



T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY DR.SADI KONUK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ TEZİ

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA

ETYOLOJİK DEĞERLENDİRME

DR. BETÜL BATTALOĞLU

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2007

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim sırasında desteklerini, tezimin hazırlanması sırasında yardımlarını ve katkılarını esirgemeyen sevgili hocam Aile Hekimliği Koordinatörü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi Sayın Dr.Sami Hatipoğlu'na , Dahiliye Klinik Şefi Doç.Dr.Abdülbaki Kumbasar'a ve Aile Hekimliği Uzmanı Doç.Dr.M.Ahmet Şengül'e. Ayrıca rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarım Cerrahi Klinik Şefi Sayın Prof. Dr Erşan Aygün 'e Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi Sayın Jin. Op. Doç. Dr.Kadir Savan'a, Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi H1Klinik Şefi Sayın Dr.Nihat Alpay'a ve Şef Muavini Sayın Dr.Reşit Kükürt'e ,ayrıca tezime katkılarından dolayı Üroloji Klinik Şefi Sayın Prof.Dr.Ali İhsan Taşçı 'ya ve Nefroloji Uzmanı Doç.Dr.Özlem Harmankaya'ya ve yardımlarını benden esirgemeyen arkadaşım Dr.Aydın Çiltaş'a ihtisasım süresince birçok şeyi paylaştığımız asistan arkadaşlarıma, servis hemşirelerimize ve yardımcı personelimize, Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesinin diğer çalışanlarına en içten teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

İhtisasım sırasında en acı kaybım Annem'e, varlıklarından sonsuz mutluluk duyduğum aileme teşekkür ederim.

Dr.Betül Battaloğlu

(İstanbul- 2007)

İÇİNDEKİLER

Giriş ve Amaç.....	5
Kronik Renal Yetmezlik.....	7
Diabet.....	18
Diabetik nefropati.....	22
Hipertansiyon.....	30
Materyal Metod.....	40
Bulgular.....	41
Tartışma.....	53
Kaynaklar.....	57

GİRİŞ VE AMAÇ

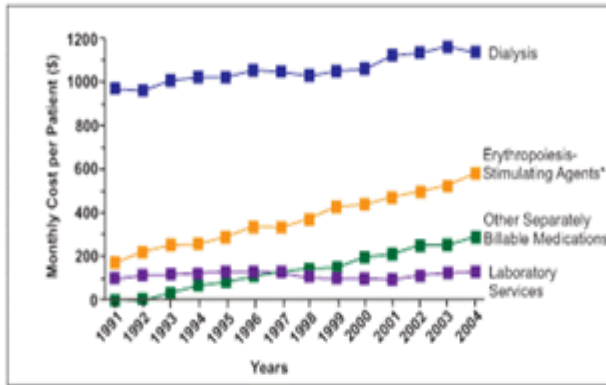
Kronik böbrek yetmezliği, fonksiyone böbrek kitlesinin kaybına bağlı glomerül filtrasyon hızının kalıcı olarak azaldığı(1) ve üç ay veya daha uzun süre glomeruler filtrasyon hızının (GFR) 60mL/dak/1.73m² altında tespit edilmesi sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanır (2). Bu klinik durumda üre, guanidin bileşikleri, ürik asit, hippürik asit, bazı amino asitler, polipeptidler, poliaminler, fenoller, indolik asit, aseton,glukuronik asit, karnitin, miyoinositol, sulfat ve fosfat gibi biriken organik ve inorganik maddeler bütün sistemi etkiler. (3)

Etyolojide bir çok hastalık bulunsa da diabetes mellitus, hipertansiyon ve glomerulonefritler altta yatan temel nedenleri oluşturur.(4) Kronik böbrek yetmezliğinde sıvı-elektrolit dengesinin ayarlanamaması, metabolik ve endokrin fonksiyonların yerine getirilememesi, vücuttaki her sistemi etkileyerek bir dizi klinik sonuçlara yol açar. Yorgunluk, uyku bozukluğu, depresyon, sıkıntı, psikoz, mide barsak rahatsızlıkları, periferik nöropati, göz ,kardiyovasküler, hematolojik ,endokrin ve nörolojik bozukluklar görülebilir. (5)

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) dünyada yaygın sağlık problemidir (6) Ülkemizde 2004 yılı sonunda son dönem böbrek yetmezliği nokta prevalansının populasyonunun %11'ini etkilediği bilinmektedir. (7) ABD’de diyaliz ve transplantasyonla tedavi edilen KBY insidans ve prevalansı gittikçe artmaktadır. ABD’de 1999 yılında KBY hasta sayısı 340000 iken 2010 yılında beklenen sayı 651000 olarak bulunmuştur (8) Dünya nüfus artışı %1.2 iken, son dönem böbrek yetmezliği %6 oranında artmıştır . (9) Tüm dünyada son dönem böbrek yetmezliğindeki sayı 2003 yılında 1681000 olarak bulunmuştur . (10)

Türk Nefroloji Derneği kayıtlarına göre Türkiye’de 25000’in üzerinde hasta diyaliz tedavisi ile yaşamını sürdürmektedir ve ülkemizde kişi başına yıllık hemodiyaliz maliyeti Ereke ve arkadaşları tarafından 22759 dolar olarak hesaplanmıştır. Bu durumda toplam yıllık hemodiyaliz maliyeti 700 milyon dolara yaklaşmaktadır .(11)

Şekil 1: Diyaliz Servisinde Hastanın Aylık Bakımı İçin Gerekli Harcamalar(12)



52 milyon dolar her yıl eritropoeitin tedavisi için harcanmaktadır.

Yaptığımız bu çalışmada amacımız; Nefroloji polikliniğine yönlendirilen kronik böbrek yetmezliği olgularının demografik özelliklerini ve etyolojilerini araştırmaktır.

Prevalansı ve kişi başı maliyeti bu kadar yüksek olan hastalıktan tedavi oldukça önemlidir.

Yaşam biçimini düzeltmek, risk oluşturan nedenleri ortadan kaldırmak (tuz, stres, obezite, sigara, nefropatik ilaç alımı...), tıbbi tedaviye başlamak, diyabetik, hipertansif ve metabolik kontrolü sağlamak, hastayı düzenli izlemek nefropati oluşumunu yavaşlatmakta ve renal yetmezliğe geçiş süresini uzatmaktadır (13). Kronik renal yetmezliğe sebep olan diabette artmış kardiyovasküler risk ve ciddi ateroskleroz profil mevcudiyetinden de yola çıkarak kalp ve damar sağlığını korumaya yönelik önlemlerin alınması, kan basıncının ve bel çevresini ölçümlerinin azalması (14) kişilerin hayat standartlarını yükseltmeleri için de bir fırsat oluşturur.

Renal yetmezliğin geciktirilmesi ve engellenmeye çalışılması için gerekli olan önlemlerinde aslında tedavisi mümkün olan, maliyeti diyaliz ve diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında oldukça düşük olan etyolojik sebeplerin tedavisi olduğu, koruyucu hekimlik ve yaşam tarzı değişiklikleri ile bile oldukça etkin ve hasta yaşam kalitesini bozmayan tedavinin mümkün olduğu gerçeğini ortaya koymaya çalıştık.

2.1-KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

Kronik böbrek yetmezliği, çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların progresif ve geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize bir sendromdur. Glomerüler filtrasyon hızındaki(GFR) azalmanın süresi 3-6 aydan daha uzundur. GFR, genellikle yıllar içinde giderek azalır ve bu azalma, altta yatan nedene göre büyük değişiklik gösterir. Böbrek yetersizliği olan bir olguda; üç aydan uzun süren azotemi, uzun süreli üremik belirti ve bulgular, renal osteodistrofi belirti ve bulguları, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, idrar sedimentinde geniş silindirler ve radyolojik incelemelerde bilateral küçük böbrekler kronik hastalık göstergeleridir.(15) Bu özellikler kronik böbrek yetmezliği'ni akut böbrek yetmezliğinden ayırır.

Kronik böbrek hastalığının tanı kriterleri American Journal of Kidney Diseases 2002'de şu şekilde özetlenmiştir (2) ;

- 1) GFH'da azalma bulunsun ya da bulunmasın en az üç ay aşağıdaki kriterlerin yer aldığı, böbreğin yapısal ve fonksiyonel bozuklukları,
 - patolojik bozukluklar veya
 - kan ya da idrar kompozisyon bozuklukları veya görüntüleme yöntemleri ile saptanan bozukluklar
- 2) Böbrek hasarı bulunsun ya da bulunmasın GFH'nın en az 3 ay süre ile 60ml/dk/1,73m²'den düşük seyretmesi.

Klinik açıdan KBY, asemptomatik böbrek fonksiyonu azalmasından üremik sendroma kadar uzanan değişen bir spektrum gösterir. Aslında böbrek yetersizliğinin evreleri birbirinin içine girmiş olup kesin sınırlarla ayrılması mümkün değildir. Ancak, fonksiyonel değişiklik derecesine göre evreleme klinik ve tedavi planlanması açısından faydalıdır(Tablo 1).

Tablo 1-Kronik böbrek yetmezliği Evreleri GFR(ml/dk)

Kronik Böbrek Yetersizliği Evreleri

GFR(ml/dk)

ERKEN	BÖBREK REZERVİNİN AZALMASI	50-80
ORTA	BÖBREK YETERSİZLİĞİ	25-50
İLERİ	BÖBREK YETMEZLİĞİ	5-25
SON	ÜREMİ	<5

Nefronlarda kalıcı hasara yol açan herhangi bir durum kronik böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilir. Kronik böbrek yetmezliğinin erken evresinde sadece böbreğin fonksiyonel rezervinde azalma vardır. Böbreğin ekskresyon, biyosentetik ve regülatuar fonksiyonları genellikle iyi olduğu için klinik belirti veya bulgu yoktur. Orta evrede,yani böbrek yetersizliğinde azotemi oluşur ve bazı klinik belirtiler ortaya çıksa da(anemi gibi) hastalar genellikle asemptomatiktir. Ancak, enfeksiyon, hipovolemi,obstrüksiyon veya nefrotoksik ilaç kullanımı gibi araya giren akut stresler hastayı hızla üremik tabloya sokar. Reversibl faktörlerin giderilmesi ile hasta sıklıkla eski durumuna döner. İleri evreye ulaşmış böbrek yetmezliğinde glomerüler filtrasyon hızı(GFR) 20-25 ml/dk'nın altına düşmüştür. Böbreğin ekskresyon, biyosentez ve regülasyon fonksiyonlarının büyük ölçüde bozulması, klinik belirti ve bulguların(persistan halsizlik, noktüri,kemik ağrıları gibi) ortaya çıkmasına neden olur. Son dönem böbrek yetmezliğinde,böbrek fonksiyonlarının ileri derecede kaybı sonucunda giderek artan azotemi ve hemen hemen her organ sistemi ile ilgili belirti ve bulgular ortaya çıkar. Terminal dönemde ortaya çıkan bu klinik sendrom, *üremi* olarak tanımlanır.Canlılarda böbrek dokusunda azalma olduğu zaman geri kalan nefronlarda bir adaptasyon meydana gelir. Her evredeki adaptasyonun derecesi klinik ve biyokimyasal anormalliklerin yaygınlığını belirler. Böbrek fonksiyon kaybı minimal iken(<%60), fizyolojik adaptasyon tamdır. GFR'nın normalin %20'sinin altına inmesi ile birlikte, progresif anoreksi, bulantı ve kusma, tuz retansiyonu, asidoz,uykusuzluk, anemi, kas yorgunluğu, ve kan basıncında yükselme görülebilir.Yapısal olarak insanlarda GFR'nın normalin %50 altına inmesiyle, renal hasara yol açan etmen inaktif hale gelse bile progresif bir fonksiyon kaybı başlar.

Tek bir nefrondaki GFR artışı(hiperfiltrasyon) hastanın yaşamı için iyi olmasına rağmen geride kalan nefronların yaşam süresini azaltır. Hiperfiltrasyonun olduğu nefronlarda intrakapiller basınç artmıştır, bu durum glomerüllerin tedrici olarak skleroza gitmesinde

temel faktördür. Bununla beraber, hiperfiltrasyon tek başına patolojik glomerüloskerozu ve interstisiyel fibrozisi başlatmaya yeterli değildir.

Nörojenik faktörler ve hipertansiyon da progresif renal hasarda rol oynar. KBY'deki hipertansiyon oluşumundaki temel faktör, sempatik sinir sistemini aktive eden anjiyotensin II ve nitrik oksid düzeylerindeki artıştır. Sistemik kan basıncı yüksekliğinin devamı böbrek yetmezliğinin fonksiyonel stabilitesini zaman içinde olumsuz etkileyerek irreversible renal hasara neden olur(5).

2.1.1- İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ

Kronik böbrek yetersizliği günümüzde görülme sıklığı hızla artmakta olan bir hastalıktır. Ülkemizde yılda ortalama 15000 hastaya son dönem böbrek hastalığı tanısı konmaktadır ve milyon nüfus başına 390 SDBY hastasının bulunduğu belirlenmiştir. Türk Nefroloji Derneği kayıtlarına göre Türkiye'de 25000'in üzerinde hasta diyaliz tedavisi ile yaşamını sürdürmektedir(16). Son dönem böbrek yetmezliği prevalansı, 60-75 yaş grubunda böbrek hastalığı insidansının artması mortalite oranlarının hemen hemen sabit kalmasına bağlı olarak geçen on yılda yaklaşık %8 artmıştır. Aslında end stage kronik renal yetmezlik tüm dünya genelinde artmakta ve gelişmiş ülkelerde 75-350 milyon insan etkilemektedir.(17)

2.1.2- ETİYOLOJİ VE ETİYOPATOGENEZ

KBY bir çok nedenle gelişebilir. Bu nedenlerin sıklığı ülkelere göre değişmektedir. ABD'de son dönem böbrek yetmezliğinin % 44'ünü diabetes mellitus, % 28'ini hipertansiyon ve % 7'sini glomerulonefrit oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl bir milyon kişiden 100-150'sinde kronik böbrek yetmezliği gelişmektedir. ABD'de kronik böbrek yetmezliğine neden olan hastalıklar artan sıklık sırasına göre diabetik nefropati, hipertansif nefroskleroz, glomerulonefritler, interstisiyel nefritler ve polikistik böbrek hastalığı şeklinde sıralanabilir (18).

Ülkemizde kronik böbrek yetmezliği etyolojisinde çocukluk döneminde genel olarak konjenital anomaliler ve enfeksiyonlar ilk sırayı alırken, erişkinlerde diabetik nefropati, hipertansif nefroskleroz, kronik glomerulonefritler, ürolojik hastalıklar, kronik tübülointerstisiyel hastalıklar ve piyelonefritler ön sıraları almaktadır (5).

Türkiye'de son dönem böbrek yetmezliği nedenleri ile ilgili en sağlıklı veriler Türk Nefroloji Derneği tarafından elde edilmiştir. Türk Nefroloji Derneği-2004 Registry raporuna göre 2004

yılı içinde KBY saptanan olguların etyolojik dağılımı Tablo 2’de belirtilmektedir. Ülkemizde KBY saptanan olgularda kronik böbrek yetmezliğine götüren ilk üç neden diabet hipertansiyon ve kronik glomerulonefrit olarak bulunmuştur(4).

Özellikle son yirmi yılda KBY’nin etyolojisinde rölatif bir değişme olmuştur. Halbuki geçmişte KBY’ye götüren en sık sebep, glomerulonefrit iken günümüzde ise sıklıkla altta yatan etyolojiler diabetik ve hipertansif nefropatilerdir. Glomerulonefritlerden korunma ve etkin tedavi, özellikle diabetik ve hipertansiyonlu kişilerde azalmış mortalite etyolojideki değişimin anahtar noktalarıdır. Genellikle ömrün uzaması ve azalmış erken kardiyovasküler mortalite de keza KBY’li hastaların ortalama yaşını arttırmıştır.Yaşlılarda KBY’nin en sık sebebi hipertansiyondur. Gelişmiş ülkeler ile gelişmekte olan ülkeler arasında etyolojik nedenlerin sıklığı ile ilgili olarak ortaya çıkan fark bu şekilde açıklanabilir.

Tablo 2-Kronik Böbrek Yetmezliği Nedenleri (4,18)

HASTALIK	TÜRKİYE(%)	AVRUPA(%)	ABD(%)
Glomerulonefrit	14,2	13	7,8
Diabetes Mellitus	22,8	21,2	44,7
Hipertansiyon	18,1	11,8	28
Polikistik Böbrek Hastalığı	4,9	5,7	2
Kronik İnterstisyel Nefritler	4,5		
Ürolojik Hastalıklar (Taş,Obstruksiyon,VUR)	6		2,7
Renal Amiloidoz (Primer veya Sekonder)	2,1		
Bilinen Diğer Nedenler	5,5		
Nedeni bilinmeyen	22	20,2	4

Üremik sendromda görülen klinik belirtiler (15) :

Merkezi Sinir Sistemi

Stupor,Koma Polinöropati
 Halsizlik Konvülziyon
 Demans Kas güçsüzlüğü
 Uyku bozuklukları Baş ağrısı
 Huzursuz bacak sendromu İrritabilite
 Flapping Tremor Kramp
 Konsantrasyon bozukluğu

Gastrointestinal Sistem

Anoreksi, Kilo kaybı Gastrit
 Bulantı, kusma Peptik ülser
 Stomatit Pankreatit Enterit
 Üremik fetör Gastrointestinal kanama

Hematolojik Sistem

Anemi
 Hiperkoagülabilite
 Kanama
 Lenfositopeni

Kardiyovasküler Sistem

Perikardit Ödem
 Hipertansiyon Kardiyomiyopati
 Hipotansiyon Ateroskleroz
 Diyastolik disfonksiyon Aritmiler

Solunum Sistemi

Plörit
 Akciğer ödemi
 Üremik akciğer

Cilt

Kaşıntı
 Melanozis
 Yara iyileşmesinde gecikme
 Tırnak atrofisi
 Hipotermi

İmmun Sistem

Enfeksiyona yatkınlık

Antikor oluşumunda yetersizlik

Kanser insidansında artış

Endokrin Sistem

Bozulmuş glikoz toleransı Libido azalması

Amenore İnfertilite İmpotans

Gelişme geriliği Sekonder hiperparatiroidizm

Renal osteodistrofi

2.1.3- TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Son dönem böbrek yetersizliği(SDBY) olan hastalarda renal replasman tedavileri; hemodiyaliz,periton diyalizi yada renal transplantasyondur(5). SDBY bulunan hastalar her üç tedaviden de zaman içerisinde yararlanmak durumunda kalabilirler. Diyaliz yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solid değişimini esas alan bir tedavi şeklidir. Diffüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensibi vardır. Diffüzyon konsantrasyon farkına bağlı olarak solütlerin yer değiştirmesi,ultrafiltrasyon ise hidrostatik basınç ile birlikte suyun ve suyu takiben solütlerin membranın diğer tarafına hareketidir(19).

