



Hipertansiyon Diyaliz ve
Transplantasyon Vakfı

KLİNİK SERİLER

NEFROLOJİ, DİYALİZ ve HİPERTANSİYON

Hipertansiyon Diyaliz ve Transplantasyon Vakfı dergisidir.

- *C3 Glomerülopati'ye Güncel Bakış*
- *Trombotik Mikroanjiyopati: Patogenez, Sınıflandırma ve Tedavi Yaklaşımları*
- *Vasküler Giriş Yolunda Zorluklar ve Bu Zorlukların Aşılmasında Yeni Çözümler*



**7 GÜNCEL
BÖBREK HASTALIKLARI
HİPERTANSİYON VE
● TRANSPLANTASYON TOPLANTISI**

"Güncelleme 2018"

18 - 22 Nisan 2018

Crowne Plaza / Bursa



• *Bildiri Özetleri*

hdtdernegi.org



Hipertansiyon Diyaliz ve Transplantasyon Vakfı

Dergisi

Cilt: 1 Sayı:1 Yıl: 2018

Hipertansiyon Diyaliz ve Transplantasyon Vakfı yayım organıdır.

Tüm hakları Hipertansiyon Diyaliz ve Transplantasyon Vakfı'na aittir.

Hipertansiyon Diyaliz ve Transplantasyon Vakfı adına imtiyaz sahibi:

Murat Duranay

Abonelik: Hipertansiyon Diyaliz ve Transplantasyon Vakfı üyelerine ücretsiz gönderilir.

Üye olmayanlar üyelik koşulları için Hipertansiyon Diyaliz ve Transplantasyon Vakfı'na başvurmaları gereklidir.

Yayımcı: PASİFİK REKLAM VE TANITIM HİZMETLERİ

Rıhtım Cad. Recaizade Sk. No: 37/A Kadıköy - İstanbul

Tel: 0216 348 97 22 / 418 32 52

Fax: 0216 550 28 83

E-posta: pasifik@pasifikreklam.net

Baskı: ARMONİ NÜANS GÖRSEL SANATLAR ve İLETİŞİM HİZ. SAN. TİC. A.Ş.

Yukarıdudullu, Bostancı Yolu Cad. Keyap Çarşısı B- 1 Blk. N.24 Ümraniye - İstanbul

Tel: 0216 540 36 11

Hipertansiyon Diyaliz ve Transplantasyon Vakfı

Arif Yıldız Cad. No: 47 Gülveren / Mamak - Ankara

Bu dergide kullanılan kağıt ISO 9706:1994 standartlarına uygundur. (Requirements for Permanence)

Natonal Library of Medicine biyomedikal yayınlarda asitsiz kağıt (acid-free paper/alkalin kağıt) kullanılmasını önermektedir.

T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı

Sertifika No: 25259 - Sertifika Tarihi: 29 Mart 2012

<i>Danışma Kurulu</i>	2
<i>Yayın Kuralları</i>	3-4
<i>Klinik Seriler</i>	5-14
<i>Konuşma Özetleri</i>	15-54
<i>Sözlü Bildiri Özetleri</i>	55-64
<i>Hemodiyaliz, SS-01</i>	56-57
<i>Transplantasyon, SS-02 / SS-07</i>	57-60
<i>Klinik Nefroloji, SS-08 / SS-10, SS-55 / SS-56</i>	61-63
<i>Poster Bildiri Özetleri</i>	65-92
<i>Hemodiyaliz, PS-11 / PS-13</i>	66-68
<i>Transplantasyon, PS-14 / PS-21</i>	69-73
<i>Klinik Nefroloji, PS-23 / PS-51</i>	73-91
<i>Periton Diyalizi, PS-52 / PS-54</i>	91-92
<i>Araştırmacı Dizini</i>	93-95
<i>İletişim</i>	97

KLİNİK SERİLER
CLINICAL SERIES**NEFROLOJİ, DİYALİZ VE HİPERTANSİYON**
NEPHROLOGY, DIALYSIS AND HYPERTENSION

Dr. Galip Güz
EDİTÖR - EDITOR

DANIŞMA KURULU - SCIENTIFIC BOARD

Dr. Mustafa ALTAY, Ankara
Dr. Burhan AKSAKAL, Ankara
Dr. Lütfullah ALTINTEPE, Konya
Dr. Selim AYDEMİR, Zonguldak
Dr. Musa BALI, Ankara
Dr. Zerrin BİCİK, İstanbul
Dr. Hasan BİRİ, Ankara
Dr. Mehmet CİNDORUK, Ankara
Dr. Kayser ÇAĞLAR, Ankara
Dr. Ramazan ÇETİNKAYA, Antalya
Dr. Aykut ÇİLLİ, Antalya
Dr. İbrahim DOĞAN, Ankara
Dr. Şükrü DURLU, Ankara
Dr. Murat DURANAY, Ankara
Dr. Tevfik ECDER, İstanbul
Dr. Veli GELEBEK, Ankara
Dr. Kenan HİZEL, Ankara
Dr. Ayhan KARAKOÇ, Ankara
Dr. Çimen KARASU, Ankara
Dr. Mustafa KAVUTÇU, Ankara
Dr. Kenan KEVEN, Ankara
Dr. Ali Rıza ODABAŞ, İstanbul
Dr. Yusuf OĞUZ, Ankara

Dr. Baran ÖNAL, Ankara
Dr. Birol ÖZER, Adana
Dr. Mehmet Akif ÖZTÜRK, Ankara
Dr. Hatice PAŞAOĞLU, Ankara
Dr. Hakan PAYDAK, USA
Dr. Kadriye Altok REİS, Ankara
Dr. Şevki SERT, Ankara
Dr. Siren SEZER, Ankara
Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR, Antalya
Dr. Garip ŞAHİN, Eskişehir
Dr. Özgür TAN, Ankara
Dr. Haluk TOKUÇOĞLU, Ankara
Dr. Dilek TORUN, Adana
Dr. Füsun Baloş TÖRÜNER, Ankara
Dr. Murat TUNCER, Antalya
Dr. Selahattin ÜNAL, Ankara
Dr. Abdülgaffar VURAL, Ankara
Dr. Ülkem ÇAKIR, İstanbul
Dr. Ahmet Uğur YALÇIN, Eskişehir
Dr. Rıdvan YALÇIN, Ankara
Dr. İzzet YAVUZ, Ankara
Dr. Müjdat YENİCESU, Ankara
Dr. Alaattin YILDIZ, İstanbul

* KLİNİK SERİLER Nefroloji, Diyaliz ve Hipertansiyon Dergisi
Hipertansiyon Diyaliz ve Transplantasyon Vakfı'nın yayınıdır.

YAZARLAR İÇİN DERGİ YAYIN KURALLARI

KLİNİK SERİLER - Nefroloji, Diyaliz ve Hipertansiyon Dergisi üç ayda bir yayınlanan bilimsel bir dergidir. Dergide nefroloji alanında, özellikle de hipertansiyon, diyaliz ve transplantasyon konularında yapılan orijinal bilimsel araştırmalar, vaka sunumları, derlemeler ve editöre mektup gibi yazılara yer verilmektedir.

KLİNİK SERİLER - Nefroloji, Diyaliz ve Hipertansiyon Dergisi'nin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Dergiye gönderilen makaleler daha önce yayınlanmamış veya yayınlanması için başka bir dergiye gönderilmemiş olmalıdır. Özet formatı bilimsel toplantılarda sunulmuş olan çalışmalar bu durum yazıda belirtilmek şartıyla kabul edilebilmektedir.

Yazım kurallarına uygun olarak gönderilen yazılar editör ve en az iki danışman tarafından değerlendirilir. Yayın kurulu yazım kurallarına uymayan yazıları yayınlamamak, düzeltmek üzere yazara iade

etmek ya da şekil açısından yeniden düzenlemek yetkisindedir. Yazılarda savunulan fikirlerin sorumluluğu yazarlarına aittir. Uygun görülen yazılar eğer varsa gerekli düzeltmeler yazarlar tarafından yapıldıktan sonra yayınlanır. Uygun görülmeyen yazılar, resim ve fotoğraflar yazarlar tarafından belirtilmemiş ise geri iade edilmez.

Yazılar dergiye gönderildikten sonra yazar sıralaması ve yazar sayısı değiştirilemez.

Yazıların telif hakkı dergiye ait olup derginin izni olmadan tamamen ya da kısmen yayınlanamaz. Yazarların tümü yayın hakkı devir formunu imzalamalı ve makale ile birlikte göndermelidir.

Dergide ayrıca tıp alanındaki bilimsel toplantılar tarih, konu ve konuşmacıları duyurmak amacı ile yayınlanabilir.

YAZIM KURALLARI

KLİNİK SERİLER - Nefroloji, Diyaliz ve Hipertansiyon Dergisi'nde yayınlanmak üzere editöre gönderilen yazılar düz beyaz A4 kağıdının tek yüzüne 12 punto, çift aralıkla ve kenarlarda 3'er cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır.

Yazılar IBM uyumlu ortamda Microsoft Word programı ile yazılmalı ve 3.5 inçlik diskette veya CD ile birlikte gönderilmelidir. Diskette/CDde yazar ve makale ismi belirtilmelidir. Kapak sayfasından başlanarak sayfalar numaralandırılmalıdır. Sayfa numaraları sağ alt köşede olmalıdır.

Metin içerisinde kısaltmalardan olabildiğince kaçınılmalı, özel kısaltmalar kullanılmamalı ve kullanmak gerektiğinde yazı içerisinde ilk geçtikleri yerde, parantez içinde, açık olarak yazılmalıdır. Başlık, özet ve anahtar kelimeler bölümlerinde kısaltma kullanılmamalıdır.

Tablo, grafik, şekil ve fotoğraflar metin içerisinde geçtiği sıraya göre numaralandırılmalı ve kaynaklar bölümünden sonra ayrı bir

sayfada yer almalıdır. Tabloların açıklamaları üste, şekil ve resimlerinki alta yazılmalıdır.

Metin, tablolar, resimler ve kaynaklar dahil orijinal araştırmalar ve derlemeler 20, vaka sunumları 6, editöre mektuplar 2 daktilo sayfasını geçmemelidir.

Dergiye gönderilen yazılar aşağıdaki şekilde düzenlenmelidir,

1. Editöre sunum sayfası: Yazının türü, orijinal olduğu ve ticari bir firma desteğinin olup olmadığı, sayfa sayısı, tablo, resim ve fotoğraf sayısını içermelidir.

2. Kapak: Yazının Türkçe ve İngilizce başlığı, yazarların adı-soyadı, ünvanları, çalıştıkları kurum bilgileri ve yazışmaları gerçekleştirecek kişinin adı, adresi, telefon ve fax numaraları, e-mail adresini içermelidir. Ayrıca makale bir bilimsel toplantıda sunulmuşsa nerede ve ne zaman sunulduğu bu sayfada belirtilmelidir.

3. Özet sayfası: Türkçe ve İngilizce olarak yazılmalı ve 200'er kelimeyi geçmemelidir. Makalenin anlaşılmasını sağlayacak özellikte olmalıdır. Sadece orijinal araştırma yazıları amaç, materyal ve metod, bulgular ve sonuç şeklinde bölümlendirilmelidir. Editöre mektuplarda özet gerekmemektedir. Türkçe ve İngilizce özetin hemen ardından 3-5'er adet anahtar kelime yazılmalıdır.

4. Metin bölümü:

a. Orijinal araştırma: Giriş, materyal ve metod, bulgular, tartışma ve eğer varsa teşekkür bölümünden oluşmalıdır. Materyal ve metod bölümünde çalışmanın yapıldığı kurumdaki gerekli etik kurul onayının alındığı ve çalışmaya katılanlardan bilgilendirilmiş onayın alındığı yazılmalıdır. Hayvan çalışmaları için de gerekli etik kurul onayı alındığı belirtilmelidir.

b. Vaka sunumu: Nadir görülen veya hatırlatıcı-öğretici özellikleri olan vakalar gönderilmelidir. Giriş, vaka sunumu ve tartışma bölümlerinden oluşmalıdır.

c. Derleme: Konu ile ilgili son literatür ve kılavuz bilgilerini içermelidir.

d. Editöre mektup: Dergide daha önce yayınlanmış yazılarla ilgili veya farklı konularda mektuplar yazılabilir ve yazarlarından cevaplandırılması istenebilir. Bunların dergide yayınlanıp yayınlanmaması editörün yetkisindedir.

5. Kaynaklar: Kaynaklar, makaledeki geçiş sıralarına göre numaralandırılır ve verilen numara metin içinde paranteze alınarak gösterilir. Dergilerin isimleri Index Medicus'a uygun olarak kısaltılmış biçimde verilmelidir. Index'e girmeyen dergi isimleri kısaltılmadan yazılmalıdır. Yazar sayısı 6'dan fazla olan makalelerde ilk 3 yazardan sonra "ve ark." veya "et al." kısaltması kullanılır. Basılmamış yayınlar, uzman görüşleri ve kongre bildiri özetleri kaynak olarak yazılmamalıdır. Kaynaklar aşağıdaki örneklerde verildiği gibi yazılmalıdır:

Dergiler için: Landt M, Brennan DC, Parvin CA, Flavin KS, Jack SD, Coyne DW. Hyperleptinemia of end-stage renal disease is corrected by renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 2276-2280.

Kitaptan alınan bir bölüm için: Lindholm B, Bergström MJ. Nutritional aspects of CAPD. In: Gokal R, ed. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. London: Churchill-Livingstone, 1986:228-265.

Kitaplar için: Hillman RS, Ault KA: Hematology in Clinical Practice, 3d ed. New York: McGraw-Hill; 2002. p.8-15.

Tablolar ve şekiller: Yazıların ardından ve her biri ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Romen rakamı ile numaralandırılıp her birine ayrı bir başlık verilmelidir. Kullanılan kısaltmalar tablo ve şeklin hemen altında açıklanmalıdır.

Resimler ve fotoğraflar: Resimler eğer bilgisayar ortamında yapılmamışsa çini mürekkebi ile aydınlatıcı kağıt veya beyaz kuşe kağıda çizilmelidir. Fotoğraflar siyah-beyaz ve net basılmış olarak ayrı bir zarf içinde gönderilmelidir. Arkalarına sıra numarası, ait olduğu yazının ve yazarın ismi yazılmalıdır ve üst tarafa gelecek kısmı okla işaretlenmelidir. 7x11 cm veya 9x11 cm boyutlarında olmalıdır. Mikroskopik resimlerde büyütme oranı ve kullanılan boyama tekniği belirtilmelidir. Resim ve fotoğrafların bir örneği orijinal olmalıdır, diğerleri fotokopi olarak gönderilebilir.

Hazırlanan makaleler biri orijinal ve ikisi fotokopi olmak üzere üç nüsha halinde posta ile veya elden dergi adresine gönderilmelidir. Gönderilen yazı ve resimlerin kaybindan dergi sorumlu tutulamaz. Fotokopilerde editöre sunum sayfası ve kapak sayfası olmamalı, ayrıca metin içinde kurum ve yazar bilgileri varsa silinip boş bırakılmalıdır.

Yazışma Adresi:

Hipertansiyon Diyaliz ve Transplantasyon Vakfı

Arif Yıldız Cad. No: 47/3 Mamak - ANKARA

KLİNİK SERİLER - Nefroloji, Diyaliz ve Hipertansiyon Dergisi

Editörü

Prof. Dr. Galip Güz

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları / Nefroloji AD.

Beşevler – 06500

ANKARA

Tel: 312-2025229

Fax: 312-2124647

E-posta: galip_guz@hotmail.com

Web: <http://websitem.gazi.edu.tr/site/galipguz>

C3 GLOMERÜLOPATİ'YE GÜNCEL BAKIŞ UPDATE = C3 GLOMERULOPATHY

Zeynep Bal, Özdem Kavraz Tomar, Semahat Karahisar Şirali, Refika Büberci, Murat Duranay

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

C3 glomerulopati (C3 GP) nadir fakat kötü prognoza sahip bir glomerüler hastalıktır. Hastalığın kompleks patogenezi daha yeni açıklanabilmiştir ve kompleman kaskadının alternatif yolunun kalıtsal disregülasyonunu içermektedir. Henüz tedavisi konusunda bir netlik yoktur. C5 kompleman inhibitörü olan ekulizumab ile tedavi, terapötik bir seçenek olabilir. Bu derlemede hastalığa kısa bir güncelleme yapılmaya çalışılmıştır.

ABSTRACT

C3 glomerulopathy (C3GP) is a rare, but severe glomerular disease with poor prognosis. The complex pathogenesis is just unfolding, and involves acquired as well as inherited dysregulation of the alternative pathway of the complement cascade. Currently, there is no established therapy. Treatment with the C5 complement inhibitor eculizumab may be a therapeutic option. A brief update to C3 GP was attempted in this review.

GİRİŞ:

C3 glomerulopati (C3 GP), alternatif kompleman yolunun kontrolsüz aktivasyonu sonucu esas olarak kompleman C3 ve parçacıklarının glomerüllerde depolanmasının yanında membranoproliferatif glomerülofritin (MPGN) karakteristik histopatolojik özelliklerini taşıyan yakın dönemde tanımlanmış bir patolojik antite olarak karşımıza çıkmaktadır (1,2).

C3 GP'nin morfolojik özellikleri Tablo-1'de kısaca özetlenmiştir. Işık mikroskopisi ayırıcıda yetersiz kalmaktadır. İmmunofloresan inceleme tanı için şarttır. Elektron mikroskopik inceleme ile C3 GP, yoğun depozi hastalığı (DDD) ve C3 glomerülofrit (C3GN) olarak alt sınıflarına ayrılabilir (2). İmmün kompleks ilişkili klasik kompleman yolağının aktivasyonu ile karakterize MPGN Tip 1'den ayrımı da önemlidir çünkü her ikisi de ortak patofizyolojik özelliklere sahiptir (3). Şekil-1'de ise bu ayrım kısaca gösterilmiştir.

Elektron mikroskopik inceleme

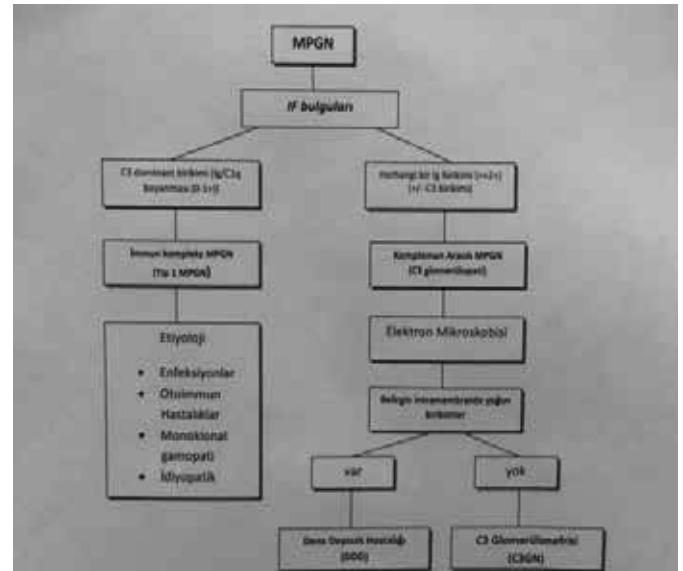
A. DDD:

Yoğun osmiyofilik mezangial ve intramembranöz elektron yoğun birikimler
Mezengium, paramezengial alan , renal tübül ve Bowman bazal membranlarında da saptanabilir

B. C3GN:

Amorf mezengial +/- kapiller damar duvarı depozitleri (subendotelial, intramembranöz, subepitelyal)

C. Subepitelyal hörgüç hem DDD'de hem de C3GN'de görülebilir.



Şekil-1: MPGN'nin ayırıcı tanısı için bir algoritm.

C3 GP, nadir bir hastalıktır ve tahmini görülme insidansı milyonda 1-2 vakadır. Klinik olarak hastalarda değişen derecelerde proteinüri ve/veya eşlik eden hematüri gözlenir. Hastaların çoğunda eşlik eden progresif böbrek kaybı sonucu %50 hasta son dönem böbrek hastalığına ilerlemektedir (4,5). Renal transplantasyon sonrası ise rekürrens oranı %45-60 olarak tahmin edilmektedir (6).

Tablo 1: C3 GP morfolojik özellikleri

Işık mikroskopik inceleme

A. Aktif lezyonlar

- Mezengial genişleme +/- hiperselülarite
- Endokapiller hiperselülarite
- Kapiller duvar kalınlaşma ile çift kontur görünümü
- Nekroz
- Hücresel/fibrosellüler kresent

B. Kronik lezyonlar

- Segmental/global glomeruloskleroz
- Fibröz kresent

İmmunofloresan mikroskopik inceleme

- Tipik olarak baskın C3 boyanma
- C3 glomerüler, tübüler ve Bowman bazal membranında, mezengiumda saptanır
- Tipik olarak Ig'ler yoktur veya C3'ten daha az yoğunlukta bulunurlar

C3 GN patogenezinde, alternatif kompleman yolunda mevcut olan kompleman proteinlerine ya da kofaktörlerine (C3, CFB, CFH, CFI, CFHR1–5) karşı gelişen kalıtsal mutasyonların ya da kazanılmış defektlerin (CFH, CFB, C3 konvertaz oto antikorları) rol oynadığı düşünülmektedir (7,8).

İmmün kompleks aracılı MPGNı de tedavi altta yatan nedenin tedavisini içerirken, C3 GPı de net kabul görmüş bir tedavi henüz yoktur (9). Tedavi seçenekleri içinde kalsinörin inhibitörleri, siklofosamid, mikofenalat mofetil ya da rituksimab gibi immünsüpresif ajanların (10- 14) yanı sıra plazma replasmanı (15) ya da plazmaferez (16) tedavi alternatifleri olarak küçük kohort gruplarında yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. C3 GPı de kompleman sisteminin rolünün büyük olması nedeniyle, C5i bağlanarak membran atak kompleksinin (C5b-9) oluşumunu engelleyen monoklonal insan antikor ekulizumab da son dönemlerde yine vaka serileri ve az hasta sayılı çalışmalarda etkinliği gösterilen bir diğer tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır (17-19). KDIGO, bu alanda 2017 yılında ortak bir görüş yayınlamış olup Tablo-2’de C3 GP tedavisindeki öneriler özetlenmeye çalışılmıştır.

Tablo-2: KDIGO 2017 C3 GP tedavi önerileri

Tüm hastalar	• Optimal kan basıncı kontrolü $\leq 120/80$ mmHg • Öncelikli anti-hipertansif seçimi ACEI ya da ARB’ler • Lipid kontrolü • Uygun beslenme
Orta şiddet-teki hastalık	TANIM: • İdrar proteini ≥ 500 mg/ gün (konservatif tedaviye rağmen) - veya • Renal biyopside orta şiddette inflamasyon - veya • Yakın dönemde hastalığın ilerlemesini destekleyen kreatinin artışı
	ÖNERİ: • Prednisolon • Mikofenalat mofetil
Şiddetli hastalık (konservatif + immün süpresif tedaviye rağmen)	TANIM: • İdrar proteini ≥ 2000 mg/ gün - veya • Renal biyopside şiddetli inflamasyon endo ya da ekstrakapiller proliferasyona eşlik eden ya da etmeyen kresent varlığı - veya • Tanı anında hastalığın ilerlemesini destekleyen kreatinin artışı
	ÖNERİ: • Pulse metilprednisolon + anti sellüler ilaçlar (MMF veya siklofosamid) - Hızlı ilerleyen hastalıkta kısıtlı faydası var • Ekulizumab - Hızlı ilerleyen hastalıkta ilk tercih olması için yeterli veri yok

Çok yakın bir dönemde Welte T ve ark.’nın ekulizumab ile

yaptıkları bir çalışma yayınlanmıştır (19). Bu çalışmada C3 GP tanısı almış 7 hastaya ekulizumab tedavisi verilmiş, kreatinin ve proteinüri esas takip kriterleri olarak belirlenmiş. Hastaların dört tanesi tedaviye yanıt vermiş olup stabil renal fonksiyon ve proteinüri ile takip edilmekteymiş, 2 hastada ise tedaviye rağmen ilerleyici böbrek kaybı gözlenmiş. Tedavi cevabı 2 hafta ila 6 ay arasında gözlenmiş. Araştırmacılar, tedavi etkinliğinin ekulizumab başlama zamanlaması ve tedavi süresi ile yakın ilişkili olduğunu vurgulamışlar. Ayrıca tedavi arasının uzaması ve biyopside glomerüloskleroz ve interstiel fibrozisin cevabı da benzer çalışmalarda vurgulandığı üzere ekulizumab yanıtını olumsuz yönde etkilemektedir (20, 21). Bu çalışma bazı limitasyonlarına rağmen, ekulizumab tedavisinin uygun hastada gündeme gelmesi gerekliliğini göstermektedir.

REFERANSLAR

1. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis—a new look at an old entity. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1119–31.
2. Pickering MC, D’Agati VD, Nester CM, Smith RJ, Haas M, Appel GB, Alpers CE, Bajema IM, Bedrosian C, Braun M, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int*. 2013;84(6):1079–89.
3. Iatropoulos P, Noris M, Mele C, Piras R, Valoti E, Bresin E, Curreri M, Mondo E, Zito A, Gamba S, et al. Complement gene variants determine the risk of immunoglobulin-associated MPGN and C3 glomerulopathy and predict long-term renal outcome. *Mol Immunol*. 2016;71:131–42.
4. Medjeral-Thomas NR, O’Shaughnessy MM, O’Regan JA, Traynor C, Flanagan M, Wong L, Teoh CW, Awan A, Waldron M, Cairns T, et al. C3 glomerulopathy: clinicopathologic features and predictors of outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(1):46–53.
5. Lu DF, Moon M, Lanning LD, McCarthy AM, Smith RJ. Clinical features and outcomes of 98 children and adults with dense deposit disease. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(5):773–81.
6. Alasfar S, Carter-Monroe N, Rosenberg AZ, Montgomery RA, Alachkar N. Membranoproliferative glomerulonephritis recurrence after kidney transplantation: using the new classification. *BMC Nephrol*. 2016;17:7.
7. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Nasr SH, Leung N, Vrana J, Cramer C, Nester CM, Smith RJ. Proliferative glomerulonephritis secondary to dysfunction of the alternative pathway of complement. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(5): 1009–17.
8. Barbour TD, Pickering MC, Cook HT. Recent insights into C3glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(7):1685–93.
9. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Fremeaux-Bacchi V, Kavanagh D, Nester CM, Noris M, Pickering MC, Rodriguez de Cordoba S, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy:

- conclusions from a “kidney disease: improving global outcomes” (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int.* 2017;91(3):539–51.
10. Nasr SH, Valeri AM, Appel GB, Sherwinter J, Stokes MB, Said SM, Markowitz GS, D’Agati VD. Dense deposit disease: clinicopathologic study of 32 pediatric and adult patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(1):22–32.
 11. Appel GB, Cook HT, Hageman G, Jennette JC, Kashgarian M, Kirschfink M, Lambris JD, Lanning L, Lutz HU, Meri S, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(5):1392–403.
 12. Giaime P, Daniel L, Burtey S. Remission of C3 glomerulopathy with rituximab as only immunosuppressive therapy. *Clin Nephrol.* 2015;83(1):57–60.
 13. McCaughan JA, O’Rourke DM, Courtney AE. Recurrent dense deposit disease after renal transplantation: an emerging role for complementary therapies. *Am J Transplant.* 2012;12(4):1046–51.
 14. Rabasco C, Caverio T, Roman E, Rojas-Rivera J, Olea T, Espinosa M, Cabello V, Fernandez-Juarez G, Gonzalez F, Avila A, et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2015;88(5):1153–60.
 15. Licht C, Heinen S, Jozsi M, Loschmann I, Saunders RE, Perkins SJ, Waldherr R, Skerka C, Kirschfink M, Hoppe B, et al. Deletion of Lys224 in regulatory domain 4 of factor H reveals a novel pathomechanism for dense deposit disease (MPGN II). *Kidney Int.* 2006;70(1):42–50.
 16. Haffner K, Michelfelder S, Pohl M. Successful therapy of C3Nef-positive C3 glomerulopathy with plasma therapy and immunosuppression. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(11):1951–9.
 17. Vivarelli M, Pasini A, Emma F. Eculizumab for the treatment of dense deposit disease. *N Engl J Med.* 2012;366(12):1163–5.
 18. Le Quintrec M, Lionet A, Kandel C, Bourdon F, Gnemmi V, Colombat M, Goujon JM, Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F. Eculizumab for treatment of rapidly progressive C3 glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(3):484–9.
 19. Welte T, Arnold F, Kappes J, Seidl M, Häffner K, Bergmann C, Walz G, Neumann-Haefelin E. Treating C3 glomerulopathy with eculizumab. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):7.
 20. Lebreton C, Bacchetta J, Dijoud F, Bessenay L, Fremeaux-Bacchi V, Sellier-Leclerc AL. C3 glomerulopathy and eculizumab: a report on four paediatric cases. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(6):1023–8.
 21. Ramadass M, Ghebrehwet B, Smith RJ, Kew RR. Generation of multiple fluidphase C3b:plasma protein complexes during complement activation: possible implications in C3 glomerulopathies. *J Immunol.* 2014;192(3):1220–30.

TROMBOTİK MİKROANJİOPATİ: PATOGENEZ, SINIFLANDIRMA VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

THROMBOTIC MICROANGIOPATHY: PATHOGENESIS, CLASSIFICATION AND TREATMENT APPROACHES

Özdem Kavraz Tomar, Semahat Karahisar Şirali, Ayşe Zeynep Bal, Refika Büberci, Murat Duranay

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Trombotik mikroanjyopati (TMA) trombositopeni, mikroanjyopatik hemolitik anemi ve organ hasarıyla karakterize akut böbrek hasarını da içeren, çeşitli hastalıklarda görülebilen klinik bir tablodur. TMA önemli oranda morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir ancak, erken tanı ve etkili tedavi ile iyi sonuçlar alınabilen bir hastalıktır. Bu yazımızda TMA patofizyolojisini daha anlaşılabilir hale getirmeyi, sınıflandırma, tanı ve tedavi yaklaşımlarını gözden geçirmeyi amaçladık.

ABSTRACT

Thrombotic microangiopathic thrombocytopenia (TMA) is a clinical condition characterized by microangiopathic hemolytic anemia and organ dysfunction. TMA involves acute kidney injury and can be seen with various diseases. The mortality and morbidity ratios are high in this disease but with early diagnosis and efficient treatment, good results can be obtained. In this review we aimed to make understanding of the pathophysiology of TMA more clearly and review the classification, diagnosis and treatment of TMA.

GİRİŞ:

TMA bir patolojik tanımlamadır; klinik görünümü trombositopeni, mikroanjyopatik hemolitik anemi (maha) ve organ hasarıyla karşımıza gelir (1,2). TMA'nın en yaygın görünümü glomeruler dolaşımda endotel hasarı ve tromboz eğiliminden dolayı akut böbrek hasarıdır(3). Erken tanısı oldukça önemlidir, çünkü son dönem böbrek yetmezliği (ESRD)'ni de içeren önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Destekleyici tedaviyi bir an önce başlamak ve spesifik tedaviyi yönetmek sonuçları değiştirebilir.

Trombotik mikroanjyopati sınıflaması:

TMA sınıflaması son yıllarda hastalığın moleküler temelini anlaşılmamasıyla sık sık geliştirildi. Geçmişteki sınıflama daha çok klinik bulgular temelindeydi; nörolojik bulguların ön planda olduğu trombotik trombositopenik purpura(TTP) ve böbrek hasarının ön planda olduğu hemolitik üremik sendrom (HÜS). TTP ciddi ADAMTS13 eksikliği ile tanımlanırken, HÜS'e Ecoli'nin ürettiği shiga toksininin neden olduğu belirlendi. TMA'nın tüm diğer nedenleri için ise atipik HÜS(aHÜS) tanımı kullanıldı. aHÜS 'lü hastalarda patolojiyi kompleman regülasyon bozukluğunun ortaya çıkardığının anlaşılmasıyla bu gruba kompleman ilişkili TMA adı verildi. TMA 'yı primer ve sekonder olarak ayırmaktayız; primer TMA'lar: edinilmiş ve kalıtsal olarak ikiye ayrılmakta. Edinilmiş TMA; Factor H(FH) otoantikörleri , ADAMTS13 otoantikörleriyle oluşmaktayken kalıtsal TMA lar; kompleman gen mutasyonu ile aHÜS, ADAMTS13 mutasyonu ile TTP, diaçilgliserolkinaz enzimi (DGKE) ilişkili TMA ve cobalamin C eksikliği ilişkili TMA 'dan oluşur. Sekonder TMA'lar; solid organ transplantasyonu sonrası de novo TMA, gebelik ilişkili TMA, HELLP, ciddi hipertansiyon (HT) da TMA, ilaçların indüklediği TMA vb. bir de

enfeksiyon ilişkili TMA'lar; STEC-HUS, pnömokokal HÜS, HIV ilişkili TMA ve diğer enfeksiyonlarla ilişkili TMA'lar şeklinde sınıflandırılır.

Patoloji:

TTP nadiren büyük vWf multimerleriyle karakterizedir, kapiller ve arteriollerde trombosit zengin trombotik tıkaçlar vardır. Kompleman ilişkili aHÜS ve diğer TMA'larda akut böbrek hasarı daha belirgindir. Bunlarda tanı için gerekli olmamasına rağmen böbrek biyopsisi daha sık yapılır. Patolojik bulgular: aktif lezyondaki endotelial şişme ve mezanjyolizisi içeren endotelial injuriye doku cevabını yansıtırken kronik lezyonlar bazal membranda çift kontürü yansıtır. TMA renal biyopsisinde aşık fibrin trombüsleri olmayabilir, yeni sınıflama da trombozlu veya trombozsuz mikroanjyopati tanıyı destekler (4). Histopatolojik morfolojiden TMA nedenini tespit etmek şimdiki bilgiler ışığında mümkün değildir ancak, gelecekteki araştırmalarla bu durum değişebilir.

Klinik ve Laboratuvar özellikler:

TMA'nın klinik görünümü hemoliz, iskemik organ disfonksiyonu ve altta yatan hastalığa bağlıdır. Akut böbrek yetmezliği (ABY) TMA'nın yaygın görülen şeklidir.

Laboratuvar özelliklerinde; trombosit tüketimine bağlı trombositopeni, MAHA, periferik yayma(PY) 'da eritrosit fragmentasyon bulguları , hücre lizisi ve doku iskemisi sonucu laktat dehidrogenaz(LDH) artışı ve haptoglobülin seviyesinde düşme görülür, ayrıca direk coombs testi de negatiftir. TMA'yı göstermek için öncelikle rutin biyokimyasal ve hematolojik testler yapılır. En acil yapılması gereken testlerden biri ADAMTS13 testidir.

Primer TMA'lar:**Kompleman Aracılı aHÜS:**

Kompleman regülasyon bozukluğu sonucu ortaya çıkan hastalıkların prototipi kompleman aracılı aHÜS'dür. Kompleman sistemi otuzdan fazla plazma ve hücre yüzey proteininin dahil olduğu bir sinyal ağı ile düzenlenir. Kompleman sisteminin asıl fizyolojik rolü özellikle kapsülsüz mikroorganizmaların opsonizasyon ve lizisine yol açan inflamatuvar cevabı düzenlemektir. Ayrıca , konak hücre hasarını ve potansiyel immün kompleks hasarını ortadan kaldırmayı kolaylaştırır.

Kompleman aktivasyonu üç yolla başlar. 1. Klasik yol; immün kompleks ve c-reaktif protein(crp) gibi diğer moleküllerle aktive olur. 2. Lektin yolu; patojenlerle temas eden proteinler sonucunda aktive olur. 3. Alternatif yol; patojenlere ait tanınan moleküllerle başlar, klasik yol ve lektin yolu ile güçlendirilir. Alternatif yol, patojen ajanlara hızlı cevap verilmesini sağlayan önemli bir yoldur ancak, kontrolsüz olması durumunda konağı hasara açık hale getirir. Bu nedenle plazma proteinlerinin (FH, FI ve CD46 gibi) sıkı kontrolü altındadır. Alternatif yolun düzenlenmesindeki hatalar kompleman regülasyon bozukluğuna yol açabilir. Kompleman aracılı aHÜS'de endotel hücre yüzeyinde ortaya çıkan kompleman aktivasyonunda regülasyon bozukluğu oluşur. Diğer TMA'ların çoğunda da kompleman aktivasyon kanıtları vardır.

1-Kaıtsal Kompleman Aracılı aHÜS:

Kompleman faktör H (CFH) mutasyonunun aHÜS ile ilişkisi 1998'de yapılan genetik bir araştırmayla gösterildi. Alternatif yol komponentleri C3 ve Faktör B 'de heterozigot mutasyonlar olduğu ve regülatuar Faktör H geninde fonksiyonel mutasyon olduğu gösterildi. Bu genetik mutasyonlar hastalığın ortaya çıkışında tek başına yeterli değildir ancak hastalığa yatkınlık oluşturur. Bir genetik mutasyon taşıyanlarda 70 yaşında %64 ile en yüksek oranda raporlanmıştır (4). Hastaların %3 'ü birden fazla genetik mutasyona sahiptir, ek mutasyonlar hastalığın ortaya çıkma ihtimalini artırır. CFH ve CD46 mutasyonu olan bazı bireylerde yaşam boyu neden hastalık gelişmediği sorusunun cevabı bilinmemektedir. Ancak latent kompleman defektlerinin açığa çıkması için çevresel faktörlere ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Kompleman aracılı aHÜS'de böbrek nakli sonrası %68 rekürrens ve %51'de 5 yıllık greft sağ kalımı raporlanmıştır(5). Böbrek nakli sonrası CFH, CFB ve C3 mutasyonları en yüksek riskle ilişkilidir ve CD46 mutasyonu en düşük riskle ilişkilidir (6). Ekulizumab öncesi dönemde hastalar için tek seçenek kombine karaciğer ve böbrek nakliyd.

2- Edinilmiş Kompleman Aracılı aHÜS:

Faktör H antikorları ile ilişkili aHÜS ilk kez 2005 yılında rapor edildi. Çoklu mekanizmalarla kompleman regülasyon bozukluğu olduğu tespit edildi. CFHR3 ve CFHR1 homozigot delesyonları ile güçlü ilişkisi tespit edildi. FH antikorlu gelişen tüm bireylerde CFHR3/1 delesyonları bulunmaz (7).

Plazma Exchange (PE):

ADAMTS13 aktivite testi sonuçlanıp TTP dışlanana kadar hala ilk seçenek PE'dir. PE Kompleman aracılı aHÜS'de hiperfonksiyone kompleman komponentlerini, FH antikorlarını temizleyecek ve hatalı kompleman regülatörlerini de replase edecektir. Çocuklarda PE ekulizumab varlığında ilk seçenek olmamalıdır.

Kompleman İnhibisyon Tedavisi:

Ekulizumab rekombinant insan monoklonal antikorudur. C5'in fonksiyonel blokajını sağlar (8). TMA'lı hastalarda yapılan prospektif bir çalışmada erişkin ve çocuklarda 26 haftalık ekulizumab tedavisi sonrası ortalama %65'de tam remisyona ulaşıldı (26,31). Ekulizumab'ın aHÜS 'de kullanımı 2013'de onaylandı. FH antikorlarının olmadığı hastaların dahil edildiği bir çalışmada ekulizumab tedavisine majör yanıt gözlenmiş olup, bu nedenle negatif genetik ve otoantikör yokluğunun kompleman aracılı aHÜS tanısını dışlayamayacağı bildirilmiştir.

Ekulizumab tedavisi yaşam boyu uygulanmalıdır ancak bu henüz kanıta dayalı değildir. aHÜS'lü sadece kompleman mutasyonu olan hasta serilerinde Ekulizumab tedavisinin kesilmesi sonrası 1/3 oranında relaps görüldü(9). Klinik kullanımdaki artışla Ekulizumab 'a yanıtızsızlık da ortaya çıktığı gösterildi. C5 genindeki polimorfizm C5'e Ekulizumab bağlanmasını önlediği ve bu durumda ekulizumab'a cevapsızlığa neden olabildiği öngörülmektedir. Kompleman geni olmayan DGKE ve IFN-2 'deki genetik çeşitliliğinde Ekulizumab'a cevapsızlıkla ilişkili olabileceği gösterildi (10,11).

Ekulizumab kullanımında önemli bir endişe kaynağı terminal kompleman blokajı ile Neisseria gibi kapsülsüz mikroorganizmalara bağlı infeksiyonlara duyarlılığın artacağıdır (12,13). Bu nedenden dolayı Ekulizumab tedavisi öncesi meningokok aşılması yapılması önerilmektedir. Yine uzun dönem antibiyotik kullanımı da tedavi boyunca ve tedavi kesildikten 3 ay sonrasına kadar önerilmektedir (4). Ekulizumab ile hepatotoksisite çocuklarda rapor edildi ve C3 glomerulopati (C3G) kişilerde Ekulizumab depolanması raporlandı.

Kompleman aracılı aHÜS haricindeki diğer TMA'lar da kompleman inhibitörü kullanımı tartışmalıdır. Diğer TMA'ların patogeneğinde komplemanın rolü henüz belli değildir bu konuda çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP):

TTP ADAMTS13 genindeki resesif mutasyondan kaynaklanır, edinilmiş TTP 'de ise otoantikörler nedeniyle ADAMTS13 aktivitesinin inhibisyonu söz konusudur. TTP tanısı ADAMTS13 aktivitesinin <%10 olması ile konfirme edilir. ADAMTS13 vWF'ü bölmeye yarayan bir metalloproteinaz enzimidir, bu enzimin eksikliğinde vWF multimerleri ortaya çıkar ve tıkaçıcı mikrovasküler platellet agregasyonuna yol açar. TTP'de nörolojik bulgular ve daha ciddi trombositopeni

daha yaygındır, erişkinlerde çocuklara göre daha sık görülür. TTP geçmişte fatal seyirli olarak görülürdü ancak PE tedavisinin kullanıma girmesinden sonra mortalite %10 'un altına düştü (14).

Kobalamin C Eksikliği:

Fonksiyonel kobalamin eksikliğinin en yaygın kalıtsal şeklidir. MMACHC genindeki resesif mutasyon nedeniyle ortaya çıkar. Tedavi edilmezse mortalite yüksektir. Tedavisinde hidroksikobalamin ve betain oldukça etkilidir.

DGKE TMA:

Resesif DGKE mutasyonu ilişkili TMA ilk olarak 2013 'de rapor edildi. Kompleman bağımsız aHÜS'lü hastalarda tanımlandı (15). Sıklıkla progresif CKD ve ESRD ile sonuçlandı (10). Uygun tedavi ile ilgili bir fikir birliğine varılamadı.

İnfeksiyon ilişkili TMA'lar:

STEC-HÜS:

STEC-HÜS aHÜS'den daha yaygındır. Neden olan patojen Ecoli O157'dir. 5 yaşından küçük çocuklarda pik yapar. HÜS geliştiren enterik infeksiyon çocuklarda %15 civarındadır. (16). Shiga toksininin intestinal epiteliyum içinden geçerek lökosit bağlandığı ve sirkülasyona geçtiği düşünülmektedir (17). STEC-HÜS'le kompleman ilişkili aHÜS arasındaki ayrım klinik olarak net olmayabilir. STEC-HÜS'lü hastaların %5 'inde diyare bulunmayabilirken(18) aHÜS'lü hastaların yaklaşık %30'unda eş zamanlı diyare olabilir (4). Bu nedenle aHÜS tanısı konulmadan önce tüm hastalar STEC-HÜS açısından araştırılmış olmalıdır. STEC-HÜS'de hastalığın kendini sınırlayıcı olabileceği de unutulmamalıdır. Diğer TMA'lara oranla daha iyi sonuçlar görülür; tam iyileşme %70, mortalite oranı %1-4, ESRD hastaların %3 'ünde ve CKD hastaların %9-18'inde ortaya çıkar. Kompleman aktivasyonunun bazı kanıtları vardır fakat kompleman inhibitörlerinin yeri henüz tanımlanmamıştır.

Pnömonokokal HÜS:

Erişkin ve çocuk hastalarda invaziv streptokokkus pnömonia enfeksiyonu esnasında TMA ortaya çıkabilir ve enfeksiyonun ciddiyetini yansıtan oranlarda yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir. Mortalite oranı %3 ve %33'de ESRD gelişir (19). Tedavisinde spesifik enfeksiyonun tedavisine odaklanılmalıdır.

HIV ilişkili TMA:

Patogenetik mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte HIV'le ilişkili TMA raporlandı. HIV'in etkin tedavisi öncesinde daha sık görülmekteydi. Yüksek viral RNA ve düşük CD4+ sayısı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (20). Tedavi stratejisi net olmamakla birlikte koruma ve antiretroviral tedavi verilmesi önerilmektedir.

Sekonder TMA'lar:

Gebelikle ilişkili TMA:

aHÜS 'lü kadınların %20 kadarında hastalık başlangıcı gebelik

ile tetiklenir(21,22). Geçmişte sonuçlar kötüydü, PE rağmen %76 ESRD gelişmekteydi. TTP'li kadınların önemli bir kısmında gebelik esnasında özellikle de 2. Ve 3. Trimesterde ortaya çıkmaktadır (21). Gözlemsel bilgiler temelinde PE tavsiye edilmektedir (23). Preeklamps ve HELLP patogenezi ise tam olarak anlaşılamamıştır. TMA ve HELLP klinik prezentasyonunda önemli bir çakışma vardır. (24). Preeklamps ve HELLP sendromunda kompleman sisteminin aktive olduğuna dair bazı kanıtlar vardır. HELLP sendromunda kesin tedavi doğumdur. TMA 'lı gebelerde de doğumun hızlandırılması ve sonrasında Standart tedavi başlanması önerilmektedir.

İlaç ilişkili TMA:

Geniş ilaç grupları ile ilişkili TMA raporlandı. İlaç ilişkili TMA iki ana mekanizmayla oluşur. İmmün ilişkili hasar ve direk toksisite. Quinine immün ilişkili TMA 'ya sebep olurken IFN-b ve bevacuzimab doz ilişkili toksisiteye neden olarak TMA geliştirmektedir. (25).

De novo Solid Organ Transplantasyonu sonrası gelişen TMA:

Böbrek, karaciğer, pankreas, akciğer ve kalp transplantasyonu sonrası de novo TMA ortaya çıktığı raporlandı (26,27). Patolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Çoğu vakada destek tedavisi ve presipite eden faktörlerin sonlandırılması yeterli olmaktadır. (28)

Kemik İliği Transplantasyonu sonrası TMA:

Allojenik kemik iliği transplantasyonu sonrası %10-40 hastada TMA gelişmektedir ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (28). Optimal tedavi stratejisi tartışmalıdır. Ekulizumab ile iyi sonuçlar rapor edilmiştir ancak bunlar kontrolsüz, retrospektif çalışmalardır (29). Tedavi de fikir birliğine varmak için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ciddi HT ilişkili TMA:

TMA ciddi hipertansiyonla ilişkili olarak ortaya çıkabilir, uygun antihipertansif ve destek tedavisi ile tedavi edilmelidir. Patolojik mekanizmanın endotel hasarı olduğu düşünülmektedir (30, 31).

Malignensi ilişkili TMA:

Maligniteli hastalarda TMA ortaya çıktığı zaman bu durumun kemoterapi ile mi yoksa malignite nedeniyle mi ortaya çıktığını ayırt etmek zordur. (32). Malignite ilişkili mortalite nedeniyle prognoz iyi değildir(33, 34). Herhangi bir tedavi stratejisini destekleyen kanıt yoktur, neden olabilecek kemotöröpatik ilaçların kesilmesi önerilir.

Glomeruler Hastalıklar ile ilişkili TMA:

TMA IgA nefropatisi, ANCA ilişkili vaskülit, membranöz nefropati, fokal segmental glomeruloskleroz ve membranoproliferatif glomerulonefrit 'li hastalarda da ortaya çıkabilmektedir. Histopatolojik bulgular biyokimyasal ve klinik görünüm olmadan da olabilmektedir (28).

Otoimmün Hastalıklar ve TMA:

SLE, antifosfolipid sendromu ve skleroderma renal krizini içeren otoimmün hastalıklarda TMA ortaya çıkabilmektedir. Otoimmün hastalıklara eşlik eden TMA 'da ek spesifik tedavinin yararını destekleyen kanıtlar yoktur.

TMA Tanı ve Tedavisi:

TMA nedenini belirlemek araştırmalar tamamlandıktan sonra ancak mümkündür. TMA'lı hastalarda hızlı tanı koymak kritik öneme sahiptir. Tanı da gecikmesi durumunda büyük oranda mortal seyirlidir. Öncelikle TTP göz önüne alınarak ADAMTS13 seviyeleri ölçülmelidir. TTP tanısı dışlandığında hasta kompleman aracılı aHÜS kabul edilerek ekulizumab ile tedavi edilmesi tavsiye edilir.

TMA'lı hastalar farklı bulgular gösterebilirler ve önemli bir morbidite ve mortaliteyle ilişkili olabilir. TTP ve aHÜS gibi TMA'nın bazı formları için hastalığa yol açan mekanizmalar yeni yeni tanımlanmakta ve tedavi stratejileri geliştirilmektedir. Ancak, ekulizumab tedavisinden spesifik hasta popülasyonunda kimin yararlanacağı henüz belirsizliğini korumaktadır.

KAYNAKLAR

- Moake JL: Thrombotic microangiopathies. N Engl J Med 347:589-600, 2002
- George JN, Nester CM: Syndromes of thrombotic microangiopathy. N Engl J Med 371: 654-666, 2014
- Kerr H, Richards A: Complement-mediated injury and protection of endothelium: Lessons from atypical haemolytic uraemic syndrome. Immunobiology 217: 195-203, 2012
- Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Fremeaux-Bacchi V, Kavanagh D, Nester CM, Noris M, Pickering MC, Rodriguez de Cordoba S, Roumenina LT, Sethi S, Smith RJ; Conference Participants: Atypical hemolytic uremic syndrome and C glomerulopathy: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. Kidney Int 91:539-551, 2017
- Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B, Kamar N, Jablonski M, Lionet A et al. Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. Am J Transplant 13: 663-675, 2013
- Kavanagh D, Richards A, Goodship T, Jalanko H: Transplantation in atypical hemolytic uremic syndrome. Semin Thromb Hemost 36: 653-659, 2010
- Brocklebank V, Johnson S, Sheerin TP, Marks SD, Gilbert RD, Tyerman K, Kinoshita M, Awan A, Kaur A, Webb N, Hegde S, Finlay E, Fitzpatrick M, Walsh PR, Wong EKS, Booth C, Kerecuk L, Salama AD, Almond M, Inward C, Goodship TH, Sheerin NS, Marchbank KJ, Kavanagh D: Factor H: Autoantibody associated atypical haemolytic uraemic syndrome in children in the United Kingdom and Ireland [published online ahead of print July 24, 2017]. Kidney Int doi:10.1016/j.kint.2017.04.028
- Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, Bingham C, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, Eitner F, Feldkamp T, Fouque D, Furman RR, Gaber O, Herthelius M, Hourmant M, Karpman D, Lebranchu Y, Mariat C, Menne J, Moulin B, Nu'rnerberger J, Ogawa M, Remuzzi G, Richard T, Sberro-Soussan R, Severino B, Sheerin NS, Trivelli A, Zimmerhackl LB, Goodship T, Loirat C: Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 368: 2169-2181, 2013
- Fakhouri F, Fila M, Provo't F, Delmas Y, Barbet C, Cha'telet V, Rafat C, Cailliez M, Hogan J, Servais A, Karras A, Makdassi R, Louillet F, Coindre JP, Rondeau E, Loirat C, Fre'meaux-Bacchi V: Pathogenic variants in complement genes and risk of atypical hemolytic uremic syndrome relapse after eculizumab discontinuation. Clin J Am Soc Nephrol 12: 50-59, 2017
- Lemaire M, Fre'meaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Le Quintrec M, Fakhouri F, Taque S, Nobili F, Martinez F, Ji W, Overton JD, Mane SM, Nu'rnerberg G, Altmu'ller J, Thiele H, Morin D, Deschenes G, Baudouin V, Llanas B, Collard L, Majid MA, Simkova E, Nu'rnerberg P, Rioux-Leclerc N, Moeckel GW, Gubler MC, Hwa J, Loirat C, Lifton RP: Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. Nat Genet 45: 531-536, 2013
- Challis RC, Ring T, Xu Y, Wong EK, Flossmann O, Roberts IS, Ahmed S, Wetherall M, Salkus G, Brocklebank V, Fester J, Strain L, Wilson V, Wood KM, Marchbank KJ, Santibanez-Koref M, Goodship TH, Kavanagh D: Thrombotic microangiopathy in inverted formin 2-mediated renal disease. J Am Soc Nephrol 28: 1084-1091, 2017
- Wong EK, Kavanagh D: Anticomplement C5 therapy with eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and atypical hemolytic uremic syndrome. Transl Res 165: 306-320, 2015
- Benamu E, Montoya JG: Infections associated with the use of eculizumab: Recommendations for prevention and prophylaxis. Curr Opin Infect Dis 29: 319-329, 2016
- Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly Smith L, Delaney M, Dunbar NM, Witt V, Wu Y, Shaz BH: Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The seventh special issue. J Clin Apher 31: 149-162, 2016
- Bruneau S, Ne'el M, Roumenina LT, Frimat M, Laurent L, Fre'meaux-Bacchi V, Fakhouri F: Loss of DGK« induces endothelial cell activation and death independently of complement activation. Blood 125: 1038-1046, 2015
- Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL: Shiga-toxin-producing Escherichia coli and haemolytic uraemic syndrome. Lancet 365: 1073-1086, 2005
- Brigotti M, Caprioli A, Tozzi AE, Tazzari PL, Ricci F, Conte R, Carnicelli D, Procaccino MA, Minelli F, Ferretti

- AV, Paglialonga F, Edefonti A, Rizzoni G: Shiga toxins present in the gut and in the polymorphonuclear leukocytes circulating in the blood of children with hemolytic-uremic syndrome. *J Clin Microbiol* 44: 313–317, 2006
18. Brandt JR, Fouser LS, Watkins SL, Zelikovic I, Tarr PI, NazarStewart V, Avner ED: Escherichia coli O 157:H7-associated hemolytic-uremic syndrome after ingestion of contaminated hamburgers. *J Pediatr* 125: 519–526, 1994
 19. Banerjee R, Hersh AL, Newland J, Beekmann SE, Polgreen PM, Bender J, Shaw J, Copelovitch L, Kaplan BS, Shah SS; Emerging Infections Network Hemolytic-Uremic Syndrome Study Group: Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome among children in North America. *Pediatr Infect Dis J* 30: 736–739, 2011
 20. Becker S, Fusco G, Fusco J, Balu R, Gangjee S, Brennan C, Feinberg J; Collaborations in HIVORUSC: HIV-associated thrombotic microangiopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: An observational study. *Clin Infect Dis* 39 [Suppl 5]: S267–S275, 2004
 21. Fakhouri F: Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology. *Transfus Apher Sci* 54: 199–202, 2016
 22. Bruel A, Kavanagh D, Noris M, Delmas Y, Wong EKS, Bresin E, Provo^t F, Brocklebank V, Mele C, Remuzzi G, Loirat C, Fre^meaux-Bacchi V, Fakhouri F: Hemolytic uremic syndrome in pregnancy and postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol* 12: 1237–1247, 2017
 23. Scully M, Thomas M, Underwood M, Watson H, Langley K, Camilleri RS, Clark A, Creagh D, Rayment R, McDonald V, Roy A, Evans G, McGuckin S, Ni Ainle F, Maclean R, Lester W, Nash M, Scott R, O'Brien P; collaborators of the UK TTP Registry: Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: Presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood* 124: 211–219, 2014
 24. Fakhouri F, Vercel C, Fre^meaux-Bacchi V: Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 2100–2106, 2012
 25. Gottschall JL, Elliot W, Lianos E, McFarland JG, Wolfmeyer K, Aster RH: Quinine-induced immune thrombocytopenia associated with hemolytic uremic syndrome: A new clinical entity. *Blood* 77: 306–310, 1991
 26. Verbiest A, Pirenne J, Dierickx D: De novo thrombotic microangiopathy after non-renal solid organ transplantation. *Blood Rev* 28: 269–279, 2014
 27. Ponticelli C, Banfi G: Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Transpl Int* 19: 789–794, 2006
 28. Brocklebank VKD: Complement C5 inhibiting therapy for the thrombotic microangiopathies: Accumulating evidence, but not a panacea. *Clin Kidney J*, 2017
 29. Jodele S, Dandoy CE, Myers KC, El-Bietar J, Nelson A, Wallace G, Laskin BL: New approaches in the diagnosis, pathophysiology, and treatment of pediatric hematopoietic stem cell transplantation associated thrombotic microangiopathy. *Transfus Apher Sci* 54: 181–190, 2016
 30. Van Laecke S, Van Biesen W: Severe hypertension with renal thrombotic microangiopathy: What happened to the usual suspect? *Kidney Int* 91: 1271–1274, 2017
 31. Timmermans SAMEG, Abdul-Hamid MA, Vanderlocht J, Damoiseaux JGMC, Reutelingsperger CP, van Paassen P; Limburg Renal Registry: Patients with hypertension-associated thrombotic microangiopathy may present with complement abnormalities. *Kidney Int* 91: 1420–1425, 2017
 32. Izzedine H, Perazella MA: Thrombotic microangiopathy, cancer, and cancer drugs. *Am J Kidney Dis* 66: 857–868, 2015
 33. Lesesne JB, Rothschild N, Erickson B, Korec S, Sisk R, Keller J, Arbus M, Woolley PV, Chiazze L, Schein PS: Cancer-associated hemolytic-uremic syndrome: Analysis of 85 cases from a national registry. *J Clin Oncol* 7: 781–789, 1989
 34. Oberic L, Buffet M, Schwarzwinger M, Veyradier A, Clabault K, Malot S, Schleinitz N, Valla D, Galicier L, Bengrine-Lefe^vre L, Gorin NC, Coppo P; Reference Center for the Management of Thrombotic Microangiopathies: Cancer awareness in atypical thrombotic microangiopathies. *Oncologist* 14: 769–779, 2009

VASKÜLER GİRİŞ YOLUNDA ZORLUKLAR VE BU ZORLUKLARIN AŞILMASINDA YENİ ÇÖZÜMLER

DIFFICULTIES IN VASCULAR ACCESS PATHWAYS AND NEW SOLUTIONS TO EXCEED THESE CHALLENGES

Semahat Karahisar Şirali, Özdem Kavraz Tomar, Refika Büberci, Ayşe Zeynep Bal, Murat Duranay

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Vasküler giriş yolu problemleri, yıllar geçmesine rağmen hemodiyaliz hastalarında hala önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olmaya devam etmektedir. İyi bir arteriovenöz fistülün en etkin çözüm olduğu artık çok iyi bilinmektedir. Sorun, kaliteli bir fistülün oluşturulması ve bunun çok iyi korunmasıdır. Bu yazı, bahsedilen ihtiyacı karşılamada göze çarpan zorlukları ve çözüm yollarını vurgulamaktadır.

ABSTRACT

Vascular access pathway problems continue to cause significant morbidity and mortality in hemodialysis patients, although years have passed. It is now well known that a good arteriovenous fistula is the most effective solution. The problem is that a quality fistula is formed and it is very well preserved. This article emphasizes the challenges and solutions to the aforementioned need.

GİRİŞ:

Arteriovenöz fistül (AVF)'de yeterli bir kan akımının sağlanamaması, vasküler giriş disfonksiyonunun temel nedenidir. AVF açılmadan önce vasküler fonksiyonel özelliklerin belirlenmesi oldukça önemlidir. AVF, doğal arter ile ven arasındaki direkt anastomozla oluşturulur ve başarılı AVF matürasyonu, ekstrakorporealde ihtiyaç duyulan yüksek kan akışını desteklemek için kan akış hızında ve girişteki arter çapının ve dren damarının önemli ölçüde artmasını gerektirir. Başarılı bir AVF elde etmek için operasyon öncesi vasküler fonksiyon testlerinin yapılması, USG ile kan akış hızı ve çap belirlenmesi, akış aracılı ve nitrogliserin aracılı dilatasyon ölçümleri, karotidfemoral nabız dalga hızı ve venöz oklüzyon pletismografi yapılması, yaş, cinsiyet, ırk ve diyaliz durumuna göre sonuçları etkileyecektir. (1,2,3,4)

AVF açıldığında primer başarısızlık sıklığı hala çok yüksektir. Bu matürasyon eksikliği kısmen de altta yatan patobiyolojinin çok iyi anlaşılmasından kaynaklanmaktadır. İlgili patobiyolojiyi anlamada ve yeni terapötik stratejileri ortaya çıkarmada insan hastalıkları modelleri vazgeçilmezdir. Kemirgenlerde uygulanan preklinik çalışmalar, vaskülopatik ve vasoprotektif molekülleri tanımlayarak ve neointimal hiperplazi için temeli açıklayarak anlayışımızı geliştirmiştir. KBH olan hastalarda vasküler reaktivite, önceden varolan vasküler patolojiden etkilenebilir. Elastin ve kollajen, büyük kan damarlarının duvarındaki majör ekstraselüler matriks proteinleri olup, bunlar sırasıyla duvar elastikiyeti ve gerilme kuvvetinden sorumludur. Arteriovenöz fistül olgunlaşması, operasyondan sonra arterin çapı ve kan akışında ve drenaj damarında olgunlaşma gerektirir. Doğal damarların yapısal özellikleri, bu değişikliklerin büyüklüğünü etkileyebilir.

Preoperatif olarak damar duvarının medial fibrozis nedeniyle kollajen içeriğinde bir artışın olması ve elastin oranının düşük olması operasyon sonrası dilatasyonu bozacağı ve böylece arteriovenöz fistül çapı ve kan akımını ve klinik arteriovenöz fistül matürasyonundaki postoperatif artışı sınırlandıracağını düşünmemize rağmen yapılan bazı çalışmalar ile desteklenmemiş, bazılarında desteklenmiştir. AVF'nin olgunlaşmamasına ilişkin önceki araştırmalar, öncelikle, venöz intimal hiperplazinin rolüne odaklanmıştır ve bu arteriovenöz anastomoz (içe doğru vasküler yeniden biçimlenme) yakınında, akış sınırlayıcı stenoza yol açar. Bununla birlikte, pek çok AVF, belirgin anastomoz darlığına rağmen gelişmiştir. Geç dönemde gelişen yetersizlikte fibrozis ön planda rol oynamaktadır. Tüm bu araştırmalar sonucunda periferden merkeze doğru AVF yaklaşımı halen devam etmektedir. (5,6,7,8,9,10,11,12)

REFERANSLAR:

1. Michael Allon, Tom Greene. Association between preoperative vascular function and postoperative AVF development. J. Am. Soc. Nephrol. 2016 Dec;27(12): 3788-3795.
2. Allon M: Current management of vascular Access. Clin.J. Am. Soc. Nephrol 2:786-800,2007.
3. Karl A. Nathand Micheal Allon. Challenges in development new therapies for vascular Access dysfunction. Clin.J. Am. Soc. Nephrol. 12;2053-2055,2017.
4. Yan-Ting Shiu, Silvio H. Litovsky. Preoperative vascular medial fibrosis and arteriovenous fistula development CJASN september 07.2016 vol.11 no 9 1615-1623
5. Yating Shiu. Fibrotic venous remodeling and nonmaturation of arteriovenous fistulas. J.A.M.Soc. Nephrol.2018. Mar:291(3) 1030-1040.

6. Doshi SN, Naka KK, Payne N, Jones CJH, Ashton M, Lewis MJ, Goodfellow J.: Flow-mediated dilatation following wrist and upper arm occlusion in humans: The contribution of nitric oxide. ClinSci (Lond) 101: 629–635, 2001
7. Green DJ, Dawson EA, Groenewoud HM, Jones H, Thijssen DHJ.: Is flow-mediated dilation nitric oxide mediated?: A meta-analysis. Hypertension 63: 376–382, 2014

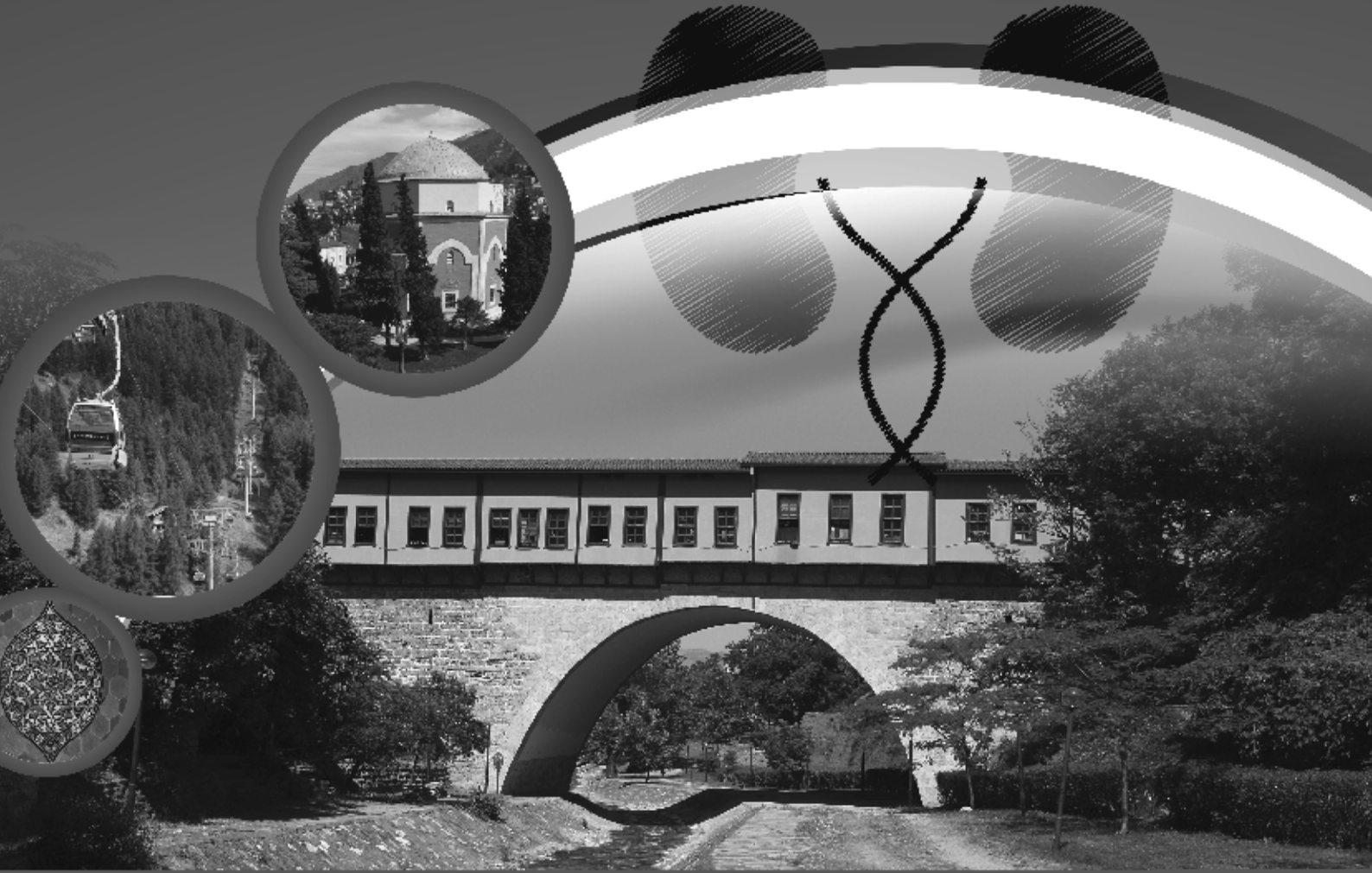


7 GÜNCEL BÖBREK HASTALIKLARI HİPERTANSİYON VE ● TRANSPLANTASYON TOPLANTISI

"Güncelleme 2018"

18 - 22 Nisan 2018

Crowne Plaza / Bursa



hdtdernegi.org

KONUŞMA ÖZETLERİ

OTOİNFLAMASYON VE BÖBREK

Doç. Dr. Abdullah Özkök

İstanbul Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Otoinflamasyon, doğal immün sistemle ilişkili, infeksiyon, oto-reaktif antikorlar ve antijen-spesifik T hücrelerinin rol oynamadığı sistemik inflamasyonla karakterize bir patolojidir. Patojenle ilişkili moleküler patternler (lipopolisakkarit, peptidoglikanlar) ve hasarla ilişkili moleküler patternler (ATP, ürik asit), hücre-içi sensörler (NLR, pirin gibi) tarafından algılanır ve inflamazom isimli moleküllerin meydana gelmesine yol açarlar. İnflamazom molükülünün efektör parçası kaspaz-1'dir. Kaspaz-1, IL-1 ve IL-18'i aktif formlarına çevirirler ve bu aktif sitokinler daha ileri inflamasyon mekanizmalarını harekete geçirirler.

İnflamazom molükülündeki genetik mutasyonlar sonucu, inflamazom aktivitesinin aşırı aktive olması, oto-inflamatuar hastalıklara yol açar. Bu hastalıklar deri, eklem, konjunktiva ve serozal yüzeylerde inflamasyonla ortaya çıkarlar. Bu hastalıkların en sık görüleni, ülkemizde de önemli bir problem olan Ailevi Akdeniz Ateşidir (AAA). Diğer sık görülen oto-inflamatuar hastalıklardan kriyoprinle ilişkili periyodik sendromlar (CAPS) ve TNF-reseptörüyle ilişkili periyodik sendromlar (TRAPS) sayılabilir. Sayılan bu periyodik sendromlar dışında aslında birçok hastalıkta inflamazom ve doğal bağışıklık sisteminin önemli rolleri olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalıklar arasında gut, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, slikozis, asbestozis, ateroskleroz, Alzheimer hastalığı ve tip-2 diabetes mellitus sayılabilir.

Birçok böbrek hastalığının patofizyolojisinde oto-inflamatuar yolağın rolü olabilir. NLRP3 inflamazom knockout fare modelinin, iskemik akut böbrek hasarına (ABH) karşı koruyucu olduğu, fakat sisplatin-ilişkili ABH'ya karşı korumadığı gösterilmiştir (1). Bunun yanında oto-inflamatuar hastalıklarda böbrek hastalıklarıyla ilişkili olabilecek hastalıklar olarak AAA ve gut sayılabilir. AAA seyrinde gelişebilen AA tipi amiloidoz, nefrotik sendroma ve sonuçta son-dönem böbrek yetersizliğine (SDBY) yol açabilmektedir. Kolşisinin amilodioza bağlı SDBY gidişi engelleyebileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. AAA tedavisinde kullanılan etkili anti-inflamatuarlar olan IL-1 antagonistlerinin de SDBY'ye gidişi engelleyebileceği düşünülmektedir. Gut hastalığı seyrinde de ürik asit taşları ve kronik böbrek hastalığı (KBH) sıklıkla gözlenebilmektedir. Gut hastalığında, özellikle akut gut ataklarında IL-1 antagonistlerinin etkili bir tedavi olduğu son zamanlarda gözlenmektedir. Fakat IL-1 antagonistlerinin, gut seyrinde görülen böbrek hastalığı üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, oksalat veya adeninle oluşturulan bir kristal nefropatisi fare

modelinde, NLRP3-spesifik inflamazom inhibitörünün, böbrekte fibrozisi engellediği gösterilmiştir (2). Böbrek tutulumunun olabileceği bir diğer oto-inflamatuar hastalık, IgM tipi monoklonal gammopatiyle seyreden Schnitzler sendromudur. Bu hastalık seyrinde tubulo-interstisyel nefrit, membranöz nefropati ve membranoproliferatif glomerulonefrit gözlenebildiği rapor edilmiştir (3).

Otoinflamasyonla ilişkili bilgilerimiz geliştikçe, bu inflamatuvar yolağın diğer diğer böbrek hastalıklarındaki rolleri daha iyi anlaşılacak ve bu yolağa etkili spesifik ilaç gruplarının böbrek hastalıklarındaki etkinliği araştırılacaktır.

REFERANSLAR:

1. Kim HJ, Lee DW, Ravichandran K, O Keys D, Akcay A, Nguyen Q, He Z, Jani A, Ljubanovic D, Edelstein CL. NLRP3 inflammasome knockout mice are protected against ischemic but not cisplatin-induced acute kidney injury. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013 Sep;346(3):465-72.
2. Ludwig-Portugall I, Bartok E, Dhana E, Evers BD, Primiano MJ, Hall JP, Franklin BS, Knolle PA, Hornung V, Hartmann G, Boor P, Latz E, Kurts C. An NLRP3-specific inflammasome inhibitor attenuates crystal-induced kidney fibrosis in mice. *Kidney Int.* 2016 Sep;90(3):525-39.
3. Basile C, Rossi L, Casucci F, Teutonico A, Libutti P, Lisi P, Lomonte C, Manna R. Kidney involvement in the Schnitzler syndrome, a rare disease. *Clin Kidney J.* 2017 Dec;10(6):723-727.

KOMPLEMAN BİYOLOJİSİ VE BOZUKLUKLARI

Prof. Dr. Ülver Boztepe Derici

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

Kompleman sistemi, bağışıklığın doğuştan gelen parçası olup bir dizi protein yapıda moleküllerden oluşmaktadır. Normalde plazmada belirgin şekilde etkin olmayıp bir grup enzimin ardışık olarak “çağlayan” benzeri bir zincir şeklinde (kaskat) etkinleşmesi ile gelişen fizyolojik olaylar dizisini ortaya çıkarırlar. Sistemin büyük bir kısmı karaciğerde sentezlenerek dolaşıma geçerler ve serumdaki globulinlerin %15’lik bir kısmını oluştururlar. Bazı tetikleyicilerle (immün kompleksler, antijenler, bakteriler, bakteri duvarı....) uyarıldığında, sistemdeki proteazlar özgül proteinlere sitokinleri salgılatmak üzere ayrılırlar ve daha ileri ayrılmaları yükseltecek kaskadları başlatırlar. Serum proteinleri, serozal proteinler ve hücre yüzeyi proteinlerini kapsayan 20’nin üzerinde protein ve protein parçaları kompleman sistemini düzenler. Kompleman sistem aktivitesi; opsonizasyon-fagositozun hızlandırılması, fagositlerin çekimlenmesi ve etkinleşmesi, bakteri ve enfekte hücrelerin parçalanması, antikor regülasyonu, immün kompleks temizlenmesi ve apoptotik hücrelerin temizlenmesi görevleriyle konağa faydalı etkiler sağlarken inflamasyon ve anafilaksiye neden olması ile zararlı yan etkiler de oluşturabilmektedir.

Üç biyokimyasal yol kompleman sistemini etkinleştirir:

- Klasik kompleman yolu
- Alternatif kompleman yolu
- Mannoza bağlayıcı lektin yolu

Klasik Kompleman Yolu: Apoptotik hücrelerin membran lipidleri, mitokondriyal membranları, polianyon, nükleik asit, retrovirüs ve endotoksinler bu yolu aktifleştirebilirler. Aktifleşme C1q proteininin altı ucuna bu moleküllerin bağlanması ve moleküle C1r ile C1s’in bağlanmasıyla başlar.

Mannoza Bağlayıcı Lektin Yolu: Mikroorganizmaların hücre duvarlarındaki mannoza rezidüleri kompleman sistemini aktifleştirir.

Alternatif Yolu: Bu yol sürekli düşük hızda aktif durumdadır. Tüm mikroorganizmaların yüzey komponentleri, IgA, polisakkaritler, kobra venomu Trombin, kallikrein gibi proteazlar bu yolun aktivasyonunu artırır.

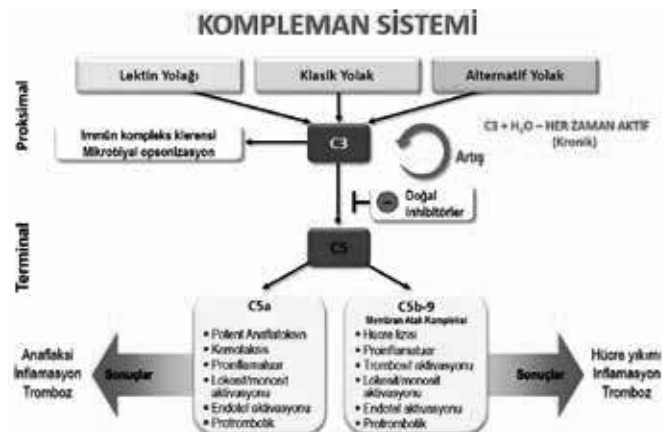
Her üç yolda aktifleşen kompleman parçaları birleşerek ve birbirini takip ederek önce C3 konvertazı, takiben C5 konvertazı oluştururlar. Nihayetinde membran atak kompleks oluşarak bakteri membranında bir delik oluşturarak hücrenin lizisine neden olur.

Kompleman Sistemi Bozuklukları ve Hastalıklar

Kompleman sistemindeki bozukluklar kalıtsal ya da edinsel olabilir. Her bir aktivasyon yolunun ayrı ayrı yetersizliği söz konusu olabilir. Klasik yol aktivasyon bozuklukları S. Pnömonia, N. Menenjit, H.influenza enfeksiyonlarına ve diğer kapsüllü bakterilerle enfeksiyon gelişimine, SLE benzeri hastalık gelişimine sebep olabilir. C1q, C1r, C1s, C4 ve C2’nin kalıtsal yetersizlikleri çok nadir gözlenen otozomal resesif geçişli durumlar şeklinde izlenir. C3 yetmezlikleri ve Membran atak kompleksi oluşum bozuklukları da kalıtsal olarak saptanabilir. Bu durumlar da otozomal resesif geçişli, nadir gözlenen ve yukarıdaki enfeksiyonlarla karakterize klinik tablolara yol açan hastalıklardır. Alternatif yol aktivasyonunu ilgilendiren kalıtsal bozukluklar faktör D ve properdin ilişkili olup bakteri opsonizasyon yetersizliği ve neticede menenjit, pnömokok, gonore enfeksiyonları gelişimine yakınlıkla sonlanır. Lektin yoluyla kongenital bozukluklar; mannan bağlayan lektin (MBL) gen polimorfizmi, MBL ilişkili serin proteaz eksikliği ya da fikolin eksikliği şeklinde kendini göstererek pyojenik enfeksiyonlar, tuberküloz, serebral abse gibi durumlara neden olur. Regülatör protein eksiklikleri faktör H, faktör I, faktör B, C3, CD59, DAF(decay accelerating factor) ya da C1 inhibitör eksikliği şeklinde sonuçlanan homozigot ya da heterozigot genetik bozukluklarla birlikte saptanabilir. Bu durumlar herediter anjiyonevrotik ödem, aHUS, Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH), yaş ilişkili maküler dejenerasyon, meningokok ve hemofilus enfeksiyonlarına sebep olabilir.

Kompleman sisteminin edinsel bozuklukları karaciğerde sentezlerinin azalması, nefrotik sendromlarda idrarla kayıplar, ağır protein kalori malnutrisyonu, splenektomi ya da immünkompleks oluşumu ile seyreden hastalıklarda (SLE, antifosfolipid sendromlar, vaskülitik sendromlar, yoğun depolanma hastalığı, otoimmün hemolitik anemi.... gb) tüketime bağlı olarak ortaya çıkan kompleman yetersizlikleri şeklinde kendini gösterebilir.

Kompleman hastalıklarına yönelik tanısal testler özellikle, immunosupresif ve lökopenik olmadığı halde tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon geçirenlerde, tekrarlayan meningokok ve dissemine gonokok enfeksiyonu varlığında, PNH, kollajen doku hastalıkları, glomerüler hastalıklar, aHUS, tekrarlayan anjiyonevrotik ödem atakları varlığında yapılmalıdır. Bu testler içinde AH50 testi, CH50 testi, C3, C4, C1 inhibitör ve C3 nefritik faktör tayini gibi testler yer alır.



PARAPROTEİNEMİ VE BÖBREK: FİZYOPATOLOJİ, AYIRICI TANI

Prof. Dr. İ. Hakkı Arıkan

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Paraproteinler veya monoklonal proteinler (M proteinleri), monoklonal immünglobülinler (Ig'ler) veya onların bileşenleridir (hafif veya ağır zincirler). Paraproteinler klonal olgun B hücrelerinden ve tipik olarak plazma hücreleri veya B lenfositlerde sentez edilirler ve çok çeşitli tipte böbrek hastalıklarına neden olabilirler.

Paraproteinlerin kaynağı multipl miyelom (MM) veya plazmasitomda olduğu gibi plazma hücrelerinin malign bir klonu olabileceği gibi, lenfoproliferatif hastalıklar da (kronik lenfositik lösemi, B ve T hücreli lenfoma veya Waldenstrom makroglobülinemisi (WM) olabilir. Bununla beraber, düşük klonal hücre yükü ve daha az paraproteinemi ile seyreden ve hedef organ hasarı olmayan "monoklonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)" da da paraproteinemi görülebilir. Plazma hücrelerinden kaynaklanan paraproteinemiler Ig'lerin beş tipinden biri olabilir (IgG, A, M, D, E). En sık olanı IgG iken, en nadir olarak görüleni IgE'dir. Buna karşılık, lenfoplazmositer kaynaklı olanlarda (Waldenstrom) IgM sentez ederken, kronik lenfositik lösemide daha çok IgG ve nadiren de IgA sentez edilir.

Monoklonal gammopatiler, monoklonal Ig sentez eden hücrelerin klonal proliferasyonun bir biyogöstergesi olduğu gibi aynı zamanda nefrotoksik de olabilirler. MM ve WM'de tümör yükü organ hasarı yapacak kadar fazladır. Buna karşılık, tümör yükü fazla olmayan ve klonal özellikleri MGUS, "smoldering" WM veya monoklonal B hücre lenfositozuna benzer durumlarda da paraproteinemi görülebilir ve böbrek hasarı gelişebilir. Uluslararası Böbrek ve Monoklonal Gammopati Araştırma Grubu 2012 yılında, bu durumları selim ve habis hematolojik durumlardan ayırt etmek için "monoklonal gammopathy of renal significance (MGRS)" kavramını ortaya koydular. Bu tanımlama MM, WM, KLL veya malign lenfoma kriterlerini karşılamayan ama paraproteinemiye bağlı bir böbrek hastalığı gelişen tüm B hücre lenfoproliferatif ve plazma hücre proliferatif hastalıklarını kapsamaktadır. Dolayısıyla hafif zincir "cast nefropatisi" (LCCN) bu grup içinde yer almaz. Çünkü her zaman MM'a eşlik eder.

Paraproteinemiler çok çeşitli renal lezyonlara neden olabilirler. İntakt Ig'ler boyutları büyük olduğu için glomerüllerden süzülmezler ve glomerüllerde bulunan hücrelerin biyolojik özelliklerini değiştirerek glomerüler hastalıklara yol açarlar. Buna karşılık, normal şartlarda serbest hafif zincirler (FLC) glomerüllerden serbestçe süzülüp proksimal tübülerde megalin/cubilin reseptör sistem tarafından geri emilip katabolize edildiği için idrarda ancak 1-10 mg/gün olarak bulunurlar. Paraproteinemilerde (özellikle MM'de) aşırı üretimden dolayı serbest hafif zincirler proksimal tübülüslerin kapasitesini aştığı zaman taşma proteinürisine neden olurlar. Dolayısıyla, FLC'ler nefron boyunca birçok hücrenin fonksiyonlarını değiştirebilirler. Paraproteinemilerde görülen böbrek lezyonları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Monoklonal proteinemisi olup, anormal idrar bulguları olanlarda (proteinüri ve/veya hematüri) ve GFR'si azalmış olanlarda böbrek biyopsisi yapılmalıdır. Renal biyopsi örneklerinin incelenmesinde ışık mikroskopik incelemeye ek olarak immünofloresan (IF) ve elektron mikroskopik (EM) inceleme de mutlaka yapılmalıdır. Böylelikle Ig'lerin karakteri ile dağılım paterni ve yapısı (fibriller, mikrotübüler veya organize olmayan birikimler gibi) belirlenebilir. Paraprotein ilişkili kompleman 3 (C3) glomerülopatisinde, proteaz işleminden sonra parafin IF ile antijenler geri alındığı için antijenler tespit edilemeyebilir. Bundan dolayı C3 glomerülopatisi olan her hastada paraproteinemi varlığı araştırılmalıdır. EM bulguları ayırıcı tanıda belirleyici olabilir. Örneğin AL amiloidozda 8-15 nm boyutunda dallanmayan fibriller; monoklonal immün depolanma hastalığında fibriller tarzda olmayan ve noktasal (toz gibi) elektron yoğun birikimler; immünotaktoid glomerülopatide 30 nm'den büyük mikrotübüler yapılar; fibriller glomerülonefritte 12-24 nm boyutunda dallanmayan fibriller birikimler görülür.

Monoklonal Ig taramasına serum ve idrar protein elektroforezi ile başlamak ve ardından Ig'lerin subtipini saptamak için serum ve idrar immünifikasyon elektroforezini de eklemek gerekir. sFLC metoduyla serumda serbest hafif zincirlerinin ölçümü araştırmanın duyarlılığını artıracaktır. Normal böbrek fonksiyonu olanlarda için FLC oranı (κ ve λ için) 0.26-1.65 iken, GFR'si düşük olanlarda bu oran 0.37-3.17 olarak değişir. Monoklonal gammopati tanısı konduktan sonra, sorumlu B hücre klonunu saptamak için kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılmalıdır. fFow sitometri ve immünohistokimyasal çalışmalar da buna ek olarak yapılmaktadır. Monoklonal IgM'si veya lenfoma şüphesi olanlarda patolojik lenf bezinden biyopsi yapılması düşünülebilir.

Tablo 1. Paraproteinemilerde Görülen Böbrek Lezyonları

Hastalık	Paraprotein
Glomerüler Hastalıklar AL Amiloidoz AH Amiloidoz MIDD (LCDD, HCDD ve LHCD)	FLC ($\lambda > \kappa$) Monoklonal ağır zincir FLC ($\kappa > \lambda$) tek başına, sadece ağır zincir veya ağır ve hafif zincirler
Monoklonal Ig depolanması ile beraber proliferatif GN Paraprotein ilişkili C3 glomerülopati İmmünotaktoid glomerülopati Paraprotein ilişkili fibriller GN Kriyoglobülinemi tip 1	Monoklonal IgG (genellikle IgG) Ig veya Ig bileşeni Ig veya Ig bileşeni Hafif ve ağır zincirler veya sadece FLC ($\kappa > \lambda$) Ig veya Ig bileşeni
Tübülointerstisyel Hastalıklar Fankoni sendromu Proksimal Tübülopati (akut tübüler nekroz uve/ veya interstisyel fibrozu da içerecek şekilde) “Cast” nefropatisi	FLC (Çoğu zaman κ) FLC (Çoğu zaman κ) FLC (yaklaşık olarak, $\kappa = \lambda$)
Diğer Ürik asit nefropatisi Nefrokalsinosis Direkt doku infiltrasyonu- Plazma hücre veya lenfomatöz Vasküler Hastalık- Trombotik mikroanjiyopati veya kristalglobüline bağlı nefropati	

Ig, immünglobülin; FLC, serbest hafif zincir; AH, ağır zincir ilişkili; MIDD, monoklonal Ig depo hastalığı; LCDD, monoklonal hafif zincir depo hastalığı; HCDD, monoklonal Ig ağır zincir depo hastalığı; LHCD, monoklonal Ig hafif ve ağır zincir depo hastalığı

KAYNAKLAR

1. Cook L, Macdonald DH: Management of paraproteinaemia. Postgrad Med J 2007; 83: 217–23.
2. Doshi M, Lahoti A, Danesh FR, Batuman V, Sanders PW; on behalf of the American Society of Nephrology Onco-Nephrology Forum: Paraprotein-related kidney disease: Kidney injury from paraproteins—What determines the site of injury? Clin J Am Soc Nephrol 2016; 11: 2288–94.
3. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A, Herrera GA, Lachmann H, Sanders PW; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group: The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. Nat Rev Nephrol 2011; 8: 43–51.
4. Perazella MA, Finkel KW, American Society of Nephrology Onco-Nephrology Forum. Paraprotein-Related Kidney Disease: Attack of the Killer M Proteins. Clin J Am Soc Nephrol. 2016; 11:2256-59.
5. Rosner MH, Edeani A, Yanagita M, Glezerman IG, Leung N; for the American Society of Nephrology Onco-Nephrology Forum: Paraprotein-related kidney disease: diagnosing and treating monoclonal gammopathy of renal significance. Clin J Am Soc Nephrol 2016; 11: 2280–87.

İLAÇ İLİŞKİLİ GLOMERULOPATİLER

Doç. Dr. Sultan Özkurt

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Eskişehir

İlaçlara bağlı böbrek hastalığının epidemiyolojisi kompleks bir konudur. US'daki hastanelerde tüm akut böbrek hasarlı olguların %18-27'den ilaç nefrotoksitesitesi sorumlu tutulmuştur. İlaçlar farklı hasar mekanizmaları ile böbrek hastalığına neden olur. Birçok ilaç böbrek perfüzyonunu azaltır ve prerenal azotemiye neden olur. Bazı ilaçlar doğrudan ve dolaylı etkiler yoluyla vasküler hastalık geliştirebilir. Akut interstisyel nefrit, interstisyel inflamasyonu ve tübül hasarını arttıran ilaca bağlı allerjik bir reaksiyondan kaynaklanır. Akut tübüler nekroz, tübül epitelinde direkt ilaç toksisitesinden kaynaklanan doz bağımlı bir süreçtir. İlaça bağlı tübüler hasarın diğer az yaygın paternleri arasında ozmotik nefropati, kristal nefropati ve akut nefrokalsinoz bulunmaktadır. Üriner sistemin yapısal veya fonksiyonel tıkanıklığından kaynaklanan postrenal azotemi de bazı ilaçlarla komplike hale gelebilir. İlaça bağlı glomerüler hastalıklar ise daha nadir görülür ancak önemli morbidite nedenidir. Bir hastalığın başlangıcında bir ilacın kullanılması mutlaka ilacın hastalığa neden olduğu anlamına gelmez; Bununla birlikte, ikisi arasında bir ilişki olabileceğini düşündürebilir. İlaç ilişkili glomerulopatilerle ilgili olarak, hastalık başlangıcıyla güçlü bir şekilde ilişkili olan belirli ilaçların raporları vardır. Kalan ilaçların rolüne ilişkin bilgiler daha sınırlıdır. Normal böbrek fonksiyonu intact bir glomerüler aparata bağlıdır. Birçok ilaç ve kimyasal madde, glomerulusa zarar verebilir ve bu da moleküller geçirgenliğinin artmasına neden olur. Glomerüler lezyonlar genellikle proteinüri ve nefrotik sendroma neden olur. Bu aynı zamanda ilaç kaynaklı glomerulopatiler için de geçerlidir. Membranöz nefropati (MN) en sık karşılaşılan lezyon türüdür, bunu azalan sıklıkta Minimal Değişim Hastalığı (MDH), Fokal Segmental Glomeruloskleroz (FSGS) ve Kresentrik GN takip eder. İlaça bağlı glomerulopatilerin mekanizması bilinmemekle birlikte muhtemelen immün aracılıdır. HLA-B8 ve DR3 antijenlerine sahip kişilerde daha sık olduğu bildirilmektedir. Altın tuzları, penisilamin ve kaptoprilin MN'ye, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve lityumun MDH'ya, eroin, İnterferon, pamidronat ve anabolik androjenik steroidlerin FSGS'ye neden olduğu rapor edilmiştir. İlaç ilişkili glomerulopatilerde ilacın kesilmesi tedavinin dayanak noktasıdır, immünsüpresif tedaviler her zaman olmasa da bazen etkili olabilmektedir.

Ayrıca, hidralazin, minosiklin, propiltiourasil ve levamizol ile kontamine kokain gibi hem yasal hem de yasadışı birçok ilaç ANCA vaskülitine neden olabilir. Özellikle hidralazin ile ilişkili ANCA vaskülit, özellikle böbrekleri etkileyen ağır hastalığa neden olur ve antihipertansif ajan olarak dikkatle düşünülmelidir. ANCA vaskülitinden şüphelenilen bir hastada, kokain kullanımı varsa kokain ve levamizol için idrar testi yapılmalıdır. ANCA vaskülit için klinik araştırma yapanlar, ilaca bağlı hastalığı hariç tutmayı şiddetle düşünmelidir.

Sonuç olarak; İlaça bağlı glomerulopati nadir bir durum olmakla birlikte, önemli morbidite nedenidir. İlaç ilişkili olguların çoğu MN veya MDH ile ilişkilidir. Potansiyel olarak toksik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda böbrek fonksiyonu,

idrar ve kan basıncı takibi yapılmalıdır. Glomerulopatiden şüphelenilen durumlarda sorumlu ilaç derhal kesilmelidir. Diğer glomerulopati formlarında ampirik olarak kullanılan tedavi yöntemleri bazen etkilidir.

NAKİL ÖNCESİ İMMÜNOLOJİK DEĞERLENDİRME

Prof. Dr. H. Barbaros Oral

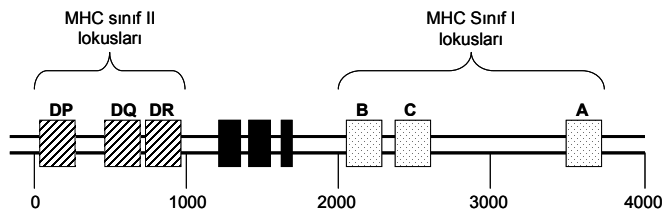
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Bursa

İnsan lökosit antijenindeki (human leukocyte antigen; HLA) aşırı polimorfizm başarılı transplantasyona karşı büyük bir engel olduğu ve HLA'lar transplantın akibetini belirleyen hücrel ve humoral immün yanıtlarda kritik bir rol oynadığı için doku uygunluk testleri ve hasta serumunun transplante edilecek donör dokuları ile etkileşen antikorlar için analiz edilmesi başarılı bir böbrek nakli için temel unsurlardır.

Transplantasyon öncesinde gerçekleştirilen doku uygunluk testlerinin ana amacı HLA ve AB0 yönünden donör-alıcı uygunluğunu test etmek ve alıcının serumunda mevcut olan donör doku antijenleri ile etkileşime girebilecek antikorları saptamaktır.

DOKU GRUPLARI

Allograflar tarafından eksprese edilen antijenlerin en önemlisi insan 6. kromozomu kısa kolunda bulunan Majör Doku Uygunluk (Histokompatibilite) Kompleksi'ndeki (Major Histocompatibility Complex; MHC) polimorfik genler tarafından kodlanan insan lökosit antijenleridir (Human leukocyte antigens; HLA). MHC geni ~4000 kb'lık büyük bir DNA segmentidir. MHC Sınıf I genleri (HLA-A, HLA-B, HLA-C) ve HLA lokusunun en telomerik bölgesinde yerlerken, MHC sınıf II (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ) genleri en sentromerik bölgede toplanır (Şekil 1). Bu genlerin her birinin oldukça polimorfik olması farklı nükleotid dizileri ile her bir geni diğerinden ayıran çok farklı versiyonlarının bulunmasına yol açar. Allel adı verilen bu gen varyantlarının her biri antijenik olarak farklı bir HLA antijenini kodlar. Toplumda binlerce farklı MHC gen kombinasyonu (genotipler) bulunmaktadır. Örneğin, sadece HLA-A2 için 50'den fazla farklı allel tanımlanmıştır. Bu nedenle toplumu rastgele tarayarak aynı (identik) HLA antijenlerine sahip iki kişiyi bulmak imkansız olmasa bile çok zordur. HLA antijenleri kalıtsal olarak aktarıldığı için aile içinde HLA identik veya uyumlu kişileri bulmak sıklıkla mümkündür. Böbrek transplantasyonunda en son kabul edilen doku uyum kriteri, donör ve alıcının HLA-A, HLA-B and HLA-DR antijenleri arasındaki uyumdur. Her birey anneden ve babadan birer 6. kromozom taşıdığı için her HLA geninin 2 kopyasına sahiptir. Bu nedenle böbrek transplantasyonunda tam uyum denildiğinde 6 antijenin birden (2 HLA-A, 2 HLA-B, and 2 HLA-DR) uyumu anlaşılmalıdır. HLA-DR uyumsuzluğunun akut rejeksiyon ve erken graft kaybı riskini arttırdığı, buna karşılık HLA-A ve HLA-B uyumsuzluğunun geç graft kaybı ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.



Şekil 1: MHC sınıf I ve sınıf II genlerinin genomik organizasyonu.

Kadavradan HLA tam uyumlu (6 uyum) olan alıcıya transplante edilen böbreğin 5 yıllık graft kaybının HLA tam uyumsuz (0 uyum) olan alıcıya transplante edilene göre %12 daha az olduğu (sırasıyla, %28,4'ye karşılık %40,7) rapor edilmiştir. Canlı donörden yapılan böbrek transplantasyonlarında ise bu oranlar HLA tam uyumlu alıcıya transplante edilenlerde %13 tam uyumsuzlarda %29,2 olarak saptanmıştır. HLA uyumunun önemini ortaya koymasının yanısıra bu veride göze çarpan bulgulardan biri kadavradan HLA tam uyumlu alıcıya yapılan transplantasyondaki 5 yıllık graft kayıp oranının canlı donörden tam uyumsuz alıcıya yapılan transplantasyonlardaki ile hemen hemen aynı olmasıdır. Aradaki bu farklılık kadavradan transplantasyonlarda uzayan soğuk iskemi süresine bağlanabilir.

DOKU UYGUNLUK TESTLERİ

Böbrek transplantasyonundan önce donör ve alıcıdaki HLA antijenlerinin saptanması gerekmektedir. HLA antijenlerini saptamada serolojik ve moleküler testler kullanılmaktadır.

Serolojik HLA Tiplendirme Testleri

Kompleman bağımlı sitotoksisite (Complement-dependent cytotoxicity; CDC) testi olarak da bilinen serolojik tiplendirmede kişinin (alıcı veya donör) lenfositleri önce spesifik anti-HLA serumları ve sonra kompleman ile inkübe edilir. Çeşitli vital boyalar (Eozin Y, akridin oranj v.b.) kullanmak suretiyle kompleman aracılı lenfositotoksite değerlendirilerek hücre ölümü saptanan kuyularda antiserumu bulunan HLA antijenlerinin kişide var olduğu ortaya konur. CDC testinde kullanılan alloantiserumların miktarı sınırlıdır ve sıklıkla tek bir HLA alleleline özgül değildir. Ayrıca, test için milyonlarca canlı lenfosit gereksinim vardır ki bunun kortikosteroid tedavisi alan, lösemili veya son dönem böbrek hastalığı olanlardan sağlanması oldukça güçtür. Bu teknik problemler nedeniyle serolojik metodlar yerini yeni geliştirilen moleküler biyolojik HLA tiplendirme testleri almıştır.

Moleküler HLA Tiplendirme Testleri

HLA allellerinin nükleotid sekanslarını saptamaya yönelik olarak geliştirilmiş olan yeni moleküler tekniklerle bu allellerin daha ayrıntılı olarak ve daha az miktarda hücre kullanarak saptanması mümkün olmuştur. Böylece, serolojik olarak saptanan bir HLA tipi DNA düzeyinde çeşitli alt tiplere ayrılabilir. Bu tekniklerden birinde diziyeye özgül primerler (Sequence-specific primers; SSP) kullanılır. Eğer SSP'ler tam uyumlu olduğu genomik DNA iplikciğine yapışabilirse karşılık gelen allelik parça polimeraz zincir reaksiyonu (Polimerase chain reaction; PCR) ile çoğaltılıp (PCR-SSP) direkt olarak bir agaroz jelde saptanabilir. HLA DNA tiplendirmedeki bir diğer yaklaşım PCR ile çoğaltılan biyotinle işaretli genomik DNA'nın naylon membrana veya mikrobuncuklara bağlı diziyeye özgül oligonükleotid (Sequence-specific oligonucleotide; SSO) problemlerle hibridizasyonudur (PCR-SSO). Bu SSO problemler da sadece amplifiye edilmiş DNA'da tam olarak uyumlu

diziye bağlanır. Ancak, her geçen gün yeni HLA allellerinin keşfi ve tanımlanması ile rutin olarak kullanılan PCR-SSP ve PCR-SSO testlerinin yeni allelleri de içerecek şekilde güncellenmesi gerekmektedir. Son zamanlarda bu moleküler tekniklere otomatik dizileme sistemlerinin kullanıldığı dizi temelli doku tiplendirmesi (Sequence-based tissue typing; SBT) de eklenmiştir. Bu metotta PCR ile çoğaltılan HLA gen segmentinin dizi analizi yapıldıktan sonra veriler bilinen mevcut HLA allel dizileri ile karşılaştırılarak tiplendirme yapılır. Moleküler tekniklerle saptanabilen HLA allellerinin isimlendirilmesi de serolojik tiplendirmedekine göre çok daha ayrıntılı ve karmaşıktır (Şekil 2).

Lokus	Allel grubu	Allel numarası
HLA-A *	0 2 0 1 1 1	
HLA-A *	0 2 0 1 1 2	
HLA-A *	0 2 0 1 1 3	
HLA-A *	0 2 0 1 1 4	
HLA-A *	0 2 0 2	
HLA-A *	2 4 0 2 1 0 1	
HLA-A *	2 4 0 2 1 0 1	

Eksonda sessiz polimorfizm
Intronlarda polimorfizm

Şekil 2: HLA allellerinin isimlendirilmesi.

HLA Antikorlarının Taranması ve Özgülüğünün Belirlenmesi

Graft ömrü için önemli risk faktörlerinden biri önceki transplantasyonlar, gebelikler ve sık kan transfüzyonlar ile konağın HLA antijenlerine duyarlı hale gelmesidir. Bu nedenle, transplantasyondan önce alıcının serumundaki alloreaktif HLA antikorlarının (Panel reaktif antikor; PRA) varlığını saptamak önemlidir. Bugün, PRA'ların saptanması için sıklıkla mikrolenfositotoksit, ELISA ve akım sitometrisi teknikleri kullanılmaktadır. Mikrolenfositotoksit testinde yüzde PRA, pozitif kuyu sayısının total panel kuyularının sayısına oranının 100 ile çarpılması ile saptanır. PRA %0 (duyarlanmamış) ile %80-100 (yüksek derecede duyarlı) arasında değişebilir. Yüksek PRA değerleri olan hastaların cross-match negatif donör bulma olasılığı düşüktür. Bu kişilerin transplantasyon için çok uzun süre beklemeleri gerekir ve bazılarında asla böbrek transplantasyonu yapılamayabilir.

Cross-matching (XM)

Lenfosit cross-match (XM) potansiyel bir alıcıdaki, spesifik bir donörün lenfositlerindeki antijenlere karşı daha önceden üretilmiş olan dolaşan sitotoksik antikorların varlığını saptamak amacıyla yapılır. Alıcının serumu spesifik donörün lenfositleri ile ardından tavşan komplemanı ile inkübe edilir. Vital boyalar kullanılarak değerlendirilen lenfositotoksititeye göre pozitif cross-match saptanması alıcının serumunda donörün lenfositlerine karşı antikorların varlığına işaret eder. XM'in pozitif bulunması renal transplantasyon için kontrendikasyondur, çünkü alıcıda allograft spesifik sitotoksik antikorların bulunması hiperakut rejeksiyon ve transplantasyon sonrası erken dönemdeki vasküler rejeksiyon gelişmesi için risk oluşturmaktadır.

Lenfosit serolojik XM'de normalde donör lenfositlerinin %80'ini T lenfositler (Sadece sınıf I HLA antijenlerini eksprese eder) ve %20'sini B lenfositler ve monositler (hem sınıf I hem de sınıf II HLA antijenlerini eksprese eder) oluşturur. Serolojik test ile güçlü cross-match pozitifliği (her bir kuyudaki hücrelerin %50'si ve üzeri ölü) sınıf bir antijenlere karşı antikorların varlığını açık olarak gösterir. Ancak, ölen hücrelerin %10-20'si sınıf II antijenlere spesifik antikor yanıtı sonucudur veya zayıf anti-sınıf I antikor yanıtına bağlı olabilir. Bu antikorların özgülüğünü saptamak için ise cross-match testi ya T lenfosit veya B lenfosit popülasyonlarında ayrıca yapılmalıdır.⁸ Klinik olarak uygunsuz IgM tipi antikorların ayırımı için serum ditiyoreitol (DTT) ile muamele edilir. DTT ile elde edilen cross-match pozitifliği alıcıda donör alloantijenlerine karşı IgG tipi antikorların bulunduğu işaret eder.

Serolojik cross-match testinden başka akım sitometrisi kullanılarak (Flow cytometric cross-matching; FCXM) da test gerçekleştirilebilir. FCXM'in serolojik teste göre 30-250 kez daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Bu metotta T lenfositler ve B lenfositlere özgül antikorlar da kolaylıkla saptanabilmektedir.

Hasta serumunun donör uygunluğu için cross-match testi yapıldığında otoantikorların özgül anti-donör antikorlardan ayırımının yapılması önemlidir. Otoantikora bağlı cross-match pozitifliği, hastanın kendi serumu ve lenfositlerinin kombine edildiği serolojik cross-match testi ile saptanabilir. Otoantikorlar, yalancı pozitif donör cross-match pozitifliğine veya mevcut olan özgül anti-donör antikorların maskelenmesine yol açabilir. Oto-FCXM'de serolojik cross-match negatif olmasına karşın FCXM beklenmeyen bir şekilde pozitif saptanan kişilerde önerilir.

Sonuçlar ve değerlendirme

Test edilen her bir serum için XM sonucu ya negatif ya da pozitif olur. Negatif sonuç, alıcı serumunda DSA'nın bulunmadığına ya da test tarafından saptanamadığına (testin saptayabilme sınırının altında olmasına veya teknik sebeplere bağlı olarak) işaret eder. Pozitif sonuç ise sıklıkla DSA'lara bağlı olmakla birlikte HLA-özgül olmayan antikorların varlığına bağlı olarak da meydana gelebilir. Pozitif sonuca sebep olan antikorların özgülüğü ve gücü XM testinin değerlendirilmesindeki en önemli faktördür. Pozitif sonuca sebep olan antikorların kesinlikle HLA-spesifik olmadığı gösterilen durumlarda transplantasyona izin verilebilir. Bunun dışındaki tüm durumlarda hem T hem de B hücrelerine bağlanan antikorun gösterilmesi saptanan antikorun büyük olasılıkla HLA sınıf I antijenlerine karşı olduğunu düşündürür. B hücre pozitif FCXM sonuçlarıyla T hücre FCXM negatif durumlarda karşılaştırılabilir ve bu hem HLA sınıf I hem de HLA sınıf II antijenlerine karşı antikora ya da otoantikora bağlı olabilir. Otoantikorların varlığı aynı zamanda oto-FCXM testinin pozitif saptanması ile ayırt edilebilir. B hücre FCXM'in negatif fakat T hücre FCXM'in pozitif olduğu durumlarda ise antikorun HLA-spesifik olmadığını düşündürür.

Pozitif sanal XM her zaman pozitif laboratuvar XM ile ilişkili değildir. Çalışmalar sadece boncuk temelli testlerle saptanan HLA antikorları ile akut rejeksiyon epizotları ve uzun dönem (fakat kısa dönem değil) graft akibeti arasında ilişkiler gösterilmiştir. Ayrıca, boncuk-temelli testlerde saptanan antikorların kan transfüzyonu veya transplantasyon yapılmamış erkeklerde de bulunduğu gösterilmiştir. Bugün bu saptanan antikorların çoğunun denatüre olmuş antijenlerin yüzeyindeki epitoplara karşı olduğu kabul edilmektedir ve klinik olarak

önem taşımamaktadır. Böylece, negatif bir sanal XM sonucu negatif bir laboratuvar XM'nin güvenilir bir belirteçiyken, pozitif XM'nin güvenilirliği daha azdır.

Öneriler:

Öneriler 3 düzeyde yapılmıştır;

{1} Literatüre göre ya da mevcut uygulamalarla ispatlanmış mutlaka olması ya da yapılması gerekenler,
{2} Yapılmasının kazanç sağlayacağı kesin olan ama öneri {1} kadar mutlak olmayanlar,
{3} Fikir birliğine varılmış yayınlanmış veri olmasa da uzmanların faydalı olma potansiyelini yüksek gördükleri öneriler.

- Prospektif XM mutlaka yapılmalıdır (karaciğer transplantasyonları hariç tutulabilir) {1}
- XM laboratuvar XM testi uygulanarak yapılmalı {1} veya bazı seçilmiş olgularda sanal XM uygulanmalıdır {2}
- Antikoru olmayan ya da HLA spesifik antikorları tamamen saptanmış (Örneğin tek antijen boncuk teknolojisi kullanılmışsa) sanal XM negatif hastalara prospektif laboratuvar XM yapılmaksızın transplantasyon yapılabilir (Örneğin, donör hastanın duyarlanmasına yol açan HLA özgüllüklerini taşımıyorsa) {3}
- Kompleks bir antikor profili olan veya antikor profili tam tanımlanmamış olan hastalar için prospektif CDC-XM veya FCXM yapılması önerilir. {1}
- Sanal XM yapıldıysa transplantasyondan önceki 24-48 saat içinde alınan serum örneklerinde geriye dönük laboratuvar XM testi yapılmalıdır. {3}
- DSA varlığında donör T ve B hücrelerine karşı CDC XM negatif ise, bu durum artmış immünolojik risk olarak değerlendirilmelidir. Fakat, özellikle desensitizasyon ile DSA'nın elimine edildiği durumlarda transplantasyon kontraendike değildir. {2}
- Laboratuvar XM testleri donör T hücre ve B hücre popülasyonlarını ve IgG ve IgM antikor izotiplerinin ayrımını yapabilmelidir. {1}
- XM için kullanılan serum örnekleri en son örneği içermeli ve hastanın geçmiş serolojik örnekleri ve sonuçları göz önünde tutulmalı. {1}
- Tüm XM'ler yetkinliği olan doku tripleme laboratuvarı sorumluları veya sorumlu yardımcıları tarafından değerlendirilmeli ve rapor edilmelidir. {1}
- XM sonuç raporu hastanın antikor profili değerlendirilerek hazırlanmalı ve buna uygun öneriler içermelidir. {3}

ÖNERİLEN KAYNAKLAR

1. Guidelines for the detection and characterisation of clinically relevant antibodies in allotransplantation. BSHI & BTS. 2016.
2. Amico P, Hönger G, Steiger J, et al. Utility of the virtual crossmatch in solid organ transplantation. Curr Opin Org Transplant 2009; 14: 656-661.
3. Cai, J, Terasaki PI, Anderson N, Lachmann N, Shönemann C. Intact HLA not β 2m-free heavy chain-specific HLA Class I antibodies are predictive of graft failure. Transplantation 2009; 88: 226-230.
4. Duman T, Tutkak H, Süsal C. HLA antikor taramalarında konsensüs. Türkiye Klinikleri J Immuno Allergy-Special Topics 2013; 6: 69-78.
5. Gupta A, Iveson V, Varagunam M, et al. Pre-transplant donor-specific antibodies in cytotoxicnegative crossmatch kidney transplants: are they relevant? Transplantation 2008; 85: 1200-1204.
6. Morales-Buenrostro LE, Terasaki PI, Marino-Vazquez LA, et al. "Natural" human leukocyte antigen antibodies found in non-alloimmunized healthy males. Transplantation 2008; 86: 1111-1115.
7. Otten HG, Verhaar MC, Borst HP, et al. The significance of pre-transplant donor-specific antibodies reactive with intact or denatured human leucocyte antigen in kidney transplantation. Clin Exp Immunol 2013; 173: 536-543.
8. Van den Berg-Loonen EM, Billen EVA, Voorter CEM, et al. Clinical relevance of pretransplant donor-directed antibodies detected by single antigen beads in highly sensitised renal transplant patients. Transplantation 2008; 85: 1086-1090.

UZUN ETKİLİ CNI: KLİNİK SONUÇLAR

Prof. Dr. Belda Dursun

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Denizli

GİRİŞ: Sürekli ve kontrollü bir immünsüpresif tedavi solid organ nakillerinde hücrel ve antikor-aracılı rejeksiyonun önlenmesi ve greft sağkalımı açısından son derece önemlidir. Bu sağlanırken ilaç-ilişkili toksite yan etkisinin de en az düzeye indirgenmiş olması gereklidir. Günümüzde immünsüpresif tedavi protokollerinin bel kemiğini kalsinörin inhibitörleri (CNI) ve özellikle takrolimus bazlı rejimler oluşturmaktadır. Takrolimus toprak mantarı olan *Streptomyces tsukubaensis*'ten üretilmiş olan makrolid türü bir bileşiktir ve 1994'ten itibaren solid organ transplantasyonu tedavi alanında kullanılmaktadır. Takrolimus bir kalsinörin inhibitörüdür, takrolimus bağlayıcı proteinle oluşturduğu kompleks ile kalsinörine bağlanıp fosfataz aktivitesi göstermesini engeller, böylece T lenfosit aktivasyonunu arttıran çeşitli sitokinlerin (interlökin 2, interlökin 4, interferon gamma, TNF-a) de salınımı azalır. Solid organ nakli alıcılarında greft rejeksiyonunu önlemek ve tedavi etmek amacıyla takrolimus immünsüpresif tedavide klasik olarak mikofenolat mofetil ve kortikosteroidler ile kombinasyon şeklinde kullanılmaktadır(1). Takrolimus T-hücre aracılı rejeksiyonunun ve greft kaybının önlenmesi açısından siklosporine göre daha üstündür ve bu nedenle erişkin popülasyonda başlangıç dönemindeki immünsüpresyon tedavi rejiminin neredeyse tamamına yakınında (%85) yer almaktadır. Takrolimusun günlük çift doz uygulanım formunun (Prograf) oral biyoyararlanımı düşüktür (%25); aynı hastada veya hastalar arasında, özellikle de gastrointestinal sorunlar olduğunda, yüksek derecede değişkenlik göstermesi önemli bir dezavantaj oluşturmaktadır. Günde birden fazla dozda ilaç uygulanmasının hastaların tedaviye uyumunu azalttığı ve dolayısıyla rejeksiyon ve greft kaybı açısından risk oluşturduğu bilinmektedir. Birçok çalışmada günde tek doz ilaç kullanımının tedavi şemasını daha basit düzeye indirdiği ve sonuç olarak hastaların tedaviye uyumunu arttırdığı gösterilmektedir. Takrolimusun uzun-etkili formülasyonları hastaların tedaviye uyumlarını arttırmak, daha sabit bir ilaç düzeyi sağlamak ve dolayısıyla hasta ve greft açısından daha olumlu sonuçlar sağlamak amacıyla geliştirilmiştir. Takrolimusun halihazırda klinik kullanımda olan uzun salınımlı ve günde tek doz olarak kullanılan formülasyonları Astagraf XL, Advagraf ve Envarsus XR 'dır, ve solid organ nakli hastalarında mevcut tedavi seçeneklerine bir alternatif olarak yer almaktadırlar. Advagraf Avrupa'da 2007'den itibaren, Astagraf XL ise ABD'de FDA tarafından 2013 yılında onay alarak böbrek nakli alıcılarında de novo kullanım endikasyonu bulunmaktadır. Envarsus XR ise Avrupa'da 2014, ABD'de ise 2015 yılında onay almıştır. Envarsus XR Avrupa'da böbrek ve karaciğer hastalarında de novo ve konversiyon amaçlı, ABD'de ise böbrek nakli hastalarında konversiyon amaçlı kullanım endikasyonu bulunmaktadır. Bu derlemede daha uzun süredir kullanımda olan uzun etkili CNI Advagraf 'ın klinik etkileri üzerine odaklanılmıştır.

Farmakokinetik Özellikler ve Doz Uygulaması: Takrolimus gastrointestinal traktüs boyunca emilime uğrar, ancak emilimin önemli bir kısmı ince barsaklarda olur. Sistemik dolaşıma katılmadan önce barsaklarda ve karaciğerde CYP3A enzim sistemi tarafından metabolize edilir, ki bu da oral

biyoyararlanımını azaltan bir süreçtir. CYP3A5 enziminin yüksek derecede ekprese edildiği bireylerde (siyah ırk) terapötik takrolimus düzeylerine erişebilmek için daha yüksek dozlarda ilaç kullanılması gerekmektedir. Biyoyararlanım özelliğinin değişkenlik göstermesi ve "dar terapötik indeksi" nedeniyle ilacın terapötik kan düzeylerinin sıkı monitorizasyonu gereklidir. Standart olarak ilacın çukur konsantrasyonlarının takibi önerilmektedir, çünkü bu parametre 24 saatlik ilaç maruziyeti (0-24 saatlik eğri altında kalan alan) ve klinik etkinlik derecesi ile yüksek korelasyon göstermektedir. Takrolimusun ilk geliştirilen hızlı-salınımlı oral formu 0.5, 1.0 ve 5.0 mg şeklinde doz pozolojisine sahip sert jelatin kapsül içine yerleştirilmiş granüler bir yapıdır ve gastrointestinal sisteme girer girmez hızla salınımına uğrar. İlacın hızlı-salınımlı çabuk etkili formu hızlı absorpsiyon özelliği ve eliminasyon yarı-ömrü nedeniyle tipik olarak her 12 saatte bir doz uygulamasına ihtiyaç göstermektedir. İlacın uzun etkili kapsül formunda ise etilsellüloz, hypromellos, laktoz monohidrat, ve magnezyum stearatın solid granül formülasyon yapısına eklenmesi sayesinde koruyucu polimer bir kalkan oluşturularak ilacın çözünme hızı ve zirve konsantrasyonu azaltılmıştır. Bu salınım özelliği sayesinde uzun etkili takrolimusun her 24 saate bir uygulanımı mümkün olmaktadır. Takrolimusun her iki salınım formu için eliminasyon yarı ömrü benzerdir, ancak absorpsiyon süresinin farklı olması nedeniyle doz uygulaması farklılık göstermektedir. Uzun etkili CNI için post-transplant dönemde ilk hafta ilaç kan düzeyleri değişkenlik gösterebilir ve genellikle kan düzeyleri kısa etkili CNI'ya göre %40 daha düşük saptanmıştır (2). Bu nedenle uzun etkili CNI kullanırken aynı çukur değeri ve aynı eğri altında kalan düzeyini elde etmek için kısa etkili CNI dozundan %10-30 daha yüksek dozlar kullanmak gerekebilir. Transplant öncesinde takrolimus tedavisini başlatmak da bir önlem olarak uygulanabilir. Uzun etkili CNI için de ilacın çukur düzeylerinin sıkı monitorizasyonu son derece önemlidir. Kısa etkili CNI'den uzun etkili CNI'ya konversiyon çalışmaları literatürde az sayıda yer almaktadır. Total günlük doz üzerinden 1:1 (mg:mg) şeklinde konversiyon yapılan iki çalışmada sonuçlar etkinlik açısından olumlu şekilde rapor edilmiş olsa da (3), diğer çalışmalarda %30-50'ye varan doz artırımına ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir (4) ve bu durum sıkı kan düzeyi monitorizasyonun gerekliliğine dikkat çekmektedir. Üretici firma tarafından basiliximab ile indüksiyon yapılmayan hastalarda uzun etkili CNI (Advagraf) başlangıç dozu genellikle 0.15 mg/kg/gün olarak önerilmekte ve ilk 2 aylık dönemde tam kan çukur düzeyinin 5-17 ng/ml, 3-12 aylık dönemde ise 4-12 ng/ml olarak sürdürülmesi önerilmektedir. Basiliximab indüksiyonu almayanlarda ise genellikle pre-operatif 0.1 mg/kg/gün ve post operatif dönemde 0.2 mg/kg/gün devam edilerek ilk 2 aylık dönemde tam kan çukur düzeyinin 6-20 ng/ml, 3-12 aylık dönemde ise 6-14 ng/ml tutulması önerilmektedir(5). Avrupa konsensus konferansı raporuna göre ise kullanılan immünsüpresif tedavi rejimine bağlı olarak takrolimus çukur düzeylerinin daha düşük düzeyde tutulması (ör 5-10 veya 3-7 ng/ml) tavsiye edilmektedir. Uzun etkili CNI'ların eczane düzeyinde kısa etkililerin yerine değiştirilerek verilmesi uygun değildir, eğer ilaçlar arasında bir konversiyon yapılması

planlanıyorsa, bunun tecrübeli bir transplant nefrologunun gözetiminde olması gerekir.

Böbrek Nakli Hastalarında Klinik Sonuçlar: Çeşitli faz III ve faz IV randomize kontrollü non-inferiorite çalışmalarda uzun etkili CNI 6 ay ve 1 yıllık takip süreçlerinde düşük-riskli popülasyonda ve de novo olarak akut rejeksiyon profilaksisi ve greft disfonksiyonunun önlenmesi amacıyla kullanımda etkinlik ve güvenlik profili açısından kısa etkili CNI ile benzer bulunmuştur(6,7). Altı randomize kontrollü çalışma ve 15 gözlemsel çalışmanın sistematik değerlendirmesinde de 1 yıllık süreçte her iki ilaç formülasyonu arasında akut rejeksiyon, greft sağkalımı ve hasta sağ kalımı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (2) Daha uzun dönem sonuçların incelendiği çalışmaların sonuçları da benzer şekildedir. Örneğin, post-transplant 1. yıl itibariyle her iki ilaç formülasyonu için benzer çukur düzeyine sahip olan bireylerin (uzun etkili CNI: 6.1-7.8 ng/ml vs kısa etkili CNI 6.5-7.5 ng/ml) 4 yıllık takip sonuçları karşılaştırıldığında hasta ve greft sağkalım oranları açısından istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır(8). Uzun etkili CNI kullananlarda renal fonksiyonun kısa etkili CNI ile benzer, ancak siklosporin grubuna göre daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Tedavi Uyumuna Üzerine Etkisi: Bu konuda yapılan çalışmalar genellikle küçük gruplarda ve 6 ay ve 1 yıllık takip süreçlerini içermektedir. Erişkin böbrek nakli hastalarında post-transplant 6 aylık dönemde elektronik kayıt sistemi üzerinden hastanın tedaviye uyumunu karşılaştıran bir çalışmada uzun etkili CNI'nin kısa etkili CNI'ya göre daha avantajlı olduğu gösterilmiştir (9). Böbrek nakli hastalarında yürütülen sistematik bir analizde post-transplant 12 aylık dönemde her iki ilaç formülasyonunun hastanın tedaviye uyum açısından birbirinden farklı olmadığı ortaya konulmuştur (2).

Yan Etkiler: Uzun etkili ve kısa etkili CNI 'ların ilaçlarla etkileşim profilleri benzerdir ve bu açıdan diğer ilaç gruplarıyla birlikte kullanıldığında dikkatli olmak gerekir. Birçok çalışmada yan etki profillerinin de benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Her iki ilaç formülasyonu için diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve böbrek fonksiyonları açısından anlamlı fark saptanmamıştır (8). Kısıtlı sayıdaki çalışmada ise uzun etkili CNI ile daha düşük hiperglisemi, tremor ve enfeksiyon riskinden bahsedilmektedir (6-8,10).

Maliyet: Uzun etkili CNI'ya konversiyon yapılan böbrek nakli hastalarında hastanın tedaviye uyumunun artışının greft sağ kalımı üzerine olumlu etkisinin sonucu olarak toplam maliyetin (ilaç kullanımının azalması ve greft kaybı sonucu ortaya çıkan diyaliz maliyeti) azaldığı bir çalışmada gösterilmiştir (11). Uzun etkili CNI kullanımının maliyet üzerindeki etkisini ortaya koyabilmek için daha fazla çalışmaya gerek duyulmaktadır.

Sonuç: Bugüne dek yapılan çalışmaların ortaya koyduğu sonuçlar uzun etkili CNI'ların böbrek nakli hastalarında etkinlik ve güvenlik profili açısından kısa etkili CNI'lar ile benzer olduğunu göstermektedir. Uzun etkili CNI'lar günde tek doz kullanım avantajı ile hastaların tedaviye uyumunu artırarak hasta ve greft sağ kalımı açısından potansiyel olarak olumlu sonuçlar sağlayabilir. İlacın düşük zirve konsantrasyonları toksite riskini azaltmak açısından potansiyel olumlu sonuçlar taşıyabilir. Uzun etkili CNI kullanırken ilaç farmakokinetiklerini göz önünde bulundurarak dikkatli doz ayarlaması yapılması ve kan düzeylerinin sıkı takibi son derece önem taşımaktadır. Uzun etkili CNI'ların klinik sonuçlarının daha iyi anlaşılabilmesi için

daha geniş çaplı, uzun dönem etkilerinin incelendiği prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR:

1. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. N Engl J Med. 2004 Dec 23;351(26):2715-29.
2. Ho ET, Wong G, Craig JC, Chapman JR. Once-daily extended-release versus twice-daily standard-release tacrolimus in kidney transplant recipients: a systematic review. Transplantation. 2013 May 15;95(9):1120-8.
3. van Hooff J1, Van der Walt I, Kallmeyer J, Miller D, Dawood S, Moosa MR, Christiaans M, Karpf C, Undre N. Pharmacokinetics in stable kidney transplant recipients after conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus formulations. Ther Drug Monit. 2012 Feb;34(1):46-52. 1.
4. de Jonge H1, Kuypers DR, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Reduced C0 concentrations and increased dose requirements in renal allograft recipients converted to the novel once-daily tacrolimus formulation. Transplantation. 2010 Sep 15;90(5):523-9.
5. <http://astellas.us/docs/astagrafxl.pdf>
6. Silva HT Jr, Yang HC, Abouljoud M, Kuo PC, Wisemandle K, Bhattacharya P, Dhadda S, Holman J, Fitzsimmons W, First MR. One-year results with extended-release tacrolimus/MMF, tacrolimus/MMF and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2007 Mar;7(3):595-608. Epub 2007 Jan 11. Erratum in: Am J Transplant. 2007 Jun;7(6):1682
7. Krämer BK, Charpentier B, Bäckman L, Silva HT Jr, Mondragon-Ramirez G, Cassuto-Viguer E, Mourad G, Sola R, Rigotti P, Mirete JO; Tacrolimus Prolonged Release Renal Study Group. Tacrolimus once daily (ADVAGRAF) versus twice daily (PROGRAF) in de novo renal transplantation: a randomized phase III study. Am J Transplant. 2010 Dec;10(12):2632-43.
8. Silva HT Jr, Yang HC, Meier-Kriesche HU, Croy R, Holman J, Fitzsimmons WE, First MR. Long-term follow-up of a phase III clinical trial comparing tacrolimus extended-release/MMF, tacrolimus/MMF, and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. Transplantation. 2014 Mar 27;97(6):636-41.
9. Kuypers DR1, Peeters PC, Sennesael JJ, Kianda MN, Vrijens B, Kristanto P, Dobbels F, Vanrenterghem Y, Kanaan N; ADMIRAD Study Team. Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: a randomized controlled trial using electronic monitoring. Transplantation. 2013 Jan 27;95(2):333-40.
10. Uchida J, Kuwabara N, Machida Y, Iwai T, Naganuma T, Kumada N, Nakatani T. Conversion of stable kidney transplant recipients from a twice-daily prograf to a once-daily tacrolimus formulation: a short-term study on its effects on glucose metabolism. Transplant Proc. 2012 Jan;44(1):128-33.
11. Muduma G, Odeyemi I, Smith-Palmer J, Pollock RF. Budget impact of switching from an immediate-release to a prolonged-release formulation of tacrolimus in renal transplant recipients in the UK based on differences in adherence. Patient Prefer Adherence. 2014 Mar 28;8:391-9.

AKUT VE KRONİK ANTİKOR ARACILI REJEKSİYON: TEDAVİNİN YARARLARI VE RİSKLERİ

Prof. Dr. Ahmet Kıyık

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Mersin

Böbrek nakli, son dönem böbrek hastalığının tartışmasız en seçkin tedavi yöntemidir. Fakat allograft rejeksiyonu başarılı böbrek naklinin önündeki en önemli engeldir. Yıllar içerisinde sıklığı azaltılmış olsa da önemini korumaktadır.

Alloantijenlere karşı antikor gelişimi ilk olarak 1938 yılında rapor edilmiştir (1). Ancak 2000’li yıllara kadar allograft reddinde temel mekanizmanın hücresele rejeksiyon olduğu ağırlığını korudu. Ancak 2000’li yıllardan sonra yapılan çalışmalarda humoral immünite transplant immünolojisinde yeniden ciddi önem kazandı.

Son yıllarda AAR giderek daha sık tanı almaya başladı (%1-10), hatta en önemli neden oldu (2). Bunun muhtemel nedenleri; kan grubu ve HLA uyumsuzluğu olan nakillerin artışı, hücresele rejeksiyonların engellenmesindeki başarı ve antikor aracılı rejeksiyonun tanınmasındaki gelişmelerdir (histopatolojik incelemeler, antikor tanımlaması ve titre ölçümündeki gelişmeler ile kompleman rolünün belirlenmesi). Öte yandan AAR, her ne kadar tek mekanizma kökenli olarak gözüксе de, graft disfonksiyonunda çok farklı klinik tablolar ortaya çıkmaktadır (akut, subklinik, kronik vb.)

Kanıtlar, aktif plazma ve B-hücrelerinin, graftteki HLA antijenlerine veya endotelde bulunan HLA dışı molekülere bağlanan donör spesifik antikorlar ürettiğini göstermiştir. “Akut” antikor aracılı rejeksiyon (AAR)’de bu antikorlar grat endoteline bağlanır ve kompleman ilişkili veya ilişkisiz süreçleri (natural killer, nötrofil, trombosit ve makrofajların aracılık ettiği peritübüler kapillerit, glomerülit, nekroz, trombotik mikroanjyopati) aktifleştirir. “Kronik” AAR daha farklı bir patofizyolojik süreçle gerçekleşir. Burada, allograft matriks remodelingi ve subklinik daha yavaş bir endotel hasarı söz konusudur (3). Akut AAR, genelde tipik olarak nakil sonrası erken dönemde görülse de geç dönemde de görülebilir. Geç dönemdeki akut AAR’nin temel nedenleri, ilaç kullanımındaki aksamalar ve uygun olmayan ilaç doz azaltılmasıdır. Akut AAR izole ya da hücresele rejeksiyonla birlikte de görülebilir. Ancak, halen, hem akut hem de kronik AAR’de hücresele ve moleküler düzeydeki ayrıntılar araştırılmaya devam etmektedir.

AAR, önceleri kötü prognozlu olduğu düşünülse de günümüzde uygulanan tedavi seçenekleriyle prognozu önemli ölçüde iyileştirmiştir. Tedavide çoklu mekanistik alt yapı gözetilerek planlama yapılır.

AAR, çoğunlukla steroide dirençli bir klinik sorundur. Anti-timosit globulin (ATG)’nin plazma hücreleri ve B-hücre apoptozisini arttıran etkinliği de tek başına AAR tedavisinde başarılı olamamaktadır. Tarihsel olarak, antikor azaltıcı ilk girişim yüksek doz IVIG tedavisidir. Mekanizması bilinmeyen IVIG tedavisi, kısmen başarılı olsa da plazmaferez veya immünadsorbsiyon yöntemleriyle birlikte kullanıldığında başarı oranı artmaktadır. Günümüzde, kanıt düzeyleri kötü olsa da; plazmaferez + düşük doz IVIG, Yüksek doz IVIG +/- pulse

steroid, yüksek doz IVIG + anti-CD20 ab (rituximab), IVIG + rituximab + bortezomib şemaları uygulanmaktadır (4). Yakın zamanda kompleman inhibitör stratejileri de uygulanmaya başlamıştır. Bu seçeneklerin klinik faydaları ve potansiyel zararları halen araştırma konusu olmaya devam etmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Gorer PA. The antigenic basis of tumour transplantation. J Pathol 1938; 47:231-52.
2. Djamali A, Kaufman DB, Ellis TM, et al. Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: current status and novel approaches. Am J Transplant 2014; 14:255.
3. Farkash EA, Colvin RB. Diagnostic challenges in chronic antibody-mediated rejection. Nat Rev Nephrol 2012; 8:255.
4. Montgomery RA, Loupy A, Segev DL. Antibody-mediated rejection: New approaches in prevention and management. Am J Transplant. 2018;18(Suppl. 3):3–17.

OBEZİTEDE RENAL HASAR MEKANİZMALARI

Prof. Dr. Faruk Turgut

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Hatay

Obezite sıklığı tüm dünyada çok hızlı bir şekilde artmaktadır (1). Türkiye istatistik kurumu verilerine göre ülkemizde 15 yaş üstünde obezite (beden kitle indeksi (BKİ) $>30 \text{ kg/m}^2$) sıklığı %19,6 olarak saptanmıştır (2). Obezite kalp, akciğer, karaciğer gibi birçok organı etkilemekte ve kronik hastalık riskini arttırmaktadır. Obezite kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişmesi için de potansiyel bir risk faktörüdür. Obezite ile böbrek hasarı ilişkisi 1970'li yıllarda tanımlanmıştır. Obezite bir taraftan diyabet ve hipertansiyon gibi KBH risk faktörlerini arttırmakta iken diğer taraftan kendisi de KBH ve son dönem böbrek hastalığı gelişimi üzerine direkt olarak etki etmektedir. Birçok çalışmada obezite ile KBH gelişmesi ve progresyonu arasında da ilişki olduğu gösterilmiştir. Yüksek BKİ, yeni başlayan KBH için en güçlü risk faktörüdür (3). Yüksek BKİ ile proteinüri arasında pozitif ilişki, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) arasında negatif bir ilişki olduğu ve obez hastalarda eGFR düşüşünün daha hızlı olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (4).
(4)umber><last-updated-date format="utc">1521129625</last-updated-date><accession-num>28617414</accession-num><electronic-resource-num>10.1038/nrdp.2017.34</electronic-resource-num><volume>3</volume></record></Cite></EndNote>. Yapılan bir çalışmada BKİ $>30 \text{ kg/m}^2$ olan bireylerde son dönem böbrek hastalığı gelişme riski obez olmayanlara göre 3 kat arttığı gösterilmiştir (5). Obez hastalarda böbrek taşları ve böbrek maligniteleri gibi diğer böbrek hastalıkları da daha sık görülmektedir.

Obezitenin KBH gelişmesi ve KBH progresyonundaki patogeneze mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Aslında birçok obez hastada hiçbir zaman KBH gelişmemektedir. Obez bireylerin %25'ini oluşturan 'metabolik olarak sağlıklı' bireylerde tek başına artan kilonun böbrek hasarını başlatmak için yeterli olmadığını düşündürmektedir (6). Visseral veya subkutan yağ dokusundaki adipositlerin fonksiyonel farklılıklarından dolayı kardiyovasküler risk ve KBH gelişimi üzerine riskleri de farklıdır. Obezitenin neden olduğu renal hasarın bir kısmı obezite ile ilişkili diyabet ve hipertansiyon gibi komorbid hastalıklar ile açıklanabilir. Ancak renal hasarın tamamı bu komorbid hastalıklar ile açıklanamamaktadır. Endokrin olarak aktif adipoz dokudan üretilen adiponektin, leptin ve resistin gibi sitokinlerin etkisi ile inflamasyon ve oksidatif stres artışı ile renin anjiyotensin aldosteron (RAAS) sisteminin aktivasyonu KBH gelişmesine katkıda bulunabilir (4).

Obez hastalarda düşük dereceli kronik bir inflamasyon vardır. Metabolik olarak sağlıklı olmayan yağ dokusu inflamatuvar sitokinlerin kaynağıdır. Adipoz doku bir endokrin organ gibi çalışıp birçok adipokin sekrete eder. Obezite gelişmekte iken adipositler daha fazla trigliserit depolamak için hipertrofiye olurlar. Metabolik fonksiyonların bozulması ve hipoksi hücre ölümüne neden olur. Bu da yağ dokusunda immün hücre aktivasyonu ile birçok pro-inflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açar (7). Visseral yağ dokusundan adiponektin gibi anti-inflamatuvar sitokin üretimi azalırken, IL-6, TNF-alfa gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımı artar. Metabolik olarak sağlıklı

adipoz dokudan sekrete edilen bu sitokinler insülin direncine, endotel disfonksiyonuna, RAAS aktivasyonuna, inflamasyona ve oksidatif strese neden olmaktadır (Resim 1). Diğer taraftan anormal lipid metabolizması böbrekte trigliserit ve kolesterol esteri birikmesine neden olur. Sonuçta böbrekte hücrel hipertrofi, ekstraselüler matriks artışı ve fibroze meydana gelmektedir (8). Obezite böbreklerde yapısal, hemodinamik, metabolik ve histopatolojik değişikliklere neden olur.

Resim 1. Yağ dokusundan salınan adipokinler ve etkileri



Yapısal ve Hemodinamik Değişiklikler

Otopsi çalışmalarında BKİ artışı ile birlikte böbrek ağırlığının da arttığı gösterilmiştir (9). Böbrek ağırlığının artışının mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte nefronda meydana gelen kompensatuvar yanıtla ilgili olduğu düşünülmektedir. Obez kişilerde artan vücut ağırlığı ile birlikte artan metabolik talebi karşılamak için böbreklerde kompensatuvar yanıt olarak hiperfiltrasyon meydana gelmektedir. Glomerüler hiperfiltrasyon, kompensatuvar değişikliklere neden olarak glomerüler hipertrofiye neden olmaktadır. Biyopsi çalışmalarında obez hastalarda proksimal tübül epitel hücrelerinde ve proksimal tübül lümeninde genişleme olduğu gösterilmiştir (10). Artan intraglomerüler basınç böbrek yapısında hasara neden olarak uzun dönemde KBH gelişmesine katkıda bulunabilir.

Obezitede insülin direnci, renal sempatik sistem aktivasyonu ve RAAS aktivasyonu renal kan akımı artmasına neden olmaktadır. Bunun sonucu filtrasyon fraksiyonu ve GFR de artmaktadır (11). Ayrıca RAAS aktivasyonu ile renal tübüler sodyum reabsorpsiyonu da artmaktadır. Renal sempatik sistem aktivasyonu ile sodyum reabsorpsiyonu artmakta ve sistemik kan basıncı yükselmektedir.

Histopatolojik değişiklikler

Obezite ilişkili olarak böbrekte görülen histopatolojik değişiklikler glomerülomegali, podosit hasarı ve özellikle perihiler fokal segmental sklerozu kapsamaktadır. Glomerülde mezengial matriks ve hücre artışı gibi mezengial değişiklikler de olmaktadır. Ayrıca obez hastaların böbrek biyopsilerinde mezengial skleroz ve fokal glomerül bazal membran kalınlaşmaları gibi fokal 'diyabetik' değişiklikler de gözlemlenmiştir. BKİ $> 30 \text{ kg/m}^2$ bireylerde, fokal segmental

glomerüloskleroz (FSGS) ile birlikte veya FSGS olmadan glomerülomegali olması obezite ile ilişkili glomerülopati olarak isimlendirilmektedir. Obezite ile ilişkili glomerülopatinin gerçek insidansı tam olarak bilinmemektedir.

Glomerülomegali

Glomerülomegalinin nedeni obeziteye bağlı renal hemodinamik değişikliklerdir. Yapılan morfolojik çalışmalarda obez hastalarda hem glomerül volümünün arttığı hem de glomerül yoğunluğunun (birim alandaki glomerül sayısı) azaldığı gösterilmiştir (12). Yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerle obez bireylerin karşılaştırıldığı bir çalışmada obez bireylerde glomerül çaplarının belirgin arttığı gösterilmiştir (169 µm, 226 µm) (13). Glomerülomegali ile birlikte glomerülde podosit hasarı da görülmektedir.

Podosit hasarı

Podositler glomerüler bazal membran saran özelleşmiş hücrelerdir ve glomerüler filtrasyon bariyerinde önemli rolleri bulunmaktadır. Obezitede artan RAAS aktivasyonu, insülin direnci ve insülin artışı, angiotensin II artışına, transforme edici büyüme faktörü-beta ve vasküler endotelial büyüme faktörü düzeyinde artışa neden olmaktadır. Afferent arteriyolün dilatasyonu ile intraglomerüler basınç artışı olur. Glomerüler hiperfiltrasyon ve hipertansiyonun neden olduğu mekanik stres, glomerüler kapillerlerde dilatasyona neden olmaktadır. Glomerüler hipertrofi ile podositler daha geniş alanı kaplamak zorunda kalmaktadır. Diğer taraftan adiponektin düzeyinin azalması da podositlerde inflamasyon artışına ve hasara neden olmaktadır. Sonuçta podositler proliferasyon olamadığından podositlerde önce sınırlı hipertrofi ve ayaklı çıkıntılarında silikleşme daha sonra ise apoptoza gitmektedir. Ayrıca glomerüler hipertrofiye uygun oranda podosit adaptasyonu olmaması ile podosit bazal membrandan ayrışmaya başlamaktadır (14). Ek olarak obezite ile ilişkili inflamasyon böbrekte nefrin ve podosin ekspresyonu azaltarak podositopati gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Podosit hasarı başladıktan sonra olay kısır bir döngü halini alır. Podosit hasarı hızlanır ve glomerüloskleroz gelişmeye başlar. Podositlerin genişlemiş arteriyol yüzeylerine kapatamaması proteinüriye neden olmaktadır (14). Podositlerin hasarı glomerül bazal membranın Bowman kapsülünde paryetal hücreler ile adhezyonuna neden olarak segmental sklerozu başlatır.

Fokal Segmental Skleroz

Obezite ile ilişkili en sık karşılaşılan glomerüler hasar fokal segmental glomerülosklerozdur. Obez hastaların bir kısmında, aşikar glikoz intoleransı olmadan hafif diyabetik glomerüloskleroza benzer şekilde fokal veya diffüz mezengial matriks artışı ve glomerüler bazal membran kalınlaşması görülebilir. Tubüler atrofi ve/veya interstisyel fibrozis ve arterioskleroz bu değişikliklere eşlik eder. Ancak tubulointerstisyel skar ve inflamasyon primer FSGS'de görülenden daha azdır (15). Podositlerin ayaklı çıkıntılarında oluşan silikleşme de primer FSGS'de görülenden daha hafiftir. FSGS, sınırlı podosit hipertrofisi ile glomerüler kapiller dilatasyonuna yetersiz podosit adaptasyonu ile başlamaktadır.

Sonuç olarak obez hastalarda proteinürinin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Obezite, renal plazma akımında, filtrasyon fraksiyonunda, GFR'de ve tübüler sodyum reabsorpsiyonunda artışa neden olarak glomerüler hipertansiyona neden olmaktadır. Bu hemodinamik değişiklikler ile birlikte

glomerülomegali ve podosit hasarı oluşmaya başlamaktadır. Metabolik olarak sağlıklı yağ dokusundan salınan birçok pro-inflamatuar sitokin ve adipokin düzeyinde azalma kronik inflamasyona neden olur. Obezite ile ilişkili FSGS, primer FSGS ile karşılaştırıldığında daha az glomerülü etkilemektedir. Dolayısı ile obezite ile ilişkili FSGS de tipik olarak non-nefrotik veya nefrotik düzeyde proteinüri görülmekte iken hastalarda nefrotik sendromun diğer bulguları olan ödem, hipoalbuminemi ve hiperlipidemi genellikle görülmez.

REFERANSLAR

- González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, et al. Obesity. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17034.
- http://www.tuik.gov.tr/basinOdasi/haberler/2017_31_20170607.pdf.
- Elsayed EF, Sarnak MJ, Tighiouart H, Griffith JL, Kurth T, Salem DN, et al. Waist-to-hip ratio, body mass index, and subsequent kidney disease and death. Am J Kidney Dis. 2008;52(1):29-38.
- Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C, myriam@worldkidneyday.org WKDSCEa, Committee WKDS. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. Kidney Int. 2017;91(2):260-2.
- Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. Ann Intern Med. 2006;144(1):21-8.
- Blüher M. The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. Curr Opin Lipidol. 2010;21(1):38-43.
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nat Rev Immunol. 2011;11(2):85-97.
- Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. Int J Mol Sci. 2014;15(4):6184-223.
- Mandal R, Loeffler AG, Salamat S, Fritsch MK. Organ weight changes associated with body mass index determined from a medical autopsy population. Am J Forensic Med Pathol. 2012;33(4):382-9.
- Tobar A, Ori Y, Bencherit S, Milo G, Herman-Edelstein M, Zingerman B, et al. Proximal tubular hypertrophy and enlarged glomerular and proximal tubular urinary space in obese subjects with proteinuria. PLoS One. 2013;8(9):e75547.
- Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK, Tyagi SC, Hall JE. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. J Am Soc Nephrol. 2001;12(6):1211-7.
- Tsuboi N, Utsunomiya Y, Kanzaki G, Koike K, Ikegami M, Kawamura T, et al. Low glomerular density with glomerulomegaly in obesity-related glomerulopathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(5):735-41.
- Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. Kidney Int. 2001;59(4):1498-509.
- Câmara NO, Iseki K, Kramer H, Liu ZH, Sharma K. Kidney disease and obesity: epidemiology, mechanisms and treatment. Nat Rev Nephrol. 2017;13(3):181-90.
- D'Agati VD, Chagnac A, de Vries AP, Levi M, Porrini E, Herman-Edelstein M, et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. Nat Rev Nephrol. 2016;12(8):453-71.

DİYALİZ HASTALARINDA AŞILAMA

Doç. Dr. Meltem Gürsu

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Diyaliz hastalarında morbidite ve mortalite nedenleri arasında enfeksiyonların önemli bir yer tuttuğu aşikardır. Hepatit B ve C enfeksiyonunun daha sık olduğu gerçeği bilinmektedir. Genel populasyon ile karşılaştırıldığında diyaliz hastaları sepsis ve pnömoni ilişkili mortalite için 10-100 kat artmış riske sahiptir. Bu nedenle aşılama diyaliz hastaları için büyük önem taşımaktadır.

Son dönem böbrek yetersizliği hastalarında immün yanıtta pek çok aşamada defektler vardır. Bunlar arasında nötrofillerin bakterisidal aktivitelerinde azalma, nötrofil apoptosisinde artma, dendritik hücrelerin sayısında ve fonksiyonunda azalma, reaktif oksijen ürünlerinin yapımında artma, lenfopeni, lenfosit ömründe kısalma, uyaran mevcudiyetinde lenfosit proliferasyon yanıtında küntleşme, antikor üretme kapasitesinde azalma, CD5+ innate B hücreler ile CD27+ memory B hücrelerin sayısında azalma, monositler tarafından IL-6 üretiminde artma (T hücre aktivasyonun azalmasına neden olur), anormal CD4+ T hücre fenotipi, artmış Th1/Th2 oranı, T hücre fonksiyonunda azalma bu defektler arasında sayılabilir. Etiyolojide üremik toksinler, malnutrisyon, kronik inflamasyon ve diyaliz modalitesi ile ilişkili faktörler (diyaliz ekipmanı ile etkileşim, diyalizatta endotoksin varlığı, damar erişim yolu ilişkili enfeksiyonlar, biyo-uyumsuz periton diyalizi solüsyonlarının yol açtığı inflamatuvar yanıt, vs.) sorumlu tutulmuştur. Nedenleri ve mekanizmaları farklı olsa da artmış enfeksiyon ve malignite riski ile aşılarla azalmış yanıt ortak sonuçlardır.

Her ne kadar aşılama başarısı diyaliz hastalarında genel popülasyona göre düşük, bu hasta grubunda görülen enfeksiyonların seyri daha ağır ve mortalite oranı daha yüksek olsa da aşılama ihmal edilmemesi gereken bir koruma yöntemidir. CDC (Center of Disease Control) ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından aşılama protokolleri riskli hasta grupları için tanımlanmış olup bu grup arasında böbrek yetersizliği olan hastalar da yer almaktadır.

Diyaliz hastaları için önerilen aşılarda influenza aşısı, pnömokok aşısı, hepatit B aşısı, tetanoz aşısı, Varicella Zoster aşısı, Human Papilloma Virus aşısı, Kızamık-Kabakulak-Kızamıkçık aşısı bulunmaktadır.

İnfluenza aşısı:

Anılan her iki kurum tarafından da yıllık influenza aşısı önerilmektedir. Bu grup hastada inaktif aşı önerilmektedir. İnfluenza aşısı ile diyaliz hastalarında mortalite, hastane yatış oranı ve sepsis ihtimalinin azaldığı pek çok çalışma tarafından gösterilmiştir. Ancak genel popülasyona kıyasla aşılama sonrası yeterli antikor titresinin oluşması ve idamesi daha düşük orandadır. İleri yaş hastalarda ve anemi varlığında aşının başarısının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Hem oluşan antikorun titresi daha düşük olmakta, hem de antikor pozitifliği daha kısa sürmektedir. Bu nedenle bazı çalışmalarda sezon içinde rapel doz yapılması önerilmiş ancak net katkısı ispat edilememiştir. Mevcut bilgi ile ve Türkiye Halk Sağlığı

uygulamalarına göre diyaliz hastaları her yıl influenza aşısı olmalıdır.

Pnömonokok aşısı:

Diyaliz hastaları için rutin pnömokok aşısı önerilmektedir. Her ne kadar başarı oranı düşük olsa da birçok çalışmada pnömoni, sepsis, hastane yatışı, yoğun bakım yatışı ve ölüm riskini azalttığı da bildirilmiştir. Polisakkarit ve konjuge olmak üzere iki tip pnömokok aşısı vardır. Konjuge aşı nazofarenkste bakterinin kolonizasyonunu azaltmakta, aynı zamanda daha sonra yapılacak polisakkarit aşının etkinliğini arttırmaktadır. CDC, önce konjuge aşı (PCV13) yapıp en az 8 hafta sonra polisakkarit aşısı (PPSV23) yapılmasının önermektedir. PPSV23'ün ikinci dozu ilkinden en az 5 yıl sonra yapılmalıdır. Türkiye Halk Sağlığı tarafından hasta yaşı, risk grubu ve daha önceki aşılama durumuna göre aşı programı ayrıntılı olarak bildirilmiş olup CDC önerileri ile paraleldir.

Hepatit B:

Aşılama başarısı diğer aşılarla olduğu gibi genel popülasyona göre daha düşüktür. Ancak aşılama yapılmış olan hastalarda Hepatit B enfeksiyonunun daha az görüldüğü bilinmektedir. Diğer yandan Anti-HBs negatif hastalarda her ay serolojik test yapılması gerekliliği nedeniyle tüm diyaliz hastalarının aşılanması daha ekonomik bir yöntemdir. Aşılama başarısızlığının sebepleri arasında obezite, hiperparatiroidizm, inflamasyon, ileri yaş, erkek cinsiyet, hipoalbuminemi, D vitamini yetersizliği, demir aşırı yükü, HCV enfeksiyonu, ESA direnci, bazı HLA tipleri, IL-18 fe IFN-gama gen polimorfizmi, çalışmalar tarafından bildirilmiştir. Başarıyı artırma önerileri arasında hastanın diyalize başlamadan önce aşılanması, intradermal yerine intramusküler enjeksiyonun tercih edilmesi, yüksek doz kullanılması, ek doz yapılması, hepatit A aşısı ile birlikte yapılması, adjuvanların ve immün uyarıcıların kullanılması bulunmaktadır. CDC ve Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından önerilen aşı protokolü 0, 1 ve 6. Aylarda aşılama şeklindedir. CDC'nin zamanlama ile ilgili ek notları ise ilk iki doz arasında en az dört hafta, ikinci ve üçüncü doz arasında ise en az sekiz hafta olması gerektiğidir. CDC tarafından net doz belirtilmemişken, ülkemiz otoritesi aynı zaman periyotlarında 40mcg aşı yapılmasını önermektedir. İlk aşılama protokolünün başarılı olmadığı durumlarda 3 doz aşının tekrarlanması önerilmektedir. Bu uygulamanın da başarılı olmadığı durumlarda adjuvan madde içeren aşılarda denenmelidir. Anti-HBs titresi 10 IU/L altında olduğunda hasta yanıtız olarak kabul edilir. Antikor titresi 10-100 IU/L ise serokonversiyon olduğu, 100 IU/L'den yüksek ise koruyucu olduğu söylenebilir. Antikor titresi düştüğünde rapel aşı yapılmalıdır.

Tetanoz:

Aşılama başarısı genel popülasyona göre daha düşüktür. CDC'nin önerisi hasta daha önce aşılanması ise bir doz Tdap yapıp, sonrasında 10 yılda bir Td rapeli yapılmasıdır. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun bu aşı ile ilgili özel bir önerisi bulunmamaktadır.

Varicella-Zoster aşılması:

CDC tarafından yapılan öneri antikor negatif olan kronik böbrek yetersizliği hastalarına en az dört hafta ara ile iki doz aşı yapılmasıdır. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun bu aşı ile ilgili özel bir önerisi bulunmamaktadır.

Human Papilloma Virus aşılması:

Ülkemizde rutin kullanımı henüz yaygınlaşmamış olsa da genç erişkinlerde ve çocuklarda göz önüne alınması gereken bir aşıdır. Kronik böbrek yetersizliği hastalarında etkinliği konusunda yeterli veri yoktur. 21 yaş altı kızlara ve 26 yaş altı erkeklere HPV aşılması yapılması CDC tarafından önerilmektedir.

Staphylococcus. Aureus aşısı:

Staphylococcus. Aureus enfeksiyonlarının neden olduğu morbidite ve mortaliteyi azaltmak amacıyla geliştirilmiştir. Ancak faz-3 çalışmasında aşı etkili olmadığından üretici firma üretimi durdurmuştur. Başarısızlık nedeni olarak bakteride çok sayıda farklı yüzey proteini, toksoid ve yüzey polisakaridi olmasıdır.

Sonuç olarak diyaliz hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan enfeksiyonların önlenmesinde aşılamanın büyük önemi bulunmaktadır. Aşılamaya uygulamaları genel popülasyondan farklılıklar gösterir. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafında yayınlanan yönerge ile riskli hasta gruplarındaki aşılamaya programının çerçevesi çizilmiştir.

KAYNAKLAR:

1. Sarnak, M. J. & Jaber, B. L. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int.* 58, 1758–1764 (2000).
2. Glezen, W. P. Clinical practice. Prevention and treatment of seasonal influenza. *N. Engl. J. Med.* 359, 2579–2585 (2008).
3. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult-conditions.html>: Adult Immunization Schedule by Medical and Other Indications.
4. http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/sb/asi_programlari/docs/risk-grubu-asilamalari.pdf: Risk Grubu aşılamaları.
5. Bond TC, et al. Mortality of dialysis patients according to influenza and pneumococcal vaccination status. *Am J Kidney Dis* 2012; 60:959.
6. Wang IK, Lin CL, Lin PC, et al. Seasonal influenza vaccination is associated with reduced morbidity and mortality in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31:269.
7. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Influenza vaccination in patients with end-stage renal disease: systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness, and safety. *BMC Med.* 2014 Dec 19;12:244.
8. Moon SJ, Lee SH, Byun YH, Yun GY, Kim SK, Seong BL, Kim AR, Sun Park E, Kim HJ, Lee JE, Ha SK, Lee JM, Park HC. Risk factors affecting seroconversion after influenza A/H1N1 vaccination in hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2012 Dec 3;13:165.
9. Chang YT, Wang JR, Lin MT, Wu CJ, Tsai MS, Wen-Chi CL, Shih TE, Kuo TH, Song EJ, Sung JM. Changes of immunogenic profiles between a single dose and one booster influenza vaccination in hemodialysis patients - an 18-week, open-label trial. *Sci Rep.* 2016 Feb 12;6:20725.
10. McGrath LJ, Kshirsagar AV. Influenza and pneumococcal vaccination in dialysis patients: merely a shot in the arm? *Am J Kidney Dis* 2012; 60:890.
11. Greenberg RN, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age. *Vaccine* 2014; 32:2364.
12. Sit D, et al. Is hemodialysis a reason for unresponsiveness to hepatitis B vaccine? *Hepatitis B virus and dialysis therapy. World J Hepatol* 2015 April 18; 7(5): 761-768.
13. Shinefield H, et al. Use of a *Staphylococcus aureus* conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 346:491.
14. www.nabi.com/pipeline/clinicaltrials.php#1 (Accessed on April 07, 2007). Nabi discontinues StephVax after confirmatory phase III trial fails. *Pharmaceutical Approvals Monthly* 2005; 10:7.

SHPT YÖNETİMİ

Prof. Dr. Alparslan Ersoy

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Bursa

Kronik böbrek hastalığı (KBH) – mineral ve kemik bozuklukları, KBH'li hastalarda kalsiyum (Ca), fosfor (P), parathormon (PTH) ve vitamin D metabolizmasında oluşan değişiklikleri ve önemli metabolizma bozukluklarını kapsayan sistemik bir klinik tablodur.¹ Üç temel komponentten (kemik metabolizması belirteçleri Ca, P, PTH veya vitamin D laboratuvar anormallikleri, kemik yapısındaki değişiklikler ve vasküler veya diğer yumuşak doku kalsifikasyonları) biri veya daha fazlasında anormallik olur.² Kemik dokuda, osteoklast–osteoblast sayı ve aktivitesi, yeni osteoid madde artışı ile rezorptif bölgelerin çoğalması, yüksek döngüye yol açarak osteoitis fibroza gelişimini sağlar. Bu durumun nedeni esas olarak fosfat retansiyonu ve hiperfosfateminin tetiklediği sekonder hiperparatiroidizmdir (SHPT).¹

SHPT tedavisi, hastalarda kemik ağrısı, kırık ve yumuşak doku kalsifikasyonu gelişimini engellemeyi hedefler. Serum Ca, P ve PTH düzeyleri hedef değerler arasında tutulmalıdır (Tablo 1).³ KBH evre 3a–5D erişkin hastalarda yüksek P düzeyleri normal aralığa düşürülmeli ve hiperkalsemiden kaçınılmalıdır. Hiperfosfatemi tedavisi, SHPT gelişmesinin önlenmesinde anahtar rol oynar. Diyetle fosfat kısıtlaması yapılmalıdır. Diyetteki fosfat içeriği 800–1000 mg/gün ve protein alımı 0.8 g/kg/gün olmalıdır. Elementer Ca düzeyinin günlük 1500 mg (diyetle birlikte 2000 mg) ile sınırlandırılması önerilir.⁴ Sürekli hiperfosfatemisi olan diyaliz hastalarında P, diyaliz yolu ile daha fazla uzaklaştırılmalıdır.⁵ Diyaliz etkinliği artırılır. Diyaliz hastalarında, diyalizat Ca konsantrasyonu 1.25 ve 1.50 mmol/L (2.5 ve 3.0 mEq/L) arasında olmalıdır.^{3,5} Aynı zamanda metabolik asidoz ile mücadele edilmeli ve biyouyumluluğu yüksek diyaliz membranları kullanılarak daha az immun sistem yanıtı sağlanmalıdır.

Tablo 1. KBH evrelerine göre Ca, P, ALP ve iPTH hedef değerleri

	Evre 3a ve 3b	Evre 4	Evre 5 (+5D)
Ca (mg/dL)	8.4–10.2	8.4–10.2	8.4–9.5
P (mg/dL)	2.7–4.6	2.7–4.6	3.5–5.5
CaxP (mg ² /dL ²)	<55	<55	<55
iPTH (pg/mL)	35–70	70–110	150–300

KBH evre 3a–5D erişkin hastalarda fosfat bağlayıcı ajanlar, ilerleyici veya kalıcı olarak yükselmiş serum P düzeylerine göre verilir. Ca içeren fosfat düşürücü tedavi gören erişkin hastalarda doz sınırlaması önerilir.³ Çünkü vitamin D tedavisi, hastalarda Ca yükünü, dolayısıyla vasküler kalsifikasyon riskini artırır. Alüminyum hidroksit, P düzeyi >7 mg/dL olan hastalarda hiperkalsemi, yaygın vasküler kalsifikasyon ve kalsifilaksi gibi Ca içeren fosfat bağlayıcılarının kullanımını

sınırlayan durumlarda sadece kısa süreli (tek bir kez ≤4 hafta) kullanılabilir.^{1,4} Doz, 40–45 mg/kg/gün'den fazla olmamalıdır. Magnezyum tuzları hipermagnezemi riski ve diyare yan etkisi nedeniyle tercih edilmemektedir.^{1,6} Ca içeren fosfor bağlayıcılar ile hedef P düzeyine erişilemezse veya hiperkalsemi, CaXP >55 ya da dinamik kemik hastalığı şüphesi varsa, Ca içermeyen fosfat bağlayıcılar kullanılabilir.⁴

Vitamin D eksikliği KBH'de oldukça yaygındır. Vitamin D eksikliği tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde ve kardiyovasküler morbidite–mortalitede artışa sebep olur. iPTH düzeyleri yüksek prediyaliz (KBH evre 3–5) hastalarda beslenme ilişkili vitamin D eksikliği, vitamin D2 veya D3 ile tedavi edilebilir.⁷

KBH evre 3a–5 hastalarda iPTH düzeyleri, normal değerlerin üst sınırının üzerinde ve kademeli olarak artıyorsa veya ısrarla yüksekse, hastalar hiperfosfatemi, hipokalsemi, yüksek fosfat alımı ve vitamin D eksikliğini de içeren değiştirilebilir faktörler için değerlendirilmelidir. Diyalizde olmayan erişkin hastalarda, kalsitriol ve vitamin D analoglarının rutin kullanımı önerilmemektedir. Kalsitriol ve vitamin D analogları, şiddetli ve ilerleyen SHPT'li KBH evre 4–5 hastalarda kullanılmalıdır. KBH evre 5D hastalarda iPTH düzeylerinin, normalin üst sınırının yaklaşık 2–9 katı olması önerilir. Bu aralığın dışındaki düzeylere ilerlemeyi önlemek için, PTH düzeylerinde bu aralıktan herhangi bir yöne belirgin değişiklik olması durumunda tedavi başlanır veya tedavi değişikliği yapılır. PTH düşürücü tedavi gerektiren KBH evre 5D hastalarda; tek başına kalsimimetikler, kalsitriol veya vitamin D analogları ya da kalsitriol veya vitamin D analogları ile kalsimimetiklerin kombinasyonu önerilir.³

Kontrolsüz çalışmalar kalsitriolün aralıklı İV uygulanmasının oral yoldan daha etkili olduğu ve daha iyi tolere edildiği bildirilmiştir. SHPT'de İV vitamin D uygulaması; hipertrofik paratiroid bezlerinin ve PTH düzeyinin etkin kontrolünü, yüksek serum vitamin D düzeylerine ulaşılmasını ve kontrollü ilaç kullanımını sağlamak amacıyla tercih edilir.⁶ Ancak son çalışmalarda, aralıklı oral ve İV bolus tedavileri eşit derecede etkili bulunmuştur. Kronik periton diyalizi hastalarında, günlük oral veya aralıklı bolus tedavi tercih edilir. Kalsitriolün hiperkalsemik etkisi daha fazladır. Son yıllarda hiperkalsemi etkisi daha az olan vitamin D analogları geliştirilmiştir. Ama kalsitriol ve vitamin D analogları KBH evre 3–4 hastalarda benzer etkinliğe sahiptir.⁸ Kalsitriol veya vitamin D analogları; serum P düzeyi <5.5 mg/dL ve serum Ca <9.5 mg/dL olana kadar başlanmamalıdır. Hiperfosfatemi düzeltilmeden serum Ca düzeyinin yükseltilmesi metastatik kalsifikasyona neden olur. PTH <150 pg/mL olan hastalarda dinamik kemik hastalığı riski nedeniyle tercih edilmemektedir.⁴

Diyaliz hastalarında SHPT tedavisinde kullanılan kalsimimetik bir ajan olan cinacalcet, CaSR düzeyinde Ca etkisini taklit eder ya da CaSR'nin görevini düzenler ve reseptörün Ca duyarlılığını artırır. Böylece PTH sekresyonunu oldukça güçlü

bir şekilde azaltıp PTH, Ca ve P düzeylerini düşürür. Vitamin D bileşikleri gibi intestinal Ca ve P emilimini arttırmaz. CaxP ürününü etkilemez.⁹

Diyalize girmeyen ve hipokalsemisi (<8.5 mg/dL) olan hastalarda kullanılmaz. Yüksek Ca ve/veya P düzeyleri nedeniyle yeterli miktarda vitamin D kullanamayan hastalarda da etkilidir. Ancak PTH düzeyleri 800 pg/mL'nin üstünde olan hastalarda, kombinasyon tedavisi daha etkili olabilir. Tıbbi veya farmakolojik tedaviye cevap vermeyen şiddetli hiperparatiroidizm olan KBH evre 3a-5D hastalarda ise paratiroidektomi düşünülmelidir.³

KAYNAKLAR

1. Martin KJ, Floege J, Ketteler M, Bone and mineral metabolism in chronic kidney disease. Comprehensive Clinical Nephrology. Fifth Edition. (Eds. Johnson RJ, Feehally J, Floege J). USA, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015; 984-999.
2. Svára F, Chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD): a new term for a complex approach. J Ren Care 35(Suppl.1): 3-6, 2009.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group, KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl 7: 1-59, 2017.
4. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 42(4 Suppl 3): S1-S201, 2003.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group, KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int 76(Suppl.113): S1-S130, 2009.
6. Yıldız A, Öztürk Ş, Hemodiyaliz hastalarında mineral metabolizması bozuklukları ve renal osteodistrofi. Hekimler için Hemodiyaliz Kaynak Kitabı. (Editörler; Nurol Arık, Kenan Ateş, Gültekin Süleymanlar, H. Zeki Tonbul, Süleyman Türk, Alaattin Yıldız). Ankara, Güneş Kitabevi, 2009; 223-236.
7. Quarles LD, Berkoben M, Management of secondary hyperparathyroidism and mineral metabolism abnormalities in adult predialysis patients with chronic kidney disease. UpToDate. (Eds. Goldfarb S, Sheridan AM), Oct 2017.
8. Coyne DW, Goldberg S, Faber M, Ghossein C, Sprague SM, A randomized multicenter trial of paricalcitol versus calcitriol for secondary hyperparathyroidism in stages 3-4 CKD. Clin J Am Soc Nephrol 9(9): 1620-1626, 2014.
9. Tanenbaum ND, Quales LD, Bone disorders in chronic kidney disease. Primer on kidney diseases. Fifth Edition. (Eds. Arthur Greenberg). USA, Saunders Elsevier, 2009; 487-498.

DİYALİZ HİPOTANSİYONU: NEDENLERİ, ÖNLEME VE TEDAVİ

Prof. Dr. Gültekin Gençtoý

Başkent Ü.T.F İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Alanya, Antalya

Sıklıklarına göre diyaliz komplikasyonları hipotansiyon, kramplar, baş ağrısı, bulantı,-kusma, diyaliz dengesizlik sendromu, göğüs ağrısı, bel- sırt ağrısı, kaşıntı, ateş, titreme, ürperme olarak sayılabilir. Hipotansiyon özellikle hemodiyaliz esnasında en sık karşılaşılan komplikasyondur.

Genel olarak kabul edilen intradiyalitik hipotansiyon tanımı yoktur ancak Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) ve Avrupa En İyi Uygulama Kılavuzları, sistolik kan basıncında ≥ 20 mm-Hg azalma veya ortalama arter basıncında 10 mm-Hg azalmayı intradiyalitik hipotansiyon olarak tanımlar (1). İntradiyalitik hipotansiyon diyaliz etkinliğini azaltmakla kalmayıp diyaliz ilişkili morbidite ve mortalitenin de artması ile birliktelik gösterir.

Hemodiyaliz sırasında (veya hemen ardından) semptomatik hipotansiyon, tüm diyaliz tedavilerinin yüzde 5 ile 30'unu komplike hale getirir [2,3]. 1137 hastada 44801 diyaliz tedavisini içeren bir çalışmada, hastaların% 75' inde en az bir intradiyalitik hipotansiyon atağı rapor edilmiştir [2]. Bazı hastalarda, tedavilerin% 50' den fazlası intradiyalitik hipotansiyon ile komplike hale gelmektedir [4]. İntradiyalitik hipotansiyon ile ilişkili demografik risk faktörleri arasında ileri yaş, daha uzun diyaliz süresi, diyabet, düşük prediyaliz kan basıncı, kadın cinsiyet, Hispanik etnik köken ve daha yüksek vücut kitle indeksi bulunmaktadır [2]. Haftanın diyaliz seansları boyunca hipotansiyon görülme sıklığı azalır [5]. Diyaliz kaynaklı hipotansiyonu olan hastalarda bazen altta yatan ciddi tıbbi müdahale gerektiren durumlar olabilir. Bu durumlar arasında sistemik enfeksiyonlar, aritmiler, perikard tamponadı, kapak bozuklukları, miyokart enfarktüsü, hemoliz, kanama, hava embolisi ve diyalizör membranına reaksiyonları yer alır [3,6,7]. Bu durumların erken tanımlanması ve tedavisi önem arz eder. Daha yaygın olarak, intradiyalitik hipotansiyon, ciddi tıbbi durumların yokluğunda ortaya çıkar. İntradiyalitik hipotansiyona katkıda bulunan başlıca faktörler hızlı veya aşırı ultrafiltrasyon, plazma osmolalitesinde hızlı bir azalma, yanlış düşük hedef ağırlık, otonomik nöropati ve azalmış kardiyak rezervdir [2,3,8-10]. İntradiyalitik hipotansiyona katkıda bulunan diğer faktörler arasında antihipertansif ilaçların alınması veya diyalizden hemen önce veya sırasında bir öğün alınması da yer alır. Diyalizat sıvısının bileşimi ve sıcaklığı, intradiyalitik hipotansiyona katkıda bulunabilir. Hipotansiyon, asetatlı diyaliz, düşük sodyum, yüksek magnezyum ve düşük kalsiyum kullanımı ile ilişkili bulunmuştur [7,11,12]. Vücut sıcaklığından daha yüksek olan diyaliz sıcaklığı da hipotansiyon ile ilişkilendirilmiştir. Şüphelenilen diğer durumlar arasında, organ iskemisine bağlı adenozin salınımı, endojen vazodilatörlerin (nitrik oksit gibi) artmış sentezi ve uygun olmayan düşük plazma vazopressin seviyeleri sayılabilir [7,13-18].

Diyaliz hipotansiyonunda temel sebep intersitisyumdan intravasküler alana yeniden doluş süresinin uzun ancak diyaliz süresinin kısa olmasıdır. Bu nedenle iki diyaliz arası

alınan kilo miktarı ne kadar fazlaysa hipotansiyon riski o kadar artar. Yine hastanın kuru ağırlığının altına inecek kadar fazla volüm çekilmesi de hipotansiyon riskini artırır [19-21]. Diyaliz esnasında plazma osmolalitesinin hızlıca düşmesi de ekstrasellüler sıvının (ECF) intrasellüler alana kaymasını tetikleyerek ECF kontraksiyonuna ve hipotansiyona katkıda bulunur [22]. Otonomik disfonksiyon (dysautonomia) bakım diyalizindeki hastaların yüzde 50'sinde görülür [23]. Uzun süren diabetes mellituslu hastalar özellikle otonom nöropati açısından yüksek risk altındadır [23]. Otonomik disfonksiyon, ultrafiltrasyon sırasında sistemik kan basıncını korumak için yeterli bir sempatik yanıt verme yeteneğini bozar. Normal olarak (yani, sağlıklı bireylerde), kan hacmindeki düşüş kan basıncında bir azalmaya, baroreseptörlerin aktivasyonuna ve daha sonra efferent sempatik aktivitede bir artışa yol açar [24]. Sistemik vasküler rezistans ve kardiyak outputdaki yükselme, kan basıncındaki azalmayı en aza indirir. Endojen katekolaminlere hemodinamik cevabı azaltan alfa-adrenerjik reseptörlerin downregülasyonu otonom disfonksiyona katkıda bulunur [25]. Ultrafiltrasyon sırasında sempatik ve artmış parasempatik sinir sistemi aktivitesinde paradoksik azalma da bildirilmiştir [26,27]

Kalp yetmezliği, kardiyomegali veya iskemik kalp hastalığı öyküsü olan hastalarda intradiyalitik hipotansiyon riski büyük ölçüde artmaktadır [28]. Kardiyak indeks eşit olsa bile, dobutamin ile kardiyak indeksindeki artış ile belirlenen kardiyak rezerv, diyaliz sırasında hipotansiyona eğilimli olan hastalarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur [29].

Her ne kadar nadiren asemptomatik olsa da, hipotansiyon genellikle baş dönmesi, kas krampları, mide bulantısı, kusma ve nefes darlığı semptomları ile belirir. Kan basıncındaki düşüş tespit edilmeden önce esneme, iç çekme ve ses kısıklığı gibi vagal semptomlar görülebilir [3].

İntradiyalitik Hipotansiyon Akut Yönetimi:

- Hipotansiyonun şiddetine bağlı olarak ultrafiltrasyon oranı azaltılmalı veya durdurulmalıdır.
- Hasta, vücudun sırtın üzerine yaslandığı (sırt üstü pozisyon), ayakların başından 15 ile 30 derece daha yüksek olduğu Trendelenburg pozisyonuna yerleştirilmelidir.
- İntravasküler hacim değiştirilmelidir. 250 ila 500 ml arasında bir intravenöz sıvı bolusu verilir. İntravenöz sıvı, kan basıncını düzeltmede etkilidir [30,31]. Optimal ikame sıvısı bilinmemektedir. Yaygın ikame sıvıları izotonik salin, hipertonic glikoz, % 5 dekstroz veya albümin solüsyonlarıdır. Çoğu klinisyen, salin etkili ve geniş çapta mevcut olduğu için hipotansiyon tedavisinde ilk basamak tedavi olarak kullanır [30,32]. Randomize, kontrollü küçük bir çalışma hipertonic glukozun (% 20) kan hacmi üzerinde en belirgin etkilere sahip olduğunu, izotonik salin ve albüminin kan basıncının düzeltilmesinde karşılaştırılabilir olduğunu öne sürmüştür [30].

- Oksijen verilmelidir. İntradiyalitik kan oksijen saturasyonu ve değişkenliğinin intradiyalitik hipotansiyon ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır [33,34]. Santral venöz oksijen saturasyonundaki bir azalma büyük olasılıkla kardiyak output'ta bir düşüşe işaret etmektedir.
- Tüm bunlara rağmen persistan hipotansiyonu olan hastalar, altta yatan ciddi bir nedenin kanıtı açısından değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme öncelikle kalp ve akciğerlerin oskültasyonu, karın palpasyonu ve enfeksiyon kanıtı için hemodiyaliz girişinin incelenmesi dahil olmak üzere bir fiziksel muayeneyi içerir [3,35]. Elektrokardiyogram yapılmalıdır. Okült sepsis, önceden bilinmeyen bir kardiyak ve / veya perikard hastalığı veya gastrointestinal kanama akılda bulundurulmalıdır [35].

Diyalizde hipotansiyonun nadir, ciddi nedenleri arasında hemoliz, dializere reaksiyon veya hava embolisi sayılabilir. Hemoliz, birden fazla hastada aynı anda semptomların ortaya çıkması ve venöz hatta kanın port şarap görünümü ile akla gelmelidir.

Diyalizere reaksiyonlar, göğüs ve sırt ağrısı ve hipotansiyona ek olarak alerjik reaksiyon bulguları (ürtiker, kızarma, öksürme, hışırtı) ile kendini gösterebilir.

Salin bolusuna cevap vermeyen veya ateş, titreme, göğüs ve / veya karın ağrısı veya dispne gibi semptomların eşlik ettiği hipotansiyon, ciddi bir nedene işaret eder. Bu hastalar genellikle daha kapsamlı değerlendirme için bir hastaneye sevk edilir.

Tekrarlayan Epizodların Önlenmesi

Tekrarlayan intradiyalitik hipotansiyon atakları olan hastalar dikkatle değerlendirilmeli ve önleyici stratejiler uygulanmalıdır. Basit müdahalelerle başlayan Avrupa En İyi Uygulama Kılavuzu önerilerine dayalı kademeli bir yaklaşım kullanılabilir [1].

Birinci basamak yaklaşımı: Birinci basamak yaklaşımı, hedef ağırlığı yeniden değerlendirmeyi, diyaliz sırasında gıda alımından kaçınmayı, diyaliz öncesi antihipertansif ajanları atlamayı ve interdiyalitik sodyum alımını sınırlamayı içerir.

1. Hedef ağırlığı yeniden değerlendir: Optimal hedef ağırlık, genellikle deneme yanılma yoluyla (problema) ampirik olarak belirlenir. Hedef ağırlığı daha objektif olarak tahmin etmek için klinik muayeneden başka çok sayıda modaliteler değerlendirilmiştir [19,36-39]. Bunlar kan volümü izleme, inferior ven kava ultrason değerlendirme, natriüretik peptit ölçümleri, ekstrasvasküler akciğer su endeksleri ve biyoempedans yöntemlerini içerir [39].

İntradiyalitik hipotansiyonu olan hastalar arasında, bu teknolojiler mevcut olduğunda kan hacmi izleme ve biyoempedansın kullanılması mantıklıdır. Çoğu çalışma hücre dışı ve toplam vücut suyunun biyoempedans ölçümlerini kullanan yöntemlerin etkin olarak kullanılabileceğini göstermiştir. [40-43].

2. Diyaliz sırasında yiyeceklerden kaçının: Periferik vasküler rezistans genellikle gıda alınmasından 20-120 dakika sonra düşer ve bu da kan basıncında azalmaya neden olabilir [3,14,44,45].
3. Antihipertansif ajanların düzenlenmesi: İntradiyalitik hipotansiyona eğilimli hastalar, diyaliz öncesi

antihipertansif ajanları almalıdır. Bu hastalarda mümkünse tek doz uzun etkili ilacı diyaliz sonrası gece almalıdır.

4. İnterdiyalitik sodyum alımını sınırlama: Genel olarak hastalardan sodyum alımını günde 1 ila 2 gramla sınırlandırmasını isteriz.
5. Diyalizat bileşimini gözden geçirin - Genellikle, diyalizat kalsiyum ve magnezyumun sırasıyla 2,25 mEq / L ve $\geq 1,0$ mEq / L olduğunu kontrol ederiz. Düşük diyalizat kalsiyum ve magnezyum intradiyalitik hipotansiyon ile ilişkilendirilmiştir. Asetat ayrıca hipotansiyonla da ilişkilidir [46]

İkinci basamak yaklaşımı: İkinci basamak yaklaşımı, bir kalp değerlendirmesi, soğuk diyalizat kullanımı ve diyaliz zamanı ve / veya sıklığında bir artış içerir.

Üçüncü basamak yaklaşımı: Diğer tedavi seçenekleri intradiyalitik hipotansiyonu önlemede başarısız olursa, midodrin vermeyi ve / veya hastayı diğer diyaliz formlarına geçirmeyi (günlük diyaliz, gece diyalizi, hemodiyafiltrasyon, periton diyalizi) içeren üçüncü bir yaklaşım kullanınız. Diğer tüm önlemler intradiyalitik hipotansiyon sıklığını azaltmazsa, selektif alfa-1 adrenerejik agonisti, midodrin kullanılabilir. Otonom nöropatisi olan hastalar ve muhtemelen yukarıdaki ölçütlere cevap vermeyen ciddi hemodiyaliz hipotansiyonu olan hastalar arasında midodrin etkili ve iyi tolere edilebilir bir ilaçtır. Diyaliz öncesi 2.5-5 mg kullanımı uygundur [47,48-52].

Diğer tedaviler: Yukarıda sıralanan önlemlere ek olarak, aneminin eritropoez uyarıcı ajanlarla hedef seviyelere düzeltilmesi, kardiyak fonksiyonu iyileştirerek intradiyalitik hipotansiyon sıklığını azaltabilir.

Bir meta-analiz, kademeli olarak sodyum profillemenin (lineer profillemenin aksine), intradiyalitik hipotansiyon ataklarını azaltmada istatistiksel olarak anlamlı derecede daha etkili olduğunu göstermiştir [53]. Epizodik hipotansiyon için daha yüksek diyalizat sodyum konsantrasyonları kullanılmasına rağmen [54-56], daha yüksek konsantrasyonlar, hem kontrollü hem de gözlem çalışmalarında intradiyalitik morbid olaylardaki artışlarla ilişkili bulunmuştur [57-59]. Sodyum ve sıvı çekim profillemesi birlikte kullanımı etkili bulunmamıştır.

SONUÇ: İntradiyalitik hipotansiyonu olan hastalar, özellikle en düşük sistolik kan basıncı <90 mm-Hg olan hastalarda, morbidite ve mortaliteyi artırmıştır [60-64]. Diyaliz tedavisi, hipotansiyon ile komplike olduğunda daha az etkilidir, çünkü tedavi erkenden durdurulabilir ve hedef ağırlığa ulaşılamayabilir. Ayrıca, bazı hastalarda diyaliz ünitesinden ayrılmadan önce salin verilmesini gerektirir. Şiddetli intradiyalitik hipotansiyon ile birlikte bağırsak iskemisi, inme veya miyokard enfarktüsü ortaya çıkabilir [3]. Tekrarlayan bölgesel iskemi, bağırsaktan artan endotoksin translokasyonuna yol açabilir [65]. Bu olayların intradiyalitik hipotansiyonun sonucu olduğu bilinmemektedir.

REFERANSLAR:

1. Kooman J, Basci A, Pizzarelli F, et al. EBP guideline on haemodynamic instability. Nephrol Dial Transplant 2007; 22 Suppl 2:ii22.
2. Sands JJ, Usvyat LA, Sullivan T, et al. Intradialytic hypotension: frequency, sources of variation and

- correlation with clinical outcome. *Hemodial Int* 2014; 18:415.
3. Reilly RF. Attending rounds: A patient with intradialytic hypotension. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:798.
 4. Santos SF, Peixoto AJ, Perazella MA. How should we manage adverse intradialytic blood pressure changes? *Adv Chronic Kidney Dis* 2012; 19:158.
 5. Rocha A, Sousa C, Teles P, et al. Effect of Dialysis Day on Intradialytic Hypotension Risk. *Kidney Blood Press Res* 2016; 41:168.
 6. Masani NN, Miyawaki N, Maesaka JK. A patient with an uncommon etiology of intradialytic hypotension. *Semin Dial* 2005; 18:435.
 7. Roy PN, Danziger RS. Dialysate magnesium concentration predicts the occurrence of intradialytic hypotension (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:1496.
 8. Henrich WL. Hemodynamic instability during hemodialysis. *Kidney Int* 1986; 30:605.
 9. van der Sande FM, Kooman JP, Leunissen KM. Intradialytic hypotension--new concepts on an old problem. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1746.
 10. Flythe JE, Kunaparaju S, Dinesh K, et al. Factors associated with intradialytic systolic blood pressure variability. *Am J Kidney Dis* 2012; 59:409.
 11. van der Sande FM, Cheriex EC, van Kuijk WH, Leunissen KM. Effect of dialysate calcium concentrations on intradialytic blood pressure course in cardiac-compromised patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:125.
 12. Alappan R, Cruz D, Abu-Alfa AK, et al. Treatment of Severe Intradialytic Hypotension With the Addition of High Dialysate Calcium Concentration to Midodrine and/or Cool Dialysate. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:294.
 13. Shinzato T, Miwa M, Nakai S, et al. Role of adenosine in dialysis-induced hypotension. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4:1987.
 14. Barakat MM, Nawab ZM, Yu AW, et al. Hemodynamic effects of intradialytic food ingestion and the effects of caffeine. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3:1813.
 15. Noris M, Benigni A, Boccardo P, et al. Enhanced nitric oxide synthesis in uremia: implications for platelet dysfunction and dialysis hypotension. *Kidney Int* 1993; 44:445.
 16. Yokokawa K, Mankus R, Saklayen MG, et al. Increased nitric oxide production in patients with hypotension during hemodialysis. *Ann Intern Med* 1995; 123:35.
 17. van der Zee S, Thompson A, Zimmerman R, et al. Vasopressin administration facilitates fluid removal during hemodialysis. *Kidney Int* 2007; 71:318.
 18. Ettema EM, Zitteema D, Kuipers J, et al. Dialysis hypotension: a role for inadequate increase in arginine vasopressin levels? A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2014; 39:100.
 19. Kouw PM, Kooman JP, Cheriex EC, et al. Assessment of postdialysis dry weight: a comparison of techniques. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4:98.
 20. Bégin V, Déziel C, Madore F. Biofeedback regulation of ultrafiltration and dialysate conductivity for the prevention of hypotension during hemodialysis. *ASAIO J* 2002; 48:312.
 21. Brennan JM, Ronan A, Goonewardena S, et al. Handcarried ultrasound measurement of the inferior vena cava for assessment of intravascular volume status in the outpatient hemodialysis clinic. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:749.
 22. Mc Causland FR, Waikar SS. Association of Predialysis Calculated Plasma Osmolarity With Intradialytic Blood Pressure Decline. *Am J Kidney Dis* 2015; 66:499.
 23. Ewing DJ, Winney R. Autonomic function in patients with chronic renal failure on intermittent haemodialysis. *Nephron* 1975; 15:424.
 24. Kong CH, Thompson FD. Hemodynamic responses to head-up tilt in uremic patients. *Clin Nephrol* 1990; 33:283.
 25. Daul AE, Wang XL, Michel MC, Brodde OE. Arterial hypotension in chronic hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1987; 32:728.
 26. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Jost CM, et al. Paradoxical withdrawal of reflex vasoconstriction as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *J Clin Invest* 1992; 90:1657.
 27. Barnas MG, Boer WH, Koomans HA. Hemodynamic patterns and spectral analysis of heart rate variability during dialysis hypotension. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:2577.
 28. Nette RW, van den Dorpel MA, Krepel HP, et al. Hypotension during hemodialysis results from an impairment of arteriolar tone and left ventricular function. *Clin Nephrol* 2005; 63:276.
 29. Poldermans D, Man in 't Veld AJ, Rambaldi R, et al. Cardiac evaluation in hypotension-prone and hypotension-resistant hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 56:1905.
 30. Knoll GA, Grabowski JA, Dervin GF, O'Rourke K. A randomized, controlled trial of albumin versus saline for the treatment of intradialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:487.
 31. Nette RW, Krepel HP, van den Meiracker AH, et al. Specific effect of the infusion of glucose on blood volume during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1275.
 32. Emili S, Black NA, Paul RV, et al. A protocol-based treatment for intradialytic hypotension in hospitalized hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:1107.
 33. Mancini E, Perazzini C, Gesualdo L, et al. Intra-dialytic blood oxygen saturation (SO₂): association with dialysis hypotension (the SOGLIA Study). *J Nephrol* 2016.
 34. Campos I, Chan L, Zhang H, et al. Intradialytic Hypoxemia in Chronic Hemodialysis Patients. *Blood Purif* 2016; 41:177.
 35. Letteri JM. Symptomatic hypotension during hemodialysis. *Semin Dial* 1998; 11:253.
 36. Donauer J, Kölblin D, Bek M, et al. Ultrafiltration profiling and measurement of relative blood volume as strategies to reduce hemodialysis-related side effects. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:115.

37. Déziel C, Bouchard J, Zellweger M, Madore F. Impact of hemocontrol on hypertension, nursing interventions, and quality of life: a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:661.
38. Basile C, Vernaglione L, Di Iorio B, et al. Development and validation of bioimpedance analysis prediction equations for dry weight in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:675.
39. Palmer BF, Henrich WL. Recent advances in the prevention and management of intradialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:8.
40. Kraemer M, Rode C, Wizemann V. Detection limit of methods to assess fluid status changes in dialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69:1609.
41. van de Pol AC, Frenken LA, Moret K, et al. An evaluation of blood volume changes during ultrafiltration pulses and natriuretic peptides in the assessment of dry weight in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2007; 11:51.
42. Moissl U, Arias-Guillén M, Wabel P, et al. Bioimpedance-guided fluid management in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:1575.
43. Hur E, Usta M, Toz H, et al. