

Kronik böbrek yetersizliğine yeni bakış açısı

Prof. Dr. Mehmet Şükrü Sever

Istanbul Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

Kronik böbrek yetersizliği oldukça sık görülen önemli bir sağlık sorunudur. Konuya girmeden önce terminoloji özetlenecektir:

Kronik böbrek hastalığı terimi ile değişik etyolojilere bağlı olarak böbrek parenkimasında dönüşümsüz şekilde kronik iltihabi ve degeneratif değişikliklerin ortaya çıktığı hastalık grubu anlaşılır. Primer olayın tedavi edilebildiği ve renal hasarın çok ileri olmadığı hastalarda, böbrek fonksiyonları iyi durumdadır, hastalığa bağlı herhangi bir klinik veya biyokimyasal anormallik gözlenmez. Öte yandan, bu hastalıkların pek çoğu ilerleyici bir şekilde seyrederek, zamanla nefron sayısı giderek azalır, bir süre sonra da böbrek yetersizliğinin biyokimyasal ve klinik bulguları ortaya çıkar (kronik böbrek yetersizliği ya da kronik üremik sendrom). Olguların çoğunda böbrek hastalığının kritik bir düzeye ilerlemesiyle nefronların sayısı iyice azalır ve terminal (dönüşümsüz) oligoanüri ortaya çıkar; bu döneme son dönem veya terminal böbrek yetersizliği (SDBY) denir. Terminal döneme gelince hastayı hayatta tutabilmek için replasman tedavileri adı verilen kronik düzenli hemodiyaliz, kronik peritoneal diyaliz veya böbrek transplantasyonu gibi tedavi yöntemlerinden birini uygulamak şarttır.

I. KRONİK DÖNEM BÖBREK YETERSİZLİĞİNİN EKONOMİK, SOSYAL VE TIBBİ BOYUTLARI

Son dönem böbrek yetersizliği ortalama olarak her yıl için, milyon nüfus başına yaklaşık 100 ile 300 kişide ortaya çıkar; 1999 yılında ülkemizde 5073 hastada kronik böbrek yetersizliği tablosu ortaya çıkmıştır. Bir hemodiyaliz hastasının yıllık tedavi maliyeti ortalama 25.000 Amerikan Dolarıdır; ülkemizde halen yaklaşık 20.000 diyaliz hastasının bulunduğu düşünülürse bu hastalığın ülke ekonomisine maliyeti kolayca anlaşılır. Söz konusu rakamlar ile sosyal güvencesi olmayan bir hastanın hayatta kalabilmesi hemen mümkün değildir. Ayrıca, bu hastaların tedavilerinin getireceği sosyal güçlükler aile yaşamında önemli problemlere yol açar.

Son dönem böbrek yetersizlikli hastalarda medikal problemler de çok sık ve komplikedir. Tüm sistemlerin üremik ortamdan etkilenmesi ile beklenen yaşam süresi kısalmaktadır. Diyaliz hastalarındaki 1 yıllık mortalite oranı %15 ile %25 arasındadır ve halen SDBY'li hastaların ortalama ömür beklentisi 10 yıldan daha azdır. Ölümün önde gelen sebebi %50 olguda kardiyovasküler, %15 olguda ise infeksiyöz hastalıklardır. Öte yandan, özellikle canlı donörden transplantasyon yapılan hastaların beklenen ömür süresi diyalize devam eden hastalara kıyasla daha uzundur.

II. KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİNDE ETYOPATOGENEZ

A. KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİNE YOL AÇAN NEDENLER

Kronik böbrek yetersizlikli hastaların %20 ile %35'inde altta yatan primer olay bulunamaz. Primer etyolojinin saptanabildiği olgularda gelişmiş ülkelerde diyabetik nefropati en

sık (%35-40 oranında) rastlanan sebeptir. Bu hastalığın ardından primer (hipertansif) nefroskleroz, kronik glomerulonefrit, kronik piyelonefrit ile birlikte diğer tubulointerstisyel nefropatiler gelir. Ülkemizde ise kronik glomerulonefrit kronik böbrek yetersizliğine en sık yol açan hastalıktır; bu hastalığı diyabetik nefropati, hipertansif nefroskleroz, ürolojik sebepler (taş, obstrüksiyon, vesikouretral reflü) ve kistik böbrek hastalıkları izler.

B. KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİNDE SON DÖNEME PROGRESYONUN PATOGENEZİ

Yukarıda sayılan hastalıkların hepsinde böbrek dokusunun yerini fibröz dokunun (veya degeneratif lezyonların, örneğin; kistlerin) almasıyla nefron sayısı giderek azalır. Bir süre sonra böbrekler vücudun gereksinimlerini karşılayamaz; üremik sendrom ortaya çıkar.

Kronik böbrek hastalığı olanların uzun süreli takiplerinde önemli bir nokta dikkati çekmiştir: Böbrekler belirli bir ölçüde hasara uğradıktan ve parenkimanın kritik bir miktarını kaybedildikten (çoğu kez GFR 25 ml/dak.'nın altına düştükten) sonra, primer hastalık tamamen iyileşse bile, son döneme gidiş önlenemez ve terminal böbrek yetersizliğine gidiş kaçınılmaz. Bu döneme gelmiş böbreklerin histopatolojik incelenmesinde primer etyolojiye bağlı olmaksızın pek çok ortak bulgu (glomerullerin sklerotik hale gelmesi, periglomeruler bölgede ve renal interstisyumda fibröz doku gelişmesi, interstisyumda lenfosit ve makrofajlardan oluşan kronik inflamasyon saptanır. Tubulusların çoğu atrofiktir, ama halen fonksiyone eden glomerullere ait tubuluslarda dilatasyon görülür. Söz konusu bulgulara dayanarak primer olayın ne olduğunu anlayabilmek mümkün değildir. Histopatolojik görünümün son döneme gelmiş böbreklerin tümünde bu kadar benzer olması böbrek hastalığının ilerlemesinde, primer hastalıktan bağımsız bir şekilde, pek çok ortak fizyopatolojik mekanizmanın rol oynadığını gösterir. Aşağıda bu mekanizmalar özetlenecektir:

Kronik böbrek hastalıklarında progresyon mekanizmaları

Son döneme ilerlemekte olan böbreklerde, altta yatan primer olaya bağlı olmaksızın, morfolojik bulgular başlıca 2 anatomik bölgede ortaya çıkar: I. Glomeruler hasar: Glomerullerde mesangial bölgede matriks ve hücre artışı ile birlikte, kemik iliği kaynaklı makrofajların infiltrasyonu, II. Tubulointerstisyel hasar: İnterstisyumda fibroblastların proliferasyonu, matriks artışı, makrofaj ve lenfosit infiltrasyonu. Aslında, bu iki bölgedeki lezyonların gelişimi birbiri ile çok yakından bağlantılıdır ve birinin gelişmesi diğerini doğrudan etkiler; ancak anlamayı kolaylaştırmak için burada glomeruler ve tubulointerstisyel lezyonların gelişmesi ayrı başlıklar altında incelenecektir.

I. Glomeruler lezyonların gelişimi:

Burada başlıca 2 faktör rol oynar: A. Mekanik ve B. Biyolojik faktörler

A. Mekanik faktörler: Sağlam kalmış nefronlarda ilk gözlenen değişiklik belirgin hipertrofidir. Bu hipertrofiye başlıca 2 faktör rol oynar: 1. Primer olaya bağlı olarak hasara uğrayan nefronlar yüzünden, başlangıçta primer hastalık sürecinden etkilenmemiş ve sağlam kalmış nefronların yükü artar; her bir nefrona daha fazla ozmotik aktif madde gelir ve o nefronun plazma akımı artar, 2. Afferent arterioller tonus (efferent arteriyole göre daha fazla) azalır, sonuçta glomeruler plazma akımı artar.

Her iki faktöre bağlı olarak her bir nefrona düşen plazma akımının artması hiperperfüzyon olarak isimlendirilir. Her bir glomerul kapalı bir hacim gibi varsayılırsa, bu alana gelen kan miktarının artması ile glomerul içerisindeki hidrolik basınç artacak ve intraglomeruler hipertansiyon görülecektir. Bu basınç artışı sonucunda primer olaydan etkilenmemiş ve sağlam kalmış her bir nefronun glomeruler filtrasyon miktarı (GFR)'si artar (hiperfiltrasyon). Intraglomeruler hipertansiyon glomerul kapillerlerinde endotel hasarına ve mikroanevrizma oluşumuna sebep olur, endotel hasarı pıhtılaşma mekanizmalarını uyarır ve intraglomeruler trombozlar gelişir. Ortaya çıkan iskemi, fibröz doku gelişimini ve glomeruloskleroza artırır. Sonuçta, tamamen mekanik faktörlere bağlı olarak gelişen glomeruloskleroza fonksiyone eden nefron kütesinin biraz daha azalmasına yol açar. Bu azalma, geriye kalan sağlam nefronların iş yükünü daha da fazla artırır ve bu nefronlarda daha ileri ve hızlı bir mekanik hasar gelişir. Sonuçta, bir fasit daire ortaya çıkar.

B. Biyolojik faktörler: Glomeruloskleroza gelişimine vasküler düz kas ve mesangial hücrelerin proliferasyonu ve matris artışı da katkıda bulunur. Bu artışa değişik hormonlar, lipidler, sitokinler, vazoaktif maddeler ve "growth (büyütücü) faktörler" yol açar. Progresyonda rol alan büyüütücü faktörlerden başlıcaları angiotensin-II, transforming growth faktör-b, insülin benzeri büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, TGF-a, epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü gibi büyüme faktörleri; IL-1, IL-6, TNF-a gibi sitokinler; atriyal natriüretik faktör, endotelin gibi hormonlar ve otokoid maddelerdir, tüm bu maddeler içinde en önemlisi angiotensin-II'dir.

Angiotensin-II hem sistemik hipertansiyona, hem de efferent arteriyolün konstriksiyonu ile selektif bir şekilde intraglomeruler hipertansiyona yol açarak yukarıda anlatılan mekanik hasarın daha belirgin hale gelmesine sebep olur; vasküler düz kas hücreleri, mezangial hücreler ve proksimal tubuler hücreler üzerine hipertrofi ve hiperplazi yapıcı etkiler gösterir, ayrıca diğer bazı mekanizmalar ile de renal hasarın progresyonunu artırır.

Öte yandan, son yıllarda angiotensin-II'nin etkisi ile sentezi artan aldosteronun da hem kendisinin doğrudan bir büyüme faktörü gibi davrandığı, hem de TGF-b, endotelin gibi diğer büyüme faktörlerini ve vazoaktif maddeleri uyardığı böylece bağımsız bir risk faktörü gibi davrandığı öne sürülmektedir.

II. Tubulointerstisyel lezyonların gelişimi:

Kronik böbrek hastalıklarının progresyonunda glomeruloskleroza dışında tubulointerstisyel hasarın da çok önemi vardır. Nitekim, primer ve sekonder glomeruler hastalıklarda, glomeruler lezyonlardan daha ön planda olarak, tubulointerstisyel lezyonların ağırlığı hastanın tedaviye yanıtını ve prognozunu belirler. Tubulointerstisyel hasarın gelişmesine katkıda bulunan en önemli faktör masif düzeydeki proteinüridir.

3. KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİNİN GELİŞMESİNDE VE İLERLEMESİNDE RİSK FAKTÖRLERİ

Kronik böbrek hastalığının seyri sırasında bazı faktörler böbrek yetersizliğinin ilerlemesini hızlandırır. Bu risk faktörlerinden başlıcaları şunlardır:

1. Sistemik ve intraglomeruler hipertansiyon: İyi tedavi edilmemiş sistemik hipertansiyon vazokonstriksiyona ve arteriyoller nefroskleroza sebep olur, intraglomeruler hipertansiyonu daha belirgin hale getirir, hücre bölünmesinin artışı gibi biyolojik yanıtlara yol açar; ayrıca, mesangiuma makromoleküllerin sızmasına da katkıda bulunur.

2. Proteinüri: Proteinüri aslında böbrek hastalığının bir sonucudur, ancak bir süre sonra tek başına bir risk faktörü gibi hareket eder ve son döneme progresyonu hızlandırır. Bu hızlanmada başlıca A. Tubulointerstisyel lezyonları artırması, B. Masif proteinürinin glomerul mesangiumunda makromoleküllerin daha fazla tutulmasına neden olması, C. Yol açtığı sekonder hiperlipidemi rol alır.

3. Diyetle ilgili faktörler: Diyetin protein, lipid ve fosfor içeriği böbrek hastalığının ilerlemesi üzerine etki edebilir.

A. Yüksek proteinli diyetler: Glomeruler perfüzyonu, intraglomeruler hipertansiyonu ve hiperfiltrasyonu artırarak glomeruler hipertrofiyi daha belirgin hale getirir, hiperlipidemiye neden olur ve immunolojik olayları artırır.

B. Yüksek lipid içeren diyetler: Bu diyetlerdeki LDL ve VLDL-kolesterol, bazal membrandaki glikozaminoglikanlara bağlanarak negatif yüklerin azalmasına ve geçirgenliğin (böylece proteinürinin) artmasına sebep olur, bazı lipoproteinler interstisyuma geçerek doğrudan tubulointerstisyel hasara yol açar; diğer bazıları ise koagülasyon kaskadını aktifleştirir.

C. Yüksek fosfor içeren diyetler: Renal interstisyumda ve parenkimal hücre sitoplazmasında CaPO₄ depolanmasına, böylece inflamatuvar ve fibrotik reaksiyonlara yol açarak skleroza artırır.

IV. KRONİK ÜREMİK SENDROMDA SEMPTOM VE BULGULAR

Üremik sendrom tüm organ ve sistemlerde görülebilen, çok değişik klinik semptom ve bulgulara sebep olur. Söz konusu bulguların ortaya çıkmasında değişik patogenetik mekanizmalar rol oynar:

A. ÜREMİK BELİRTİ VE BULGULARIN PATOGENEZİ

Üremik belirtilerin ortaya çıkmasına yol açan başlıca faktörler Böbreklerle atılması gereken maddelerin kanda birikmesidir. Böbrek yetersizliğinin ileri aşamalarında alınan su ve elektrolitlerin de vücutta birikmesi ile bazen fatal komplikasyonlar gelişebilir. Böbreğin endokrin fonksiyonlarının bozulması ve sağlam kalan nefronlardaki fonksiyonel adaptasyonu sağlayabilmek üzere kanda düzeyi yükselen bazı hormonların (örneğin parathormon (PTH) ve atriyal natriüretik faktör) üremik bir toksin gibi rol oynaması da pek çok belirtinin ortaya çıkmasına neden olur.

B. KRONİK ÜREMİK SENDROMUN KLİNİK VE LABORATUAR BULGULARI

Üremik sendrom değişik organ ve sistemlerde çok sayıda belirti ve bulguya yol açabilir; bunlar aşağıda özetlenmiştir:

1. Deri ile ilgili belirti ve bulgular: Üremik hastaların soluk, kirli sarı, hiperpigmente bir renkleri vardır; kaşıntı izleri (üremik frost), kalsifikasyon (damar kalsifikasyonu ve doku nekrozları) bazı hastalarda dikkat çeker.

2. Kardiyovasküler sistem belirti ve bulguları: Kronik böbrek yetersizlikli hastalarda görülen başlıca komplikas-

yonlar sol ventrikül hipertrofisi, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, kardiyomiyopati, kardiyak aritmiler, valvüler kalp hastalığı ve değişik etyolojili perikarditlerdir.

3. Solunum sistemi belirti ve bulguları: Kronik böbrek yetersizliği ilerlemiş hastalarda ağır bir asidoz (Kussmaul) solunumu vardır; hastaların nefesi amonyak kokar. Terminal dönemde akciğerlerde ödem ortaya çıkar (üremik akciğer).

4. Gastrointestinal sistem belirti ve bulguları: İnatçı hıçkırık, iştahsızlık, bulantı ve kusma, ağızda çok sayıda ülserlerle karakterize üremik stomatit ve peptik ülser sıklığı. Bu hastalarda ayrıca, değişik etyolojili pankreatitlere, akut ve kronik hepatitlere de oldukça sık rastlanır

5. Hemopoetik sistem belirti ve bulguları: Normokrom, normositik bir anemi çok sıklıkla görülür. Patogenezinde kemik iliğine inhibitör maddelerin varlığı, hemopoez için gerekli maddelerin eksikliği, eritropoetin yetersizliği, hemoliz, inflamasyon, hastalardan çok kan alınması, üremik kanama diyatezi ve ilaçlar rol alabilir. Bu hastalarda lökositlerin fagositik aktiviteleri bozulması enfeksiyonlara eğilimi artırır. Trombosit fonksiyon bozukluğu sonucunda kanama zamanı uzar.

6. Endokrin sistem belirti ve bulguları: Endokrin sistemde en önemli problem sekonder hiperparatiroididir. Bu bulgu başlangıçta hiperfosfatemi ve hipokalsemiyi önlemeye yöneliktir; ancak, PTH üremik hastalarda başlı başına bir toksin gibi davranır; renal osteodistrofiye, kardiyovasküler, nörolojik, hematolojik ve cilt ile ilgili pek çok komplikasyona sebep olur, göz ve viseral organ kalsifikasyonlarına yol açar. Endokrin sisteme ait diğer önemli problemler erkek hastalardaki impotans, kadın hastalardaki adet düzensizliği ve amenore'dir.

7. Metabolik belirti ve bulgular: Oral glikoz tolerans testinde diyabetik bir eğri saptanır; diyabetik nefropatiye bağlı SDBY'li hastalarda ise insülin gereksinimi azalır. Hipertrigliseridemi ve tip IV hiperlipoproteinemi sık görülür.

8. Lokomotor sistem belirti ve bulguları: En önemli bulgu renal osteodistrofidir. Bu terimin kapsamına osteomalasi, osteit fibrosa sistika, osteoskleroz ve osteoporoz girer. Kemiklerde alüminyum birikmesinin yol açtığı adinamik kemik hastalığı da tedavisi oldukça güç olan bir tablodur.

9. Nöromusküler sistem belirti ve bulguları: Santral veya periferik sinir sistemi ile ilgili (motor veya sensoriyel) bozukluklar, konsantrasyon güçlüğü, bilinç bozuklukları, üremik koma ile otonom nöropati ve kranial sinir tutulmasına bağlı semptomlara oldukça sık rastlanır. Nöromusküler iritabiliteye bağlı istemsiz hareketler (hıçkırık, adale krampları, fasikülasyonlar, flapping tremor ve tetani) bazı hastalarda dikkati çeker.

10. Psikiyatrik belirti ve bulgular: İleri anksiyete ve ağır depresyonlar sıklıkla görülür.

11. Sıvı-elektrolit bozuklukları: Terminal oligoanüri dönemine kadar genellikle vücutta su ve sodyum dengesi iyi bir şekilde korunur ancak, aşırı miktarda tuz ve su alınması durumunda hipervolemiye ait klinik belirti ve bulgular ortaya çıkar; hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği, ödem ve asit gelişir.

Potasyum dengesi GFR 5 ml/dk'ya düşene kadar oldukça iyi bir şekilde korunur. Hastalarda total vücut potasyumu ve hücre içi potasyum genellikle azalmıştır; ancak klinikte çoğu kez hiperpotasemi görülür; çünkü katabolizma artışı ve asidoz sonucunda hücre içi potasyum hücre dışı ortama geçer.

12. Asit-baz metabolizması bozuklukları: GFR 20 ml/dk'nın altına inince metabolik asidoz tablosu yerleşir, ancak son döneme gelinceye kadar, bu asidoz genellikle hafiftir.

Değişik faktörlere (örneğin; sepsis, katabolizmanın artması) bağlı olarak asidoz aniden ağırlaşır. Hızla diyaliz tedavisi uygulanmazsa, hastalar kaybedilir.

V. KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİNİN TEDAVİSİ

Kronik böbrek yetersizliği tablosuna girmiş hastaların tedavisi 2 aşamada incelenir:

1. Konservatif tedavi: Böbreklerin fonksiyonlarında belirli bir oranda azalmanın olduğu, ancak vücudun gereksinimlerinin, kısmen de olsa, karşılanabildiği hastalarda konservatif (muhafazakar) tedavi yöntemleri ile böbreğin fonksiyonları korunmaya çalışılır. Ortaya çıkan belirti ve bulgular diyet uygulamaları ve bazı ilaçların yardımı ile tedavi edilir.

2. Replasman tedavileri: Yetersizliğin çok ilerlediği ve böbreklerin vücudun gereksinimlerini hiç bir şekilde karşılamadığı durumlarda; hastayı hayatta tutabilmek için böbreğin görevlerini yerine getirecek (replase edecek) alternatif tedavi yöntemlerine (diyaliz veya transplantasyon) gereksinim vardır.

Bu bölümde böbrek yetersizliğinin konservatif tedavisi incelenecektir.

Kronik böbrek yetersizliğinin konservatif tedavisinin 4 amacı vardır: A. Böbreklerin ideal şartlarda çalışmasını önleyen reversibl predispozan nedenler varsa bunların tedavi edilmesi veya ortadan kaldırılması, B. Son döneme gidişin yavaşlatılması, C. Üreminin değişik organ ve sistemlerde ortaya çıkan belirtilerinin tedavi edilmesi ve D. Replasman tedavilerine hazırlık yapılması.

A. PREDİSPOZAN NEDENLERİN ORTADAN KALDIRILMASI

Böbrek yetersizliğinin ciddi boyutlara geldiği ve vücudun gereksinimlerini ancak karşılayabildiği bir dönemde, araya giren bazı predispozan faktörler (sıvı elektrolit dengesizliği, sistemik ve üriner enfeksiyonlar, üriner obstrüksiyon, nefrotoksik ilaçlar vb.) böbrek fonksiyonlarında hızlı bir kötüleşmeye yol açar. Bu faktörlerin hemen farkedilip tedavi edilememesi durumunda son döneme gidiş hızlanır. Eğer, yeterli rezerv halen mevcutsa, bu faktörlerin düzeltilmesi ile böbrekler bir süre daha fonksiyon yapabilir. O nedenle, kronik böbrek yetersizliği bulunan ve fonksiyonları beklenenden daha hızlı bir şekilde bozulan tüm hastalarda sayılan faktörler ekarte edilmelidir.

B. SON DÖNEME GİDİŞİN YAVAŞLATILMASI

Bir önceki bölümde bazı risk faktörlerinin varlığında böbrek hastalığının son döneme çok daha hızlı ulaştığı vurgulanmıştır. Bu faktörlerin uygun şekilde tedavisi replasman tedavilerinin geciktirilmesi bakımından önem taşır. Bu tedavi girişimleri şöyle özetlenebilir:

1. Diyet tedavisi: Diyet uygulamasında (son yıllarda sargulanmasına rağmen) öncelikle protein kısıtlaması gündeme gelir; böylece hiperperfüzyon ve hiperfiltrasyon azaltılabilir, hiperfosfatemi ve metabolik asidoz en aza indirgenir. Düşük proteinli diyet uygulamaları 2 şekilde yapılır: 1. Günlük 0.4 - 0.6 gr/kg miktarda yüksek biyolojik değerli protein içeren diyetler. 2. Günlük 0.3 gr/kg miktarda daha kısıtlı protein içeren ve esansiyel amino asitler veya bunların ketoanalogları ile desteklenen diyetler. Her iki rejimde de hastalara yeterli miktarda (35 kcal/kg) kalori verilmesi önemlidir. Bu hastalara verilen proteinler hayvansal kaynaklı olmalıdır.

Replasman tedavilerine başlarken hastanın beslenme durumu, ileri dönemdeki morbidite ve mortaliteyi tayin eden önemli bir nokta olduğu için tamamen proteinsiz diyet uygu-

lamasının önüne geçmeli ve hastalara uygun miktarda proteini mutlaka vermelidir. Bu hastaların diyetindeki kolesterol ve fosfor miktarının da düşük olmasına özen göstermelidir.

2. Sistemik ve intraglomerüler hipertansiyonun tedavisi: Bu hastalarda antihipertansif tedavi ile diyastolik kan basıncı düzeyi mutlaka 90 mmHg'nın altında tutulmalıdır. Bu amaçla tuz kısıtlaması yapılır ve antihipertansifler kullanılır.

Antihipertansifler içinde konverting enzim inhibitörleri ve angiotensin-I blokerleri erken dönemde böbrek yetersizliğinin ilerlemesini en etkin önleyen ilaçlardır, çünkü sistemik etkileri yanında intraglomeruler kan basıncını selektif olarak düşürürler. Ancak, bu ilaçları alan hastalar gerek hiperpotasemi, gerekse böbrek fonksiyonlarında ortaya çıkabilecek ani kötüleşme riskleri nedeniyle yakından izlenmelidir. Özellikle, böbrek fonksiyonları ciddi derecede bozulmuş (kreatinin klirensi 25 ml/dak.'nın altına inmiş hastalarda) çok dikkatle kullanılmalıdır.

Ayrıca, kalsiyum antagonistleri, beta blokerler, alfa blokerler ve diüretikler de hipertansiyon tedavisinde yararlı olabilir. Dirençli olgularda doğrudan vazodilatatör etkili bir ilaç olan minoksidil ile çok iyi sonuçlar alınır.

3. Proteinürinin azaltılması: Primer olaydan bağımsız bir şekilde masif proteinürinin hem kendisi, hem de yol açtığı ileri hipovolemi ve hiperlipidemi böbrek hastalığının seyri olumsuz yönde etkiler. Bu nedenle kronik böbrek hastalığının tedavisi sırasında primer olayın tedavisine yönelik ilaçların yanında, değişik ajanlar ile palyatif bir şekilde proteinürinin azaltılmasına da uğraşılır. Bu amaçla en sık kullanılan ilaç olan konverting enzim inhibitörleri ve A-II reseptör blokerleri selektif bir şekilde intraglomeruler basıncı, dolayısıyla net filtrasyon basıncını ve böylece de proteinüriyi azaltır. Aynı amaca yönelik olarak nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar da kullanılabilir. Bu ajanlar prostaglandin sentezini ve böylece böbrek kan akımını azaltır, sonuçta proteinüri semptomatik olarak azalır. Ancak, her iki grup ilacın böbrek fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemesi riski de vardır, tedaviye başlamadan önce hastaya risk/yarar oranı hakkında bilgi vermelidir.

4. Hiperfosfateminin tedavisi: Hiperfosfatemi dokularda CaPO₄ çökmesine yol açabilir. Glomeruler filtrat miktarı 30 ml/dak.'nın altına düştüğü andan itibaren hastalar diyetle günde en çok 800 mg fosfor almalıdır. Ayrıca, gıdalardaki fosforun emilimini önlemek üzere barsakta fosfor bağlayan ajanlar (alüminyum hidroksit, kalsiyum karbonat veya asetat, sevelamer hidroklorid) kullanılır. Öte yandan, aşırı hiperfosfatemisi bulunan hastalara aynı zamanda kalsiyum preparatları verilirse metastatik kalsifikasyon riski ortaya çıkabilir. O nedenle, başlangıçta alüminyum preparatları ile kan fosforunu düşürmek, daha sonra kalsiyum preparatlarına geçmek akılcı bir yöntemdir.

5. Hiperlipideminin tedavisi: Diyetle alınan günlük kolesterol miktarı 300 mg'ı geçmemeli ve total kalorisinin %10'undan daha azı satüre yağ asitlerinden sağlanmalıdır. Düzenli egzersiz yapmak da hiperlipidemi tedavisinde yarar sağlar. Hiperlipidemi kontrol edilemezse farmakolojik tedavi (örneğin; statinler) uygulanmalıdır.

6. Progresyonda ortak rol oynayan faktörlerin tedavisi: Tüm böbrek hastalıklarında progresyonda koagülasyon artışının ve vasküler kas proliferasyonuna neden olan "growth (büyütücü) faktörler" in rol aldığı anlatılmıştı. Buradan yola çıkarak hem antiagregan ve antikoagulan etkili ilaçların, hem de growth faktörlere karşı geliştirilen ajanların tedavide yararlı olabileceği düşünülmektedir.

C. ÜREMİNİN DEĞİŞİK ORGAN VE SİSTEMLERDE ORTAYA ÇIKAN BELİRTİLERİNİN TEDAVİSİ

Üreminin belirti ve bulgularının önemli bir kısmı ancak diyaliz veya transplantasyon ile düzeltilebilir. Öte yandan, uygun konservatif tedavi yöntemleri ile hastalığın gidişini ve rehabilitasyonu olumlu yönde etkilemek mümkündür.

Aşağıda üreminin değişik belirti ve bulgularının tedavisinde uygulanabilecek konservatif tedavi yöntemleri özetlenmiştir.

1. Deri ile ilgili belirtilerden üremik kaşıntının tedavisinde antihistaminikler ve ultraviyole tedavi yapılması genellikle yarar sağlar. Sekonder hiperparatiroidi bu kaşıntının patogenezinde önemli rol aldığı için bazen paratiroidektomi yapmak gerekebilir.

2. Nöromusküler belirti ve bulguların özel bir tedavisi yoktur. Bu belirtilerin çok artması durumunda hastayı diyalize almalıdır. Ancak, üremik polinöropati sadece transplantasyon ile kalıcı bir şekilde iyileşebilir.

3. Solunum sistemi bulgularından Kussmaul solunumu ve üremik akciğer ancak diyaliz ile tedavi edilebilir.

4. Kardiyovasküler sistem bulgularından kalp yetersizliğine ön planda volüm yüklenmesi yol açar; tuz kısıtlaması ve diüretikler yararlı olabilir. Diüretiklere yanıtız olgularda diyaliz ile sıvı çekmek gereklidir. İskemik ve hipertansif kalp hastalığının tedavisi nonüremik hastalardakine benzer şekilde yapılır. Perikardit mutlak bir diyaliz indikasyonudur.

5. Gastrointestinal sistem bulguları arasında sık rastlanan inatçı hıçkırık, iştahsızlık, bulantı ve kusmaya karşı metoklopramid yararlıdır. Peptik ülser ve kanamalar üremik olmayan hastalardakine benzer şekilde tedavi edilir.

6. Hemopoetik sistem bulgularından aneminin tedavisinde öncelikle demir ve folik asit replase edilir. Yanıtız olgularda eritropoetin başlanır, burada ciltaltı uygulama tercih edilir. Hedeflenen Hct düzeyi %30-36 arasındadır. Üremik hemorajik diyatezin tedavisinde kan transfüzyonları, arginin vazopressin, kriyopresipitat, konjuge östrojenler ve diyaliz yararlı olabilir.

7. Metabolik ve endokrin sistem problemleri arasında sekonder hiperparatiroidinin tedavisi özellikle önemlidir. Bu amaçla öncelikle hiperfosfatemi tedavi edilir. Aktif D vitamini preparatlarının verilmesi hem barsaktan kalsiyum emilimini artırdığı, hem de doğrudan parathormon sekresyonunu inhibe ettiği için yararlıdır. Mamafih, D vitamini ancak serum PTH düzeyi normalin 4 mislinden daha yüksek ise ve hiperfosfatemi tedavi edildikten sonra uygulanmalıdır.

8. Lokomotor sistem bulguları arasında renal osteodistrofinin tedavisi özel bir önem taşır. Burada serum kalsiyum ve fosfat düzeylerinin normale çekilmesi ve aktif D vitamini tedavisi yarar sağlar. Adinamik kemik hastalığı olanlarda yüksek ise, serum alüminyum düzeyini normale getirebilmek amacıyla alüminyum şelasyonu yapılır.

9. Sıvı-elektrolit ve asit-baz metabolizması bozuklukları tedavisinde su ve tuz retansiyonu olan hastalarda tuz kısıtlaması ve diüretikler yararlı olur. Olguların çoğunda, bir gün önceki idrar miktarına ek olarak 500 ml sıvı verilmesi ile sıvı dengesi korunabilir. Diüretikler içinde seçkin ilaç furosemid-dir; potasyum koruyucu diüretikler kullanılmamalıdır. Hiperpotasemi tedavisinde potasyumu fazla miktarda içeren gıdalardan kaçınılmalıdır; hastanın diyete uyumu iyi değilse, besinlerdeki potasyumu barsakta bağlayan reçineler (kayexalate) yararlı olabilir.

Serum bikarbonat düzeyinin 15-17 mEq/L'ye düşmesi ile birlikte hastalara oral alkali replasmanı yapmak subjektif iyilik sağlar. Böbrek yetersizliğinin ileri aşamalarında sıvı-

elektrolit, asid-baz dengesizlikleri konservatif tedavi yöntemlerine yanıt vermezse diyaliz yapılmalıdır.

D. REPLASMAN TEDAVİLERİNE HAZIRLIK YAPILMASI

Kreatinin klirensi 10 ml/dak.'nın altına indiği andan itibaren hastalar diyaliz veya transplantasyon programına alınır. Diyalizin başlatılmasına karar verirken değişik faktörler (diyaliz imkanları, hayat kalitesi, diyet uyum ve ileri dönemde transplantasyon imkanı) göz önüne alınır. Diyalizin zamanlamasında 2 seçenek vardır:

1-Erken, istemli diyaliz: Glomeruler filtrat miktarı GFR 15 ml/dak'ya düşünce diyaliz hazırlıklarına (fistül açılması, periton kateteri yerleştirilmesi) başlanır. Erken diyaliz grubunda diyalizin ve transplantasyonun uzun süreli sonuçları daha iyidir. Ayrıca, diyet uyum sağlamayan gençlerde, çocuklarda, diyabetiklerde ve transplantasyon adaylarında diyalize erken başlanırsa daha iyi sonuçlar alınır.

2- Geç, mecburi diyaliz: Düzenli poliklinik kontrollerına gelmeyen veya hastalığının farkında olmayan bazı hastalar üreminin ileri klinik ve laboratuvar bulguları ile hekime başvurabilir. Bu hastalarda çoğu kez kontrol edilemeyen hipertansiyon vardır. Kan üre azotunun 100 mg/dl'nin, serum K düzeyinin 7 mEq/L'nin üzerinde olması, kan pH'sının 7.1'den, ve bikarbonat düzeyinin 11 mEq/L'den düşük bulunması veya sıvı yüklenmesinin varlığı gibi acil diyaliz indikasyonları söz konusudur. Hastaların hızla diyalize alınmaması durumunda kısa sürede ölüme yol açar.

Sayılan laboratuvar bulgularının hiçbiri olmasa bile üremiye bağlanan tek bir klinik belirti ve bulgu mutlak diyaliz indikasyonudur.

KAYNAKLAR

- Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Türkiye'de Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Tayf Ofset, İstanbul 2000.
- Sever MŞ, Çarın M, Eldegez U ve ark. İstanbul Tıp Fakültesi Transplantasyon Ünitesi kadavra böbrek havuzu - 7110lgunun demografik analizi. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Derg 1992; 1:52-6.
- U.S. Renal Data System:USRDS 1996 Annual Data Report. Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1996.
- Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and 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 Eng J Med 1982; 307: 652-9.
- Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. N Engl J Med 1998; 339: 1448-56.
- Mailloux LU, Haley WE. Hypertension in the ESRD patient: pathophysiology, therapy, outcomes, and future directions. Am J Kidney Dis 1998; 32: 705-19.
- Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al. for the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal Disease. N Engl J Med 1994; 330: 877-84.