Diyalizin Klinik Endikasyonları(5)

◇Akut böbrek yetmezliği,

◇Kronik böbrek yetmezliği (KBY olan hastalarda kreatinin klirensi 10ml/dk'nin altına inince kronik diyaliz başlanır, ancak bazı hastalarda kreatinin klirensi bu değere düşmeden çeşitli nedenlerle hipervolemi, hiperpotasemi, asidoz ve üremik komplikasyonlar (perikardit, plörit, ensefelopati, üremik akciğer, bulantı, kusma, kontrol edilemeyen hipertansiyon, kaşıntı) gelişebilir.Bu hastalar konservatif tedavi ile düzeltilemez ise diyaliz ihtiyacı duyarlar.),

◇Yüksek doz ilaç alımı ve zehirlenmelerde,

◇Aşırı ve tedaviye dirençli ödem,

◇İleri derecede sıvı – sodyum dengesizliği (hiponatremi, hipervolemi)

◇Hiperpotasemi (serum potasyumunun 6.5-7 mEq/L ve üzerinde olması)

◇Metabolik asidoz (plazma bikarbonat 15 mEq/L ve kan pH'sı 7.15'den düşük

olması),

◇Kan üresinin 250-300 mg'den fazla olması,

◇Kan üresinin günde 100 mg veya kan potasyumunun günde 1 mEq/L'den fazla yükseldiği katabolik durumlar,

◇Hiperfosfatemi,

◇Hiperkalsemi,

◇Hiperürisemi,

◇Metabolik alkaloz (Özel diyalizatörler kullanılarak yapılır) .

Diyalizin Göreceli Kontraendikasyonları

Diyaliz tedavisinin mutlak bir kontraendikasyonu yoktur. Ancak böbrek yetmezliğine eşlik eden göreceli (rölatif) kontraendikasyonları vardır. Bunlar:

◇Alzheimer hastalığı,

◇Multi-infark demans,

◇Hepatorenal sendrom,

◇Ensefelopati ile ilerlemiş siroz,

◇İlerlemiş malignite.

Diyaliz Prensipleri

Diyaliz tedavisinin amacı uygun sıvı ve solüt değişimini sağlamaktır. Sıvı ve solüt değişiminin diffüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensibi vardır. Diffüzyon membranın iki yanındaki konsantrasyon farkı nedeniyle solütün konsantrasyonu yüksek olan taraftan düşük olan tarafa hareketidir. Diffüzyon hızını ve yönünü etkileyen başlıca üç faktör vardır:

◇Konsantrasyon gradienti; İki taraf arasındaki konsantrasyon gradienti arttıkça madde alışverişi hızlanacaktır.

◇Solütlerin molekül ağırlığı ve hızı; porlardan geçen maddelerin molekülleri ne kadar büyük ise membrandan geçen madde miktarı ve geçiş hızı o kadar azalır.

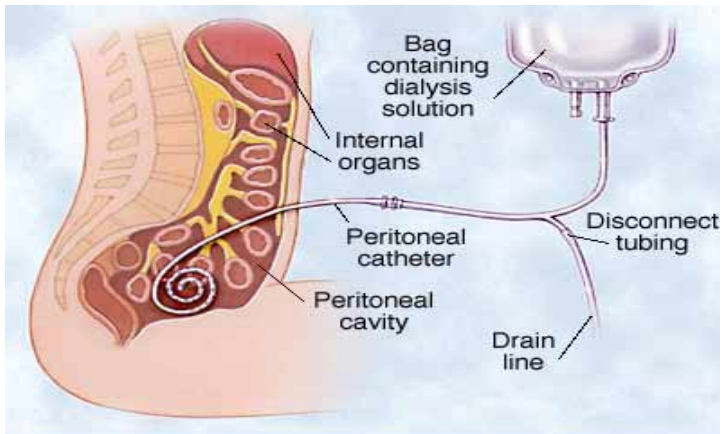
◇Membran direnci; yarı geçirgen membran kalınlığının artması, porların küçülmesi veya por sayısının azalması membranların madde alışverişine karşı direncini arttırır.

Ultrafiltrasyon uygulanan basınç nedeni ile membranın bir yanından diğer yanına sıvı transferidir. Sıvı transferine solüt transferide eşlik eder. Hemodiyalizde ultrafiltrasyon hidrostatik basınç ile sağlanırken, sürekli ayaktan periton diyalizinde ozmotik basınç ile sağlanmaktadır.

DİYALİZ YÖNTEMLERİ

PERİTON DİYALİZİ

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda böbrek fonksiyonlarının kesintisiz olarak, doğal bir membranla herhangi bir kuvvete veya alete gerek duyulmadan yerine koyma düşüncesinden periton diyalizi geliştirilmiştir. Periton boşluğundaki solüt ve su absorpsiyonu periton zarındaki kapiller dolaşım ve lenfatikler yardımıyla olur. Periton zarı toksik maddeleri filtre eden yarı geçirgen zar vazifesi görür. Periton diyalizinde vücut ısısına kadar ısıtılmış genelde 2 litre diyaliz solüsyonu periton boşluğuna yerleştirilmiş olan katater vasıtasıyla 10 dakika gibi bir sürede periton boşluğuna verilir. Periton diyaliz tipine göre değişen periyotta bu solüsyonlar periton boşluğunda bekletilir. Bekleme sürecinden yaklaşık 20 dakika içerisinde diyalizat periton boşluğundan geri alınır ve yeni bir diyalizat tekrar periton boşluğuna verilir. Bu işlem genel olarak günde 4 kez, haftanın 7 günü uygulanır. Periton diyaliz hastaları için altı farklı periton diyaliz yöntemi vardır. Bunlar; sürekli ayaktan periton diyalizi, aletli periton diyalizi, aralıklı periton diyalizi, sürekli siklik periton diyalizi, gece periton diyalizi ve tidal periton diyalizidir. Hem hastanın sosyal şartlarına uygun hem de periton diyalizinin gerek solüt klirensi gerekse ultrafiltrasyon transferini en yükseğe çıkaracak olan bir periton diyaliz yöntemi seçilir.



Şekil 2: Periton diyaliz yöntemi

Periton Diyalizinin Avantajları

- ◇ Kolay uygulanabilirlik ve taşınabilirlik,
- ◇ Kardiyovasküler problemi olanlarda daha iyi kan basıncı ve sıvı kontrolü sağlanması,

- ◇Rezidüel renal fonksiyonun daha iyi korunması,
- ◇Sürekli antikoagülasyona ihtiyaç duyulmaması,
- ◇Aneminin görülme sıklığı ve derinliğinin daha az olması,
- ◇Kan biyokimyasının yavaş ama etkili düzelmesi,
- ◇Çocuklar, yaşlılar, diyabetik hastalar gibi damar problemi bulunan hastalarda kolay uygulanabilmesi,
- ◇Hepatit bulaşma riskinin az olması,
- ◇Daha serbest diyet ve sıvı alımı,

Periton Diyalizinin Dezavantajları

- ◇Artmış enfeksiyon riski (özellikle peritonit),
- ◇Yetersiz diyaliz riski,
- ◇Potansiyel protein kaybı ve malnutrisyon oluşması,
- ◇Katater yerleştirilmesine bağlı psikolojik problemler,
- ◇Hipertrigliseridemi,
- ◇Artmış adinamik kemik hastalığı riski,
- ◇Özellikle yaşlı hastalarda ve çocuklarda sürekli uygulamaya bağlı bıkkınlık

Periton Diyaliz Komplikasyonları

Periton diyaliz komplikasyonları enfeksiyon ve enfeksiyon dışı olmak üzere iki gruba ayrılır. Periton diyalizinin enfeksiyon komplikasyonları; katater çıkış yeri enfeksiyonu, tunnel enfeksiyonu ve peritonittir. Enfeksiyon dışı komplikasyonları ise; sızıntı, herni, hidrotoraks, sırt ağrısı, karın ağrısı, malnutrisyon ve sklerozan peritonittir.

HEMODİYALİZ

Hemodiyaliz, hastadan alınan kanın antikoagülasyonla vücut dışında makine yardımıyla yarı geçirgen bir membrandan geçirilerek, sıvı solüt içeriğinin yeniden düzenlenip hastaya geri verilmesi işlemidir. İlk olarak 1946 yılında Willem Koff tarafından akut böbrek yetmezliğinin tedavisinde, 1960'lardan itibaren de giderek KBY bulunan hastaların tedavisinde uygulanmaya başlandı. Hemodiyaliz işleminin gerçekleştirilmesi için yeterli kan akımı sağlanmalıdır (erişkinde genellikle dakikada 200-600 ml). Yeterli kan akımı sağlanması için kalıcı veya geçici vasküler giriş yolu gereklidir.

Geçici vasküler giriş yolu sağlanmak için günümüzde en yaygın kullanılan yöntem çift lümenli bir kataterin femoral, subklaviyen veya internal juguler vene yerleştirilmesidir.

Kalıcı vasküler giriş yolları ise arteriyovenöz greft ve arteriyovenöz fistüldür. Arteriyovenöz fistül, arter ile ven arasında bir pencere açılmasıdır. Sıklıkla distalden başlayarak ön kol ve kol kullanılır. Eğer fistül girişimi beklendiği şekilde olmuşsa (üzerine dokunulduğunda dolgunluk ve thrill sesi alınıyorsa) hasta 3 hafta sonra hemodiyaliz makinesine bu fistül ile bağlanabilir.



Şekil 3:Hemodiyaliz

Hemodiyaliz işleminin üç ana birleşeni vardır.

- ◇Diyalizör (filtre),
- ◇Pompa yardımıyla kan diyalizat dolaşımını sağlayan sistem,
- ◇Solüt klirensi için belirli bir kimyasal kompozisyonda sıvı (diyalizat).

Diyalizin etkinliğini arttırmak amacı ile diyalizat ve kan akımları ters yönlüdür. Diyalizörler Hollow fiber (içi boş kapiller) veya paralel tabakalar yapısında olabilir. Membranların kimyasal içeriği sellüloz, substituted sellüloz, sentetik sellüloz, sentetik olabilir. Diyaliz membranın (diyalizör) kapiller içinde hastanın kanı, kapiller arasında ise makine tarafından hazırlanmış diyalizat bulunur. Kan akımı 300 ml/dk'da tutmak için yeterli olan geçici ya da kalıcı damar girişiminden alınan kan yarı sentetik membrandaki çok sayıda kapillere pompalanır. Kan akımına ters yönde sodyum klorür, asetat veya bikarbonat ve değişken konsantrasyondaki potasyum içeren bir diyalizat diyalizöre verilir.

Membrandaki diffüzyon, üre gibi küçük molekül ağırlıklı maddelerin konsantrasyon gradiyentine bağlı olarak kan tarafını bırakıp diyalizat tarafına hareket etmesini sağlar. Benzer şekilde genelde konsantrasyonu 35 mEq/L olan bikarbonat kan tarafına difuze olur. Su ve sodyum klorür fazlalığının uzaklaştırılması, membran boyunca olan hidrostatik basınca bağlı olarak ultrafiltrasyonla olur. Hemodiyaliz hastasının ortalama haftada üç kez-dört saat diyalize girmesi gerekir.

Hemodiyalizin Avantajları

- ◇Atık maddeler vücuttan hızla ve başarı ile uzaklaştırılır,
- ◇Diyaliz ortamı hastanın diğer hastalar ile ilişki kurmasını sağlar,
- ◇Hergün değil, haftada iki veya üç kez uygulanır,
- ◇Malnutrisyon ile daha az karşılaşılır,
- ◇Hastaneye yatma gereksiniminin daha az olur,
- ◇Karına ait komplikasyonlarla karşılaşmaz.

Hemodiyalizin Dezavantajları

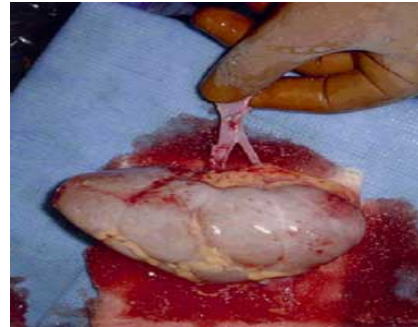
- ◇Tedavi seansları arasında sıvı-elektrolit ve metabolik değişime bağlı olarak diyaliz sonrası hastanın kendini iyi hissetmesi, ancak sonraki seansa kadar yavaş yavaş tekrar kötüleşmesi sonucu oluşan rahatsızlık hissedilmektedir,
- ◇Tedavi sırasında iğneler kullanılmaktadır,
- ◇Çeşitli sıvı ve gıdaların alınmasında kısıtlanmalar vardır,
- ◇Fistül için minör cerrahi bir girişim gerekmektedir.

Hemodiyalizin Komplikasyonları

Hemodiyalizin komplikasyonları sık rastlanan ve daha az rastlanan fakat ciddi olan komplikasyonları olarak ikiye ayrılmaktadır. Sık görülen komplikasyonları; hipotansiyon, kas krampları, huzursuz bacak sendromu, bulantı, kusma, baş ağrısı, göğüs ve sırt ağrısı, kaşıntı, titreme ve ateştir. Daha az rastlanan fakat ciddi komplikasyonlar; diseqilibrium sendromu, anafilaktik reaksiyonlar, aritmiler, kalp tamponadı, intrakranial kanama, konvülziyonlar, hemoliz, hava embolisi ve hipoksemidir.

TRANSPLANTASYON

Transplantasyon, son dönem böbrek yetmezliğinin seçkin tedavi şeklidir. Çünkü transplantasyon ile, diyaliz tedavilerinde olduğu gibi böbrek fonksiyonlarından bazıları değil tamamı yerine getirilir. Ayrıca diyaliz işleminin oluşturduğu fiziksel ve psikolojik zorluklar ortadan kalktığından yaşam kalitesi daha iyidir. Fakat transplantasyon yapılabilmesi için alıcının hayatı tehdit eden ekstrerenal komplikasyonlarının olmaması gerekir. Primer oksalozis, tedavi edilemeyen psikoz, immünsupresif tedavi ile progresyon gösterebilecek bir hastalığın olması transplantasyona engeldir. Diffüz damar harabiyeti olmadığı sürece diabetes mellitus kesin kontraendikasyon değildir(5).



Şekil 4 :Transplantasyon

Görüldüğü gibi KBY'nin tedavisi zahmetli ,hastanın yaşam kalitesini bozan, tedavisi uzun süren ve tedavi maliyeti de oldukça yüksek olan bu hastalığın önlenabilir ve tüm dünyada en sık prevalansa sahip iki hastalık temelli olması nedeniyle bizim yaptığımız çalışmada da bu etyolojik faktörlerin saptanmasıyla burada bu iki hastalığa kısaca göz atmayı uygun bulduk.

Diabetik nefropati hem Tip 1 DM hemde Tip 2 DM'nin rölatif olarak en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur. Gelişmiş ülkelerde son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nedeniyle ilk kez diyalize giren hastaların yaklaşık %50'sinde etyoloji DM'dir ve diabete bağlı mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedenidir. Yine bu ülkelerde her yıl ilk kez renal replasman tedavisine başlayan hastaların üçte birinde tanı diabetik nefropatidir (20).

DIABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus (DM) insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli eksikliği sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığıdır.Diabetes mellitus iki bin yıldan beri insanlar tarafından bilinmektedir. İnsan sağlığı için sinsi bir düşman olan bu hastalık insülin ve antibiyotikler keşfedilmeden önce koma ve enfeksiyonlar ile ölüme sebebiyet vermekteydi. (21)

Diabetes mellituslu hastalarda doku ve organlarda biokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel bir çok değişiklikler oluşur. Akut komplikasyonlar yaşamı tehdit edecek düzeyde olabilir. Ancak bugün asıl sorun uzun sürede oluşan küçük ve büyük damar hastalıklarına bağlı oluşan organ disfonksiyonlarıdır.Koroner arter hastalığı,diabetik nefropati ve diğer vasküler komplikasyonların erken evrede glukoz seviyesi normal sınırlar içinde tutulursa ilerlemeleri engellenebilir. (22)

EPİDEMİYOLOJİ

Günümüzde bütün dünya bir tip 2 diabetes mellitus pandemisi ile karşı karşıyadır.2000 yılında dahi sebebi kesin belli olmayan bu hastalık gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sık görülmektedir. Modern çağda genetik özelliklere çevresel ve kültürel faktörlerin eklenmesi özellikle tip 2 diabetes mellitus prevalansında artmaya neden olmuştur.Diabetes mellitusun sinsi seyirli olması nedeniyle prevalansının saptanması kayıtları en iyi tutulan memleketlerde bile mümkün olmamaktadır. Ancak bölgesel ve ırksal farklılıklar vardır.Gelecek on yılda diabetes mellitus sıklığı giderek artacak ve bu hızla giderse 2010 yılında 220 milyondan fazla diabetli hasta olacaktır. Hali hazırda 100 milyondan fazla diabetli olup bunun büyük çoğunluğu tip 2 diabetlidir. Bu durum gelecekte halk sağlığını tehdit edecek önemli bir sorundur.(23) Ülkemizde yapılan Türkiye diabet epidemiyolojisi çalışmasında 20 yaş üzeri tip 2 diabet prevalansı %7.2, bozulmuş glukoz toleransı prevalansı ise %6.7 olarak saptanmıştır. (24)

Tüm diabetik hastaların %5-10'unu tip 1 diabetes mellitus oluşturur. Prevalansı toplumlara göre değişmekle birlikte yaklaşık %0.25-1 civarındadır. Her yıl yaklaşık yüzbin kişide 7-17 kişide tip 1 diabet gelişmektedir. Başlangıç tanı yaşı 2. dekatta pik yapmaktadır. 6. ve 7. dekatta da küçük bir 2. pik vardır.

Diabet Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık görülen kronik hastalıklardan biri olmuştur.60 yaş üstü popülasyonda prevalansı şimdiden % 18.8' dir (25).

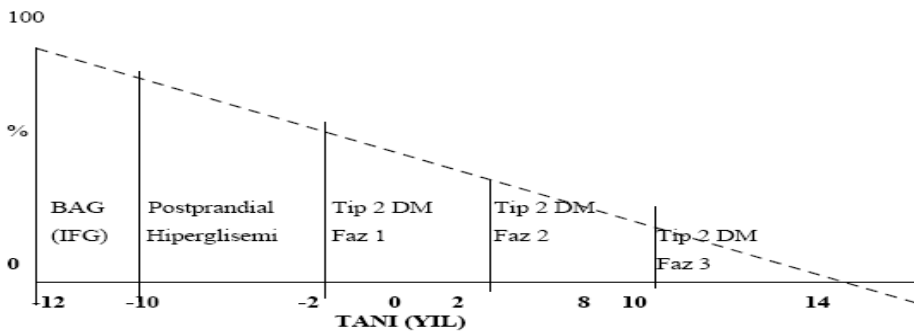
Tip 2 DM, tüm diyabet vakalarının % 90'nı oluşturmaktadır. Toplum sağlığı çalışmalarında Tip 2 DM da diabetik nefropati prevalansı %5-10 arasındadır. Tip 2 DM 'in sıklığı gelişmiş ülkelerde Tip 1 DM'a göre 10-15 kat daha fazla olduğundan, diyabetik nefropatili hastaların önemli bir bölümü Tip 2 DM'lu hastalar oluşturur.

Tip 2 Diabetes Mellitus Klinik Dönemleri:

Tip 2 diyabet de, klinik dönemler; **Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG-IFG)**, **Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT-IGT)**, ve **Tip 2 DM** olarak özetlenebilir.

Açlık plazma glukoz düzeyi, 110-126 mg/dl arasında olmasına rağmen, OGTT ile 2.saat plazma glukoz düzeyi 140 mg/dl'nin altında olan hastalarda, açlık glisemi homeostazisinin bozukluğu söz konusudur (IFG). Ancak bu durum, diyabet tanısı için yeterli değildir. Bu grup hastalar, açlık glisemi yüksekliği olarak sınıflandırılır ve genellikle bir süre sonra, bozulmuş glukoz toleransı (IGT) şekline dönüşür. Yapılan çeşitli çalışmalarda, IGT olan hastalarda, diyabetin kardiyovasküler komplikasyonlarının görülme riskinin, %26; 10 yıl içinde diyabet gelişme riskinin ise, %30 civarında olduğu gösterilmiştir. Bu dönemin de tanıdan önce, yaklaşık 2-12 yıl önce oluştuğu tahmin edilmektedir. Tip 2 diabetlilerde ise, açlık hiperglisemisi ve postprandiyal hiperglisemi de artış karakteristiktir. Bu duruma, hepatik glukoz üretiminin baskılanamaması ve periferik kullanımın azalması neden olmaktadır. Daha sonraki dönemlerde, insülin direncinin artışı ve Beta hücre fonksiyonundaki azalmaya bağlı olarak, diyabetin tüm semptom ve klinik bulguları ortaya çıkmakta, çevresel faktörlerin etkisi ile de hiperglisemi ağırlaşmaktadır. **Faz 1** adını alan bu dönemde, yaşam kalitesini artırıcı önlemler (kilo kaybı, beslenme planı, egzersiz vb.) ve bazı oral ilaçlar ile, glisemi kontrolü sağlanabilir. Bundan sonra gelen, **Faz 2** döneminde ise, çoğu kez oral ilaç kombinasyonlarına geçilir ve kontrol bu şekilde sağlanır. En son dönemde ise, Beta hücre fonksiyonlarındaki, progresif azalma nedeniyle, hastada insülin kullanma ihtiyacı açığa çıkar ve replasman tedavisine geçilir. Tip 2 diabetlilerde, sekonder direnç adını alan bu geçişin, %2-5 hasta/yıl olduğu bildirilmektedir (26).

Tablo 3:Tip2 DM gelişim aşamaları



Tip 2 DM Klinik Dönemleri ve Beta Hücre Fonksiyonu İle İlişkisi

DIABETİN TANI KRİTERLERİ

ADA (Amerikan Diabet Birliği)'ya göre en az iki ölçümde açlık kan şekerinin ≥ 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/l) ölçülmesi, günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın randomize venöz plazma glisemisinin ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) olması ve diabetik semptomların oluşu veya 75 gram OGTT sırasında 2. saat plazma glukoz değerinin 200 mg/dl veya daha yüksek olması diabet tanısını koydurur.

Tablo 1 ADA Diabet tanı Kriterleri (Tip 1 ve Tip 2 Diabet) (27,28)

1. Diabete özgü semptomlar + rastgele plazma glukoz konsantrasyonu ≥ 200 mg/dl (≥ 11 mmol/l). Rastgele kelimesi en son alınan yemeği göz önüne almaksızın günün herhangi bir zamanı olarak tanımlanmıştır. Diabetin klasik semptomları olarak poliüri polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı anlaşılmalıdır.

Veya

2. Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/l). Açlık en az sekiz saat süren gıda alımının olmadığı süreyi belirtmektedir.

Veya

3. OGTT sırasında 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) Test dünya sağlık örgütünün belirttiği gibi 3 günlük yeterli karbonhidrat alımından sonra açlık durumunda su içinde çözdürülmüş 75 gr glukoz eşdeğeri kullanılarak yapılmalıdır.

Bu tanı kriterlerinden herhangi birinin saptanması diyabet tanısı için yeterlidir.

Ayrıca bu raporlarda aşağıda belirtilen tanımlamalar da mevcuttur.

1) 8 saatlik açlık sonrasında ölçülen venöz plazma kan şekeri değerinin ≥ 110 mg/dl ve ≤ 125 mg/dl olması, Bozulmuş Açlık Glisemisi (IFG)

(2) 75 gr glikoz ile yapılan OGTT' de 2. saat venöz plazma kan şekeri değerinin ≥ 140 mg/dl ve ≤ 199 mg/dl olması, Bozulmuş Glikoz Toleransı (IGT) olarak tanımlanır.

DIABETİN MELLİTUSUN KOMPLİKASYONLARI (29)

A. Akut (Metabolik) Komplikasyonlar

1. Diabetik ketoasidoz

2. Hiperosmolar non-ketotik koma
3. Hipoglisemi koması
- B. Kronik (degeneratif) komplikasyonlar
 1. Makrovasküler komplikasyonlar
 - a. Kardiovasküler hastalıklar
 - b. Serebrovasküler hastalıklar
 - c. Periferik damar hastalıkları
 2. Mikrovasküler komplikasyonlar
 - a. Diabetik nefropati
 - b. Diabetik retinopati
 - c. Diabetik Nöropati

Diabetin akut komplikasyonlarının sıklığı tedavi olanaklarının gelişmesi ile beraber önemli ölçüde azalmıştır ve eskisi kadar önemli bir mortalite nedeni değildir. Kronik dejeneratif komplikasyonlardan makrovasküler komplikasyonlar önemli bir mortalite nedenidir. Diabetik retinopati, genellikle nefropati komplikasyonuna eşlik eder ve çeşitli derecelerde görme kaybına neden olduğu için yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltır.

Diabetik nöropati tüm vücutta görülmekle beraber özellikle distal ekstremitelerde sinirlerini tutar. Bu hastalarda çeşitli derecelerde his kaybı yapar ve diabetik ayak gibi komplikasyonların oluşmasını kolaylaştırır.

DİABETİK NEFROPATİ

İlk defa 1936'da Kimmelstiel ve Wilson tarafından tanımlanan diabetik nefropati diabetin en ciddi komplikasyonlarından biridir. Hastaların %35'i son dönem böbrek hastalığı geliştirerek diyaliz ve renal transplantasyon gerektirirler. Tip 1 DM'ü olanlarda proteinürisi olanların 40 yıl sonra sağ kalma olasılıkları %10 iken, olmayanlarda bu olasılık %70'dir. Makroproteinürisi olan diabetik hastaların %50'si 10 yıllık izlemde ölürken, olmayanlarda ölüm oranı %2'dir(30). Nefropati ilk 5 yılda nadirdir. 14-16 yıllık diabet süresinde nefropati gelişme riski pik yapar(31). Diabetik nefropati özellikle batı ülkelerinde terminal böbrek yetmezliğinin esas nedenidir. Diabetik nefropatinin insidansı Tip 1 DM ve Tip 2 DM'da birbirine yakındır. Toplumsal verilere dayanan çalışmalara göre Tip 2 DM'da nefropati prevalansı % 5-10'dur. Bunun nedeni bu hastaların uzun bir subklinik hiperglisemi yaşamış

olmalarıdır. Benzer çalışmalar diabetik nefropatinin insidansının Tip 2 DM hastalarında 20. yıldan sonra %25-60 olduğunu göstermiştir. (29)

Hastalarda retinopati, nöropati, periferik vasküler hastalık, sol ventrikül hipertrofisi, sessiz iskemik kalp hastalığı varlığında nefropati için risk faktörleridir. Arteriel hipertansiyon ve böbrek yetersizliği olsun veya olmasın proteinürinin varlığı en az 5 yıldır diabeti olan hastada başka bir nedene bağlı değilse, diabetik nefropati olarak değerlendirilir. (21)

Diabetik bir hastada üç ile altı ay arasında en az iki idrar tahlilinde günlük 300 mg ve üzerinde albuminüri veya günlük 500 mg ve üzerinde proteinüri saptanması ile **diabetik nefropati** tanısı konulur. Kronik ve progresif bir hastalık olan diabetik nefropati, idrar albuminindeki artışın yanında artan kan basıncı ve azalan böbrek fonksiyonuyla karakterizedir (32).

Diabetik nefropatinin ortaya çıkışını ve son dönem böbrek yetmezliği(SDBY)'ne gidişi kolaylaştıran risk faktörleri genetik yatkınlık, kan basıncı yüksekliği, kötü glisemik kontrol, mikroalbuminüri, glomerüler filtrasyon hızında artış, obezite, sigara kullanımı ve ırk kesin olarak belirlenmişken erkek cinsiyet, diyetle yüksek protein alımı ve hiperlipidemi daha az tanımlanmıştır (33).

Bunun yanında çeşitli tıbbi sorunlar renal fonksiyonun bozulmasını arttırmırlar. Bunlar:

1. Azotemik hastalarda kontrast madde infüzyonu
2. Sistemik ve glomerüler hipertansiyon
3. Kötü glisemik kontrol
4. Eşlik eden diğer hastalıklar (konjestif kalp yetmezliği, prostat hastalığı, idrar yolu enfeksiyonu-piyelonefrit, dislipidemi vb)
5. Nörojenik mesane
6. Nonsteroid antiinflamatuvarlar (34)

TANI, TARAMA VE DOĞAL SEYRİ

Diabetik nefropatinin gelişmesi yıllar alır. Tip 1 DM'li hastalarda 3 yıldan önce gelişimi nadirdir ve genellikle 5- 15 yıldan sonra gelişir. Tip 2 DM'li hastalarda tanı öncesi uzun bir hafif semptomatik dönem olduğu için renal hastalığın doğal seyri tam anlaşılammıştır. Bu nedenle Tip 1 DM'li hastada tarama tanıdan 3- 5 yıl sonrasına kadar gerekmezken Tip 2 DM'li hastada tanı anında renal yetmezlik bulguları aranmalıdır .

Mikroalbuminüri diabetik nefropatinin bilinen en erken bulgusudur. Mikroalbuminürisi olan Tip 1 DM'li hastalara spesifik tedavi verilmediğinde bunların %85- 90'ında makroalbuminüri (>300 mg/gün) gelişir. Glomerüler filtrasyon hızı bir kez azalmaya başladığında Tip 2 DM tanılı hastadaki renal fonksiyon kaybı ile Tip 1 arasında belirgin bir fark yoktur. Normalde idrardan protein atılımı 100- 200 mg/gün'ü geçmez. Bunun çoğu tübülüslerden atılırken küçük bir kısımda glomerülden filtre olur. Total idrar protein atılımında ki artışın öncesinde idrar albumin seviyesinde, artışın olduğu araştırmalarda gösterilmiştir. Mikroalbuminüri idrarda 30- 300 mg/gün yada 20- 200 µg/dk albumin bulunmasıdır. Erken diabetik nefropatinin markırı olarak değerlendirilir ve glomerüler filtrenin albumin geçişine izin verecek kadar hasarlandığı kabul edilir. Mikroalbuminürisi olan bütün hastalarda makroalbuminüri ve SDBY gelişmez. Hangi hastalarda makroalbuminüri gelişeceğini belirlemek için genetik ve fizyolojik markırlar üzerinde araştırmalar devam etmektedir. Bazı çalışmalar diabetik nefropati ve çift delesyon ACE genotipi ilişkisini öne sürmüşlerdir. Şu an için bize önerilen mikroalbuminürisi olan her hastanın oldukça güvenilir olduğu bilinen metodlarla tedavisidir.

Hastalar her yıl idrar albuminine bakılarak izlenmelidir. Gün boyunca idrarla atılan protein miktarı gecekinden %25 daha fazladır. Aynı zamanda aynı hastada günden güne %40'a varan farklılıklar gösterebilir. Bu nedenle tek örnekle tanı koymak yanıltıcı sonuçlara yol açabilir. Uygulama kolaylığı ve güvenilirliği açısından sabah ilk idrarda albumin (µg)/kreatinin(mg) oranı kullanılması önerilir. Yirmidört saat idrardaki albumin de hesaplanabilir fakat hasta açısından oldukça zahmetlidir. Albumin/kreatinin oranı tanı ve takip açısından güvenilirdir. Bu oranın 30 µg/mg altında olması normaldir. Bu oranın 30 µg/mg üzerinde olması anormaldir. Üç- altı ay boyunca yapılan iki ölçümde hastada mikroalbuminüri ısrarla devam ederse tanı diabetik nefropatidir. Ağır egzersiz, fazla protein alımı, sıvı yüklenmesi, gebelik, ağır kalp yetmezliği, metabolik dekompanasyon, ilaçlar, idrar yolu enfeksiyonu idrarla atılan protein miktarını artırır. Yirmidört saatlik idrardaki albumin geçici olarak 300 mg kadar çıkabilirse de 150- 200 mg dan daha büyük değerler genelde bir iki ölçümden sonra yükselmiş bulunur. İdrarda mikroalbuminüri tayini için kullanılan test çubukları idrar albumin atılımı 15 mg/L üzerindeki olgularda nefelometrik yöntemle karşılaştırıldığında %95 doğru sonuç verir.(35)

Tablo 4: Anormal İdrar Albümin Atılım Tanımları

	ACR (mg/mmol)	Gece toplam idrar (mg/dk)	24 saatlik idrar (mg/24 saat)
Normoalbuminüri			
Kadın	< 2.5	< 20	< 30
Erkek	< 3.5		
Mikroalbuminüri			
Kadın	2.5-30	20-200	30-300
Erkek	3.5-30		
Proteinüri			
Kadın	> 30	> 200	> 300
Erkek	> 30		

(ACR:albumin/kreatinin oranı)

Diabetik nefropati tanısı için nadiren renal biopsiye ihtiyaç duyulur. Diabetik nefropati tanısını destekleyen bulgular şunlardır: Hastaların büyük bir çoğunluğunda albuminüri vardır, üriner sediment karakteristik değildir, hastaların çoğunda nefropati öncesi retinopati gelişmiştir ve diabet süresi Tip 1 için önemlidir (3- 5 yıldan önce nefropati gelişmez) (32).

Tablo 5: Diabetik Nefropatide Albuminüri ve GFR'de azalma hızı (11)

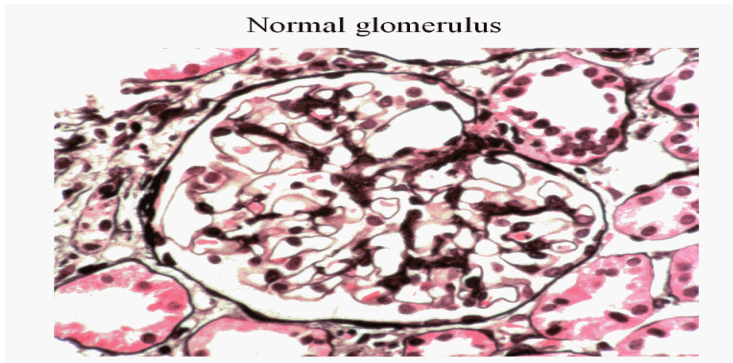
GFR azalma hızı	(ml/dk-yıllık)
Normoalbuminüri	0.96
Mikroalbuminüri	2.4
Aşık albuminüri	5.4-7.2

PATOGENEZ VE YAPISAL RENAL DEĞİŞİKLİK

Diabetik nefropati metabolik ve hemodinamik faktörler arasındaki etkileşimle olur. Hiperglisemiyle oksidatif stres artar renal polioller oluşur ve ileri glikozilasyon son ürünleri (AGE) böbrekte birikir. Hemodinamik faktörler, sistemik kan basıncında ve glomerüler içi basınçta artış ve vazoaaktif hormon yollarının aktivasyonu (renin-anjiyotensin sistemi, endotelin) dur. Bu hemodinamik faktörler kendi başına yada metabolik faktörlerle etkileşerek bazı intraselüler yolları aktive eder ve diabetik nefropatideki yapısal ve

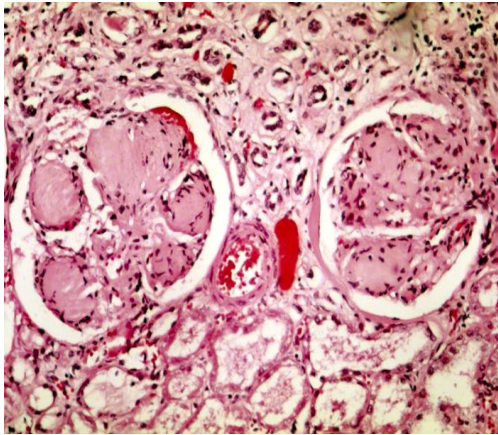
fonksiyonel değişikliklerin (albuminüri, glomerüler hasar) nedeni olan sitokinlerin yapımını indükler. Diabetik nefropatide mikroanjiyopatik ve makroanjiyopatik hasar birlikte görülür. Mikroanjiyopati DM nedeniyle uzun dönem hiperglisemiye maruz kalan böbrekte gelişen jeneralize küçük damar hastalığıdır. Arteriol ve glomerüler kapillerlerde yapısal değişiklikler olur. Diabetik makroanjiyopatik hasarlar ise renal arterlerin ateroskleroza, glomerüller ve tubülüslerde iskemik atrofi, infarkt, fibrozis gibi sekeller olarak karşımıza çıkar.

Tip 1 DM ve Tip 2 DM'nin renal lezyonları arasında temel bir farklılık yoktur. Diabetik nefropatide böbrek boyutları artmıştır.(21)

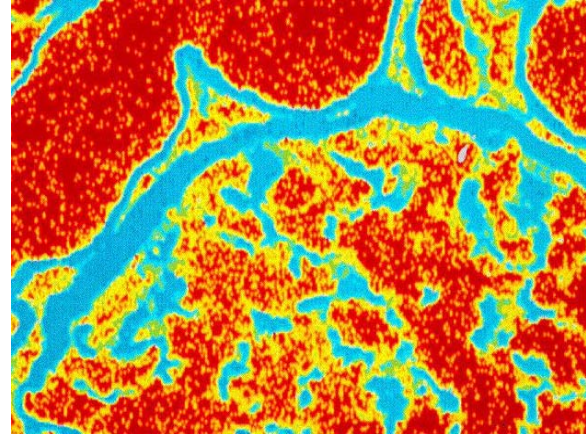


Glomerüler İnterkapiller Nodüler lezyon (Kimmelstiel- Wilson Nodülü): İyi sınırlanmış, eozinofilik, PAS pozitif yapılar olup çevresel glomerül lobunun merkezine yerleşmişlerdir.

Diabetik nefropati için patognomoniktir ve geç dönemde izlenir. Bu histolojik görünüm ağır proteinüri, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği gibi klinik bulgularladır.



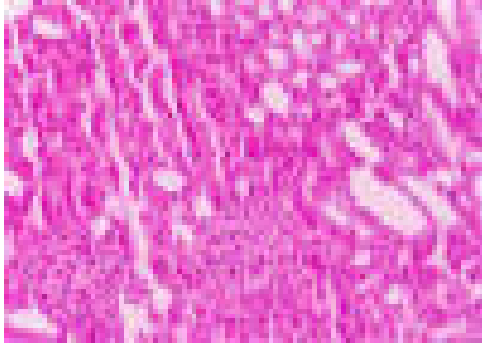
Nodüler glomeruloskleroz



Nodüler glomeruloskleroz

Diffüz Glomerül Lezyonları:

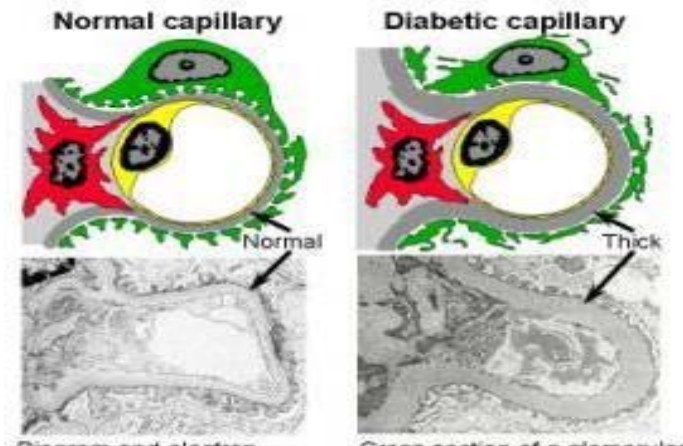
Nodüler lezyondan daha sık izlenir. Başlangıçta normal olan glomerüler yapı 2 yıldan sonra glomerüler bazal membranda kalınlaşma ve mezengial matrikste genişleme şeklinde kendini gösterir. On yıldan sonra Tip 1 DM'li hastalarda %90 ve Tip 2 DM'li hastalarda %25- 50 oranında olduğu bildirilmiştir.



Bazal membranda kalınlaşma,mezengial matrixde genişleme,tubuler dilatasyon

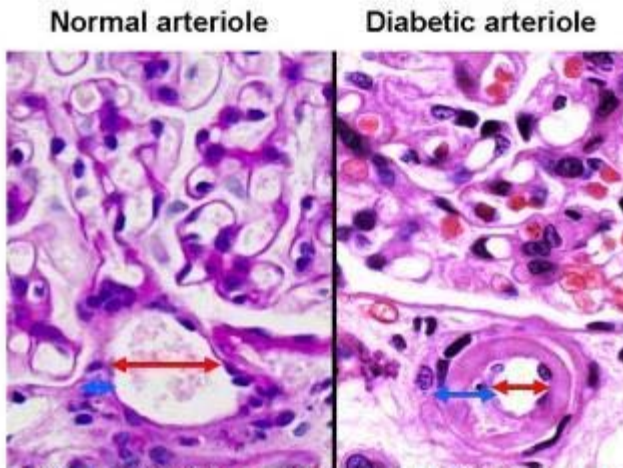
Arteriyel Lezyon:

Diabetes Mellitus dışında nadiren izlenir. Efferent ve afferent arteriollerde tüm damar duvarını tutan ve zamanla duvarın yerini alan hiyalin değişiklik vardır. Efferent arteriolde görülmesi diabete özgüdür.



Normal kapiller diyagram ve elektron mikroskopik fotoğrafta kesitsel normal glomerül kapilleri ve normal bazal membranı görülmektedir.

Diabetik kesitte glomerül kapillerinin diyabetle hasarlanmasını böbrek biyopsisinde izliyoruz.Bazal membranın anormal kalınlaşması göze çarpmaktadır.

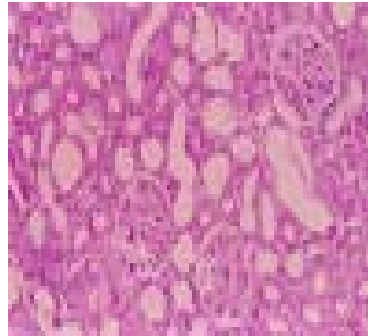
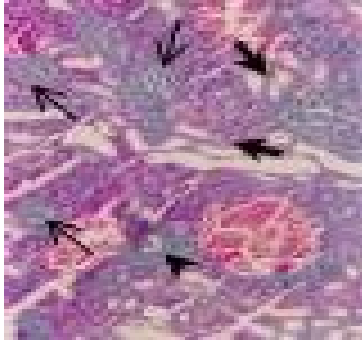


Glomerula komşu normal arteriolun mikroskopik fotoğrafının kesiti görülmektedir. Lümen geniş, duvar ince kan akışı seyrindedir.

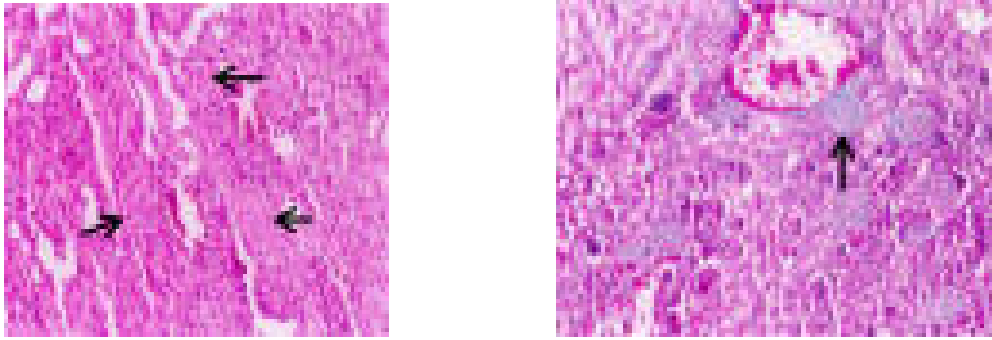
Diabetik arteriolosklerozun gözleendiği mikroskopik fotoğraf kesitinde lümen daralmış, duvar kalınlaşmış ve kan akımı azalmıştır.

Tubulus ve İnterstisyum:

Burada ortaya çıkan değişiklikler herhangi bir ilerleyici böbrek hastalığında görülen lezyonlardan farklıdır. Tübüler bazal membranda kalınlaşma, tübüler atrofi, interstisyel fibrozis gözlenir.



Diabetik glomerulopati izlenmekte kalınlaşan bazal membran ve mezengial matrxs ince oklarla, dilate tubuller kalın oklarla, arteriollerdeki hyalen cisimcikde ok başı ile gösterilmiştir. Diabetik glomerulopatinin geç evresinde böbreklerde hipertrofik, hiperfonksiyone glomerül, diffüz ve nodüler glomerüler değişiklikler, kısmi iskemik skleroz, glomerülde tam tıkanma şeklinde değişiklikler görülür (35).



Diabetik iskemik böbrek ; arteriolar hyalinozis ve glomerulopati oklarla işaret edilmektedir.

DIABETİK NEFROPATİDE TEDAVİLER

Kan Şekeri Kontrolü

Birçok klinik çalışmada sıkı kan şekeri kontrolünün böbrek fonksiyonunun korumasında katkısının olduğu bildirilmiştir. Diabetes Complication and Control Trail (DCCT) çalışmasında sıkı kan şekeri kontrolünün diabetik nefropati gelişimini belirgin bir oranda azalttığı ve Tip 1 DM ilerleyişini yavaşlattığı bildirilmiştir. Altı buçuk yıl süren ve 1441 Tip 1DM lu hasta ile yapılan çalışmada hastalar konvansiyonel tedavi (ortalama HbA1c %9,1) veya yoğun insülin tedavisi (ortalama HbA1c %7,2) grupları olarak ayrılmışlardır. Yoğun insülin tedavisi grubunda mikroalbuminüride %39 azalma ve albuminüri gelişiminde %54 azalma izlenmiştir. Aynı hastalar 4 yıl sonra tekrar gözden geçirildiğinde ve yeni albuminürik vaka riskinin sıkı glisemik kontrol grubunda %86 azaldığı saptanmıştır. Bu çalışmada tekrarlayan hipoglisemi ataklarına neden olmaksızın kan glukozunu normale en yakın değerde tutmak önerilmiş ve diabet tedavisinde yıllar geçtikçe glisemik kontrolün sıklıkla kötüye gittiği belirtilmiştir. Sıkı glisemik kontrolün en önemli yan etkisi 2-3 kat artan hipoglisemi epizodları ve kilo almıdır. Tip 2 DM hastalarda da sıkı glisemik kontrol gereklidir. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) çalışmasında yoğun insulin tedavisi grubunda (HbA1c %7) konvansiyonel tedavi grubunda (HbA1c 7,9) hedeflenmiş ve sıkı glisemik kontrol grubunda mikroalbuminüri risk azalması %11 iken mikroalbuminüriden proteinüri geçişte azalma %3,5 tespit edilmiştir. Diabetik nefropatide Tip 1 ve Tip 2 DM'li hastalarda amaç HbA1c değerini %7.2'nin altında tutmaktır (20,21). Yoğun insülin tedavisinin mikroalbuminüri geliştikten sonra diabetik nefropati seyrine katkısı tartışmalıdır.

Kan Basıncı Kontrolü

Hipertansiyon klasik olarak mikroalbuminürinin başlangıcından itibaren 2 ila 5 yıl içinde

ortaya çıkar. Hipertansiyon geç komplikasyon değil erken anormalliktir. Tip 1 diyabetli hastaların %30'unda görülen hipertansiyon, hastalığın başlangıcından seneler geçtikten sonra ortaya çıkar ve sıklıkla diyabetik nefropati gelişimine işaret eder. Tip 2 diyabette ise, diyabet tanısı ile eş zamanlı, hatta çok daha önce saptanabilir. Tip 2 diyabetlilerin daha ileri yaşlarda olmaları ve sıklıkla obezitenin diyabete eşlik etmesi nedeniyle hipertansiyon daha sık görülür (6). Tip 2 DM'li hastalarla yapılan UKPDS çalışmasında böbreğin korunmasında kan basıncı kontrolünün kan şekeri kontrolünden daha önemli olduğu bulunmuştur. Çeşitli çalışmalarda Tip 1 DM ve Tip 2 DM'li hastalarda sistemik hipertansiyon kontrolünün proteinüriyi azalttığı ve beraberinde böbrek yetmezliğine gidişi yavaşlattığı gösterilmiştir. Hipertansiyon, diyabetli hastada sağlıklı nüfusa göre iki kat daha sık görülür ve diyabetli hastaların %60-70'ini etkiler (7).Diyabet sıklığında, hipertansiyonu olan bireylerde, olmayanlara göre 2.5 kat daha fazla görülmektedir. (37). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan The Third National Health and Nutrition Evaluation Survey (NHANES III) sonuçlarında diyabetlilerin %71'inde aynı zamanda hipertansiyon bulunmuştur.

Diabetik hastada hipertansiyon varlığında kardiovasküler risk (dislipidemi, hipertürisemi, tromboza yatkınlık, sol ventrikül hipertrofisi) prevalansı artmıştır. Nefropati ile ilişkili ölümlerin yarısından fazlası kardiovasküler nedenlerdendir. Hipertansiyon diabetin bütün vasküler komplikasyonlarını ve albuminüriyi artırır ve GFR'deki düşüşü hızlandırır. İlimli hipertansiyonun neden olduğu en önemli patolojik değişiklik, afferent arteriyol duvarında hiyalinizasyon ve sklerozdur(hipertansif nefroskleroz).Böbrek tutuluşu genellikle asemptomatiktir ve konsantrasyon yeteneğinin azalmasını yansıtan noktüri sıklıkla ilk bulguyu oluşturur. Serum kreatinin konsantrasyonlarında hafif yükselmeler ve mikroskobik hematüri görülebilir.İntrarenal vazodilatör cevabın azalması sonucu ortaya çıkan mikroalbuminüri,tubulointersitisel hasarın başlamasından ve progresyonundan sorumludur.Mikroalbuminüri yalnızca progresif renal tutuluşun değil, kardiyovasküler morbiditenin de genel bir göstergesidir. Nefrotik sınırlarda olan proteinüri de görülebilir(38) .Hipertansif nefroskleroz (HN)terimi uzun süreli esansiyel hipertansiyon,hipertansif retinopati,sol ventrikül hipertrofisi,minimal proteinüri ve progresif renal yetmezlikle karakterize klinik bir sendromu tanımlamak için kullanılır ve son dönem böbrek yetmezliğine yol açan önemli hastalıklardan birisidir.Uzun süreli devam eden (genellikle >10 yıl)esansiyel hipertansiyonun nefroskleroza yol açtığı kabul edilirmektedir.HN oluşum patogenezinde glomeruler iskemi,glomeruler hipertansiyon ve hiperfiltrasyon ile genetik yapı önemlidir.HN

de tespit edilen patolojik bulgular patognomonik değildir. Normotensif olan yaşlılarda veya diabetik hastaların böbrek biyopsi örneklerinde de görülür. Hangi sebeple olursa olsun SDBY ne giren hastalarda hipertansiyon ve nefroskleroz tespit edilir.(39). Mrfit çalışmasında randomize 330.000 erkek hastanın 16 yıllık takibinde sistolik ve diyastolik kan basınçları ile SDKBY oluşumu arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. 16 yıllık takip sonu 330.000 hastanın 814 'de (yaklaşık 400 de 12) SDBY geliştiği tespit edilmiştir.(40) HN'un gelişmesinde iki patofizyolojik mekanizma ileri sürülmüştür. Mekanizmaların birincisinde glomeruler iskeminin HN'a sebep olduğu kabul edilmiştir. Kronik hipertansiyonun sonucu preglomeruler arterler ve arteriollerin daralması glomeruler kan akımında azalmaya yol açarak glomeruler iskemiye neden olur. İkinci mekanizmada glomeruler hipertansiyon ve glomeruler hiperfiltrasyondan dolayı glomeruloskleroz meydana gelir. Bu teoriye göre HT bazı glomerullerin sklerotik olmasına sebep olur. Renal fonksiyon kaybını kompanse etmek için sağlam kalan nefronlar, preglomeruler arteriollerde vazodilatasyon, renal kan akımı ve glomeruler filtrasyonda artış meydana getirir. Sonuçta glomeruler hipertansiyon ,glomeruler hiperfiltrasyon ve progresif glomeruler skleroz oluşur. Bu mekanizmaların her ikisinde böbrekte aynı zamanda meydana gelebilir.(41) Esansiyel Hipertansiyonlu (HN) hastalarda hemodinamik çalışmalar renal kan akımında azalma olduğunu göstermiştir. Başlangıçta preglomeruler vazokonstriksiyon, glomerulu koruyucu etki gösterir. Zamanla preglomeruler damarların sklerozu renal kan akımında daha fazla azalma meydana getirir. Glomeruler ve tubuler iskemi meydana gelir. Azalan GFR, sistemik hipertansiyon ve efferent arteriolun vazokonstriksiyonu ile normal seviyelere çıkarılabilir. Bu bulgulardan HT'un renal damarlarda arterioller değişiklikleri başlattığı ve hızlandırdığı düşünülebilir.(42) ACE geninde DD genotip polimorfizmi olan farklı popülasyonlarda, HN'e ait progresif renal hastalık ,daha sık görülmüştür. Yapılan çalışmalarda bu gen polimorfizminin renal hasarı ve tedaviye cevabı etkilediği belirlenmiştir.

2.1.1. Hipertansiyon prevalansı:

Görüldüğü üzere hipertansiyon önemi gittikçe artan bir medikal ve halk sağlığı sorunu olduğu göze çarpmaktadır. Prevalansı yaşla birlikte artmakta, 60-69 yaş arasında popülasyonun yarısında, 70 yaşın üzerindeyse dörtte üçünde hipertansiyon bulunmaktadır (43). Dünya çapında yaklaşık olarak 1 milyar kişide hipertansiyon olduğu ve yılda 7,1 milyon kişinin hipertansiyona bağlı olarak öldüğü tahmin edilmektedir (44). TEKHARF çalışmasına

göre ülkemizde hipertansiyon prevalansının erkeklerde %36.3, kadınlarda ise %49.1 olduğu bulunmuştur (45). 2025 yılı itibarıyla, mevcut bulgular toplamda 1,56 milyar kişi olacak şekilde dünya nüfusunun %29,2'sinin hipertansiyonlu olacağına işaret etmektedir. (46) Son yıllarda hipertansiyonu olduğunun farkında olan, antihipertansif tedavi gören ve kan basıncı kontrol altında olan hasta sayısı artmıştır. Fakat buna rağmen ABD'de hastaların %30'u hipertansiyonu olduğunun farkında değildir. Hipertansif hastaların %40'ından fazlası tedavi altında değildir ve tedavi altındakilerin de üçte biri kontrol altında değildir. Ayrıca koroner arter hastalığı ve inme nedeni ile ölümlerin oranındaki azalma da düşmekte, kalp yetmezliği prevalansı ve kalp yetmezliğine bağlı ölümler de artmaktadır. Son dönem böbrek yetmezliği gelişimi de artmaktadır (43). JNC 7 (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) raporu hipertansiyonu yeniden sınıflandırmıştır. 18 yaş ve üstündeki erişkinler için geçerli olan bu sınıflandırmaya göre sistolik kan basıncının 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncının 90 mmHg'nin üzerinde olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır.

Tablo 6: Hipertansiyonun sınıflandırılması (JNC 7 kılavuzu)

	Sistolik kan basıncı	Diastolik kan basıncı
Normal	<120 mmHg	<80 mmHg
Prehipertansiyon	120-139 mmHg	80-89 mmHg
Evre-1 HT	140-159 mmHg	90-99 mmHg
Evre-2 HT	\geq 160 mmHg	\geq 100 mmHg

Daha önceki sınıflamaya (JNC 6) göre normal (120-129/80-84 mmHg) ve borderline (130-139/85-89 mmHg) olarak tanımlanan gruplar birleştirilerek prehipertansiyon olarak tanımlanmıştır. Yeni sınıflamaya göre prehipertansiyon olarak adlandırılan grup bir hastalık kategorisi değil, hipertansiyon gelişimi için yüksek riskli bireyleri tanımlamaktadır. Çünkü bu grupta yer alan bireylerde yaşam tarzı değişikliği ile kan basıncının hipertansiyon düzeyine ilerlemesinin önleneceği veya geciktirileceği düşünülmektedir. Prehipertansiyon, ilaç tedavisi için bir endikasyon değildir. Ancak eşlik eden diabetes mellitus ve kronik böbrek yetmezliği de bulunan hastalarda yaşam tarzı değişikliği ile kan basıncının 130/80 mmHg'nin altına düşürülememesi durumunda ilaç tedavisi düşünülmelidir (43).

2007 yılında yayınlanan hipertansiyon yönetim kılavuzunda da hipertansiyon Tablo 7' de görüldüğü gibi sınıflanmış sistolik ve diyastolik tansiyonun düşürülmesinin önemi ve yaşam tarzı değişikliklerinin gerekliliği ve kardiyovasküler toplam risk belirlenmesinin önemide vurgulanmıştır. Semptom vermeyen kan basıncı yüksekliği ve bunun yıllar sonra klinik sonuçlarının ortaya çıkacağı vasküler olaylar. İşte hipertansiyonun toplum sağlığı açısından önemi tam da burada yatmaktadır. Hekimin ve hastanın fark etmediği , fark edildiyse de yeterli mücadelenin yapılmadığı hasta gurubu orta ve uzun vadede en yüksek risk altındaki bireyleri kapsamaktadır. Salt kan basıncı seviyesinden bakıldığında sanki düşük riskliymiş gibi gözükken bazı hastalar, eşlik eden diğer faktörleri (yaş, sigara, kolesterol düzeyi, metabolik sendrom varlığı gibi) hesaba katıldığında gerçekte çok daha yüksek riske sahip olabilmektedirler. (47)

Tablo 7: Hipertansiyonun Sınıflandırması (2007 hipertansiyon yönetim kılavuzu) (47)

Kategori	Sistolik	Diyastolik
Optimal	< 120	< 80
Normal	120-129	80-84
Yüksek Normal	130-139	85-94
Grade 1 Hipertansiyon	140-159	90-99
Grade 2 Hipertansiyon	160-179	100-109
Grade 3 Hipertansiyon	≥ 180	≥ 110
İzole sistolik hipertansiyon	≥ 140	< 90

2.1.2. Etyopatogenez:

Hipertansiyonun patogenezi multifaktoriyeldir. Çeşitli anormallikler hipertansiyon patogenezinden sorumludur. Her hasta için bunlardan biri veya daha fazlası bulunmaktadır. Genetik faktörler hipertansiyon patogenezinde çok önemli rol oynamaktadır. Çevresel faktörler de etyopatogenezde önemli rol oynamakla birlikte tek başına kan basıncı yükselmesine neden olmamakta, fakat genetik faktörlerle birlikte sinerjistik olarak kan basıncını etkilemektedir (48,49).

1. Çevresel faktörler: Artmış tuz alımı, alkol kullanımı, obezite, meslek ve kalabalık yerlerde yaşam gibi çevresel faktörler hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabilir (46). Bu etkiler özellikle hipertansiyona yatkın bireylerde kan basıncı yükselmesine neden olmaktadır. Obezite intrvasküler volüm artışı ve kardiak outputta artışa neden olarak kan

basıncını yükseltmektedir. Kilo kaybı kan basıncında orta derecede düşmeye neden olmaktadır. Alkol alımı ise plazma katekolamin düzeylerini arttırarak hipertansiyona yol açabilir. Sigara kullanımı da kan basıncı üzerine benzer etkiler göstermektedir. Aerobik egzersiz daha önceden sedanter yaşam süren hipertansiflerde kan basıncını düşürmektedir (49).

2. Sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi: Özellikle taşikardik genç hipertansiflerde önemlidir. Sempatik sinir sisteminin uyarılması ile surrenal bezlerden norepinefrin salgılanır. Bunun sonucunda kalp hızında artış, periferik vazokonstriksiyon ve kan basıncında yükselme meydana gelir. Böbreklerde afferent arteriollerde vazokonstriksiyona neden olarak böbrek kan akımını azaltır. Sempatik sinir sistemi ayrıca böbreklerde jukstaglomerüler hücrelerden renin salınımını uyarır. Böylece hem renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aracılığı ile hem de doğrudan böbrek tübüllerinden su ve sodyum tutulumuna neden olur (50). Bununla birlikte plazma katekolamin düzeyleri ile kan basıncı arasındaki ilişki zayıftır. Adrenerjik hiperaktivitenin oluşumunda baroreflaks mekanizmalarda duyarsızlık rol oynayabilir (51).

3. Renin-anjiyotensin sistemi: Renin, böbreklerde afferent arteriollerdeki jukstaglomerüler hücrelerde sentezlenen proteolitik bir enzimdir. Azalmış perfüzyon basıncı, azalmış intravasküler volüm, artmış sempatik sistem aktivitesi, artmış katekolamin düzeyleri, artmış arteriolar gerilim ve hipokalemi gibi nedenlerle salınımı uyarılır. Renin, anjiyotensin dönüştürücü enzim ile anjiyotensin II'ye dönüşen anjiyotensin I'in salınımını uyarır (51).

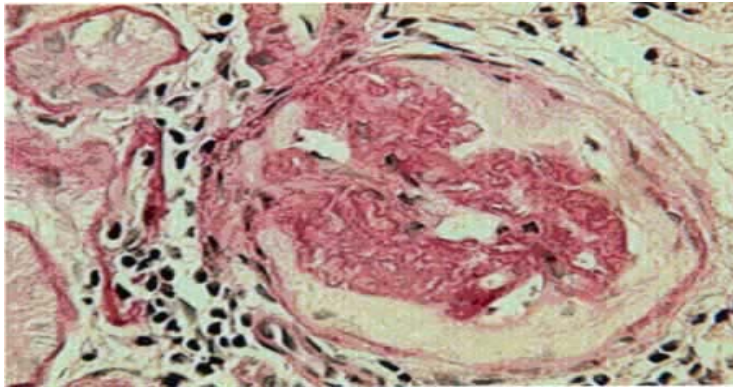
Potent bir vazokonstriktör ve aldosteron salınımının majör uyarıcısı olan anjiyotensin II, etkisini AT1 ve AT2 reseptörleri üzerinden gösterir. AT1 reseptörlerini uyararak vazokonstriksiyon ve vasküler düz kaslarda hipertrofiye neden olur. Böbreklerde afferent arteriollerde vazokonstriksiyon sonucu böbrek kan akımını azaltır. Böbrek tübüllerinden sodyum ve su geri emilimini doğrudan ve aldosteron aracılığı ile artırır (52).

Hipertansif hastaların yaklaşık %10'unda plazma renin aktivitesi artmış iken %60'ında normal, %30'unda ise supresedir. Düşük reninli grupta yer alan hastalar daha fazla intravasküler volüme sahiptir. Bu grupta yer alan hastalarda tanımlananamamış bir mineralokortikoid nedeni ile sodyum retansiyonu ve renin supresyonu olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalar ise bu hastalarda surrenal korteksin anjiyotensine daha duyarlı olduğunu göstermiştir. Nefronlarda iskemiye bağlı heterojenitenin de değişken plazma renin aktivitesine neden olabileceği, iskemik nefronların daha fazla renin salgılayarak anjiyotensin II artışına neden olabileceği de ileri sürülmüştür (53).

4. Sodyum atılım bozuklukları: Çoğu çalışmada hipertansiyon gelişiminde böbreklerden sodyum atılımında bozukluğun neden olduğu gösterilmiştir. Normal bireyler yüksek kan basıncına ve sodyum-hacim yüklenmesine renal sodyum atılımını arttırarak cevap verirler. Bu duruma basınç diürezisi adı verilir. Hipertansif hastalarda ise artmış sodyumun atılımında bozukluk vardır. Yapılan çalışmalarda esansiyel hipertansiyonlu hastalara tuz yüklendiğinde total vücut sodyumunda artış olduğu gösterilmiştir. Bunun altında yatan neden efferent artriollerde vazokonstrüksiyon, azalmış böbrek kan akımı ve artmış filtrasyon fraksiyonu olabilir. Peritübüler kapillerlerdeki azalmış sodyum ve su, artmış onkotik basınca ve sodyum reabsorbsiyonuna neden olarak daha fazla kan hacmi ve kan basıncına neden olabilir .Bazı hastalarda fonksiyon gören nefronlarda ve dolayısı ile filtrasyon yüzeyinde azalma,artmış kan basıncına neden olabilir. Normotansiflerde ve 40 yaşın altındaki hipertansiflerde tuz kısıtlamasının fazla etkili olmaması ve yaşlı hipertansiflerde tuza duyarlılığın artması, bu görüşü desteklemektedir.(54)

5. İntraselüler sodyum ve kalsiyum: Esansiyel hipertansiyonda hücre içi sodyum miktarı artmıştır. Bu, Na-K exchange ve diğer sodyum transport mekanizmalarındaki anormalliklerden kaynaklanıyor olabilir. İntraselüler sodyum artışı, intraselüler kalsiyum artışına neden olur. Böylece esansiyel hipertansiyon için karakteristik olan vasküler düz kas hücrelerinde tonus artışı meydana gelir. İntraselüler kalsiyum artışı, genellikle obez hipertansiflerde görülür (55).

6. İnsülin direnci: Hipertansiyon, obezlerde ve tip 2 diabetes mellituslu hastalarda normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Her iki durumda da insülin direnci mevcuttur.Hiperinsülinemi, birkaç şekilde hipertansiyona neden olur. Hiperinsülinemi böbrek sodyum reabsorbsiyonunu ve sempatik aktiviteyi arttırır. İnsülin mitojenik etkisi ile vasküler düz kas hücrelerinde hipertrofiye neden olur. Bu etkiye anjiotensin II, endotelin ve vasopressin aracılık etmektedir. İnsülinin diğer bir etkisi ise intraselüler kalsiyum düzeyini arttırarak vasküler tonusu arttırmasıdır (56).



Hipertansif nefroskleroz Global glomeruloskleroz kümelenerek geri çekilmiş ve bowman mesafesinde yoğun kollajen materyali mevcut Makroskopik patolojik incelemede böbrekler büzüşmüş ve skarlanmıştır.Renal biyopsi örneklerinde benign nefrosklerozun patolojik anormallikleri olarak glomerullerin tıkanması,interstisyel fibrozis,arteriel intimal fibroplazi,arteriollerde ve ufak arterlerde hyalinizasyon görülür.İnterlobuler arterlerin myointimal hipertrofisi,hyalin dejenerasyonu ve afferent arteriollerin sklerozu HN'nin en karakteristlik bulgularıdır.İnterlobuler arterlerde medial hipertrofi ve internal elastik laminada kalınlaşma görülür.Arterioller lümen daralmıştır.Hastalığın erken dönemlerinde glomeruller normaldir;zamanla iskemik değişiklikler Bowman kapsülünün kalınlaşmasına ve glomeruler yumağın büyümesine neden olurlar.(57)

2.1.3. Hipertansif hastanın değerlendirilmesi:

Hipertansif hastanın değerlendirilmesinde üç basamak yer alır: (43)

1. Yaşam tarzı ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin belirlenmesi
2. Sekonder hipertansiyon nedenlerinin belirlenmesi
3. Hedef organ hasarı olup olmadığının belirlenmesi gerekmektedir.

Tablo-1: Kardiyovasküler risk faktörleri

Majör risk faktörleri:

- ◇Hipertansiyon
- ◇Yaş (erkekler için >45, kadınlar için >55)
- ◇Diabetes mellitus
- ◇Dislipidemi (yüksek LDL-kolesterol ya da düşük HDL-kolesterol)
- ◇Kronik böbrek hastalığı (Glomerüler filtrasyonu hızının 60 ml/dak'nın altında olması ya da mikroalbuminüri varlığı)
- ◇Ailede erken yaşta kardiyovasküler hastalık olması (erkekler için <55, kadınlar için <65)
- ◇Obezite (BMI≥30 kg/m²)

◊Fiziksel inaktivite

◊Tütün kullanımı

Tablo-2: Sekonder hipertansiyon nedenleri ve tarama testleri

◊ Kronik böbrek hastalığı

◊Aort koarktasyonu

◊Cushing sendromu ve diğer glukokortikoid fazlalığı durumları

◊İlaca bağlı nedenler

◊ Obstrüktif üropati

◊ Feokromasitoma

◊Primer aldosteronizm ve diğer mineralokortikoid fazlalığı durumları

◊Renovasküler hipertansiyon

◊Uyku apne sendromu

◊Tiroid ve paratiroid hastalıkları

Tablo-3: Hipertansiyonda hedef organ hasarı

◊Kalp -Sol ventrikül hipertrofisi

◊Angina veya geçirilmiş myokard infarktüsü

◊Geçirilmiş koroner revaskülarizasyon

◊Kalp yetmezliği

◊Beyin -İnme veya geçici iskemik atak

◊Demans

◊Kronik böbrek hastalığı

◊Periferik arter hastalığı

◊Retinopati

Tedavi hedefleri:

Hipertansiyonun tedavisinde esas hedef, kardiovasküler ve renal mortalite ve morbiditeyi düşürmektir. İlk hedef sistolik kan basıncının düşürülmesi olmalıdır. Sistolik kan basıncının 140 mmHg'nin, diastolik kan basıncının ise 90 mmHg'nin altına düşürülmesi,kardiovasküler komplikasyonlarda azalma ile ilişkilidir (58). Diabetes mellitus ve kronik renal hastalığı olanlarda ise hedef, 130/80 mmHg'nin altıdır (59).

Hipertansiyon tedavisinin iki bileşeni vardır:

1. Yaşam tarzı değişikliği

2. Farmakolojik tedavi

Kan basıncı kontrolünün başarısı hangi ajanın tedavide kullanıldığından daha önemlidir. ACE inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri (KKB), beta blokerler gruplarının antihipertansif etkinlikleri açısından birbirine üstünlüğü yoktur ve hepsi kardiovasküler problemi azaltır. Hastaların çoğu birçok antihipertansif ajana ihtiyacı duyar ve buna rağmen kan basıncı kontrol altına alınabilen hasta azdır.

Kan basıncı kontrolü ve proteinüriyi azaltan ilaçlar ACE inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokerleri, dihidropridin dışı KKB ve beta blokerlerdir. Sodyum alımının yüksek olması ACE inhibitörleri ve KKB'lerinin antiproteinürik etkisini azaltır. Anjiotensin reseptör blokerlerinin ve ACE inhibitörlerinin proteinüriyi azaltarak sağladıkları renoprotektif etki aynıdır. Bu üç grubun ilaçları mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları artırma potansiyeli olan glukoz ve lipid metabolizmasını etkilemezler. Hipervolemik, GFR azalmış hastalarda furosemid kan basıncı kontrolünde yararlıdır. GFR 30ml/dk altında iken furosemid kullanılmalıdır. Lipid, glukoz metabolizma bozukluğu ve elektrolit dengesizliği yapar. Potasyum tutucu ajanlar hiperkalemi riski nedeniyle renal yetmezliği olan hastalarda kullanılmaz. Beta blokerlerle ilgili uzun dönem çalışmaları yoktur. Hipoglisemi riskini artırır ve hipoglisemi bulgularını maskeler. Taşikardi veya kalp krizi öyküsü olanlarda kullanılır. Beta blokerlerin kullanımı önerilmese de UKPDS çalışmasında atenelol'ün kan basıncını düşürme ve mikrovasküler komplikasyonlardan koruma açısından kaptopril kadar etkili olduğu belirtilmiştir (20,21).

Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

Mikroalbuminüri olan Tip 1 DM'li hastalarda ACE inhibitörlerinin böbrek hastalığının ilerleyişini azalttığı gözlenmesine rağmen mikroalbuminüri gelişmeden tedaviye başlamanın yararlı olup olmadığı halen tartışmalıdır. ACE inhibitörleri kullanıldığında proteinüride görülen azalma kan basıncındaki azalmadan bağımsızdır. Daha kan basıncı iyice azalmadan proteinüride belirgin azalma olur. Yaklaşık 20 çeşit ACE inhibitörü vardır ve böbreğin korunması ve proteinüriye etkileri açısından aralarında belirgin bir fark yoktur. ACE inhibitörleri protein atılımını azaltmakla birlikte sistemik kan basıncını, glomerül kapiller duvarından filtrasyonu ve glomerüler membran geçirgenliğini azaltmaktadırlar. (20,21).

Nefropatisi olan hipertansif diabetik hastalarda normal değerler olarak primer hipertansifler (140/90 mmHg) için önerilen değerler kullanılmamalıdır.

Antihipertansif tedaviye kan basıncı 130/85 iken başlanmalı ve 125/75 mmHg civarı hedeflenmelidir. Hipertansif tedavide ilaç tedavisi yanında yaşam tarzı değişiklikleri (egzersiz, ideal kiloya inme, sigara bırakma) yapılmalıdır. UKPDS çalışması sıkı kan basıncı kontrolünün (144/82 mmHg) mikrovasküler komplikasyonları %37 ve inme oranını %44 azalttığını göstermiştir. Tüm bunların ışığında Hipertansiyonun tedavisinde metabolik kontrolü sağlamak için yapmaya çalıştığımız hayat tarzı düzenlemeleri ve ilaç kullanımında ne kadar etkiniz diye düşündüğümüzde yani hipertansiyonda kişinin kendine bakım girişimleri ne kadar etkindir?(60)dediğimizde Birleşik Ulusal Yüksek Kan Basıncının Önlenmesi,Saptanması ve Değerlendirilmesi Komitesi'nin Yedinci Raporu (JNC7) kendi kendine kan basıncını ölçmenin antihipertansif ilaçlara yanıtı göstererek ve tedaviye uyumu artırarak yararlı olabileceğini belirtmekte, hastalarda bu bilinç oluşmakta ancak hipertansiyon hastalarında ilaç uyumunu artırmak amacıyla yapılan çalışmada günde bir kez alınan ilaçla,iki kez alınana göre,istatistiksel olarak anlamlı uyum artışı saptanmakta (43) ayrıca birinci basamak ortamında bir doktorun egzersizi artırmayı öğütlemesinin hipertansiyon hastalarında fizik aktivite artışına etkisini değerlendiren randomize araştırmada ;2 ve 6 aylık gözlemler sonunda ,bu konuda öğüt verilmeyenlere göre egzersiz artışında bir fark olmadığı da belirtilmektedir.(61)

Protein Kısıtlaması,Hayat Tarzı Değişikliği

Diabetik ve nondiabetik nefropatili hastalarda diyetle protein alımının azalmasının böbrek hastalığının gidişatını azalttığı gösterilmiştir. Protein alımının artması GFR'yi ve glomerüllerdeki hidrostatik basıncı artırır. Bu basıncı azaltmak böbrek için koruyucudur .Hastaların malnütrisiyondan korunmak için 0,6 gr/kg/gün'den az protein almamaları önerilir. Genel olarak 0,8gr/kg/gün altında protein tüketilmesi düşük protein ile beslenme olarak kabul edilir Diabetli hastalarda önerilen bu hayat tarzı değişikliği, hipertansiyonun önlenmesinde ve tedavisinde de vazgeçilmez öneme sahiptir.Fazla kilolularda 4,5 kg'lık kilo kaybı bile hipertansiyon gelişimini önlemekte ve hipertansif hastalarda kan basıncı düşmesini sağlamaktadır. İdeal olan, ise kilonun normale çekilmesidir (20).

Sebze ve meyveden zengin, kolesterolden fakir bir diet olan DASH diyeti ile kan basıncı kontrolünde fayda sağlanmaktadır. Bu diet potasyum ve kalsiyumdan zengindir. Diyetteki sodyum içeriği günlük 100 mmol'ün (2,4 gr) altına düşürülmelidir.

Günde en az 30 dakika olmak ve haftanın çoğu gününde yapılmak üzere aerobic egzersiz yapılmalıdır.Günlük alkol alımı erkekler için 30 ml ve kadınlar için 15 ml etanolün üzerinde

olmamalıdır.Hayat tarzı değişiklikleri hipertansiyon gelişimini önler veya geciktirir, antihipertansif ilaç tedavisinin etkinliğini artırır ve kardiovasküler riski,renal hastalık seyrini yavaşlatır.Erişkinlerde International Society of Nephrology (ISN) hipertansiyon ve diabet tespit edilen hastalarda düzenli kontrolleri gelişebilecek nefropati açısından mutlak önermektedir.(62)

MATERYAL METOD

Çalışmamızda Sağlık Bakanlığı Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Polikliniğine Şubat 2005-Ağustos 2006 yılları arasında gelen 232 kronik renal yetmezlikli olgu dosyaları retrospektif olarak incelendi ve demografik özellikleri ve etyolojileri yönünden değerlendirildi.Hastalarımızın bir kısmı kronik renal yetmezliği tanısı nedeni ile diyaliz tedavisi alıyordu. Tüm hastaların hastalık verileri, izlem süreleri, başlangıç, sonuç ve ortalama laboratuvar verileri (Hemogram,üre, kreatinin, kolesterol, albumin, kalsiyum, fosfor, proteinüri, HbA1c ortalamaları) ilaç kullanım özellikleri, cinsiyet, yaş, kreatinin klirensi değerlendirildi. Tüm hastalar geliş tansiyonuna göre JNC 7 raporu referans alınarak takibe alınıp <120/80 mmHg Normal, 139-120/89-80 mmHg Pre-hipertansiyon, 159-140/99-90 mmHg Evre 1 hipertansiyon, 160/100 mmHg ve üstü ise Evre 2 hipertansiyon olarak değerlendirildi. Kreatinin klirensi Cockcroft-Gaut formülü ile hesaplandı. Bayan hastalarda çıkan sonuç 0.85 ile çarpıldı.

Kreatinin klirensi (ml/dak)=(140-yaş)×kilo/72×serum kreatinin düzeyi

Kreatinin klirensi ortalaması da 31.3 ±15.2 ml/dk olarak tespit edildi.

Kronik böbrek yetmezliği evrelerine göre nefrologa yönlendirilme oranları ise ;

Evre 5 kronik renal yetmezlik %18.1 ;Evre 4 kronik renal yetmezlik %26.7, ;Evre 3 kronik renal yetmezlik % 50 ; Evre 2 kronik renal yetmezlik %5.2 olarak tespit edildi.

Diyaliz tedavisi alan hastalar hemogram ve demir parametrelerine göre oral veya parenteral demir preparatları ile eritropoietin; kalsiyum ve fosfor dengelerine göre kalsiyum karbonat, kalsiyum asetat ve aktif D3 vitamini; lipit parametrelerine göre statin; tansiyon ve kilo takiplerine göre antihipertansif ajanlar ve kan sekerleri takiplerine göre oral antidiyabetik ve insülin kullananlardı. Hastaların kullandıkları antihipertansifler arasında kalsiyum kanal blokerleri, anjiotensin converting enzim inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokerleri ve daha

nadir olarak da β -blokerler yer almaktaydı. Ayrıca hastalar ihtiyaçlarına göre oral folik asit, B vitamini ve esansiyel amino asit preparatları kullanmaktaydılar.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında student t testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Demografik Analizler

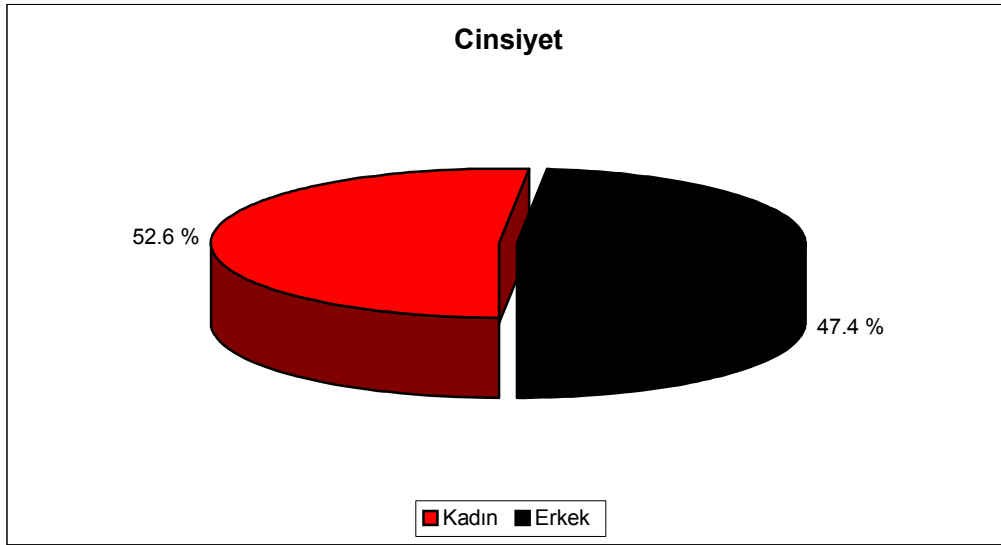
Çalışmamızda ,Sağlık Bakanlığı Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Polikliniğine Şubat 2005-Ağustos 2006 yılları arasında gelen ,232 yeni kronik renal yetmezlikli olguları, demografik özellikleri ve etyolojileri yönünden retrospektif olarak değerlendirdik.

Tablo 8: Hasta sayısı

	Hasta sayısı	%
Kadın	122	52.6
Erkek	110	47.4
Toplam	232	100.0

Olgularımızın sayısı, toplamda 232 kişi olup, bunların 122'si (%52.6) kadın ve 110'u (%47.4)erkekden oluşmaktadır.En genç hasta 17,en yaşlısıda 90 yaşında olup yaş ortalaması 61.7 ± 13.45 bulunmuştur.

Şekil 5: Çalışmaya alınan hastaların cinsiyetlerine göre yüzde dağılımı görülüyor.



Türk Nefroloji Derneği verilerine göre kronik böbrek yetmezlikli hastaların sadece %45,1'ini kadınlar oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda, kadın hastaların %52.6 gibi bir oranla kronik böbrek yetmezliği tanısını aldıkları tespit edilmiştir.

Tablo 9 : Hastaların Ortalama Yaşları

	Min – Max	Ort±SD
Yaş	17 – 90	61,70±13,45

Başvuran hastaların yaş ortalaması tüm grupta 61.7 ± 13.45 bulundu. Türkiye'deki hastaların yaş ortalaması 53,8'dir

Tablo 10:Diabetli hastaların yaş ortalaması

	Diabet		<i>P</i> ⁺
	Pozitif (n=88)	Negatif (n=144)	
	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş	63,72±10,18	60,22±15,29	0,041*

⁺ Student t test; cinsiyet ki kare test ile değerlendirildi.

* $p < 0.05$

Polikliniğe başvuran hastalar arasında en önemli grubu, diyabetik hastalar oluşturmaktaydı. Diyabetik hastalar tüm grubun %37.9'unu kapsamaktadır. Türk nefroloji 2004 kayıtlarına göre diyabet Türkiye'de 22.8 oranında, Avrupa'da %21.2 ,A.B.D'de %44.7 oranında tespit edilmiştir.

Diyabetik grupta yaş ortalaması $63,72 \pm 10,18$ bulundu .Diyabet görülen olguların yaş ortalaması, görülmeyen olgulardan anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p < 0.01$).

Tablo 11:Ortalama diyabet süresi

Diyabet Süresi	1 – 35	13,80±7,73
-----------------------	--------	------------

Olguların diyabet süreleri 1 ile 35 arasında değişmekte olup ortalama diyabet süresi 13.80 ± 7.73 'dür.

Tablo 12: Diyabetik hastaların cinsiyete göre dağılımı

		n	%	
Cinsiyet	Kadın	56 (% 46.2)	66 (% 53.8)	0,012*
	Erkek	32 (% 30)	78 (% 70)	

⁺ Student t test; cinsiyet ki kare test ile değerlendirildi.

- $p < 0.05$

Cinsiyetlere göre dağılımlara bakıldığında da kadın olgularda diyabet görülme oranı erkeklere göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p < 0.05$).

Tablo 13: Diyabetik nefropati durumuna göre demografik özelliklerin değerlendirmesi

	DM Nefropati		P⁺
	Pozitif	Negatif	
	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş	62,62±9,74	61,21±15,10	0,399
Diyabet Süresi	15,18±7,22	6,81±6,51	0,001**
	n	%	

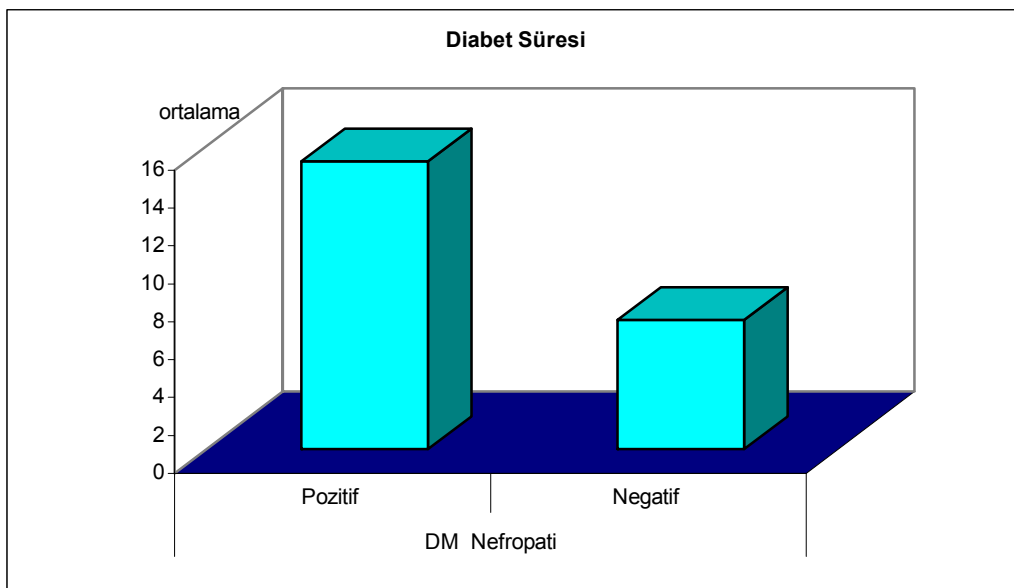
Cinsiyet	Kadın	42 (% 57,5)	80 (% 42,5)	0,022*
	Erkek	31 (% 28,2)	79 (% 71,8)	

⁺ Student t test; cinsiyet ki kare test ile değerlendirildi.

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Diabetik nefropati tespit edilen hastaların yaş ortalaması $62,62 \pm 9,74$ tespit edilmiş olup diyabetik nefropati görülme durumuna göre yaş ortalaması değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p > 0.05$). Diabetik nefropati görülen olguların diabet süreleri anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p < 0.01$). 14-16 yıllık diabet süresinde nefropati gelişme riski pik yapar(31). Benzer çalışmalar diabetik nefropatinin insidansının Tip 2 DM hastalarında 20. yıldan sonra %25-60 olduğunu göstermiştir. (29)

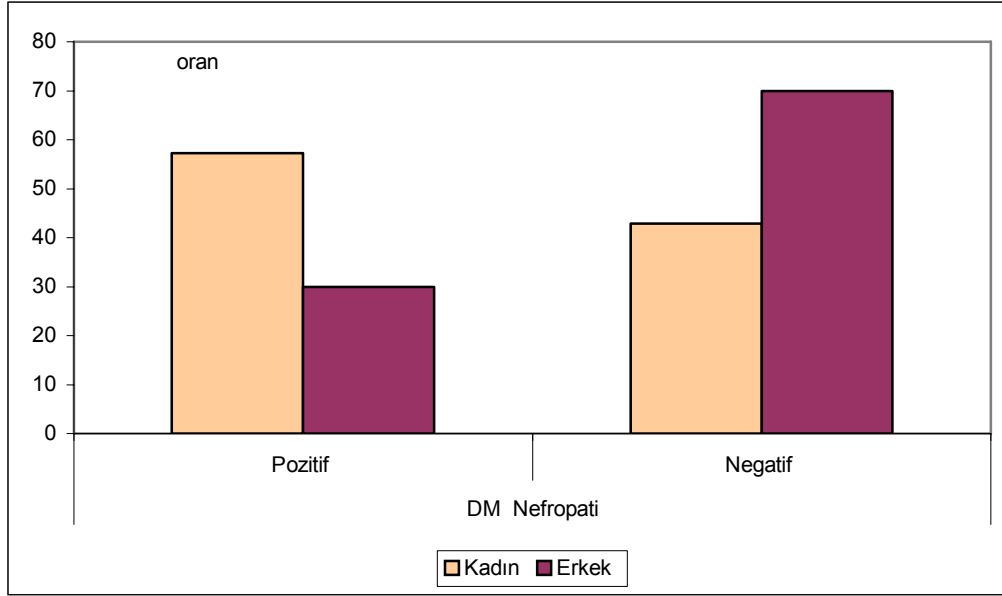


Şekil 6: Diabetik nefropati durumuna göre diabet sürelerinin dağılımı

Diabetik nefropati durumuna göre cinsiyetler arasında da anlamlı farklılık görülmektedir . ($p < 0.05$); kadın olgularda diabetik nefropati görülme oranı anlamlı düzeyde yüksektir.

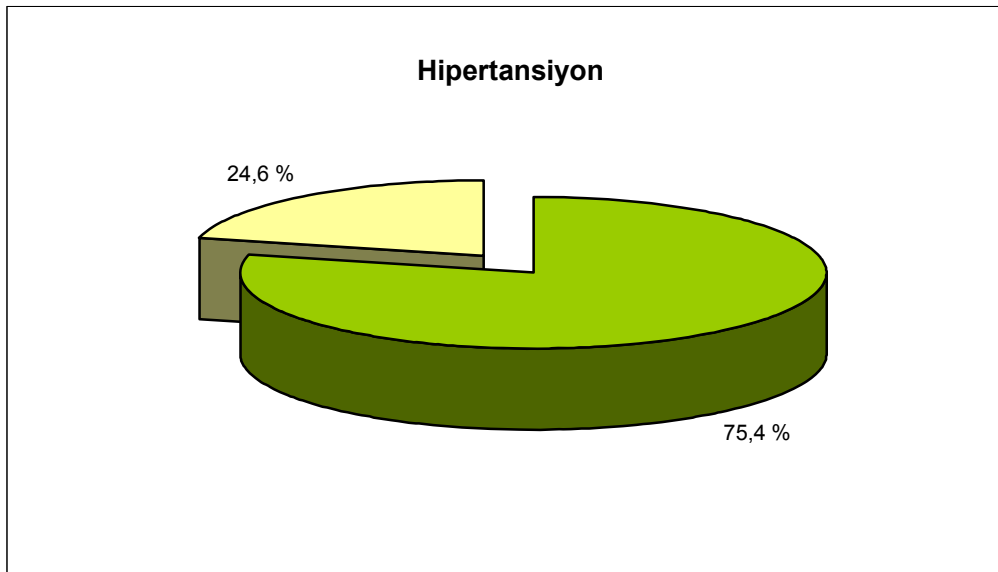
Kadın hastalar diabetik nefropati prevalans ve progresyonu açısından daha yüksek risk taşırlar. Bu cinsiyet farklılıkları özellikle tip 1 diyabetli hastalarda nefropatinin başlangıç yaşıyla ilgilidir (63). Nefropati genellikle puberte ile menopoz öncesi dönemde oluşur. Cins

bağlı nefropati gelişimi farkı böbrek kitle oranı, kan basıncı, cinsiyet hormonları ve lipid farklarından kaynaklandığı düşünülmektedir (64).



Şekil 7 :Diabetik Nefropatinin cinsiyete göre dağılımı

Polikliniğe başvuran hastalar arasında 2. en önemli grubu hipertansif hastalar oluşturmaktaydı. Hipertansif hastalar tüm grubun %24.6'sını oluşturmaktaydı. Hipertansiyon % 24,6 (54) olguda görülmektedir. hipertansiyon görülen olguların %7 (17)sinde nefropati de görülmektedir. KBY saptanan olgularda kronik böbrek yetmezliğine götüren ilk üç neden diabet hipertansiyon ve kronik glomerulonefrit olarak bulunmuştur(4). Bizim çalışmamızda da 2. en sık sebep hipertansiyon olarak bulunmuştur. Türkiye'de %18.1 oranında, Avrupa'da %11.8 ,A.B.D'de %28 oranında tespit edilmiş oranlardadır.



Şekil 8: Olguların hipertansiyon görülme durumuna göre dağılımı

Tablo 14:Hipertansif hastaların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımları

	Hipertansiyon		
	Pozitif (n=54)	Negatif (n=178)	P⁺
	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş	63,38±11,53	55,56±17,72	0,005**

Hipertansiyon görülen olguların yaş ortalaması 63,38±11,53 bulunmuş olup, hipertansiyon görülmeyen olgulardan anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p < 0.01$).

Tablo 15 :Hipertansiyonun cinsiyetlere göre dağılımı

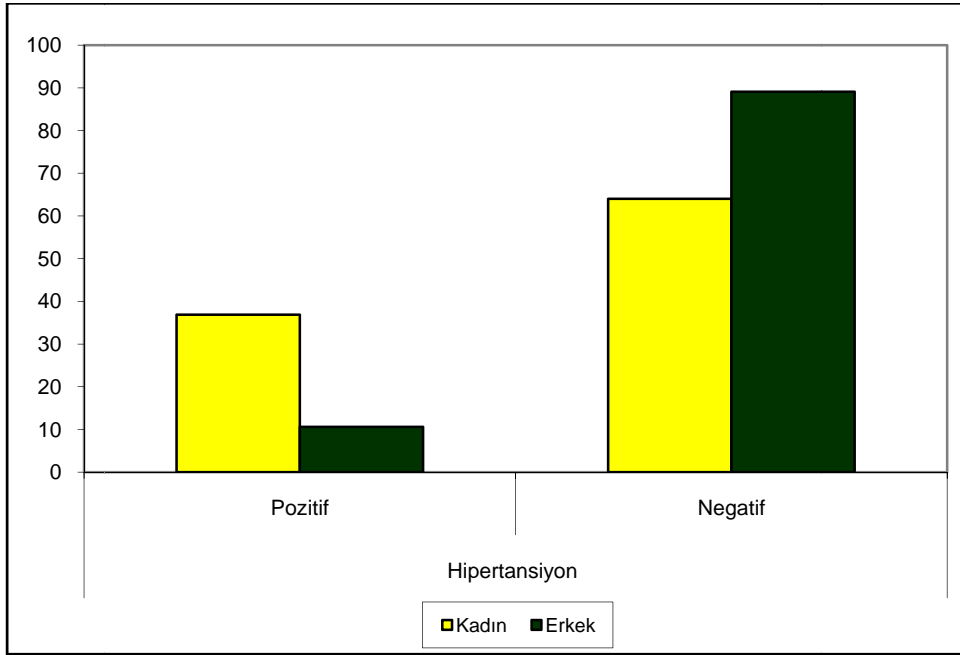
Cinsiyet	Kadın	44 (% 36)	78 (% 64)	0,012*
	Erkek	10 (% 9,9)	100 (% 90,1)	

⁺ Student t test; cinsiyet ki kare test ile değerlendirildi.

* $p < 0.05$

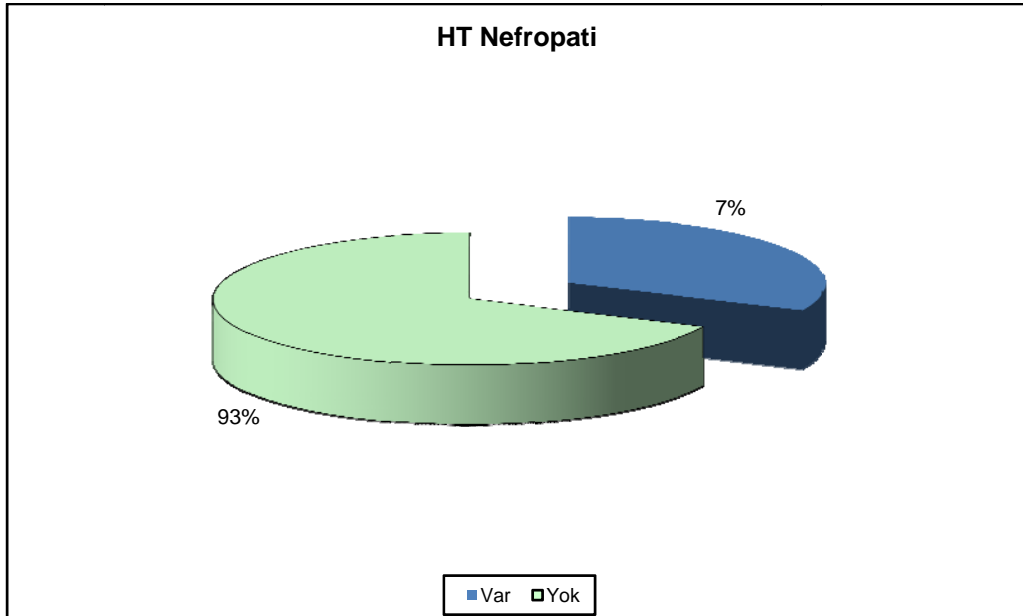
** $p < 0.01$

Cinsiyetlere göre dağılımlara bakıldığında da kadın olgularda hipertansiyon görülme oranı erkeklere göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p < 0.05$).



Şekil 9: Hipertansiyon görülmesi durumuna göre cinsiyet dağılımları

Kadınlarda 30-44 yaş grubunda sistolik kan basıncı düzeyleri, erkeklere kıyasla tipik olarak daha düşüktür.(65) Bununla birlikte,sistolik kan basıncı erkeklere göre kadınlarda yaşla birlikte daha keskin bir artış gösterir(66) ve bu 60 yaş ve üzerindeki kadınlarda kan basıncının ve hipertansiyon prevalansının daha yüksek olması anlamına gelmektedir..(67)



Şekil 10: Olguların hipertansif nefropati görülme durumuna göre dağılımı

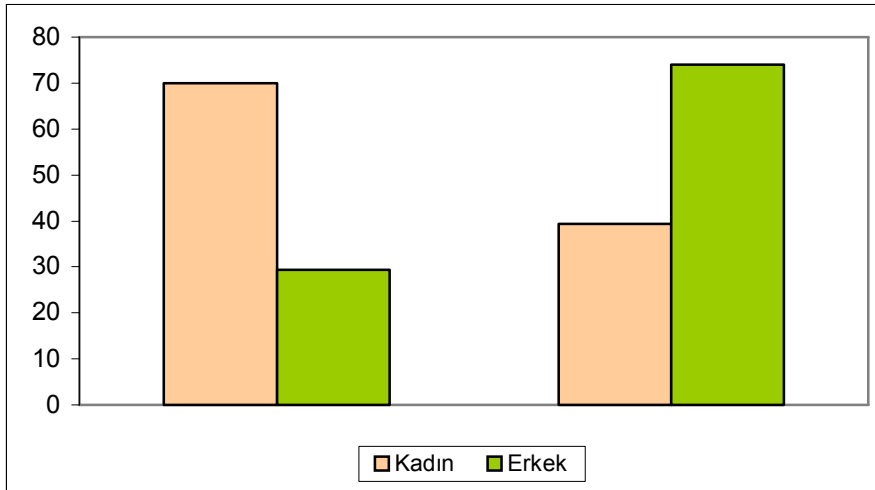
Hipertansiyon görülen olguların %7 (17)sinde nefropati görülmektedir.Yaklaşık 50 milyon Amerikalıda hipertansiyon bulunmaktadır,ancak her yıl bunlardan sadece 20.000' inde hipertansif nefroskleroz nedeniyle son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir.(68) Bizim çalışmamızda oldukça yüksek bir oran bulunmuş, bu durum hatalı tanı koyulmuş olabileceği ihtimalini (69) yada son zamanlarda, farmakogenetik ve farmakogenomik çalışma örnekleri ile ortaya çıkan gen polimorfizminin mevcudiyetine mi işaret ettiği yönünde oluşan kuşkumuzu da doğrumuştur.(70)

Tablo 16: Hipertansiyon olup nefropati görülen olguların demografik özelliklere göre değerlendirilmesi

		HT Nefropati		
		Pozitif (n=54)	Negatif (n=178)	P⁺
		Ort±SD	Ort±SD	
Yaş		65.50±11.45	62.40±11.48	0,097
		n	%	
Cinsiyet	Kadın	12(% 70,5)	30 (% 39.5)	0,551
	Erkek	5 (% 29,4)	27 (% 70.6)	

⁺ Student t test; cinsiyet ki kare test ile değerlendirildi.

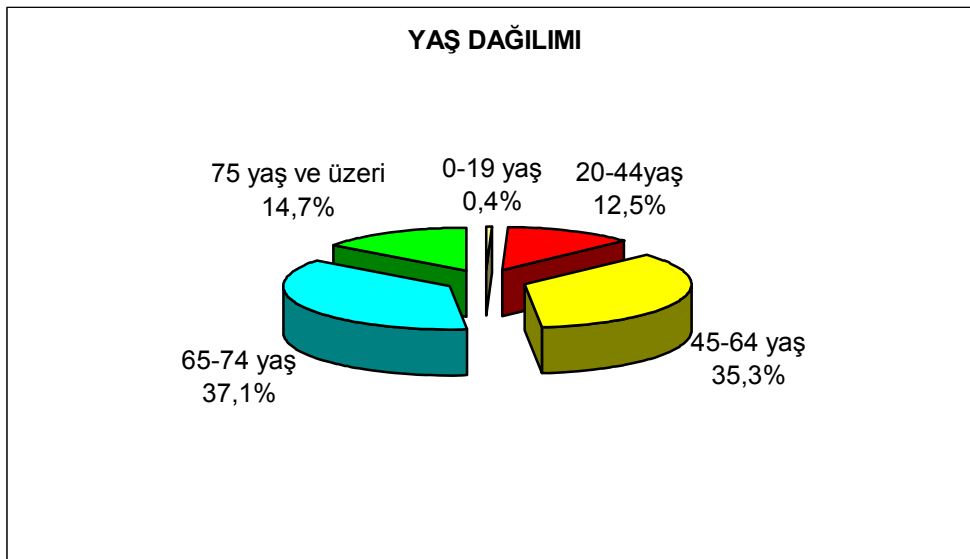
Hipertansif nefropati görülme durumuna göre yaş ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0.05). Hipertansif nefropati durumuna göre cinsiyetler arasında da anlamlı farklılık görülmektedir (p>0.05). Hipertansif nefropati görülme sıklığı, kadın hastalarda daha yüksek tespit edilmiştir.Bu durumda hipertansiyonun kadın hastalarda yüksek görülmesiyle ilişkilendirilmiştir.(67)



Şekil 11:Hipertansiyon olup nefropati görülmesinin cinsiyete göre dağılım oranları

Şekil 12:Hasta yaşı dağılımı

Polikliniğe başvuran hastaların yaş dağılımı; 0-19 yaş arası %0.4, 20-44 yaş %12.5 , 45-64 yaş grubu %35.3,65-74 yaş arası %37.1 ve %14.7 hastada 75 yaş ve üzeri idi.



Tablo 17:Nefroloji polikliniğine başvuran nefropatili hastaların tanı yüzdeleri

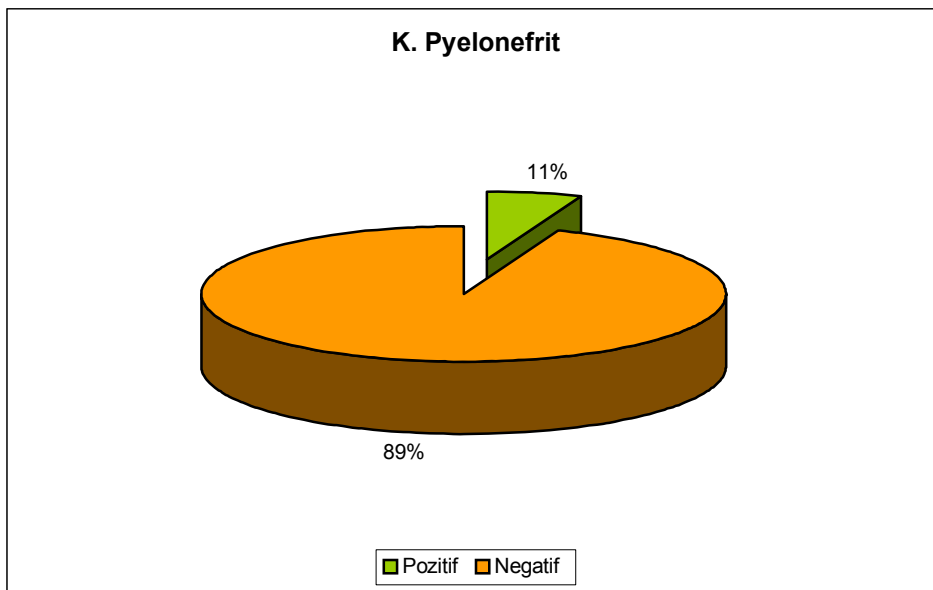
Çalışmamızda 232 hastanın 88inde (% 37,9)diyabet,54'ünde (% 24,6) hipertansiyon, 15 'inde (% 6,5) Kronik glomerulonefrit, 26'sında (% 11) kronik pyelonefrit tanısı ve buna bağlı KBY geliştiğini saptadık.(Ürolojik hastalıklarda neticede pyelonefrite neden olarak kronik

renal yetmezliğe sebep olduğu için %5 lik bir oranla sebep teşkil eden bu grubu pyelonefrit grubuna dahil ettiğimiz için rölatif bir yükseklik görülmektedir.)

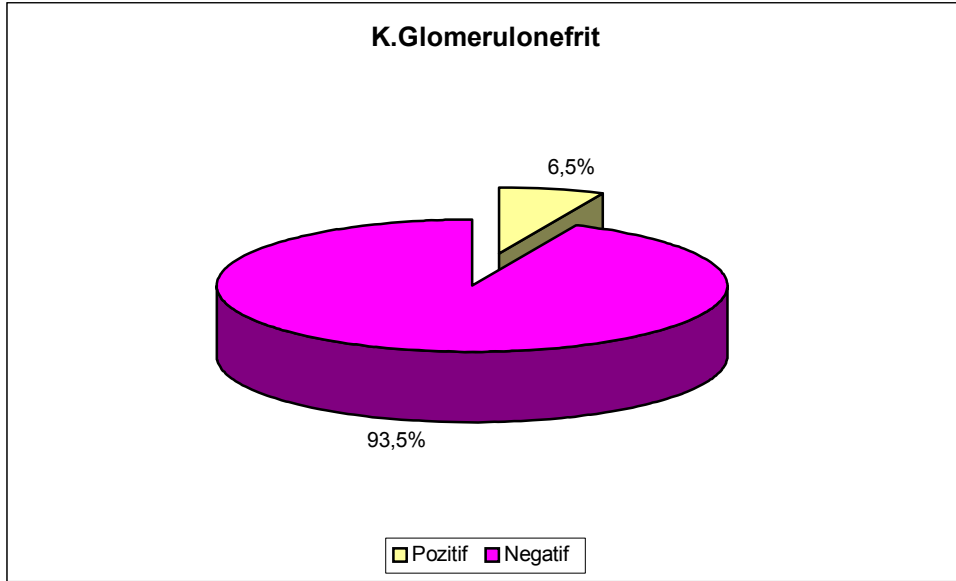
10 (% 4,3) hastada kistik renal hastalık, 3'ünde (% 1,3)amiloidoz, 1'inde (% 0,4) kronik interstisyel nefrit, 1'inde (%0,4) Alport sendromu , 1'inde (%0,4) renal ven trombozu mevcuttu.33 hastada da (%15.1) etyolojik herhangibir neden saptamadık.

Tablo 17:

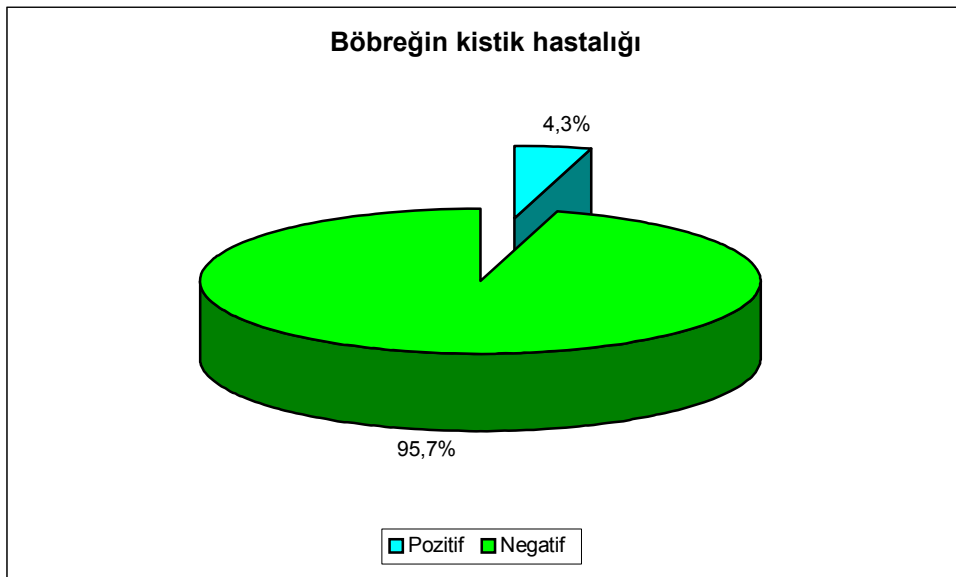
Hastalık	n	%
Diabetik Nefropati	88	37.9
Hipertansif Nefroskleroz	54	24.6
Kronik Pyelonefrit	26	11
Kronik glomerulonefrit	15	6.5
Kistik Renal Hastalık	10	4.3
Amiloidoz	3	1.3
Kronik interstisyel Nefrit	1	0.4
Alport Sendromu	1	0.4
Renal Ven Trombozu	1	0.5
Nedeni Bilinmeyen	33	15.1



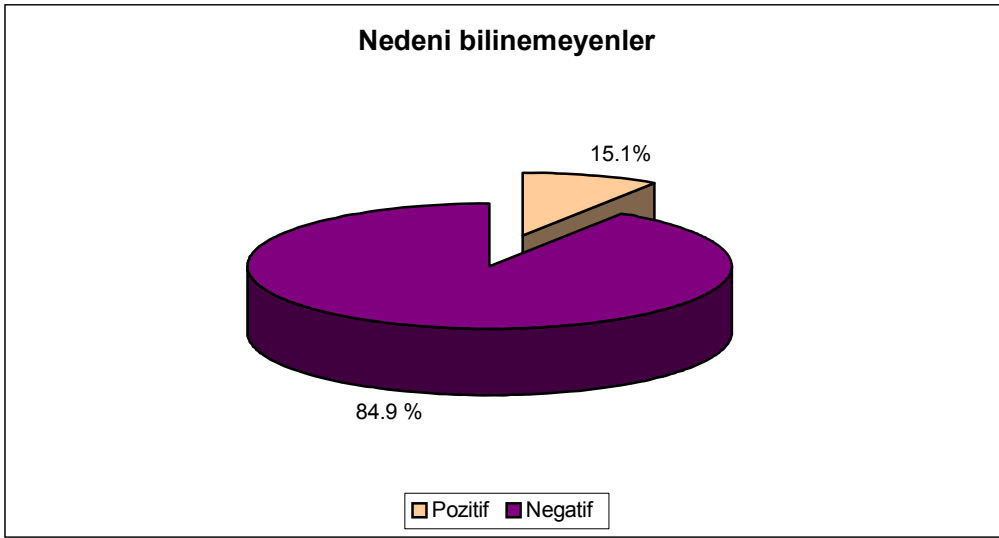
Şekil 13: K.pyelonefrit durumuna göre dağılımı



Şekil 14: K.Glomerulonefrit durumuna göre dağılımı



Şekil 15: Böbreğin kistik hastalığı görülmesi durumuna göre dağılımı



Şekil 17: Nedeni bilinmeyenlerin dağılımı

Ayrıca burada bir kez daha kronik renal yetmezliği sebeplerini sıralamayı ve sistemik hastalıkların sıklıkla böbreği tutarak renal hasara sebebiyet verdiğini, tanı koyarken de tüm sebeplerin göz önünde bulundurulması gerekliliğini işaret etmeye de uygun gördük.

Kronik Renal Yetmezlik Nedenleri:

Diabetik Glomeruloskleroz

Hipertansif nefroskleroz

Glomeruler hastalık

Glomerulonefrit

Amiloidoz, Hafif zincir hastalığı

SLE, Wegener Granulamatozu

Tubulointerstisyel hastalık

Geri akım nefropatisi (Kronik piyelonefrit)

Analjezik nefropatisi

Tıkanma nefropatileri (taşlar, BPH)

Myelom böbreği

Damar hastalığı

Skleroderma

Vaskülit

Renovasküler böbrek yetmezliği

Ateroembolik böbrek hastalığı

Kistik hastalıklar

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı

Medullar kistik böbrek hastalığı

TARTIŞMA VE SONUÇ

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kronik böbrek yetmezliği önemli bir sağlık problemidir. KBY'nin önde gelen sebeplerinden birisi de diabete bağlı nefropatidir. Diabetes Mellitus'un mikrovasküler komplikasyonlarından biri olan nefropatinin en erken dönemde tespiti; nefropatinin ilerleyişini yavaşlatacak müdahalelerin yapılmasına, böylece hastanın yaşam kalitesini arttırmasına imkan tanımakta ,mortaliteyi ve tıbbi harcamaları azaltması yönünden günümüzde daha da önem kazanmaktadır.

Ülkemizde diyalize giren hastaların kişi başına yıllık maliyetinin 22.000 dolar ve diyaliz popülasyonunda yıllık mortalite riskinin %9 olduğu gözönüne alındığında pre-diyaliz hastalarının iyi kontrolü ile hem hasta morbite ve mortalitesinin azaltılabileceği hemde ülke ekonomisine önemli katkılar sağlanabileceği düşünülmektedir.(8)

Diyalize girme açısından yapılan Kaplan-Meier sağkalım analizlerinde;

1. Hasta yaşının önemli bir faktör olduğu ve yaş yükselmekle birlikte riskin 2 kat arttığı,
2. Arteriyel tansiyonun iyi kontrolü ile riskin %30 azalabildiği,
3. ACE inhibitörü kullanmayanların kullananlara oranla 10 misli risk taşıdığı,
4. Hiperkolesterolemisi olan hastaların ilk yılda daha fazla diyalize girdiği, birinci yıldan sonra hipokolesterolemik grubun daha fazla diyalize girdiği (kreatinin klirensinin artmasına bağlı kötüleşen beslenme),
5. Bir gramın üzerinde proteinürisi olan hastaların bir gram ve altında olanlara oranla 2 misli diyalize girdiği,
6. Sadece diyabetik grupta yapılan sağkalım analizlerinde hipertansiyon kontrolü ile %21.5, proteinüri kontrolü ile %53.5 diyalize girme oranının azaltıldığı gösterilmiştir.

Diabetik nefropatinin kesin tanısı biyopsi ile konulabilmektedir. Ancak klinik pratikte bu pek yapılmamaktadır. Daha çok mikroalbuminüri, serum kreatinin düzeyi, kreatinin klirensi ve çeşitli GFH ölçüm formülleri kullanılmaktadır. (21)

Diabetik bir hastada diabetik nefropati tanısı 3 ile 6 aylık bir zaman diliminde en az 2 idrar tahlilinde günlük 30-300 mg arası olarak tanımlanan mikroalbuminüri ve >300 mg albuminüri veya >500 mg protein saptanması ile konur. (20) Arteriel hipertansiyonu olsun veya olmasın albuminüri veya proteinürinin varlığı en az 5 yıldır diabeti olan bir hastada başka bir nedene bağlı değilse diabetik nefropati olarak değerlendirilir. (7) (tip 2 diabetde tanı anında nefropati olabilir.Diabetik bir hastada serum kreatininde yükselme ve serum kreatinini normal olsa bile kreatinin klirensinde düşme; kronik böbrek yetmezliğine gidiş olarak değerlendirilmektedir. Diabetten korunma programı ve diğer çalışmalar göstermiştir ki yaşam şekli değişiklikleri (vücut ağırlığının % 5-10 arasında azaltmak için yapılan diyet modifikasyonları ve haftanın çoğu günlerinde en az 30 dakika artan şiddette fiziksel aktivite) prediabetik hastaların diabete ilerlemesini önler veya geciktirir.Bu durum hipertansif hasta için de geçerliliği olan tespitlerdir. Diabet gelişmesini engellemek için ilaç tedavisinin kullanılması tartışmalıdır. (28)

Demografik Analizler

Türk Nefroloji Derneği verilerine göre kronik böbrek yetmezlikli hastaların sadece %45,1'ini kadınlar oluşturmaktadır (8). Oysaki polikliniğimize başvuran hastaların %52.6 'sını kadınlar oluşturmaktadır.Bu ileri yaş grubundaki kadınların çalışmadıkları ve hastaneye ulaşmak için daha bol vakitleri olduğunu düşündük. Türkiye'de kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyalize giren hastaların yaş ortalaması 53,8'dir ve bizim çalışmamızda ki yaş ortalaması 61.7 ± 13.45 olarak bulunmuştur.Tablo 10 'da izlendiği üzere diabetik grupta yaş ortalaması $63,72 \pm 10,18$ bulundu.Diyabetik hastaların daha yaşlı olması hastalık sürecinin uzun süre gizli seyretmesi ve polikliniğe refere edilme zamanının geç olması gibi nedenlere bağlı olduğu düşünülmektedir.

Hasta yaşı dağılımı açısından incelendiğinde (Şekil 12) 45-64 yaş arası olan grubun ağırlıklı olarak polikliniğimize başvurduğu ve durumun Türkiye de diyalize giren hasta yaşı dağılımı ile uyumlu olduğu görülmüştür (8).

Hastaların tanı açısından dağılımı incelendiğinde; en çok başvurun diyabetik hastalar tarafından yapıldığı daha sonra sırasıyla hipertansiyon, kronik glomerulonefrit ,kronik pyelonefrit,kistik renal hastalık,amiloidoz,kronik intersisyel nefrit,Alport sendromu,renal ven trombozu olduğu görülmektedir. Hastaların %15,1'inde tanı konulamamıştır (Tablo 17).

Bizim hasta gurubumuzda en sık KBY nedeni olarak diyabet ve hipertansiyonu saptamamız bu hastaların takibinde dikkatli olmamız konusunda bizi uyarmaktadır. Bu açıdan bakıldığında son dönem böbrek yetmezliğinin önlenmesinde en önemli noktalardan biri de hipertansiyon ve hipergliseminin agresif tedavisinin yapılması gerektiğidir. Hipertansiyon ve Diyabet taramaları son dönem böbrek yetmezliğini azaltmada en iyi yaklaşımdır (66).Çünkü tanı almamış hipertansiyon ve Tip 2 diyabet son dönem böbrek yetmezliği ile açığa çıkabilir. Ayrıca sürekli renal replasman tedavisi alan diyabetik hastaların yaşam kalitesi ve süresi kötüdür. Başlıca ölüm nedeni kardiyovasküler komplikasyonlardır. Kardiyovasküler komplikasyonların çoğu renal replasman programı öncesinde görülmeye başlar. Bu gözlemlerin ışığında son dönem böbrek yetmezliği evresine ulaşmadan hastaların tesbiti ve tedaviye başlanması gereklidir. Yine diyabetik hastalarda diyalize nondiyabetik hastalardan daha erken başlanması önerilmektedir (39). Tip 2 DM'de ise bireylerin çoğunda mikroalbuminüri başlamadan önce hipertansiyon vardır. Bununla birlikte mikroalbuminüri, özellikle kardiyovasküler morbidite ve mortalite ve ilerleyici böbrek hastalıkları için yüksek risk taşıyan bir alt grubu tanımlar.(68)

Günümüzde, hipertansiyonun böbrek yetmezliği ilerledikçe sıklığının arttığı ve kontrolsüz hipertansiyonun böbrek yetmezliğinin ilerlemesini hızlandırdığı iyi bilinmektedir. Esansiyel hipertansiyonun böbrek yetmezliği yapıp yapmadığı ise çok tartışılan bir konudur. Günümüzde hipertansif nefroskleroz tanısına çok sık rastlanmakta, oysa bu teşhiste izlenen hastaların bir çoğunda altta yatan primer renal hastalığın veya renovasküler hipertansiyon gibi hipertansiyon nedenini atlandığı bir çok araştırmacı tarafından vurgulanmaktadır. Örneğin; Sclessinger ve arkadaşları hipertansif nefropati olarak tanımlanan 43 hastaya renal transplantasyon sırasında renal biyopsi yapmış ve hiçbirinde benign nefroskleroz bulgularına rastlamamıştır. Sclessinger'in çalışmasında hastaların %86' sının siyah ırka sahip olması nedeniyle hipertansif nefroskleroz teşhisinde ırk faktörünün önemine değinilmiştir (69).

Bu konuda geniş hasta serilerinde de hipertansiyon ve böbrek yetmezliği ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Perry (11.912 hasta) ve Klag (332.544hasta)'ın taramalarında 10 yıldan uzun süren hipertansiyonun son dönem böbrek yetmezliği gelişim riskini gösterebildiği saptanmıştır. Her ikisinin çalışmalarının eksik yönü ise takip başlangıcında hastalarda böbrek yetmezliğinin olup olmadığının bilinmemesidir. Bu nedenle bu çalışmalar hipertansiyon böbrek yetmezliği ilişkisini desteklemişler, fakat hipertansiyonun tek başına böbrek yetmezliği yapıp yapmadığını kanıtlayamamışlardır.(70)

Hipertansif hastalarda, bu bozukluğun patogenezinde kalıtımın rol oynadığını düşündüren ailede yüksek kan basıncı öyküsüne sıklıkla rastlanır. Esansiyel hipertansiyon ileri derecede heterojen bir hastalıktır ve bu durum çok faktörlü bir etiyolojiye ve poligenik anormalliklere işaret eder.(71,72) Bazı gen varyantları,bir bireyi çevredeki belirli faktörlere karşı duyarlı hale getirebilir.İnsanda başlıca kan basıncı kontrol sistemlerini kodlayan genlerde bir takım mutasyonlar ortaya çıkarılmıştır; ancak bunların esansiyel hipertansiyonun patogenezindeki kesin rolü halen belirgin değildir. Bununla birlikte, hastanın genetik yatkınlığı ilaçları metabolize eden enzimleri etkileyebilir ve bu da, antihipertansif ajanların etkinliğini ve istenmeyen etkilerini etkileyebilir.Yakın zamanda özetlendiği üzere, bu konuları ele alan farmakogenetik ve farmakogenomik çalışma örnekleri ortaya çıkmaktadır.(73)

Sonuç olarak son dönem böbrek yetmezliğinde hastalığın erken tanısı, komplikasyonların önlenmesi ve uygun hastalarda vasküler giriş yolunun zamanında açılması önemlidir. Diyabet ve hipertansiyon taramalarının yapılması, hastalık saptanan olguların ise agresif tedavilerinin yapılması son dönem böbrek yetmezliğinin önlenmesinde altın standarttır.Ayrıca bu tür bir düşünce sistematığının klinik pratiğe yerleşmesi,hedefin salt kan basıncı,hiperglisemi olmayıp hedefin hasta olduğunun yeniden anımsanmasına ve de hekimlerin hastalarına yaşam biçimi ve kişiye özel tedavi formları konusunda daha ısrarlı olmalarına yardımcı olacağına inanıyoruz.

TEZ KAYNAKLAR:

1. Raskin N.H., Fishman R.A. Neurologic disorders in renal failure. N. Engl. J. Med.1976; 294:143-8.
2. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. AJKD, National Kidney Foundation, Vol 39, No 2 Suppl, 1 February 2002.
3. Nielsen, V.K. The peripheral nerve function in chronic renal failure. X. Decremental nerve conduction in uremia. Acta med. Scand., 1974, 196: 83-86.
- 4.Türk Nefroloji Derneği-2004 Registry Of The Nephrology ,Dialysis And Transplantation İn Turkey
- 5.Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik Böbrek Yetersizliği, Temel İç Hastalıkları,1996: 769-776, Güneş Kitapevi
6. Amog AF, McVarty DT, Zimmat P. The rising global burden of diabetes and its complications: Estimates and projections to the year 2010. Diabetic Med 1997;7-15
7. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease with stage of incipient diabetic nephropath. Diabetes Med 1983; 64-78
- 8.Süleymanlar G, Erek E, Serdengeçti K. Registry of the nephrology, dialysis and transplantation in Turkey 2004;1-7
9. Fresenius M.C. Annual growth rate of world population and number of ESRD,HD, PD and RTx patients. 2003,p.4.
10. Daugirdas Jt, Blake P, Ing T. Diyaliz El Kitabı. 2003 Güneş Kitapevi
11. Erek et al. Total RRT expenses in Turkey, France, Germany, Japan and USA:Nephrology 2004;9:33-38
12. Steenbroek.R.N Treatment of chronic renal failure in adults. Engl J med 2007;356(1):4-6
13. Biesenbach G, Janko O, Zazgornik J.Similar rate of progression in the predialysisphase in type 1 and type 2 diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant 1994;9:1097-102
- 14.Ceriello A,Motz E.Diabetes Research and Clinical Practice Volume 75,Issue 1,January 2007,Page 35-41
15. Pisoni R. and Remuzzi G. Pathophysiology and Management of Progressive Chronic Renal Failure. Primer on Kidney Diseases- 3 rd Edition., 2001, NKF. Chapter 58: 385-396.

16. Türk Nefroloji Derneği ERA-EDTA Registry Annual Report , Merkezden Gelen Bilgiler 2003
17. Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2006.
18. U.S. Renal Data System, USRDS 2005 Annual Data Report (<http://www.usrds.org/>)
19. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G: Nefroloji El Kitabı. 3. Basım; 2002; 328-329, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul
20. Williams ME, Stanton RC. Management of diabetic kidney disease. İn: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. Joslin's diabetes mellitus. 14th ed. Boston: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 925-50
21. Altınparmak MR, Apaydın S. Diabetik nefropati. İn: Yenigün M, Altuntaş Y, editörler. Her yönüyle diabetes mellitus. 2inci baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 2001; 337-402
22. Kannel WB. Contribution of the Framingham Study to the Coquest of Coronary Artery Disease. Am. J. Cardiol. 1988; 62: 1109-1112
23. A.F. Amos, D.J. McCarty and P. Zimmet, The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010, Diab. Med. 14 (1997), pp. S1-S85.
24. Stratton IM, Adler AI, Neil AW et al, on behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group (2000) Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 321: 405-412
25. Goldstein B J, Müller-Wieland D, Tip 2 Diyabet 2004: 1-5 42
26. Satman I, Yılmaz T, Bostar I et al. Diabetes Epidemiology Study in Turkey : First Step Data results. Diabetes 1998; 47: A384, 1480
27. Burant CF : Medical Management of Type Two Diabetes 5th. Ed. American Diabetes Association 2004
28. American Diabetes Associations : Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 27 (suppl.1); s: 5-10 2004
29. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları 2. Baskı Güneş Kitabevi 2003
30. Parving HH et al. Prognosis in diabetic nephropathy BMJ 299, 1989
31. Taskiran M; Feldt Rasmussen B; Jensen GB; Jensen JS: Urinary albumin excretion in hospitalized patients with acute myocardial infarction: Scand Cardiovasc j, 32(3): 163-6; 1998

32. Abdi R, Bernner BM. The nephropathy of type 2 diabetes. In: Mogensen CE editor. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. London: Science Press,2002;1-4
33. Gruden G, Viberti GC. Pathogenesis of diabetic nephropathy. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. Joslin's diabetes mellitus. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins,2005;853- 66
34. Olsen S. The renal structural damage in patients with type 2 diabetes. In: Mogensen CE editor. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. London: Science Press, 2002;31- 40
35. Oldfield MD, Cooper ME. The biochemistry and pathophysiology of renal lesions in type 2 diabetes. In: Mogensen CE editor. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. London: Science Press, 2002;41- 56
36. Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF (eds). Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1996: 1388-1397.
37. Catalano C, Goodship THJ, Graham KA ve et all. Nephrol Dial Transplant 1996; 11:133-139.
38. Kincaid-Smith P. Renal pathology in hypertension and the effects of treatment .Br J Clin Pharmacol 1982;13:107-15.
39. Luke RG .Hypertensive nephrosclerosis: pathogenesis and prevalence. Nephrol Dial Transplant 1999;14:2271-8
40. Walker WG, Neaton JD, Cutler JA, et al. Renal function change in hypertensive member of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and Treatment effects. The MRFIT Research Group. JAMA 1992;268:3085-91
41. Tracy RE, Ishii T. What is nephrosclerosis? lessons from the US, Japan, and Mexico. Nephrol Dial Transplant 2000;15:1357-66.
42. Schelling JR, Zarif L, Sehgal A, et al. Genetic susceptibility to end-stenal disease .Curr Opin NephrolHypertens 1999;8:465-72
43. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Gren LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Rochella EJ. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Hypertension. 2003;42(6):1206-1252.
44. Guilbert JJ. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Educ Health (Abingdon). 2003;16(2):230.

45. Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgözoğlu L, Adalet K. TEKHARF, oniki yıllık izleme deneyimine göre Türk erişkinlerinde kalp sağlığı. İstanbul Türkiye, 2003.
46. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 217-223
47. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task for the management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2007, 25:1105–1187.
48. Williams GH. Hypertensive vascular disease. In: Harrison's Principles of Internal Medicine (Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL ed). 15th edition. McGraw Hill. Vol 2, 1414-1430, 2001.
49. Massie BM, McPhee SJ. Systemic Hypertension. In: Current Medical Diagnosis and Treatment (Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA ed). 44th edition. McGraw Hill. 404-429, 2005.
50. Kayaalp SO. Antihipertansif ilaçlar. *Tıbbi Farmakoloji*. 9. baskı. Hacettepe-TAŞ. 421-459, 2000.
51. Adamopoulos S, Rosano GM, Ponikowski P, Cerquetani E, Piepoli M, Panagiota F, Collins P, Poole-Wilson P, Kremastinos D, Coats AJ. Impaired baroreflex sensitivity and sympathovagal balance in syndrome X. *Am J Cardiol*. 1998; 82(7):862-868.
52. Myers BD, Deen WM, Brenner BM. Effects of norepinephrine and angiotensin II on the determinants of the glomerular ultrafiltration and proximal tubule fluid reabsorption in the rat. *Circ Res*. 1975; 37(1):101-110.
53. Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, Pecker MS, Sommers SC, Laragh JH. On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship. *J Hypertens*. 1988; 6:763-777.
54. Rudd P, Osterberg LG. Hypertension: Context, Pathophysiology, and Management. *Textbook of Cardiovascular Medicine* (Topol EJ ed). 2nd edition. Lippincott Williams Wilkins. 91-122, 2002.
55. McCarron DA, Reusser ME. Finding consensus in the dietary calcium-blood pressure debate. *J Am Coll Nutr*. 1999; 18(5 Suppl):398-405.

56. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Hypertension*. 1997;30(5):1144-1149.
57. Freedman BI, Iskander SS, Buckalew VM Jr, et al. Renal biopsy findings in presumed hypertensive nephrosclerosis. *Am J Nephrol* 1994;14:90-4
58. Gange Voort RT, Navis GJ, Vaputra FH, et al. Proteinuria and progression of renal disease: Therapeutic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997;6:133-140
59. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:80-82.
60. William J Elliott, MD, PhD, Craig A. Paluschin, PharmD, MPH, Grant H. Skrepnek, PhD, MS, RPh, ve Douglas Gause, MS, dDrPH. *The Journal of Family Practice*. Vol 56, No 3:229-231. Mart 2007
61. Marshall al, Booth ml, Bauman ae. Promoting physical activity in Australian general practises: a randomized trial of health promotion advice versus hypertension management. *Patient Educ Couns* 2005;56:283-290
62. A report with consensus statements of the International Society of Nephrology 2004 Consensus Workshop on Prevention of Progression of Renal Disease, Hong Kong, June 29, 2004. *Kidney Int* 2005;67(Suppl 94):S2-S7.
63. Crook ED, Diabetic Nephropathy in African- Americans, *AM J. Hypertens* 2001;14:132S-8S
64. Mueller PW, Caudil SP. Urinary albumin excretion in children: factors related to elevated excretion in the United States population. *Ren Fail* 1999; 21:293-302
65. Lawes CMM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part I: Estimates of blood pressure levels. *J Hypertens* 2006;24:413-422. OS.
66. Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308-315. OS.
67. Wilson PW, Castelli WP, Kannel WB. Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1987;59:91G-94G. RV.
68. Langham RG, Kelly DJ, Cox AJ, et al. Proteinuria and the expression of the podocyte slit diaphragm protein, nephrin in diabetic nephropathy: Effects of angiotensin converting

enzyme inhibition. *Diabetologia* 2002; 45:1572-6

69. Perry HM Jr, Miller JP, Fornoff JR, et al. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 1995;25:587-94.

70. Klag M J, Whelton P. K, Randall B L, et al. Blood Pressure and End-Stage Renal Disease in Men. *N Engl J Med* 1996;334:13-18.

71. Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1871–1878. RV.16

72. Melander O. Genetic factors in hypertension-what is known and what does it mean? *Blood Press* 2001;10:254–270. RV.

73. Cadman PE, O'Connor DT. Pharmacogenomics of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:61–70. RV.12: