Axelrod D Kaviratne S, Weir MR, Costa SP. et al. Evaluation and management of pul-monary hypertension in kidney transplant candidates and recipients: concepts and controversies. *Transplan-tation* 2017; 101: 166–181
59. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006;82:603–611.
60. Aull-Watschinger S, Konstantin H, Demetriou D, Schil-linger M, Habicht A, Hörl WH, et al. Pre-transplant predictors of cerebrovascular events after kidney trans-plantation. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1429–1435
61. Gafter A, Gafter GU. Posttransplantation Anemia in Kidney Transplant Recipients *Acta Haematol* 2019;142:37–43.
62. Mark A. Marinella. Hematologic abnormalities fol-lowing renal transplantation. *Int Urol Nephrol* 2010;42:151–164.
63. Choukroun G, Kamar N, Dussol B, Etienne I, Cassu-to-Viguier E, Toupance O, et al. CAPRIT study Inves-tigators. Correction of postkidney transplant anemia reduces progression of allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(2): 360–8.
64. Heinze G, Kainz A, Horl WH, Oberbauer R. Mortality in renal transplant recipients given erythropoietins to increase haemoglobin concentration: cohort study. *BMJ* 2009; 339:b4018.
65. Usalan C, Erdem Y, Caglar M Altun B, Arici M, Bak-kaloğlu M et al. Effect of enalapril on exaggerated erythropoietin response to phlebotomy in erythrocy-totic renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2884–2889.
66. De Waele L, Van Gaal PJ, Abramowicz D. Electrolytes disturbances after kidney transplantation *Acta Clinica Belgica* 2019;74(1): 48–52.
67. Vannini SD, Mazzola BL, Rodoni L, Truttmann AC, Wermuth B, Bianchetti MG et al. Permanently reduced plasma ionized magnesium among renal transplant re-cipients on cyclosporine. *Transpl Int* 1999;12:244–249.
68. Singh N, Qadir M. Do no harm: calcium and phosphate supplementation in kidney transplant recipients. *Trans-plantation* 2013;96(11):e81–82.

69. Sullivan PM, WilliamA, Tichy EM. Hyperuricemia and gout in solid-organ transplant: update in pharmacological management Progress in Transplantation 2015;25(3):263-270.
70. Bouquegneau A, Salam S, Delanaye P, Eastell R, Khwaja A. Bone Disease after Kidney Transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 2016;11(7):1282-96.
71. Khwaja K, Asolati M, Harmon J, Melancon JK, Dunn T, Gillingham K et al. Outcome at 3 years with a prednisone-free maintenance regimen: a single-center experience with 349 kidney transplant recipients. Am J Transplant 2004 Jun;4(6):980-7.

110.

BÖLÜM

Böbrek Nakli Sonrası Tekrarlayan Hastalıklar

Ülkem ÇAKIR

Günümüzde nakil yapılmış böbreklerin sağ kalım sürelerinin artmasıyla, tekrarlayan böbrek hastalıklarına daha çok tanı konulur hale gelmiştir. Tekrarlayan böbrek hastalıklarına doğru yaklaşım böbrek nakli hastalarının başarılı olarak izlenmesinde ciddi önem taşımaktadır.

Unutulmamalıdır ki:

- Primer böbrek hastalıklarının nüksetmesi hem yetişkinlerde hem de çocuklarda böbrek naklini takiben önemli bir ölüm ve greft kaybı nedenidir.
- Bazı nükseden böbrek hastalıklarının tedavisi, greft yetmezliğinin başlamasını önleyebilir veya geciktirebilir.
- Tedavi edilebilir nükseden böbrek hastalığı taraması, tanının erken konmasını ve tedaviye erken başlanmasını sağlayabilir.

Klinik izlemde proteinürinin görülmesi önemli bir ipucu sayılabilir. Böbrek nakli sonrası, hastaların %43'ünde 1 gr/günden fazla, %13'ünde ise nefrotik düzeyde proteinüri görüldüğü bildirilmiştir. Böbrek fonksiyonunu etkileyen birçok faktör arasında 1 gr/gün'ün üzerindeki proteinüri, greft kaybında en kesin belirleyicilerden biri olarak belirtilmiştir (1,2). Dolayısıyla erken ve

doğru tanı, tedavinin yönlendirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

PRİMER GLOMERÜLONEFRİTLER ve METABOLİK HASTALIKLARIN SEYRİ

Böbrek nakli hastalarında glomerülonefritlerin %30-50 oranında greft kaybına neden olduğu düşünülmektedir. Ancak bunların ne kadarının tekrarlayan ne kadarının ise *de novo* olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Bunun birden fazla nedeni vardır. Öncelikle hastaların bir bölümünün nakil öncesi nativ böbrek biyopsileri yoktur. Diğer taraftan nakil sonrası yapılan böbrek biyopsilerinde kronik allogreft nefropatisi ile karışabilecek benzer histopatolojik bulgular tanı koymayı zorlaştırabilir. Briganti ve arkadaşlarının hem nativ böbrek hem de greft biyopsisi olan 1505 hastalık serilerinde; böbrek nakli sonrası 10. yılda rekürren glomerülonefritin, greft kaybına yol açan üçüncü neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca rekürrense bağlı greft kaybının yıllar içinde arttığı, postoperatif 1. yılda %0,6 iken 10. yılda %8,4'e çıktığı saptanmıştır (3-5).

Böbrek nakillerinde primer glomerülonefritlerin rekürrens oranı, klinik izlem ve greft sağ kalımı üzerindeki etkileri glomerülonefrit tipine

hastalıkların ayırıcı tanılarının ve tedavilerinin mümkün olduğunca erken yapılmasıdır. Bu da hastaların hem son dönem böbrek hastalığına yol açan primer hastalıklarının bilinmesi, hem de transplantasyon sonrası dönemde bu primer hastalıkların rekürrensini yakından izlemekle mümkün olur. Posttransplant dönemde tekrarlamaına rağmen birçok primer glomerülonefrit tipi greft sağkalımını çok olumsuz etkilememektedir. Dolayısıyla bu hastalarda canlıdan böbrek naklini tümüyle kısıtlamak doğru bir yaklaşım olmayacaktır. Ancak ilk greftlerinde hızlı bir rekürrens ve greft kaybı yaşayan hastalarda tekrarlayan nakillerde bu durumun daha şiddetli ortaya çıkacağı unutulmamalı, bu hastalarda canlı donör kullanımı tercih edilmemelidir.

KAYNAKLAR

- Allen PJ, Chadban SJ, Craig JC, Lim WH, Allen RDM, Clayton PA et al. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation: Risk factors and allograft outcomes. *Kidney Int* 2017;92: 461-69.
- Yakupoglu U, Baranowska-Daca E, Rosen D, Barrios R, Suki WN, Truong LD. Post-transplant nephrotic syndrome: A comprehensive clinicopathologic study. *Kidney Int* 2004;65: 2360-70.
- Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2002; 347:103-9.
- Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342:605-12.
- Hariharan S, Adams MB, Brennan DC, Davis CL, First MR, Johnson CP et al. Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation: A report from renal allograft disease registry. *Transplantation* 1999;68: 635-41.
- Choy BY, Chan TM, Lo SK, Lo WK, Lai KN. Renal transplantation in patients with primary immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18: 2399-404.
- Moriyama T, Nitta K, Suzuki K, Honda K, Horita S, Uchida K et al. Latent IgA deposition from donor kidney is the major risk factor for recurrent IgA nephropathy in renal transplantation. *Clin Transplant* 2005;19:41-8.
- Schena FP, Cerullo G, Rossini M, Lanzilotta SG, D'Altri C, Mano C. Increased risk of end-stage renal disease in familial IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002;13: 453-60.
- Chandrakantan A, Ratanapanichkich P, Said M, Barker CV, Julian BA. Recurrent IgA nephropathy after renal transplantation despite immunosuppressive regimens with mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20: 1214-21.
- Dittrich E, Schmaldienst S, Soleiman A, Horl WH, Pothanka E. Rapamycin-associated post-transplantation glomerulonephritis and its remission after reintroduction of calcineurin-inhibitor therapy. *Transpl Int* 2004;17: 215-20.
- Ibrahim H, Rogers T, Casingal V, Sturdevant M, Tan M, Humar A et al. Graft loss from recurrent glomerulonephritis is not increased with a rapid steroid discontinuation protocol. *Transplantation* 2006;81: 214-9.
- Oka K, Imai E, Moriyama T, Akagi Y, Ando A, Hori M et al. A clinicopathological study of IgA nephropathy in renal transplant recipients: Beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15: 689-95.
- Meulders Q, Pirson Y, Cosyns JP, Squifflet JP, van Ypersele de Strihou C. Course of Henoch-Schönlein nephritis after renal transplantation. Report on ten patients and review of the literature. *Transplantation* 1994;58: 1179-86.
- Savin VJ, Sharma R, Sharma M, McCarthy ET, Swan SK, Ellis E et al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 1996;334: 878-83.
- Sharma R, Sharma M, McCarthy ET, Ge XL, Savin VJ. Components of normal serum block the focal segmental glomerulosclerosis factor activity in vitro. *Kidney Int* 2000;58: 1973-9.
- Coward RJ, Foster RR, Patton D, Ni L, Lennon R, Bates DO et al. Nephrotic plasma alters slit diaphragm-dependent signaling and translocates nephrin, Podocin, and CD2 associated protein in cultured human podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2005;16: 629-37.
- Bertelli R, Ginevri F, Caridi G, Dagnino M, Sandrini S, Di Duca M et al. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in patients with mutations of podocin. *Am J Kidney Dis* 2003;41: 1314-21.
- Schachter AD, Harmon WE. Single-center analysis of early recurrence of nephrotic syndrome following renal transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2001;5: 406-9.
- Abbott KC, Sawyers ES, Oliver JD III, Ko CW, Kirk AD, Welch PG et al. Graft loss due to recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal transplant recipients in the United States. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:366-73.
- Stephanian E, Matas AJ, Mauer SM, Chavers B, Nevins T, Kashtan C et al. Recurrence of disease in patients retransplanted for focal segmental glomerulosclerosis. *Transplantation* 1992;53: 755-7.
- Ohta T, Kawaguchi H, Hattori M, Komatsu Y, Akioka Y, Nagata M et al. Effect of pre- and postoperative plasmapheresis on posttransplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in children. *Transplantation* 2001;71: 628-33.
- Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE, Monaco AP, Gautam A, Sharma M et al. Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high risk renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5: 2907-12.
- Pescovitz MD, Book BK, Sidner RA. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis proteinuria after rituximab treatment. *N Engl J Med* 2006;354: 1961-3.

