

# Kronik böbrek hastalığında yeni risk faktörleri

Doç. Dr. Mustafa Arıcı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Ünitesi

**K**ronik böbrek hastalığı (KBH), hem ülkemizde hem de tüm dünyada görülme sıklığı gittikçe artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Diyaliz tedavisi uygulanan hasta sayısının önümüzdeki 10 yıl içerisinde 2 kat artacağı düşünülmektedir. Kronik böbrek hastalığında en önemli sorunlar, -başlatan neden ne olursa olsun- son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)'ne ilerleme, böbrek fonksiyon kaybına bağlı ortaya çıkan komplikasyonlar ve KBH'na bağlı artmış kardiyovasküler risktir. Ne yazık ki bu sorunların şiddeti böbrek hastalığının ilerlemesi ile giderek artmakta ve yeterince tedavi edilme şansları azalmaktadır. Bu nedenle KBH'nın önlenmesi ve/veya erken evrelerde yakalanarak SDBY'ne ilerleyişin durdurulması oldukça önemlidir. Bu bağlamda KBH tanımını, KBH için risk faktörlerini ve renoproteksiyon kavramını, KBH'nda kardiyovasküler riski ve kardiyoproteksiyon kavramlarını iyi bilmek gerekir.

## a) Kronik böbrek hastalığı tanımı, evreleri ve eylem planı

Kronik böbrek hastalığının erken tanısının önündeki engellerden bir tanesinin hastalığın ve evrelerinin doğru tanımlanamaması olduğu düşünülmektedir. Kronik böbrek hastalığı, kronik böbrek yetersizliği, kronik böbrek yetmezliği ve SDBY gibi kavramların yarattığı karmaşanın hastalığın tanı ve tedavi yaklaşımlarında belirsizliğe yol açtığı düşünülmektedir. Bu nedenle Şubat 2002'de yayınlanan "Kronik Böbrek Hastalığı Klinik Uygulama Kılavuzu" nda kronik böbrek hastalığı "Yapısal ya da fonksiyonel bopzukluklarla birlikte kendini gösteren böbrek hasarı veya 3 veya daha uzun süre böbrek fonksiyonlarında azalma (glomerüler filtrasyon değeri < 60 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>)" olarak tanımlanmaktadır.

Böbrek hasarının en önemli göstergesi sürekli, kalıcı proteinüri varlığıdır. 24 saatlik idrar örneğinde >300 mg/gün, spot idrar örneğinde >30 mg/dL, spot idrar örneğinde protein/kreatinin oranı >200 mg/gr olması klinik düzeyde proteinüri varlığına işaret eder. 24 saatlik idrar örneğinde 30-300 mg/gün veya spot idrar örneğinde albumin/kreatinin oranı >30 mg/g olması ise mikroalbuminüri oraka kabul edilmektedir. Bunun dışında idrar sedimentinde anormallik (örneğin hematüri), kan ya da idrar biyokimyasındaki değişiklikler ve görüntüleme yöntemlerinde anormallik (örneğin polikistik böbrek) saptanması da böbrek hasarına işaret eden diğer göstergelerdir. Bu bulguların olduğu kişilerde altta yatan neden ve glomerüler filtrasyon değeri (GFD) ne olursa olsun KBH riski değerlendirilmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır.

Glomerüler filtrasyon değeri (GFD) her koşulda böbrek fonksiyonlarının en iyi ölçütlerinden birisidir. GFD yaşa, cinsiyete ve vücut ölçülerine göre değişiklik göstermekle birlikte genç erişkinlerde normal değer yaklaşık 120-130 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>'dir. GFD'nin 3 ay ve daha uzun süre ile 60

ml/dak'nın altında olması, böbrek hastalığının başka hiçbir belirtisi olmasa bile KBH'nın varlığına işaret etmektedir. GFD'nin 60 ml/dak değerinin altına inmesi ile KBH'na bağlı komplikasyonlarda artış görülür. Bu nedenle yeni kılavuz KBH'nı GFD'ne göre evrelendirmeyi ve bu evrelere klinik eylem planlarını önermektedir (Tablo 1).

**Tablo 1.** Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Hastalıkları Sonuçlarına İlişkin Kalite Çalışmaları Grubu (NKF/K-DOQI) Tarafından Önerilen Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri ve Eylem Planı

Evre	Tanım	GFD (ml/dak/1.73 m <sup>2</sup> )	Eylem
-	Risk altında birey	≥ 60 (KBH risk faktörleri var)	Tarama, KBH riskinin azaltılması
1	Normal veya yüksek GFD varlığında böbrek hasarı	≥ 90	Tanı ve tedavi, eşlik eden sorunların tedavisi, progresyonun azaltılması, KVH riskinin azaltılması
2	GFD'nde hafif azalma ile birlikte böbrek hasarı	60-89	Progresyon hızını belirle ve önlem al
3	GFD'nde orta derecede azalma	30-59	Komplikasyonları değerlendir ve tedavi et
4	GFD'nde ileri derecede azalma	15-29	Renal replasman tedavisi hazırlıklarına başla
5	Böbrek yetmezliği	<15 (veya diyaliz)	Renal replasman tedavisi (eğer üremi varsa)

GFD, hastalığın tanısında ve evrelendirilmesindeki önemi, progresyon hızı ve komplikasyonlarla ilişkisi nedeniyle her hastada mutlaka belirlenmelidir. Bu kılavuzda GFD'nin serum kreatinin değerini kullanan iki formül aracılığıyla hesaplanması önerilmektedir. Bunlar:

### 1. Cockcroft-Gault formülü:

$$\text{Kreatinin Klerensi (ml/dak)} = \frac{(140 - \text{Yaş}) \times \text{Vücut Ağırlığı (kg)}}{72 \times \text{Serum kreatinin (mg/dl)}} \times (0.85 \text{ kadınlar için})$$

### 2. MDRD Formülü:

$$\text{GFD (ml/dak/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Serum kreatinin})^{-1.154} \times (\text{Yaş})^{-0.203} \times (0.742 \text{ kadınlar için})$$

Serum kreatinini, klinik uygulamada en kolay ölçülebilen böbrek fonksiyon testidir. Ancak serum kreatinin değerinin GFD'nin çok iyi bir göstergesi olmadığı, GFD'nde belirgin düşüklük olmadıkça serum kreatinin değerinin çok yükselmediği unutulmamalıdır. Klinikte yapılan önemli hatalardan birisi hafif serum kreatinin yüksekliklerinin önemsenmemesi ve KBH açısından yapılması gereken korunma ve tedavi yaklaşımlarının bu nedenle geciktirilmesidir. Yukarıdaki formüllere göre yaklaşık 60 ml/dak GFD'ni gösteren serum kreatinin değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu değerlerin KBH tanımı için başlangıç değerlerini gösterdiği hatırlanmalıdır.

**Tablo 2.** MDRD ve Cockcroft-Gault formüllerine göre yaklaşık 60 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> GFD'ni gösteren yaş ve cinsiyete göre serum kreatinin değerleri

Yaş	Serum Kreatinin Değeri (mg/dl)			
	MDRD Formülü		Cockcroft-Gault formülü	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
30	1.47	1.13	1.83	1.56
40	1.39	1.08	1.67	1.42
50	1.34	1.03	1.50	1.28
60	1.30	1.00	1.33	1.13
70	1.26	0.97	1.17	0.99
80	1.23	0.95	1.00	0.85

## b) Kronik böbrek hastalığının önlenmesi ve renoproteksiyon

Kronik böbrek hastalığı için risk faktörlerinin bilinmesi ve risk altındaki bireylerin yakın takiplerle izlenmesi toplum sağlığı açısından oldukça önemlidir (Tablo 3).

**Tablo 3.** Kronik Böbrek Hastalığı İçin Risk Faktörleri

Risk Faktörleri	Tanım	Örnekler
Duyarlılık Faktörleri	Böbrek hasarını için duyarlılık yaratan durumlar	İleri yaş, ailede KBH öyküsü, böbrek kitlesinde azalma, düşük doğum ağırlığı, düşük gelir ve eğitim düzeyi
Başlatan Faktörler	Doğrudan böbrek hasarına neden olan durumlar	Diyabet, hipertansiyon, otoimmün hastalıklar, sistemik enfeksiyonlar, idrar yolu enfeksiyonları, böbrek taşı, ilaç toksisitesi
Progresyon Faktörleri	Böbrek hasarını artıran ve böbrek fonksiyonlarının daha hızlı bozulmasına yol açan faktörler	Proteinüri derecesi, yüksek kan basıncı, diyabette kötü glikemik kontrol, sigara

Bu açıdan:

- Tüm sağlık hizmetlerinde, sosyodemografik ya da klinik faktörler nedeniyle KBH riski altında olan bireyler değerlendirilmelidir.
- Risk altındaki bireylerde böbrek hasarının göstergeleri araştırılmalı ve GFD hesaplanmalıdır.
- KBH saptanan bireyler yakın takip edilmeli ve tedavi planları hastalığın evresine göre planlanmalıdır.
- Risk altında olan, ancak KBH saptanmayan bireyler risk azaltıcı önerilerle eğitilmelidirler.

Kronik böbrek hastalığı tanısı konulduğu andan itibaren böbrek fonksiyonlarının korunması ve daha fazla bozulmasının önlenmesi renoproteksiyon olarak adlandırılmaktadır. Ancak bu kavramın böbrek fonksiyonları bozulmayan, risk altındaki bireylerde de uygulanması önemlidir. Böbrek fonksiyonlarının daha fazla bozulmasına yol açan ve kontrol edilmesi mümkün olan en önemli risk faktörleri: Yüksek kan basıncı, proteinüri derecesi, sigara tüketimidir. Son yıllarda bu listeye eklenen yeni risk faktörleri lipidler, homosistein, oksidatif stres ve inflamasyondur. Bu faktörlerin hem böbrek hasarını ortaya çıkarmada hem de hasarın ilerlemesinde rolleri olduğu düşünülmektedir. Tüm bu faktörler gözönüne alındığında renoproteksiyonun geniş bir kapsamı içerdiği

(Tablo 4) ve yalnız kan basıncı kontrolü ile sınırlı olmadığı söylenebilir. Renoproteksiyon başlığında önerilen yaklaşımlar, böbrek hasarını azaltma etkileri dışında böbrek hastalığında görülen komplikasyonları, özellikle de kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaya yöneliktir. Bu bağlamda moderne tedavi yaklaşımı, renoproteksiyon ile kardiyoproteksiyon kavramlarının örtüşmesi sonucu elde edilmektedir.