24. Audard V, Kamar N, Sahali D, Cardeau-Desangles I, Homs S, Remy P et al. Rituximab therapy prevents focal and segmental glomerulosclerosis recurrence after a second renal transplantation. *Transpl Int* 2012;25(5): e62.
25. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Aguillon-Prada R, Jauregui AN et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med* 2011;3(85): 85ra46.
26. Boardman R, Trofe J, Alloway R, Rogers C, RoyChaudhury P, Cardi M et al. Early steroid withdrawal does not increase risk for recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Transplant Proc* 2005;37: 817-8.
27. Raafat R, Travis LB, Kalia A, Diven S. Role of transplant induction therapy on recurrence rate of focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2000;14:189-94.
28. Andresdottir MB, Assmann KJ, Hoitsma AJ, Koene RA, Wetzels JF. Recurrence of type I membranoproliferative glomerulonephritis after renal transplantation: Analysis of the incidence, risk factors, and impact on graft survival. *Transplantation* 1997;63: 1628-33.
29. Braun MC, Stablein DM, Hamiwka LA, Bell L, Bartosh SM, Strife CF. Recurrence of membranoproliferative glomerulonephritis type II in renal allografts: The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study experience. *J Am Soc Nephrol* 2005;16: 2225-33.
30. Little MA, Dupont P, Campbell E, Dorman A, Walshe JJ. Severity of primary MPGN, rather than MPGN type, determines renal survival and post-transplantation recurrence risk. *Kidney Int* 2006;69: 504-11.
31. Josephson MA, Spargo B, Hollandsworth D, Thistlethwaite JR. The recurrence of recurrent membranous glomerulopathy in a renal transplant recipient: Case report and literature review. *Am J Kidney Dis* 1994;24: 873-8.
32. Cosyns JP, Couchoud C, Pouteil-Noble C, Squifflet JP, Pirson Y. Recurrence of membranous nephropathy after renal transplantation: Probability, outcome and risk factors. *Clin Nephrol* 1998;50: 144-53.
33. Turner N, Lockwood CM, Rees AJ. Anti-glomerular basement membrane antibody mediated nephritis. In: Schrier RW, Gottschalk CW, eds. *Diseases of the Kidney*, 5th ed. Boston: Little, Brown & Co.; 1993;1865-94.
34. Khandelwal M, McCormick BB, Lajoie G, Sweet J, Cole E, Catran DC. Recurrence of antiGBM disease 8 years after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19: 491-4.
35. Nachman PH, Segelmark M, Westman K, Hogan SL, Satterly KK, Jennette JC et al. Recurrent ANCA associated small vessel vasculitis after transplantation: A pooled analysis. *Kidney Int* 1999; 56:1544-50.
36. Nyberg G, Akesson P, Norden G, Wieslander J. Systemic vasculitis in a kidney transplant population. *Transplantation* 1997;63: 1273-7.
37. Lobbedez T, Como F, Renaudineau E, Pujo M, Ryckelynck JP, Hurault de Ligny B. Recurrence of ANCA positive glomerulonephritis immediately after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2003;42: E2-E6.
38. Goral S, Ynares C, Shappell SB, Snyder S, Feurer ID, Kazancioglu R et al. Recurrent lupus nephritis in renal transplant recipients revisited: It is not rare. *Transplantation* 2003;75: 651-6.
39. Stone JH, Millward CL, Olson JL, Amend WJ, Criswell LA. Frequency of recurrent lupus nephritis among ninety-seven renal transplant patients during the cyclosporine era. *Arthritis Rheum* 1998;41: 678-86.
40. Moroni G, Tantardini F, Gallelli B, Quaglini S, Banfi G, Poli F et al. The long-term prognosis of renal transplantation in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2005;45: 903-11.
41. Denton MD, Galvanek EG, Singh A, Sayegh MH. Membranous lupus nephritis in a renal allograft: Response to mycophenolate mofetil therapy. *Am J Transplant* 2001;1: 288-92.
42. Ahuja TS, Boughton J, Weiss V, Memon A, Remmers A Jr, Rajaraman S. Late recurrence of lupus nephritis in a renal transplant recipient: Response to mycophenolate mofetil. *Am J Med Sci* 2001;322: 166-9.
43. Trabulus S, Korkmaz M, Kaya E, Seyahi N. Canakinumab treatment in kidney transplant recipients with AA amyloidosis due to familial Mediterranean fever. *Clin Transplant* 2018;32(8): e13345.
44. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013 Jun;368(23):2169-81.
45. Kuo HT, Sampaio MS, Vincenti F, Bunnapradist S. Associations of pretransplant diabetes mellitus, new-onset diabetes after transplant, and acute rejection with transplant outcomes: an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing (OPTN/UNOS) database. *Am J Kidney Dis* 2010;56(6):1127.
46. Bergstralh EJ, Monico CG, Lieske JC, Herges RM, Langman CB, Hoppe B et al. Transplantation outcomes in primary hyperoxaluria. *Am J Transplant* 2010;10(11):2493.
47. Yalın SF, Eren N, Sinangil A, Yilmaz VT, Tatar E, Ucar AR et al. Fabry Disease Prevalence in Renal Replacement Therapy in Turkey. *Nephron* 2019;142(1): 26-33.

111. BÖLÜM

Yaşlanma ile Birlikte Böbrekte Görülen Değişiklikler

Mehmet KOÇ
Murat TUĞCU

Yaşlılık sözlük anlamı olarak yaşlı olma, artmış yaştın etkilerini gösterme halidir ve yaşamın özel bir bölümünü tanımlamak için kullanılmaktadır. Yaşlanma ise yaştın artması anlamına gelir ve insanda hücre, doku, organ ve sistemler düzeyinde zamanın ilerlemesiyle ortaya çıkan, geriye dönüşü olmayan yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri ifade eder. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 65 yaş ve üzeri kişileri yaşlı, 85 yaş ve üzerini ise çok yaşlı olarak tanımlamaktadır. *Gerontolojistler* ise yaşlılığı 65-74 yaş arasını genç yaşlılık, 75-84 yaş arasını orta yaşlılık ve 85 yaş üzerini ileri yaşlılık (ihtiyarlık) devri olarak sınıflamışlardır (1).

Organların yaşlanmasında birçok biyolojik mekanizma rol alır. Ancak somatik yaşlanma (*senesens*) organların yaşlanmasındaki en temel faktör olarak gözükmektedir. Adaptif ve homeostatik mekanizmaların bozulması ile hücrede yaşlılık (*senesens*) gelişir. “*Senesens*” terimi, mitojenik uyarı alamayan canlı hücrelerde gelişimin geri dönüşümsüz durması olarak tanımlanır. Hastalık teriminden farklı olarak “*senesens*” terimi, yaşlanma ile birlikte gelişen ve tahmin edilebilir fizyolojik değişiklikler olarak da tanımlanabilir. Epidemiyolojide ise istatistiki anlamda olağanın (normalin) dışında olma durumudur. Bu bağlamda yaşla beraber böbrek fonksiyonlarında

kayıp olduğundan yaşlılarda kronik böbrek hastalığı (KBH) prevalansı daha yüksektir (2,3). Ancak yaşlı grupta glomerüler filtrasyon hızı (GFH) değerleri düşük olsa bile altta yatan koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, diabetes mellitus (DM) gibi bir hastalık olmadığında, bu kişilerin mortalite riskleri yüksek olsa da son dönem böbrek hastalığı (SDBH) geliştirme riskleri oldukça düşüktür. GFH değerleri 45-59 mL/dk arasında olan 65-100 yaş aralığındaki kişilerin takibinde SDBH insidansı %0.1–%0.3 arasında bulunmuştur (4). Ancak yaşlılıkta, azalmış GFH ve nefron sayısı, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) inhibitörü kullanımı, dehidrasyon riskinin artmış olması, ilaç eliminasyonunun bozulması ve ilaç dozlarının azaltılmaması sonucu nefrotoksik madde birikimi ve altta yatan birçok komorbid durumların varlığı nedeniyle akut böbrek hasarı geliştirme riski artmaktadır (5).

Yaşlanma ile böbreklerde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler izlenir. Bu popülasyonda glukoz intoleransı/DM, hipertansiyon (HT), ateroskleroz, kalp yetmezliği gibi KBH gelişimi için iyi bilinen risk faktörleri sıktır ve genellikle birlikte görülürler. Geleneksel olarak tanımlanmış KBH risk faktörlerini taşımayan toplumlarda da böbrek fonksiyonlarında bozulma izlenmektedir. Pa-

olması bu durumu açıklayabilir. Yaşlılarda hafif derecede anemi sık görülür. Nütrisyonel eksiklikler, kronik enfeksiyonlar genelde sebebi olurken, bir kısım hastada herhangi bir açık neden saptanamaz (67).

KAYNAKLAR

- Beğer T, Yavuzer H. Yaşlılık ve Yaşlılık Epidemiyolojisi. Klinik Gelişim 2012;(25):1-3.
- Glasscock RJ, Rule AD. The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney: with an emphasis on the glomeruli. Kidney Int 2012;82(3):270-277.
- Abdel-Rahman EM, Okusa MD. Effects of aging on renal function and regenerative capacity. Nephron Clin Pract 2014;127(1-4):15-20.
- O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, Bacchetti P, Garg AX, Kaufman JS et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2007;18(10):2758-2765.
- Rosner MH, La Manna G, Ronco C. Acute Kidney Injury in the Geriatric Population. Contrib Nephrol 2018;193:149-160.
- Hollenberg NK, Rivera A, Meinking T, Martinez G, McCullough M, Passan D et al. Age, renal perfusion and function in island-dwelling indigenous Kuna Amerinds of Panama. Nephron 1999;82(2):131-138.
- Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey-the CREDIT study. Nephrol Dial Transplant 2011;26(6):1862-1871.
- Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. J Am Geriatr Soc 1985;33(4):278-285.
- Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. Kidney Int 1984;26(6):861-868.
- Karam Z, Tuazon J. Anatomic and physiologic changes of the aging kidney. Clin Geriatr Med 2013;29(3):555-564.
- Gourtsoyiannis N, Prassopoulos P, Cavouras D, Pantelidis N. The thickness of the renal parenchyma decreases with age: a CT study of 360 patients. AJR Am J Roentgenol 1990;155(3):541-544.
- Glodny B, Unterholzner V, Taferner B, Hofmann KJ, Rehder P, Strasak A et al. Normal kidney size and its influencing factors - a 64-slice MDCT study of 1.040 asymptomatic patients. BMC Urol 2009;9:19.
- Takazakura E, Sawabu N, Handa A, Takada A, Shinoda A, Takeuchi J. Intrarenal vascular changes with age and disease. Kidney Int 1972;2(4):224-230.
- Anderson S, Brenner BM: Effects of aging on the renal glomerulus. Am J Med 1986;80(3):435-442.
- Lamb EJ, O'Riordan SE, Delaney MP. Kidney function in older people: pathology, assessment and management. Clin Chim Acta 2003;334(1-2):25-40.
- Kaplan C, Pasternack B, Shah H, Gallo G. Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. Am J Pathol 1975;80(2):227-234.
- Kasike BL. Relationship between vascular disease and age-associated changes in the human kidney. Kidney Int 1987;31(5):1153-1159.
- Bolton WK, Sturgill BC. Spontaneous glomerular sclerosis in aging Sprague-Dawley rats. II. Ultrastructural studies. Am J Pathol 1980;98(2):339-356.
- Thomas SE, Anderson S, Gordon KL, Oyama TT, Shankland SJ, Johnson RJ. Tubulointerstitial disease in aging: evidence for underlying peritubular capillary damage, a potential role for renal ischemia. J Am Soc Nephrol 1998;9(2):231-242.
- Inserra F, Romano LA, de Cavanagh EM, Ercole L, Ferrer LF, Gomez RA. Renal interstitial sclerosis in aging: effects of enalapril and nifedipine. J Am Soc Nephrol 1996;7: 676-680.
- Elsherbiny HE, Alexander MP, Kremers WK, Park WD, Poggio ED, Prieto M et al. Nephron hypertrophy and glomerulosclerosis and their association with kidney function and risk factors among living kidney donors. Clin J Am Soc Nephrol 2014;9(11):1892-1902.
- Luyckx VA, Brenner BM. The clinical importance of nephron mass. J Am Soc Nephrol 2010;21(6):898-910.
- Wesson L.G. JR. Renal hemodynamics in physiological states. In Physiology of the Human Kidney. New York, Grune & Stratton, 1969;96-108.
- Hollenberg NK, Adams DF, Solomon HS, Rashid A, Abrams HL, Merrill JP. Senescence and the renal vasculature in normal man. Circ Res 1974;34(3):309-316.
- Fliser D, Zeier M, Nowack R, Ritz E. Renal functional reserve in healthy elderly subjects. J Am Soc Nephrol 1993;3(7):1371-1377.
- Castellani S, Ungar A, Cantini C, La Cava G, Di Serio C, Altobelli A et al. Excessive vasoconstriction after stress by the aging kidney: inadequate prostaglandin modulation of increased endothelin activity. J Lab Clin Med 1998;132(3):186-194.
- Fliser D. Ren sanus in corpore sano: the myth of the inexorable decline of renal function with senescence. Nephrol Dial Transplant 2005;20(3):482-485.
- Higashi Y, Oshima T, Sasaki N, Ishioka N, Nakano Y, Ozono R et al. Relationship between insulin resistance and endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. Hypertension 1997;29(1 Pt 2):280-285.
- Kielstein JT, Bode-Böger SM, Frölich JC, Ritz E, Haller H, Fliser D. Asymmetric dimethylarginine, blood pressure, and renal perfusion in elderly subjects. Circulation 2003;107(14):1891-1895.
- Kang DH, Anderson S, Kim YG, Mazzalli M, Suga S, Jefferson JA et al. Impaired angiogenesis in the aging kidney: vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 in renal disease. Am J Kidney Dis 2001;37(3):601-611.
- Melk A, Schmidt BM, Takeuchi O, Sawitzki B, Rayner DC, Halloran PF. Expression of p16INK4a and other cell cycle regulator and senescence associated genes in aging human kidney. Kidney Int 2004;65(2):510-520.
- Kimura T, Shiizaki K, Akimoto T, Shinzato T, Shimizu T, Kurosawa A et al. The impact of preserved Klotho gene expression on antioxidative stress activity in healthy kidney. Am J Physiol Renal Physiol 2018;315(2):F345-F352.

33. Lipinski B. Pathophysiology of oxidative stress in diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2001;15(4):203-210.
34. Shah SV. Oxidants and iron in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2004;(91):50-55.
35. Wiggins JE, Goyal M, Sanden SK, Wharram BL, Shedden KA, Misek DE et al. Podocyte hypertrophy, "adaptation," and "decompensation" associated with glomerular enlargement and glomerulosclerosis in the aging rat: prevention by calorie restriction. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(10):2953-2966.
36. Wiggins JE, Goyal M, Wharram BL, Wiggins RC. Antioxidant ceruloplasmin is expressed by glomerular parietal epithelial cells and secreted into urine in association with glomerular aging and high-calorie diet. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(5):1382-1387.
37. Vlassara H, Torreggiani M, Post JB, Zheng F, Uribarri J, Striker GE. Role of oxidants/inflammation in declining renal function in chronic kidney disease and normal aging. *Kidney Int Suppl* 2009;(114):3-11.
38. Epstein M, Hollenberg NK. Age as a determinant of renal sodium conservation in normal man. *J Lab Clin Med* 1976;87:411-417.
39. Tian Y, Riazi S, Khan O, Klein J. D, Sugimura Y, Verbalis J. G et al. Renal ENaC subunit, Na-K-2Cl and Na-Cl cotransporter abundances in aged, water-restricted F344 x Brown Norway rats. *Kidney Int* 2006;69(2):304-312.
40. Frame AA, Wainford RD. Mechanisms of altered renal sodium handling in age-related hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018;315(1):F1-F6.
41. Luft FC, Grim CE, Fineberg N, Weinberger MC. Effects of volume expansion and contraction in normotensive whites, blacks, and subjects of different ages. *Circulation* 1979;59:643-650.
42. Or K, Richards AM, Espiner EA, Yandle T, Gilchrist N, Sainsbury R. Effect of low dose infusions of ile-atrial natriuretic peptide in healthy older males: evidence for a postreceptor defect. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1271-1274.
43. Tan AC, Jansen TL, Termond EF, Russel FG, Thien T, Kloppenborg PW, et al. Kinetics of atrial natriuretic peptide in young and older subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42:449-452.
44. Mimran A, Ribstein J, Jover B. Aging and sodium homeostasis. *Kidney Int Suppl* 1992;37:107-113.
45. Mulkerrin E, Epstein FH, Clark BA. Aldosterone responses to hyperkalemia in healthy older humans. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1459-1462.
46. Musso CG, Miguel Rd, Algranati L, Farias Edos R. Renal potassium excretion: comparison between chronic renal disease patients and old people. *Int Urol Nephrol* 2005;37:167-170.
47. Minaker KL, Rowe JW. Potassium homeostasis during hyperinsulinemia: effect of insulin level, beta-blockade, and age. *Am J Physiol* 1982;242(6):E373-7.
48. Barbagallo M, Belvedere M, Dominguez LJ. Magnesium homeostasis and aging. *Magnes Res* 2009;22(4):235-46.
49. Orwoll ES, Meier DE. Alterations in calcium, vitamin D, and parathyroid hormone physiology in normal men with aging: relationship to the development of senile osteopenia. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63(6):1262-1269.
50. Armbrrecht HJ, Boltz M, Strong R, Richardson A, Bruns ME, Christakos S. Expression of calbindin-D decreases with age in intestine and kidney. *Endocrinology* 1989;125(6):2950-2956.
51. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997;390:45-51.
52. Koyama D, Sato Y, Aizawa M, Maki T, Kurosawa M, Kuro-o M et al as a candidate for the biomarker of aging. *Bioc hem Biophys Res Commun* 2015;467(4):1019-1025.
53. Mulrone SE, Woda C, Haramati A. Changes in renal phosphate reabsorption in the aged rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;218(1):62-67.
54. De Vita F, Lauretani F, Bauer J, Bautmans I, Shardell M, Cherubini A et al. Relationship between vitamin D and inflammatory markers in older individuals. *Age (Dordr)* 2014;36(4):9694.
55. Gallagher JC. Vitamin D and aging. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42(2):319-332.
56. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest* 1985;76(4):1536-1538.
57. Ameri P, Canepa M, Milaneschi Y, Spallarossa P, Leoncini G, Giallauria F et al. Relationship between vitamin D status and left ventricular geometry in a healthy population: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Intern Med* 2013;273(3):253-262.
58. Findley T. Role of the neurohypophysis in the pathogenesis of hypertension and some allied disorders associated with aging. *Am J Med* 1949;7:70-84.
59. Combet S, Gouraud S, Gobin R, Berthonaud V, Geelen G, Corman B et al. Aquaporin-2 downregulation in kidney medulla of aging rats is posttranscriptional and is abolished by water deprivation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294(6):F1408-F1414.
60. Davies I, O'Neill PA, McLean KA, Catania J, Bennett D. Age-associated alterations in thirst and arginine vasopressin in response to a water or sodium load. *Age Ageing* 1995;24(2):151-159 1995.
61. Faull CM, Holmes C, Baylis PH. Water balance in elderly people: is there a deficiency of vasopressin?. *Age Ageing* 1993;22:114-120.
62. Berkemeyer S, Vormann J, Günther AL, Rylander R, Frassetto LA, Remer T. Renal net acid excretion capacity is comparable in prepubescence, adolescence, and young adulthood but falls with aging. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(8):1442-1448.
63. Dawson-Hughes B, Harris SS, Ceglia L. Alkaline diets favor lean tissue mass in older adults. *Am J Clin Nutr* 2008;87:662-665.
64. Baylis C, Corman B. The aging kidney: insights from experimental studies. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(4):699-709.
65. Nanba K, Vaidya A, Rainey WE. Aging and adrenal aldosterone production. *Hypertension* 2018;71(2):218-223.
66. Mulkerrin E, Epstein FH, Clark BA. Aldosterone responses to hyperkalemia in healthy elderly humans. *J Am Soc Nephrol* 1995;6(5):1459-1462.
67. Cappellini MD, Motta I. Anemia in clinical practice-definition and classification: does hemoglobin change with aging ? *Semin Hematol* 2015;52(4):261-269.

Tedavide ilk amacımız kâr ve zarar oranını iyi hesaplayarak hastalara zarar vermemektir. İlaçlar, ölüm dahil olmak üzere, istenmeyen etkilere de yol açabilirler. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ilaçlarla ilgili yan etkilerin önlenmesi ile ilgili bilimsel çalışmaları “*farmakovijilans*” olarak tanımlamıştır. Günümüzde, ilaçlar kontrollü klinik çalışmalar ile değerlendirilip, kurumsal mekanizmalar ile onaylanırlar. Ancak bu çalışmalarda gözlenmeyen etkiler, ilacın piyasaya çıkışından sonra saptanabilir (1).

İlaç veya kimyasalların en sık rastlanan yan etkilerinden biri nefrotoksisitedir. Bu bölümde ilaçların temel nefrotoksisite mekanizmalarından, günlük nefroloji pratiğinde en çok nefrotoksisite nedeni olan ilaçlardan nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), renin anjiyotensin aldosteron sistemini (RAAS) bloke eden ilaçlar, kontrast nefropatisinden ve diğer nefrotoksinler başlığı altında ise kimyasallardan (metanol, etilen glikol, toluen toksitesi), bitkisel ilaçlardan (aristolşik asit nefropatisi) ve son olarak radyasyon nefropatisinden bahsedilecektir.

TEMEL NEFROTOKSİSİTE MEKANİZMALARI

Böbreklerin Toksinlere Karşı Duyarlılığı

Böbrekler dinamik organlar olup, vücut homeostazının korunmasında; su, asit-baz ve elektrolit dengesinde önemli rolleri vardır. Vücutta endojen atık ürünlerin atılmasını sağlarlar ve endokrin fonksiyonları vardır. Diğer organlarla karşılaştırıldığında, böbreğin bazı özellikleri onun, iskemik ve toksik hasara karşı daha duyarlı olmasına neden olur. Vücut ağırlığının %1’ i kadar olmalarına rağmen kardiyak debinin %20’ sini alırlar. Nefronların zedelenmeye oldukça duyarlı olmasının nedeni, yüksek kan akımı, medüller interstisyumda toksinlerin konsantre edilmesi ve tübüler epitelde spesifik taşıyıcılara sahip olmasıdır. Nefron heterojenitesi nedeniyle böbreğin bir bölümü bir ajana duyarlı iken, diğer bir bölümü dirençli olabilmektedir. Proksimal nefron epitel hücreleri içerdikleri fazla sayıdaki taşıyıcı sistem nedeniyle, birçok nefrotoksik ajan için hedef bölgedir (2).

KAYNAKLAR

- Bardak S, Kiykim A. Introduction and Pharmacovigilance. *Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics* 2016;9(2):1-3.
- Perazella MA. Renal Vulnerability to Drug Toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1275-1283.
- Doyle JF, Forni LG. Long-Term Follow-up of Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin* 2015;31(4):763-72.
- Guo X, Nzerue C. How to prevent, recognize, and treat drug-induced nephrotoxicity. *Cleve Clin J Med* 2002; 69: 289-90.
- Naidoo S, Meyers AM. Drugs and the kidney. *S Afr Med J* 2015; 105(4):2683.
- Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Sci* 2013; 16(5):821-47.
- Ungprasert P, Kittanamongkolchai W, Price C, Ratanaipo S, Leeaphorn N, Chongnarungsin D, Cheungpasitporn W. What is the "safest" non-steroidal anti-inflammatory drugs? *Am Med J* 2012; (2):115-23.
- Mihatsch MJ, Khanlari B, Brunner FP. Obituary to analgesic nephropathy-an autopsy study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (11):3139-45.
- Vadivel N, Trikudanathan S, Singh AK. Analgesic nephropathy. *Kidney International* 2007; 72(4):517-20.
- Rahman S, Malcoun A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, cyclooxygenase-2, and the kidneys. *Prim Care* 2014; 41(4):803-21.
- Gonzalez AA, Green T, Luffman C, Bourgeois CR, Gabriel Navar L, Prieto MC. Renal medullary cyclooxygenase-2 and (pro)renin receptor expression during angiotensin II-dependent hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 307(8):F962-70.
- Meng H, Liu Y, Lai L. Diverse ways of perturbing the human arachidonic acid metabolic network to control inflammation. *Acc Chem Res* 2015; 48(8):2242-50.
- Moss NG, Kopple TE, Arendshorst WJ. Renal vasoconstriction by vasopressin V1a receptors is modulated by nitric oxide, prostanoids, and superoxide but not the ADP ribosyl cyclase CD38. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 306(10):F1143-54.
- Pan Y, Zhang L, Wang F, Li X, Wang H; China National Survey of Chronic Kidney Disease Working Group. Status of non-steroidal antiinflammatory drugs use and its association with chronic kidney disease: a cross-sectional survey in China. *Nephrology (Carlton)* 2014; 19(10):655-60.
- Wei L, MacDonald TM, Jennings C, Sheng X, Flynn RW, Murphy MJ. Estimated GFR reporting is associated with decreased nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing and increased renal function. *Kidney Int* 2013; 84(1):174-8.
- Plantinga L, Grubbs V, Sarkar U, Hsu CY, Hedgeman E, Robinson B et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use among persons with chronic kidney disease in the United States. *Ann Fam Med* 2011; 9(5):423-30.
- Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol* 2002; 24:89(2A):18A-25A.
- Rossing K, Christensen PK, Jensen BR, Parving HH. Dual Blockade of the Renin-Angiotensin System in Diabetic Nephropathy: A randomized double-blind cross-over study. *Diabetes Care* 2002; 25(1):95-100.
- The HOPE Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153.
- Tamimi N, El Nahas AM. Angiotensin-Converting Enzyme inhibition: Facts and Fiction. *Nephron* 2000; 84:299-304.
- ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008; 358(15):1547-59.
- Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G; Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia. ACE inhibitors to prevent end-stage renal disease: when to start and why possibly never to stop: a post hoc analysis of the REIN trial results. *Ramipril Efficacy in Nephropathy. J Am Soc Nephrol* 2001; 12(12):2832-7.
- Tamura Y, Kosuga M2, Yamashita M, Tomioka S, Sasaki M, Hikita T et al. Renoprotective effects of angiotensin II receptor blocker, candesartan cilexetil, in patients with stage 4-5 chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12(4):256-263.
- Tokunaga M, Kabashima N, Serino R, Shibata T, Matsumoto M, Miyamoto T et al. Renoprotective effects of telmisartan in patients with advanced chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2010; 73(2):139-46.
- Asif A, Preston RA, Roth D. Radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Ther* 2003; 10(2): 137-47.
- Kian K, Wyatt C, Schon D, Packer J, Vassalotti J, Mishler R. Safety of low-dose radiocontrast for interventional AV fistula salvage in stage 4 chronic kidney disease patients. *Kidney Int* 2006; 69(8):1444-9.
- Tadros GM, Malik JA, Manske CL, Kasiske BL, Dickinson SE, Herzog CA et al. Iso-osmolar radiocontrast iodixanol in patients with chronic kidney disease. *J Invasive Cardiol* 2005; 17(4):211-5.
- Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348(6):491-8.
- Zoungas S, Ninomiya T, Huxley R, Cass A, Jardine M, Gallagher M et al. Systematic review: sodium bicarbonate therapy for contrast induced acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2009; 151(9):631-8.
- Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Bernstein SJ, Carlos RC. Meta-analysis of N-acetylcysteine for prevention of CIN. *Ann Intern Med* 2008; 148(4):284-94.
- Halvorsen RA. Which Study When? Iodinated Contrast-enhanced CT Versus Gadolinium-enhanced MR Imaging. *Radiology* 2008; 249:9-15.
- Nigam SK, Wu W, Bush KT, Hoenig MP, Blantz RC, Bhatnagar V. Handling of Drugs, Metabolites, and Uremic Toxins by Kidney Proximal Tubule Drug Transporters. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(11):2039-49.
- Jammalamadaka D, Raissi S. Ethylene glycol, methanol and isopropyl alcohol intoxication. *Am J Med Sci* 2010; 339(3):276-81.

34. Brent J. Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. N Engl J Med 2009; 360 (21):2216-23.
35. Unverdi S, Bal Z. Introduction and Pharmacovigilance. Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics 2016; 9(2):87-92
36. Cohen EP, Robbins ME. Radiation nephropathy. Semin Nephrol 2003; 23:486-99.

113.

BÖLÜM

Antibiyotikler ve Böbrek

Selma ALAGÖZ
Sinan TRABULUS

GİRİŞ

Akut böbrek hasarı (ABH) sıklığı, hastaneye başvuran tüm hastalar arasında %1-4 iken, hastanede yatan hastalarda bu oran %0.4-18 arasındadır (1). ABH vakaları içerisinde ilaç toksisitesine bağlı olarak ortaya çıkan vakaların sıklığı ise %25 olarak bildirilmiştir (2). Antibiyotikler ABH'ya neden olabilen ilaçlar arasında önemli bir yer tutar. ABH ile yaygın olarak ilişkili olduğu bilinen antibiyotik sınıfları; aminoglukozidler, β -laktamlar, kolistin ve vankomisin'dir. *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)* çalışmasında, kolistinin en yüksek oranda ABH'ya yol açan antibiyotik olduğu, en az ise moksifloksasin'in neden olduğu bildirilmiştir (3).

Antibiyotik tedavisi sırasında, etkilenen bölgeye ve etki mekanizmasına göre üç farklı tipte nefrotoksosite ve buna bağlı olarak ABH gelişebilir:

1. Akut tübüler nekroz (ATN): Aminoglikozid (AG)'ler, vankomisin, kolistin, amfoterisin B, antiviraller (foskarnet, tenofovir, sifodofir, adefovir)

2. Akut interstisyel nefrit: β -laktam antibiyotikler (penisilinler, sefalosporinler), sülfonamidler (trimetoprim-sülfametoksazol), kinolonlar, rifampisin, vankomisin

3. İntratübüler obstrüksiyon (kristal formasyonu): Antiviraller (asiklovir, atazanavir, indinavir), sülfonamidler, kinolonlar

Bu bölümde, böbrekler üzerinde en yüksek toksisite potansiyeline sahip olan antibiyotikler gözden geçirilecektir.

AMİNOGLİKOZİDLER

Aminoglikozidler glomerüler filtrasyon ile %80-98 oranında değişmeden ekskrete edilirler (4). AG tedavisi alan tüm hastaların %10-25 kadarında nefrotoksosite gelişir (5). Oligürik olmayan akut böbrek hasarı, AG tedavisinin tipik olarak 5 ila 10 gününden sonra ortaya çıkar (6). AG'lerin katyonik yapısı, amino gruplarının sayısına ve molekül içerisindeki dağılımına bağlı olarak toksisitede önemli bir rol oynar (5). Gentamisin, tobramisin ve netilmisin benzer nefrotoksik etkiye sahipken, amikasin ise daha az amino grubuna sahip olduğu için daha az nefrotoksiktir (6). AG'ler nefrotoksik etkilerini genellikle üç mekanizma ile gösterirler: renal tübüler toksisite, azalmış glomerüler filtrasyon ve azalmış renal kan akımı (5,7).

Renal tübüler toksisite temel mekanizmadır (7). AG'ler kortekste epitel hücrelerinde başlıca

nekroz saptanmıştır. Ayrıca bazı vakalarda kristal nefropatisi gelişmiştir (55). Primer tübüler hasar, antidiüretik hormonun etkisini bozarak sık görülen poliüri ve polidipsiye de neden olabilir. Bu bozukluklar genellikle böbrek fonksiyonları normal olan kişilerde geri dönüşümlüdür (56). Böbrek toksisitesi, eşzamanlı salin (genellikle 0.5 ila 1 L) uygulaması ile azalmış gibi görünmektedir. Foskarnet ile birlikte amfoterisin B veya vankomisin gibi diğer nefrotoksik ilaçların uygulanması böbrek hastalığı riskini önemli ölçüde artırabilir. Hipokalsemi, muhtemelen ilaç ve serbest kalsiyum arasındaki kompleks oluşumu yoluyla foskarnetin iyi bilinen bir etkisidir. Hipomagnezemi de yaygın olarak bulunur ve hem hipokalsemi hem de hipopotaseminin gelişmesine katkıda bulunabilir. Hipofosfatemi, hiperkalsemi ve hiperfosfatemi oluşabilecek diğer elektrolit bozukluklarıdır (57).

Tenofovir disoproksil fumarat (TDF), tenofovir alafenamid (TAF) ve adefovir, nükleotid reverse transkriptaz inhibitörleridir. Tenofovir, genellikle daha güçlü olduğu için adefovirin yerini almıştır. Adefovir, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanıldığında doz kreatinin klirensine göre ayarlanmalıdır (58).

Tenofovir disoproksil fumarat bazı hastalarda kötüleşen böbrek fonksiyonu ile ilişkilidir. Mümkünse, böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda TDF'den kaçınılmalıdır. TDF'ye bağlı böbrek hasarı modelleri proksimal tübüler disfonksiyon, akut böbrek hasarı ve kronik böbrek hastalığıdır. Bu durum, proteinüri, glukozüri, hipofosfatemi ve akut tübüler nekrozdaki artışlarla karakterize böbrek hastalığında yol açabilir. TDF'nin, HIV ile enfekte hastalarda, son dönem böbrek hastalığı ve ölüm gibi ciddi komplikasyonları olan Fanconi sendromuna neden olduğu bildirilmiştir. Böbrek hastalarında TDF'nin başlatılması ve/veya kesilmesi kararı, hastanın TDF'ye başlamadan önceki HBV tedavisi, böbrek hastalığının şiddeti ve alternatif ajanların mevcudiyetine bağlıdır. TDF, böbrek hastalığı olan hastalarda kullanılıyorsa, doz kreatinin klirensine göre ayarlanmalıdır. TAF, TDF ile karşılaştırıldığında daha az nefrotoksiktir

ve GFH >15 mL/dakika/1.73 m² olan hastalarda kullanımı onaylanmıştır (58,59).

Sidofovir, monofosfat nükleotid analogudur. Sidofovirin en önemli toksisitesi doza bağlı nefrotoksitedir. Nefrotoksiste böbrek fonksiyonlarında azalma ve Fanconi sendromunun (proteinüri, glukozüri ve bikarbonatüri) ortaya çıkması ile ilişkilendirilmiştir. Proteinüri (2+ veya daha fazla) veya 1.5 mg/dL'den daha büyük bazal serum kreatinini olan kişilerde kullanımı kontrendikedir. Nefrotoksisteyi izlemek için, her sidofovir dozundan 48 saat önce serum kreatinin düzeyi ve proteinüri (dipstik) kontrol edilmeli ve böbrek fonksiyon bozukluğu varsa doz azaltılmalı ya da kesilmelidir (60).

KAYNAKLAR

1. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. The changing epidemiology of acute renal failure. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2(7):364-77.
2. Sales GTM, Foresto RD. Drug-induced nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras* 2020;66:82-90.
3. Patek TM, Teng C, Kennedy KE, Alvarez CA, Frei CR. Comparing Acute Kidney Injury Reports Among Antibiotics: A Pharmacovigilance Study of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *Drug Saf* 2020;43(1):17-22.
4. The Renal Drug Handbook. Eds. Ashley C, Currie A. Radcliffe Publishing Ltd. Third Edition. Cornwall, UK 2009;794.
5. Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez-Hernandez FJ. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int.* 2011;79(1):33-45.
6. Haseley L, Jefferson JA. Pathophysiology and Etiology of Acute Kidney Injury. In: Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 6th ed. Elsevier 2019;786-801.
7. Wargo KA, Edwards JD. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity. *J Pharm Pract* 2014;27(6):573-7.
8. Molitoris BA. UpToDate. Pathogenesis and prevention of aminoglycoside nephrotoxicity and ototoxicity. Aug 2019.
9. Vicente-Vicente L, Casanov a AG, Hernández-Sánchez MT, Pescador M, López-Hernández FJ, Morales AI. A systematic meta-analysis on the efficacy of pre-clinically tested nephroprotectants at preventing aminoglycoside nephrotoxicity. *Toxicology* 2017;377:14-24.
10. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68(9):1243-55.
11. Waring WS, Moonie A. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury. *Clin Toxicol (Phila)* 2011;49(8):720-8.

12. Chawla LS, Kellum JA. Acute kidney injury in 2011: Biomarkers are transforming our understanding of AKI. *Nat Rev Nephrol* 2012;8(2):68-70.
13. Drew RH, Sakoulas G. UpToDate. Vancomycin: Parenteral dosing, monitoring, and adverse effects in adults. Sep, 2019.
14. Ordooei Javan A, Shokouhi S, Sahraei Z. A review on colistin nephrotoxicity. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71(7):801-10.
15. Spapen H, Jacobs R, Van Gorp V, Troubleyn J, Honoré PM. Renal and neurological side effects of colistin in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 2011;1(1):14.
16. Ko HJ, Jeon MH, Choo EJ, Lee EJ, Kim TH, Jun JB et al. Early acute kidney injury is a risk factor that predicts mortality in patients treated with colistin. *Nephron Clin Pract* 2011;117(3):284-8.
17. Ozkan G, Ulusoy S, Orem A, Alkanat M, Mungan S, Yulug E et al. How does colistin-induced nephropathy develop and can it be treated? *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(8):3463-9.
18. MacLaren G, Spelman D. UpToDate. Polymyxins: An overview. Aug, 2019.
19. Keirstead ND, Wagoner MP, Bentley P, Blais M, Brown C, Cheatham L et al. Early prediction of polymyxin-induced nephrotoxicity with next-generation urinary kidney injury biomarkers. *Toxicol Sci* 2014;137(2):278-91.
20. Katzung BG. Penisilinler ve Sefalosporinler. *Temel ve Klinik Farmakoloji* (6. Baskı) 1995;904-21.
21. Raghavan R, Shawar S. Mechanisms of Drug-Induced Interstitial Nephritis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017;24(2):64-71.
22. Airy M, Raghavan R, Truong LD, Eknayan G. Tubulointerstitial nephritis and cancer chemotherapy: update on a neglected clinical entity. *Nephrol Dial Transpl* 2013;28:2502-9.
23. Ditlove J, Weidman P, Bernstein M, Massry SG. Methicillin nephritis. *Medicine (Baltimore)* 1977;56:483-91.
24. Letourneau AR. Beta-lactam antibiotics: Mechanisms of action and resistance and adverse effects. UpToDate. Jul, 2019.
25. Pusey CD, Levy JB. Plasmapheresis in immunologic renal disease. *Blood Purif* 2012;33(1-3):190-8.
26. May DB. Trimethoprim-sulfamethoxazole: An overview. UpToDate Jan, 2020.
27. Katzung BG. Sulfonamidler ve Trimetoprim. *Temel ve Klinik Farmakoloji* (6. Baskı) 1995;955-63.
28. Paap CM, Nahata MC. Clinical use of trimethoprim/sulfamethoxazole during renal dysfunction. *DICP* 1989;23:646-54.
29. Masters PA, O'Bryan TA, Zurlo J, Miller DQ, Joshi N. Trimethoprim-sulfamethoxazole revisited. *Arch Intern Med* 2003;163:402-10.
30. Hemstreet Ba. Antimicrobial-associated renal tubular acidosis. *Ann Pharmacother* 2004;38:1031-8.
31. Bulathsinghala M, Keefer K, Van de Louw A. Trimethoprim-Sulfamethoxazole-Induced Severe Lactic Acidosis: A Case Report and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:1-5.
32. Katzung BG. DNA Sentez İnhibitörleri. *Temel ve Klinik Farmakoloji* (6. Baskı) 1995;990-2.
33. Perazella MA. Crystal-induced acute kidney injury. UpToDate. Jun, 2018.
34. Stratta P, Lazzarich E, Canavese C, Bozzola C, Monga G. Ciprofloxacin crystal nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2007;50:330-5.
35. Thorsteinsson SB, Bergan T, Oddsdottir S, Rohwedder R, Holm R. Crystalluria and ciprofloxacin, influence of urinary pH and hydration. *Chemotherapy* 1986;32:408-17.
36. Katzung BG. Antimikobakteriyel İlaçlar. *Temel ve Klinik Farmakoloji* (6. Baskı) 1995;942-54.
37. Chang CH, Chen YF, Wu VC, Shu CC, Lee CH, Wang JY et al. Acute kidney injury due to anti-tuberculosis drugs: a five-year experience in an aging population. *BMC Infect Dis* 2014;14:2-9.
38. Sakashita K, Murata K, Takahashi Y, Yamamoto M, Oohashi K, Sato Y et al. A Case Series of Acute Kidney Injury During Anti-tuberculosis Treatment. *Intern Med* 2019; 58: 521-7.
39. Katzung BG. Antifungal İlaçlar. *Temel ve Klinik Farmakoloji* (6. Baskı) 1995;964-6.
40. Sterns RH.. Amphotericin B nephrotoxicity. UpToDate. Aug, 2019.
41. Zager RA, Bredl CR, Schimpf BA. Direct amphotericin B-mediated tubular toxicity: assessments of selected cytoprotective agents. *Kidney Int* 1992;41:1588-94.
42. Branch RA. Prevention of amphotericin B-induced renal impairment. A review on the use of sodium supplementation. *Arch Intern Med* 1988;148:2389-94.
43. Karimzadeh I, Khalili H, Sagheb MM, Farsaei S. A double-blinded, placebo-controlled, multicenter clinical trial of N-acetylcysteine for preventing amphotericin B-induced nephrotoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11:1345-55
44. Gil FZ, Malnic G. Effect of amphotericin B on renal tubular acidification in the rat. *Pflugers Arch* 1989;413:280-6.
45. Llanos A, Cieza J, Bernardo J, Echevarria Jt, Biaggioni I, Sabra R et al. Effect of salt supplementation on amphotericin B nephrotoxicity. *Kidney Int* 1991;40:302-8.
46. Canada TW, Weavind LM, Augustin KM. Possible liposomal amphotericin B-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Pharmacother* 2003;37:70-3.
47. Sacks P, Fellner SK. Recurrent reversible acute renal failure from amphotericin. *Arch Intern Med* 1987;147:593-5.
48. Katzung BG. Antiviral Kemoterapi ve Profilaksi. *Temel ve Klinik Farmakoloji* (6. Baskı) 1995;973-84.
49. Sawyer MH, Webb DE, Balow JE, Straus SE. Acyclovir-induced renal failure. Clinical course and histology. *Am Med* 1988;84:1067-71.
50. Morbidity and toxic effects associated with ganciclovir or foscarnet therapy in a randomized cytomegalovirus retinitis trial. Studies of ocular complications of AIDS Research Group, in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. *Arch Intern Med* 1995;155:65-74.
51. Obada EN, Level G, Mathieu P, Parent X, Gilson B, Bindi P. Acute renal failure following a treatment with acyclovir. *Nephrol Ther* 2010;6:125-7.
52. Kriebel BF, Rudy DW, Glick MR, Clayman MD. Case report: acyclovir neurotoxicity and nephrotoxicity-the role for hemodialysis. *Am J Med Sci* 1993;305:36-9.

53. Gagnon RF, Alli AI, Edwardes MD, Watters AK, Tsoukas CM. Low urine pH is associated with reduced indinavir crystalluria in indinavir-treated HIV-infected individuals. *Clin Nephrol* 2006;65:13-21.
54. Schwartz BF, Schnekman N, Armenakas NA, Stoller ML. Imaging characteristics of indinavir calculi. *J Urol* 1999;161:1085-7.
55. Deray G, Martinez F, Katlama C, Levaltier B, Beaufile H, Danis M et al. Foscarnet nephrotoxicity: mechanism, incidence and prevention. *Am J Nephrol* 1989;9:316-21.
56. Navarro JF, Quereda C, Quereda C, Gallego N, Antela A, Mora C et al. Nephrogenic diabetes insipidus and renal tubular acidosis secondary to foscarnet therapy. *Am J Kidney Dis* 1996;27:431-4.
57. Rodriguez M. Foscarnet: An overview. UpToDate. Jun 2019.
58. Lok ASF. Tenofovir and adefovir for the treatment of chronic HBV infection. UpToDate. Oct 2019.
59. Tourret J, Deray G, Isnard-Bagnis C. Tenofovir effect on the kidneys of HIV-infected patients: a double-edged sword? *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1519-27.
60. Rodriguez. Cidofovir: An overview. UpToDate. Jul 2019.

114.

BÖLÜM

Böbrek Hastalıklarında İlaç Kullanımı

Barış AFŞAR
Refik OLMAZ

GİRİŞ

Hekimlik mesleğinin ilk ana kuralı önce zarar vermemektir. Ancak tüm çalışma ve çabalara rağmen halen birçok hasta tıbbi hatalara bağlı olarak gelişen komplikasyonlar ile karşı karşıya kalmaktadır (1). Bu tıbbi hatalardan biri de yanlış ilaç kullanımıdır ve bu hataların birçoğu yanlış doz hesaplama ile ilişkilidir (2-4). Böbrek fonksiyon bozukluğu toplumda giderek artan bir sağlık sorunudur (5). Böbrek hastalığı ister kronik ister akut olsun, birçok sistemi etkileyerek ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamisinin değişmesine neden olarak toksik etkiye veya yetersiz tedaviye neden olabilir (5-7). Kronik böbrek hastalığı (KBH) olanlarda bu hatalar sık görülmektedir (5,8-11). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, böbrek hastalığı hastalarında ilaç toksisitesi ve ilaçlar arası reaksiyona bağlı yan etkiler daha sık görülmektedir (12,13). Bu bilgiler ışığında böbrek hastalığı olan hastaların tedavisi düzenlenirken böbrek hastalığının düzeyi, renal replasman tedavisi alıp almadığı, sahip olduğu yandaş hastalıklar ve kullandığı tüm ilaçlar göz önünde bulundurularak tedavi bireyselleştirilmelidir (5,6).

FARMAKOKİNETİK PRENSİPLER

Farmakokinetik, ilaçların alındıktan sonra emilim (biyoyararlılık), dağılım, metabolizma ve vücuttan atılımını kapsar (13,14).

Emilim

İlaçların uygulandıktan sonra sistemik dolaşıma geçmesine kadar olan süreci tanımlar. İntravenöz olarak uygulanan ilaçlar direkt sistemik dolaşıma katılırken, diğer yollarla uygulanan ilaçlar birçok biyolojik membranı geçerek sistemik dolaşıma katılırlar. Biyoyararlılık ise, verilen ilaç dozunun sistemik dolaşıma katılan kısmını tanımlar. İntravenöz verilen ilaç direkt sistemik dolaşıma verildiği için biyoyararlılıkları %100'dür. Oral veya intramüsküler uygulanan ilaçlar sistemik dolaşıma geçinceye kadar birçok faktörden etkilenir ve sadece bir kısmı sistemik dolaşıma katılır (11,14). Tedavi için uygulanan ilaçlar sıklıkla oral yolla alınmaktadır (14).

Oral yolla verilen ilaçlar önce bağırsaklardan emilir ve daha sonra karaciğerde ilk geçiş eliminasyonuna uğradıktan sonra sistemik dolaşıma katılırlar (13). Üremi, hastalardaki emilim ve ilk geçiş eliminasyonunu etkileyerek biyoyararlılığı

Tablo 6. Diğer Sık Kullanılan İlaçların Kronik Böbrek Hastalığında Kullanım Dozları

İlaç	Dozu	GFH>50	GFH 10-50	GFH<10	Ek Bilgi
Allopurinol	300 mg 24 S	%100	%50	%25	Azatioprin ile kullanılmaz
Kolşisin	0,5-1 gr 4-6 S	%100	%50-100	%25	
Esomeprazol	40 mg 24 S	%100	%100	%100	
Lansoprazol	15-30 mg 24 S	%100	%100	%100	
Omeprazol	20-40 mg 24 S	%100	%100	%100	
Pantoprazol	20-80 mg 24 S	%100	%100	%100	
Famotidin	20 mg 12 S	%100	%75	%25	
Ranitidin	150 mg 12 S	%100	%75	%25	
Metoklopramid	10 mg 8 S	%100	%100	%50-100	Nörotoksik
Atorvastatin	10-80 mg 24 S	%100	%100	%100	Hepatotoksik Rabdomiyoliz
Rosuvastatin	5-40 mg 24 S	%100	%100	%50	Hepatotoksik Rabdomiyoliz

S: Saatte bir

KAYNAKLAR

- James JT. A new, evidence-based estimate of patient harms associated with hospital care. *J Patient Saf* 2013; 9: 122-128.
- Hassan Y, Al-Ramahi RJ, Aziz NA, Ghazali R. Impact of a renal drug dosing service on dose adjustment in hospitalized patients with chronic kidney disease. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1598-1605.
- Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Segal R. Nature of preventable adverse drug events in hospitals. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60: 1750-1759.
- Rommers MK, Teepe-Twiss IM, Guchelaar HJ. Preventing adverse drug events in hospital practice. *Pharmaco-epidemiol Drug Saf* 2007; 16: 1129-1135.
- Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson jr AJ, Bennett WM, Decker BS, Eckardt K et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO): *Kidney International* 2011; 80: 1122-1137.
- Olyaei AJ, Steffl JL. A Quantitative Approach to Drug Dosing in Chronic Kidney Disease: *Blood Purif* 2011; 31: 138-145.
- Munar MY, Singh H. Drug Dosing Adjustments in Patients with Chronic Kidney Disease: *American Family Physician* 2007;75: 1487-1496.
- Long CL, Raebel MA, Price DW, Magid DJ. Compliance with dosing guidelines in patients with chronic kidney disease. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 853-858.
- Manley HJ, Cannella CA, Bailie GR, Peter WL. Medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 669-680.
- Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A. Use of renal risk drugs in hospitalized patients with impaired renal function—an underestimated problem. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3164-3171.
- Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ. Comprehensive Clinical Nephrology. 6 th ed.2018: Principles of drug therapy, dosing, and prescribing in chronic kidney disease and renal replacement therapy. 870-879.
- Feehally J, Floege J, Johnson RJ. Comprehensive Clinical Nephrology (Süleymanlar G, Duman S, Göloğlu MZ editörlüğünde Türkçesi). 3.baskı 2014: Böbrek hastalığında ilaç dozu ayarlama ve reçete yazma prensipleri. 1165-1177.
- Sarı F, Ersoy FF. Kronik böbrek hastalığında ilaç kullanımı. *Turk Neph Dial Transpl* 2016; 25: 1-10.
- Verbeeck RK, Musuamba FT. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 757-773.
- Bellomo R, Prowle JR, Echeverri JE. Diuretic therapy in fluid-overloaded and heart failure patients. *Contrib Nephrol* 2010; 164: 153-163.
- Rifkin DE, Winkelmayer WC. Medication issues in older individuals with CKD. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: 320-328.

17. Veau C, Leroy C, Banide H, Auchère D, Tardivel S, Farinotti R, et al. Effect of chronic renal failure on the expression and function of rat intestinal P-glycoprotein in drug excretion. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1607-1614.
18. Hassan Y, Al Ramahi R, Abd AN, Ghazali R. Drug use and dosing in chronic kidney disease. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38: 1095–1103.
19. Whittaker CF, Miklich MA, Patel RS, Fink JC. Medication Safety Principles and Practice in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 1738–1746.
20. Doogue MP, Polasek TM. Drug Dosing in Renal Disease. *Clin Biochem Rev* 2011; 32: 69-73.
21. Stevens LA, Nolin TD, Ricardson MM, Feldman HI, Lewis JB, Rodby R et al. Comparison of Drug Dosing Recommendations Based on Measured GFR and Kidney Function Estimating Equations. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 33–42.
22. Betonico CCR, Titan SMO, Correa-Giannella MLC, Nery M, Queiroz M. Management of diabetes mellitus in individuals with chronic kidney disease: therapeutic perspectives and glycemic control. *CLINICS* 2016; 71: 47-53.
23. Perkovic V, Badve SV, Bakris GL. Treatment of diabetic kidney disease. Uptodate March 2020.
24. www. Uptodate.com. Drug Information. April 2020.
25. Ashley C, Currie A. The Renal Drug Handbook. 3 th ed. 2009.
26. Judd E, Calhoun DA. Management of Hypertension in CKD: Beyond the Guidelines. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015; 22(2): 116–122.
27. Sinha AD, Agarwal R. Clinical Pharmacology of Antihypertensive Therapy for the Treatment of Hypertension in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14: 757–764.
28. Mann JFE. Overview of hypertension in acute and chronic kidney disease. Uptodate January 2020.
29. De Broe ME, Porter GA. Clinical nephrotoxins renal injury from drugs and chemicals. 3 th ed. 2008: Drug dosing in renal failure. 919-943.
30. Wang HE, Gamboa C, Warnock DG, Muntner P. Chronic Kidney Disease and Risk of Death from Infection. *Am J Nephrol* 2011; 4: 330–336.
31. Dalrymple LS, Go AS. Epidemiology of Acute Infections among Patients with Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1487–1493.
32. Pham CP, Khaing K, Sievers TM, Pham MP, Miller JM, Pham SV et al. 2017 update on pain management in patients with chronic kidney disease. *Clinical Kidney Journal* 2017; 10(5): 688–697.
33. Davison SN. Management of chronic pain in advanced chronic kidney disease. Uptodate february 2020.

115.

BÖLÜM

Zehirlenmeler ve Ekstrakorporeal Tedaviler

Mehmet Rıza ALTIPARMAK

GİRİŞ

Oral, parenteral veya inhalasyon yoluyla alındığında toksik belirtilere yol açan, organizmaya zarar veren, bazen de sakatlık ve ölüme yol açabilen maddelere **zehir (toksin)** ve bu maddelerin alımı sonucu organizmanın zarar görmesine **zehirlenme (intoksikasyon)** denir. Zehirlenmeler gerek bilinçli gerekse kaza sonucu olsun, önemli bir tıbbi ve toplumsal problemdir. Bu olgular, tüm acil başvurularının %0,7-5'ini, yoğun bakım yatışlarının da %5-10'unu oluşturmaktadır ve her geçen gün sıklığı artmaktadır.

Erişkinlerde zehirlenmelerin %80'i istemli alım, %10-15'i kazalar ve %5'i mesleki maruz kalma sonucudur. Oral yolla olan zehirlenmelerin büyük çoğunluğunu ilaçlar oluşturur: %34 anti-depresanlar, %33 analjezikler, %8 benzodiazepinler, %3 narkotikler ve %22 diğer ilaçlar (1).

ZEHİRLENMELERDE GENEL YAKLAŞIM

Zehirlenmiş hastanın yönetimi, kapsamlı bir değerlendirme (anamnez, fizik muayene, EKG, laboratuvar ve radyolojik tetkikler ile), ilgili ajanların belirlenmesi ve zehirlenmenin şiddetinin değerlendirilmesi ile başlar. Tedavi, destekleyici bakım sağlanmasını, zehir emiliminin önlenmesini ve zehirin ortadan kaldırılmasını artırmak ve

hızlandırmak için panzehirlerin ve diğer müdahalelerin kullanımını içerir.

Toksik Maddenin Vücuttan Atılımını Hızlandırmak

Zehirler vücuda alındıktan sonra toksisitelerini hedef organlara ulaşmaları sonrası gösterirler. Bu maddelerin vücuttan uzaklaştırılmasına yönelik müdahalelerin ortak amacı, hedef dokudaki toksik madde konsantrasyonunu azaltmaktır (Tablo 1) (2).

Tablo 1. Zehirlerin Ortadan Kaldırılması İçin Uygulanan Yöntemler

Tekrarlanan dozlarda aktif kömür uygulaması
İzotonik sodyum klorür veya Ringer laktat solüsyonu verilerek diürezin artırılması
İdrarın alkalinizasyonu
Ekstrakorporeal yöntemler
Hemodiyaliz / Periton diyalizi
Hemoperfüzyon
Hemofiltrasyon
Plazma değişimi
Moleküler adsorban sirkülasyon sistemi
Kan değişimi
Tüm bağırsak irrigasyonu
Hiperbarik oksijen
Şelasyon tedavisi
İntravenöz lipit emülsiyon tedavisi
Beyin omurilik sıvısının alınması
Bağırsak kanalında katyon değiştirici kullanılması
Toksine karşı spesifik antikorların kullanılması

da düzelten yüksek etkinlikli diyalizörlerin kullanıldığı aralıklı HD olmalıdır. Ayrıca HP de ilacı vücuttan uzaklaştırmak için kullanılabilir (6, 7, 28).

Hemodiyaliz ve HP ile vücuttan uzaklaştırılabilen ilaçlar ve kimyasal maddeler Tablo 2 ve Tablo 3'de gösterilmiştir (7).

KAYNAKLAR

1. Bavunoğlu I. Akut zehirlenmelerde acil yaklaşım. In: Altıparmak MR (ed). İç Hastalıklarında Aciller. Ömür Matbaacılık, İstanbul 2015;454-473.
2. Ghannoum M, Roberts DM, Hoffman RS, Ouellet G, Roy L, Decker BS et al. A stepwise approach for the management of poisoning with extracorporeal treatments. *Semin Dial* 2014; 27: 362-370.
3. Garrettson LK, Geller RJ. Acid and alkaline diuresis. Acid and alkaline diuresis. When are they of value in the treatment of poisoning? *Drug Saf* 1990; 5: 220-232.
4. American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position paper on urine alkalization. *Clin Toxicol* 2004; 42: 1-26.
5. Jha VK, Padmaprakash KV. Extracorporeal treatment in the management of acute poisoning: What an intensivist should know? *Indian J Crit Care Med* 2018; 22: 862-869.
6. Kanagasundaram NS, Lewington A. Extracorporeal therapies for drug overdose and poisoning. In: Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology* (sixth edition). Elsevier, Edinburgh 2019; 1124-1131.
7. Winchester JF, Harbord NB, Charen E, Ghannoum M. Use of dialysis and hemoperfusion in the treatment of poisoning. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (eds). *Handbook of Dialysis* (fifth edition). Wolters Kluwer Health, Philadelphia 2015; 368-39.
8. UpToDate: Burns JM, Velez KI. Enhanced elimination of poisons, Jan 2020.
9. Ouellet G, Bouchard J, Ghannoum M, Decker BS. Available extracorporeal treatments for poisoning: overview and limitations. *Semin Dial* 2014;27:342-349.
10. Kim Z, Goldfarb DS. Continuous renal replacement therapy does not have a clear role in the treatment of poisoning. *Nephron Clin Pract* 2010;115:1-6.
11. Cutler RE, Forland SC, Hammond PG, Evans JR. Extracorporeal removal of drugs and poisons by hemodialysis and hemoperfusion. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1987;27:169-191.
12. Greco P, Regolisti G, Maggiore U, Ferioli E, Fani F, Locatelli C et al. Sustained low-efficiency dialysis for metformin-associated lactic acidosis in patients with acute kidney injury. *Nephrol* 2019;32:297-306.
13. Lavergne V, Nolin TD, Hoffman RS et al. The EXTRIP (EXtracorporeal TReatments In Poisoning) workgroup: guideline methodology. *Clin Toxicol (Phila)* 2012; 50: 403-413.
14. Wittebole X, Hantson P. Use of the molecular adsorbent recirculating system (MARS) for the management of acute poisoning with or without liver failure. *Clin Toxicol (Phila)* 2011;49:782-793.
15. Ghannoum M, Hoffman RS, Gosselin S, Nolin TD, Lavergne V, Roberts DM. Use of extracorporeal treatments in the management of poisonings. *Kidney Int* 2018; 94: 682-688.
16. UpToDate: Boyer EW, Weibrecht KW. Salicylate (aspirin) poisoning in adults, Jan 2020.
17. UpToDate: Sivilotti MLA. Methanol and ethylene glycol poisoning: pharmacology, clinical manifestations, and diagnosis, Jan 2020.
18. UpToDate: Perrone J, Chatterjee P. Lithium poisoning, Apr 2018.
19. Vodovar D, El Balkhi S, Curis E, Deye N, Megarbane B. Lithium poisoning in the intensive care unit: predictive factors of severity and indications for extracorporeal toxin removal to improve outcome. *Clin Toxicol (Phila)* 2016; 54: 615-623.
20. Trabulus S, Altıparmak MR. Clinical features and outcome of patients with amatoxin-containing mushroom poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2011; 49: 303-310.
21. UpToDate: Levine MD, O'Connor A. Digitalis (cardiac glycoside) poisoning, Apr 2020.
22. UpToDate: Heard K, Dart R. Acetaminophen (paracetamol) poisoning in adults: Treatment Feb, 2020.
23. Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, Roberts DM, Lavergne V, Gosselin S et al. Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med* 2015;43:1716-1730.
24. UpToDate: Perry H. Theophylline poisoning, Apr 2020.
25. Ghannoum M, Yates C, Galvao TF, Sowinski KM, Vo TH, Coogan A et al. Extracorporeal treatment for carbamazepine poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)* 2014; 52: 993-1004.
26. Anseeuw K, Mowry JB, Burdmann EA, Ghannoum M, Hoffman RS, Gosselin S et al. Extracorporeal Treatment in Phenytoin Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP (Extracorporeal Treatments in Poisoning) Workgroup. *Am J Kidney Dis* 2016; 67: 187-197.
27. Wang HR, Pan J, Shang AD, Lu YQ. Time-dependent haemoperfusion after acute paraquat poisoning. *Sci Rep* 2017; 7: 2239.
28. UpToDate: Sztajnkrycer MD. Valproic acid poisoning, Mar, 2020.

Akut böbrek hasarı (ABH) ve kronik böbrek hastalığı (KBH) ile malign hastalıkların birlikteliği sık karşılaşılan bir durumdur. Bazı malign hastalıkların seyri sırasında böbrekler etkilenebileceği gibi, bu hastalıkların tedavisine bağlı olarak da nefrolojik sorunlarla karşılaşılabilir (1). Son yıllarda onkoloji alanındaki ilerlemeler ve tedavide birçok yeni ilacın kullanılması, bu hastaların seyrini değiştirirken yeni nefrolojik sorunların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu konudaki bilgiler hızla artmış ve “Onko-nefroloji” adında bir bilimsel alan tanımlanmıştır. Kanser hastalarında görülen nefrolojik sorunları bazı başlıklar halinde ele alabiliriz.

AKUT BÖBREK HASARI

Akut böbrek hasarı, kanser hastalarında sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Bu hastalarda ABH'nın sıklığı ve ciddiyeti kanserin tipine ve evresine, verilen tedavilere ve eşlik eden diğer sorunlara göre değişkenlik gösterir. Akut böbrek hasarı, özellikle hastanede veya yoğun bakım ünitelerinde yatan kanser hastalarında daha sıktır. Bu hastalarda ABH gelişmesi hem hastanede yatış süresini uzatır, hem de hastaların mortalite riskini artırır. Ayrıca, böbrek fonksiyonları bozu-

lan bu hastaların kanser tedavileri olumsuz olarak etkilenir; bazı önemli kemoterapötik ajanların kullanılması mümkün olmayabilir.

Şiddetli ABH gelişen kanser hastalarında diyaliz tedavisi nedeniyle kemoterapötik ilaçların ve antibiyotiklerin kan konsantrasyonlarında dalgalanmalar olabilir; bu da yetersiz tedaviye veya ilaç toksisitesine yol açabilir. Uzun süre takip edilen ve tekrarlayan ABH olan hastalarda KBH gelişmesi riski artar. Bu durum da bu hastaların uzun dönemdeki kanser tedavisinin başarısını olumsuz bir şekilde etkiler, yaşam kalitesini ve sağkalım süresini azaltır (2).

Danimarka'da yapılan ve 37.267 kanser hastasının dâhil edilmiş olduğu bir çalışmada, RIFLE sınıflamasına göre ABH gelişmesi riskinin 1 yıl içinde %17.5, 5 yıl içinde ise %27.0 olduğu bulunmuştur (3). İlk 1 yıl içinde ABH riskinin en fazla böbrek kanseri olan hastalarda (%44) görüldüğü, bunu karaciğer kanseri olan hastaların (%33) ve multipl miyelomu olan hastaların (%31.8) izlediği bildirilmiştir (3).

Hematolojik kanserlerin yaklaşık %60'ında hastalığın herhangi bir aşamasında ABH ile karşılaşılır. Bu hastalarda ABH'nın en sık nedenleri hipovolemi, sepsis, nefrotoksik ilaçlar ve tümör lizis sendromudur (4).

mesi bu hastaların tedavilerinin yetersiz kalma riskini getirebilir.

Kronik böbrek hastalarında, ileri yaş, zeminde diyabetin veya başka komorbid durumların varlığı, hipovolemi, hipoalbuminemi ve sepsis gibi durumların eşlik etmesi kematerapötik ilaçlara bağlı nefrotoksisite riskini artırır. Bu nedenle, bu hastalarda kemoterapi öncesi düzeltilebilecek olumsuz faktörler mümkün olduğu kadar ortadan kaldırılmalıdır.

Kronik böbrek hastalarında kemoterapi öncesinde hipovolemi tedavi edilmeli, ilaçların dozları böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmalı, diğer nefrotoksik ilaçlardan mümkün olduğu kadar kaçınılmalı, tümör lizis sendromuna karşı erkenden önlem alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Abudayyeh A, Perazella MA. Onconephrology: Kidney disease in cancer patients. In: Comprehensive Clinical Nephrology. Eds: Feehally, Floege, Tonelli, Johnson. Sixth Edition 2019;pp 776 – 785.
2. Salahudeen AK, Doshi SM, Pawar T, Nowshad G, Lahoti A, Shah P. Incidence rate, clinical correlates, and outcomes of AKI in patients admitted to a comprehensive cancer center. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8:347-354.
3. Christiansen CF, Johansen MB, Langeberg WJ, Fryzek JP, Sorensen HT. Incidence of acute kidney injury in cancer patients: a Danish population-based cohort study. Eur J Intern Med 2011;22:399-406.
4. Rosner MH, Perazella MA. Acute kidney injury in patients with cancer. N Engl J Med 2017;376:1770-1781.
5. Malyszko J, Tesarova P, Capasso G, Capasso A. The link between kidney disease and cancer: complication and treatment. Lancet 2020;396:277-287.
6. Lowrance WT, Ordonez J, Udaltsova N, Russo P, Go AS. CKD and the risk of incident cancer. J Am Soc Nephrol 2014;25:2327-2334.
7. Matas AJ, Simmons RL, Kjellstrand CM, Buselmeier TJ, Najarian JS. Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. Lancet 1975;1:883-886.
8. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Buccianti G, Lowenfels AB et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: An international collaborative study. Lancet 1999;354:93-99.
9. Iseki K, Osawa A, Fukiyama K. Evidence for increased cancer deaths in chronic dialysis patients. Am J Kidney Dis 1993;22:308-313.
10. Au E, Wong G, Chapman JR. Cancer in kidney transplant recipients. Nat Rev Nephrol 2018;14:508-520.
11. Chien CC, Han MM, Chiu YH, Wang JJ, Chu CC, Hung C-Y et al. Epidemiology of cancer in end-stage renal disease dialysis patients: a national cohort study in Taiwan. J Cancer 2017;8:9-18.
12. Irish AB. Myeloma and the Kidney. In: Comprehensive Clinical Nephrology. Eds: Feehally, Floege, Tonelli, Johnson. Sixth Edition 2019;pp 767 – 775.
13. Cambier J-F, Ronco P. Onco-Nephrology: Glomerular diseases with cancer. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7:1701-1712.
14. Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D, Martel P, Hill GS, Jacquot C et al. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. Kidney Int 2006;70:1510-1517.
15. Renaghan AD, Jaimes EA, Malyszko J, Perazella MA, Sprangers B, Rosner MH. Acute kidney injury and CKD associated with hematopoietic stem cell transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 2020;15: 289-297.
16. Jhaveri KD, Wanchoo R, Sakhiya V, Ross DW, Fishbane S. Adverse renal effects of novel molecular oncologic targeted therapies: A narrative review. Kidney Int Rep 2017;2:108-123.

GİRİŞ

Günümüzde, geliştirilen tedavi seçenekleriyle, kanser tanılı hastalar daha uzun ve konforlu yaşamaktadır. Kanserli hastalarda, bazen malignite tanısından önce var olan, bazen de tanı ve tedavi sonrası gelişebilen akut veya kronik böbrek fonksiyon bozuklukları gözlenebilmektedir. Kanser tedavisinde kullanılan, hem geleneksel ve hem de yeni nesil tedavi ajanlarının en sık etkilediği organlardan biri böbreklerdir. Nefrotoksik etkiler, anatomik olarak böbrekte farklı nefron segmentlerinde görülebilir. Bu nedenle hastalarda; glomerüler hasar bulguları, segmental tübüler hasarlar ve bunlara bağlı klinik bulgular gelişebilir.

KANSER TEDAVİSİ AÇISINDAN BÖBREK FONKSİYONUNU DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

Malignitesi olan hastalarda; böbrek fonksiyon kapasitesinin belirlenmesi, böbrek hasar riskinin tahmini, antineoplastik ajanın seçimi, tedavi dozlarının ve yan etkilerin etkin bir şekilde izlenmesi, kısmi ya da total nefrektomi planı, cerrahi tedavi döneminde sıvı ve elektrolit tedavisinin yönetimi ve görüntüleme yöntemlerinin planlan-

ması (kontrast türü ve miktarının seçimi) açısından böbrek fonksiyon testlerinin iyi bilinmesi ve izlemi gereklidir.

Böbrek yapı ve fonksiyonları temel olarak; serum biyobelirteçleri (serum kreatinin vb.), idrar analizi, anatomik değerlendirme testleri (görüntüleme yöntemleri) ve böbrek dokusunun histopatolojik incelenmesi (böbrek biyopsisi) ile değerlendirilir (Tablo 1) (1).

Klasik değerlendirme yöntemlerinin yanı sıra onkolojik tedavilerde risk öngörüsünü daha da geliştirecek ilave formüller (*Calvert* formülü vb.) geliştirilmiştir (2). Vücut yüzey alanı ile düzeltilmiş CKD-EPI formülü, obez hastalarda daha uygun bulunmuştur (2). Fakat KBH'lı kişilerde bu formüllere göre verilen tedavi, aşırı doza neden olabilir.

Toksik nefropatilerde; idrarın çoğunlukla azalmayacağı, toksik etkilerin daha organ yetmezliği gelişmeden basit idrar testleriyle de anlaşılabilceği ve serum kreatinin testinin nefron kitlesinde >%50 azalma olmadan yükselmeyeceği unutulmamalıdır. Ayrıca, böbrek hasarı ne kadar erken fark edilirse ve Nefroloji uzmanına ne kadar erken danışılırsa morbidite ve mortalite de o denli az olacaktır (2).

ajanların rejeksiyonu tetikleyebileceği unutulmamalıdır. Tüm bu özellikler, Onkoloji ve Nefroloji uzmanlarının birlikte daha sıkı çalışmalarını gerektiren potansiyel araştırma alanlarıdır.

KAYNAKLAR

- Torres da Costa E Silva V, Costalonga EC, Coelho FO, Caires RA, Burdmann EA. Assessment of kidney function in patients with cancer. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018; 25(1):49-56.
- Park S, Baek SH, Ahn S, Lee KH, Hwang H, Ryu J et al. Impact of electronic acute kidney injury (AKI) alerts with automated nephrologist consultation on detection and severity of AKI: A Quality improvement study. *Am J Kidney Dis* 2018;71(1):9-19.
- Shirali AC, Perazella MA. Tubulointerstitial injury associated with chemotherapeutic agents. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014; 21(1):56-63.
- Wilson FP, Berns JS. Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21:18-26.
- Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004;127(1):3-11.
- Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000;27:322-34.
- Williams SM, Killeen AA. Tumor lysis syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143(3):386-93
- Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int* 2008;73(9):994-1000.
- Hamroun A, Lenain R, Bigna JJ, Speyer E, Bui L, Chamley P et al. Prevention of cisplatin-induced acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Drugs* 2019;79(14):1567-82.
- Farry JK, Flombaum CD, Latcha S. Long term renal toxicity of ifosfamide in adult patients-5 year data. *Eur J Cancer* 2012;48(9):1326-31.
- Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *Oncologist* 2016;21(12):1471-82.
- Ferraz FTP, Marra AR, Hamerschlag N, de Souza Durão Junior M. The use of low doses of methotrexate during peri-cell infusion period may be a risk factor for acute kidney injury in patients subjected to hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2020;99(3):627-33.
- Daviet F, Rouby F, Poullin P, Moussi-Francès J, Sallée M, Burtet S et al. Thrombotic microangiopathy associated with gemcitabine use: Presentation and outcome in a national French retrospective cohort. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85(2):403-12.
- Perazella MA, Shirali AC. Nephrotoxicity of cancer immunotherapies: past, present and future. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(8):2039-52.
- Wanchoo R, Abudayyeh A, Doshi M, Edeani A, Glezerman IG, Monga D et al. Renal toxicities of novel agents used for treatment of multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(1):176-89.
- Malyszko J, Kozłowska K, Kozłowski L, Malyszko J. Nephrotoxicity of anticancer treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(6):924-36.
- Pfister F, Amann K, Daniel C, Klewer M, Büttner A, Büttner-Herold M. Characteristic morphological changes in anti-VEGF therapy-induced glomerular microangiopathy. *Histopathology* 2018;73(6):990-1001.
- Estrada CC, Maldonado A, Mallipattu SK. Therapeutic Inhibition of VEGF Signaling and Associated Nephrotoxicities. *J Am Soc Nephrol* 2019;30(2):187-200.
- Sasaki K, Anderson E, Shankland SJ, Nicosia RF. Diffuse proliferative glomerulonephritis associated with cetuximab, an epidermal growth factor receptor inhibitor. *Am J Kidney Dis* 2013;61(6):988-91.
- Berardi R, Santoni M, Rinaldi S, Nunzi E, Smerilli A, Caramanti M et al. Risk of Hyponatraemia in cancer patients treated with targeted therapies: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *PLoS One* 2016;11(5):e0152079.
- Jhaveri KD, Wanchoo R, Sakhiya V, Ross DW, Fishbane S. Adverse renal effects of novel molecular oncologic targeted therapies: A narrative review. *Kidney Int Rep* 2016;2(1):108-23.
- Launay-Vacher V, Aapro M, De Castro G JR, Cohen E, Deray G, Dooley M et al. Renal effects of molecular targeted therapies in oncology: a review by the Cancer and the Kidney International Network (C-KIN). *Ann Oncol* 2015;26(8):1677-84.
- Wanchoo R, Jhaveri KD, Deray G, Launay-Vacher V. Renal effects of BRAF inhibitors: a systematic review by the Cancer and the Kidney International Network. *Clin Kidney J* 2016;9(2):245-51.
- Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012;367(18):1694-703.
- Abdel-Rahman O, El Halawani H, Ahmed H. Risk of Selected cardiovascular toxicities in patients with cancer treated with MEK inhibitors: A comparative systematic review and meta-analysis. *J Glob Oncol* 2015;1(2):73-82.
- de Francisco ALM, Macía M, Alonso F, García P, Gutierrez E, Quintana LF et al. Onco-Nephrology: Cancer, chemotherapy and kidney. *Nefrologia* 2019;39(5):473-81.
- Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2016;45:129-38.
- Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, Barta VS, Deray G, Devoe C et al. Cancer and Kidney International Network Workgroup on Immune Checkpoint Inhibitors. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *Am J Nephrol* 2017;45(2):160-69.
- Marco T, Anna P, Annalisa T, Francesco M, Stefania SL, Stella D et al. The mechanisms of acute interstitial nephritis in the era of immune checkpoint inhibitors in melanoma. *Ther Adv Med Oncol* 2019;11:1758835919875549.
- Cheung CY, Tang SCW. An update on cancer after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(6):914-20.

31. Xu C, Chen YP, Du XJ, Liu JQ, Huang CL, Chen L et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2018;363:k4226.
32. Amos SM, Duong CP, Westwood JA, Ritchie DS, Jung-hans RP, Darcy PK et al. Autoimmunity associated with immunotherapy of cancer. *Blood* 2011;118(3):499-509.
33. Gupta S, Seethapathy H, Strohehn IA, Frigault MJ, O'Donnell EK, Jacobson CA et al. Acute kidney injury and electrolyte abnormalities after chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy for diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Kidney Dis* 2020 Jan 20;pii:S0272-6386(19)31125-4.
34. Iseri K, Iyoda M, Watanabe M, Matsumoto K, Sanada D, Inoue T et al. The effects of denosumab and alendronate on glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with glomerular disease: A randomized, controlled trial. *PLoS One* 2018;13(3):e0193846.
35. Bonani M, Frey D, de Rougemont O, Mueller NJ, Mueller TF, Graf N et al. Infections in de novo kidney transplant recipients treated with the RANKL inhibitor Denosumab. *Transplantation* 2017;101(9):2139-2145.
36. Domschke C, Schuetz F. Side effects of bone-targeted therapies in advanced breast cancer. *Breast Care (Basel)* 2014;9(5):332-6.
37. de Leve S, Wirsdörfer F, Jendrossek V. The CD73/Ado system-a new player in RT induced adverse late effects. *Cancers (Basel)* 2019;11(10). pii:E1578.
38. Cosmai L, Porta C, Gallieni M, Perazella MA. Onco-nephrology: a decalogue. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(4):515-9.
39. Silvestris N, Argentiero A, Cosmai L, Porta C, Gesualdo L, Brunori G et al. Management of targeted therapies in cancer patients with chronic kidney disease, or on haemodialysis: An Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)/Società Italiana di Nefrologia (SIN) multidisciplinary consensus position paper. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;140:39-51.
40. Scelo G, Larose TL. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *J Clin Oncol* 2018;26:3574-81.
41. Ward RD, Tanaka H, Campbell SC, Remer EM. 2017 AUA Renal mass and localized renal cancer guidelines: imaging implications. *Radiographics* 2018;38(7):2021-33.
42. Favi E, Raison N, Ambrogi F, Delbue S, Clementi MC, Lamperti L et al. Systematic review of ablative therapy for the treatment of renal allograft neoplasms. *World J Clin Cases* 2019;7(17):2487-504.
43. Graham J, Wells JC, Donskov F, Lee JL, Fraccon A, Pardini F et al. Cytoreductive nephrectomy in metastatic papillary renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol Oncol* 2019;2(6):643-8.
44. Yang DC, Chen CH. Potential new therapeutic approaches for renal cell carcinoma. *Semin Nephrol* 2020;40(1):86-97.

118.

BÖLÜM

COVID-19, Böbrek Hastalıkları ve Türkiye'deki Durumu

Nuri Barış HASBAL
Savaş ÖZTÜRK

GİRİŞ

Dünya, uzun bir süredir pandemiyle savaşıyor. Aralık 2019 sonunda Çin'in Wuhan kentinde ilk defa kendini gösteren, aslında bilinen bir virüs ailesinin yeni tanımlanan üyesi 'Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü-2' yani kısa adıyla SARS-CoV-2, ailesinin diğer üyelerine göre bulaşıcılığıyla ön plana çıktı. Özellikle asemptomatik bulaştırıcılık, virüsün geniş kitlere bulaşmasında başrol oynadı. Bu bölümün yazıldığı dönemde dünyada toplam vaka sayısı 35 milyonu, ölü sayısı da 1 milyonu aşmıştı.

Hastalık tüm yaş gruplarında görülebilmesine rağmen, özellikle ileri yaştaki kişilerde daha ağır, çocuklarda ise hafif seyretmektedir. Tanı öncelikle temas öyküsü, klinik bulgular, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile birlikte konulmaktadır. Pandeminin ilk dönemlerinde Koronavirüs-19 Hastalığı (COVID-19) görülen bölgelere seyahat öyküsü temas için önemliyken, artık COVID-19 hastaları ile temas öyküsü önemli hale gelmiştir. Ateş, kuru öksürük, miyalji ve halsizlik; hastalığın en çok görülen yakınmaları arasındadır. Lenfopeni ve bilgisayarlı tomografide bilateral, yaygın buzlu cam görünümü tanı açısından oldukça önemlidir. Kesin tanı için ise hızlı antikor testleri

ve nazofarengeal örnekleme ile çalışılan nükleik asit tayin testleri kullanılmaktadır.

Epidemiyolojik çalışmalar, kısıtlı zaman ve hızlı bilgiye ihtiyaç olması nedeniyle çokça sınırlama barındırmakla birlikte, COVID-19'un ileri yaş ve kronik hastalığı bulunan kişileri daha çok etkilediğini ve daha ölümcül olduğunu ortaya çıkartmıştır. Hipertansif kişiler, immünsupresif durumlarından ötürü kronik böbrek hastalığı olanlar, diyaliz hastaları, böbrek nakli ve glomerüler hastalıkları olan kişiler yine hastalık açısından önemli riskler taşımaktadır. Ayrıca hastalık başta akut böbrek hasarı olmak üzere birçok nefrolojik soruna da yol açabilmektedir.

Yazının bundan sonraki bölümünde COVID-19'un patogenezindeki immünolojik mekanizmalar, Nefroloji'deki farklı hasta gruplarında COVID-19 hakkındaki bilgilerimizi ve Türk Nefroloji Derneği COVID-19 verileri yer alacaktır.

İMMÜNOLOJİK MEKANİZMALAR

COVID-19 patogenezinde özellikle ağır seyreden vakalarda immünolojik mekanizmaların önemli olduğu, vaka sayılarının artması ile birlikte ortaya çıkmıştır. Daha önceki koronavirüs salgınlarından (MERS ve SARS) elde edilen tecrübeler ve SARS hayvan modeli çalışmalarına

cinde sonlanımlarının kötü olduğu ortaya konmaktadır. Bu bilgiler, COVID-19 ile mücadele sürecinde gerek rutin klinik pratiğimizde gerekse de sağlık sistemlerinin planlanmasında kullanılabilecek veriler olup, hem ülkemiz hem de dünya tıbbına paha biçilemez katkı sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol* [Internet] 2020 Jun;215:108448.
2. Abdul K. Abbas, Andrew H. Lichtman SP. Cellular and Molecular Immunology. 9th ed. Elsevier; 2018.
3. Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2020;1–3.
4. Wang SF, Tseng SP, Yen CH, Yang JY, Tsao CH, Shen CW, et al. Antibody-dependent SARS coronavirus infection is mediated by antibodies against spike proteins. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;451(2):208–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.07.090>
5. Yasui F, Kai C, Kitabatake M, Inoue S, Yoneda M, Yokochi S, et al. Prior Immunization with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-Associated Coronavirus (SARS-CoV) Nucleocapsid Protein Causes Severe Pneumonia in Mice Infected with SARS-CoV. *J Immunol* 2008;181(9):6337–48.
6. Ruscitti P, Berardicurti O, Iagnocco A, Giacomelli R. Cytokine storm syndrome in severe COVID-19. *Autoimmun Rev* 2020 May;4(8):102562. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997220301245>
7. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* [Internet] 2020;1091(March):m1091.
8. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020 May 22;m1966.
9. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003 Nov;426(6965):450–4.
10. South AM, Diz D, Chappell MC. COVID-19, ACE2 and the Cardiovascular Consequences. *Am J Physiol Hear Circ Physiol* 2020; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32228252>
11. Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *J Hypertens* 2020;38(5):781–2.
12. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19. *N Engl J Med* 2020;382(25):2441–8.
13. Mancia G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N Engl J Med* 2020;382(25):2431–40.
14. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
15. Santoriello D, Khairallah P, Bombach AS, Xu K, Kudose S, Batal I, et al. Postmortem Kidney Pathology Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(9):2158–67.
16. Lazareth H, Péré H, Binois Y, Chabannes M, Schurder J, Bruneau T, et al. COVID-19–Related Collapsing Glomerulopathy in a Kidney Transplant Recipient. *Am J Kidney Dis* 2020;76(4):590–4.
17. Meijers B, Hilbrands LB. The clinical characteristics of coronavirus-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(8):1279–81.
18. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020 May;97(5):829–38.
19. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* 2020;98(1):209–18.
20. Wu J, Li J, Zhu G, Zhang Y, Bi Z, Yu Y, et al. Clinical features of maintenance hemodialysis patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15(8):1139–45.
21. Tortorese S, Scriabine I, Anjou L, Loens C, Michon A, Benabdelhak M, et al. COVID-19 in Patients on Maintenance Dialysis in the Paris Region. *Kidney Int Reports* 2020;5(9):1535–44.
22. Xiong F, Tang H, Liu L, Tu C, Tian JB, Lei CT, et al. Clinical characteristics of and medical interventions for COVID-19 in hemodialysis patients in Wuhan, China. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(7):1387–97.
23. Corbett RW, Blakey S, Nitsch D, Loucaidou M, McLean A, Duncan N, et al. Epidemiology of COVID-19 in an urban dialysis center. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(8):1815–23.
24. Wang R, He H, Liao C, Hu H, Hu C, Zhang J, et al. Clinical outcomes of hemodialysis patients infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and impact of proactive chest computed tomography scans. *Clin Kidney J* 2020;13(3):328–33.
25. Albalade M, Arribas P, Torres E, Cintra M, Alcázar R, Puerta M, et al. Alta prevalencia de COVID-19 asintomático en hemodiálisis. Aprendiendo día a día el primer mes de pandemia de COVID-19. *Nefrología* 2020 May;40(3):279–86. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0211699520300436>
26. Tang H, Tian JB, Dong JW, Tang XT, Yan ZY, Zhao YY, et al. Serologic Detection of SARS-CoV-2 Infections in Hemodialysis Centers: A Multicenter Retrospective Study in Wuhan, China. *Am J Kidney Dis* 2020;76(4):490–499. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.06.008>
27. Basile C, Combe C, Pizzarelli F, Covic A, Davenport A, Kanbay M, et al. Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-

- CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(5):737–41.
28. Pisani A, Rizzo M, Angelucci V, Riccio E. COVID-19 Experience in Hemodialysis Patients: A Cue for Therapeutic Heparin-Based Strategies. *Nephron* 2020;144(8):383–5.
 29. Perna AF, Capolongo G, Trepiccione F, Simeoni M, Zacchia M, Ingrosso D. COVID-19, Low-Molecular-Weight Heparin, and Hemodialysis. *Kidney Blood Press Res* 2020;45(3):357–62.
 30. Leventhal J, Angeletti A, Cravedi P. EPO in Patients With COVID-19: More Than an Erythropoietic Hormone. *Am J Kidney Dis* 2020;76(3):441. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.06.002>
 31. Shi J, Yan JJ, Chen J, Zhang QH, Yang Y, Xing X, et al. The management of vascular access in hemodialysis patients during the coronavirus disease 2019 epidemic: A multicenter cross-sectional study. *J Vasc Access* 2020.
 32. Asgharpour M, Mehdinezhad H, Bayani M, Zavarreh MSH, Hamidi SH, Akbari R, et al. Effectiveness of extracorporeal blood purification (hemoadsorption) in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *BMC Nephrol* 2020;21(1).
 33. Ronco C, Reis T, Cozzolino M. Rationale for Medium Cutoff Membranes in COVID-19 Patients Requiring Renal Replacement Therapy. *Nephron* 2020.
 34. Vischini G, D'Alonzo S, Grandaliano G, D'Ascenzo FM. SARS-CoV-2 in the peritoneal waste in a patient treated with peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2020 Jul;98(1):237–8.
 35. Candellier A, Goffin É. Letter regarding “SARS-CoV-2 in the peritoneal waste in a patient treated with peritoneal dialysis.” *Kidney Int* 2020 Aug;98(2):512. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253820306608>
 36. Vigiola Cruz M, Bellorin O, Srivatana V, Afaneh C. Safety and Efficacy of Bedside Peritoneal Dialysis Catheter Placement in the COVID-19 Era: Initial Experience at a New York City Hospital. *World J Surg* 2020;44(8):2464–70. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00268-020-05600-4>
 37. Sourial MY, Sourial MH, Dalsan R, Graham J, Ross M, Chen W, et al. Urgent Peritoneal Dialysis in Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Single-Center Experience in a Time of Crisis in the United States. *Am J Kidney Dis* 2020 Sep;76(3):401–6.
 38. Shamy O EL, Patel N, Abdelbaset MH, Chenet L, Tokita J, Lookstein R, et al. Acute start peritoneal dialysis during the COVID-19 pandemic: Outcomes and experiences. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(8):1680–2.
 39. Ronco C, Manani SM, Giuliani A, Tantillo I, Reis T, Brown EA. Remote patient management of peritoneal dialysis during COVID-19 pandemic. *Perit Dial Int* 2020;40(4):363–7.
 40. Sachdeva M, Uppal NN, Hirsch JS, Ng JH, Malieckal D, Fishbane S, et al. COVID-19 in Hospitalized Patients on Chronic Peritoneal Dialysis: A Case Series. *Am J Nephrol* 2020;11021:669–73.
 41. Elias M, Pievani D, Randoux C, Louis K, Denis B, Delion A, et al. COVID-19 Infection in Kidney Transplant Recipients: Disease Incidence and Clinical Outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2020;ASN.2020050639.
 42. Marinaki S, Tsiakas S, Korogiannou M, Grigorakos K, Papalois V, Boletis I. A Systematic Review of COVID-19 Infection in Kidney Transplant Recipients: A Universal Effort to Preserve Patients' Lives and Allografts. *J Clin Med* 2020;9(9):2986.
 43. Favà A, Cucchiari D, Montero N, Toapanta N, Centellas FJ, Vila-Santandreu A, et al. Clinical characteristics and risk factors for severe COVID-19 in hospitalized kidney transplant recipients: A multicentric cohort study. *American Journal of Transplantation* 2020. 0–2 p.
 44. Rinaldi M, Bartoletti M, Bussini L, Pancaldi L, Pascale R, Comai G, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: No difference in survival compared to general population. *Transpl Infect Dis* 2020; July:2–7.
 45. Ulu S, Gungor O, Gok Oguz E, Hasbal NB, Turgut D, Arici M. COVID-19: a novel menace for the practice of nephrology and how to manage it with minor devastation? *Ren Fail* 2020;42(1):710–25.