**Tablo 4.** Renoproteksiyon İçin Önerilen Yaklaşımlar

Sıkı kan basıncı kontrolü
Renin-angiotensin sistem inhibitasyonu
Diyabette sıkı kan şekeri kontrolü
Diyet değişiklikleri
Protein kısıtlaması
Tuz kısıtlaması
Yeterli sıvı alımı
Kan lipidlerinin kontrolü
Sigaranın bırakılması
NSAID kullanımından kaçınılması
Plazma homosistein düzeyinin kontrolü
Hiperinsülineminin kontrolü
Antioksidan tedavi
Aneminin düzeltilmesi
Hipokaleminin önlenmesi
Hiperfosfateminin kontrolü
Düşük doz aspirin tedavisi (?)

## c) Kronik böbrek hastalığında kardiyovasküler risk ve kardiyoproteksiyon

Kronik böbrek hastalığında, hastalığı başlatan neden ne olursa olsun, tüm hastalar kardiyovasküler hastalık (KVH) riski altındadır. Kardiyovasküler hastalık riskinin en yüksek olduğu grup ileri evre (Evre 4 ve 5) KBH olan bireylerdir. Diyaliz tedavisi gören hastaların % 50'sinden daha fazlasının ölüm nedeni KVH'tır ve bu grupta KVH'a bağlı ölüm riski genel nüsa kıyasla 25-30 kat daha yüksektir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, kardiyovasküler hastalık riskinin KBH'nın erken evrelerinde de oldukça önemli olduğunu göstermiştir. Kardiyovasküler hastalık riskinin GFD'nin 70 ml/dak/1.73m<sup>2</sup>'nin altına düşmesiyle birlikte artmaya gösterdiği ve artışın GFD'ndeki düşme ile doğrusal bir ilişki sergilediği gösterilmiştir.

Kronik böbrek hastalığında KVH riskinin bu denli yüksek olmasının nedeni, KBH'nda KVH için bilinen risk faktörlerinin yüksek oranda görülmesi yanında, tamamen böbrek hastalığına özgü yeni risk faktörlerinin de bulunmasıdır (Tablo 5).

**Tablo 5.** Kronik Böbrek Hastalığında Klasik ve Böbrek Hastalığına Özgün Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri

Klasik Risk Faktörleri	KBH'na Özgü Risk Faktörleri
İleri yaş	KBH'nın nedeni
Erkek cinsiyet	GFD'nde azalma
Hipertansiyon	Proteinüri
LDL yüksekliği	Renin-angiotensin sistem aktivitesi
HDL düşüklüğü	Ekstraselüler sıvı hacminde artış
Diyabet	Anormal kalsiyum-fosfor metabolizması
Sigara	Dislipidemi
Fizik aktivite azlığı	Anemi
Menopoz	Malnütrisyon
Psikososyal stres	İnflamasyon
Aile öyküsü	İnfeksiyon
	Trombojenik faktörler
	Oksidatif stres
	Yüksek homosistein düzeyi
	Üremik toksinler

Bu faktörler içerisinde son yıllarda üzerinde özellikle duralanlar inflamasyon, kalsiyum-fosfor metabolizması bozuklukları ve oksidatif strestir. Kronik böbrek hastalığında sık görülen malnütrisyon, inflamasyon ve ateroskleroz ilişkisi son yıllarda MIA sendromu olarak adlandırılmıştır.

Kronik böbrek hastaları, yüksek KVH riski nedeniyle kardiyoproteksiyon önlemlerinin en yoğun uygulanması gereken grubu oluşturmaktadır. Bu nedenle bu hastalar hem klasik hem de KBH'na özgü risk faktörleri açısından izlenmeli ve risk azaltmaya yönelik girişimlerle tedavi edilmelidirler.

#### KAYNAKLAR

1. Arıcı M, Walls J. ESRD, atherosclerosis and cardiovascular mortality: Is CRP the missing link? *Kidney Int*, 59: 407-414, 2001.
2. Hebert LA, ve ark. Renoprotection: One or many therapies? *Kidney Int* 59:1211-1226, 2001.
3. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative*. *Am J Kidney Dis* 39: S1-S246, 2002.
4. Levey AS, ve ark. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 139: 137-147, 2003.
5. Levin A, ve ark. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: Getting to the heart of the matter. *Am J Kidney Dis* 38: 1398-1407, 2001.
6. Manjunath G, ve ark. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 41: 47-55, 2003
7. Yu HT. Progression of chronic renal failure. *Arch Intern Med* 163: 1417-1429, 2003.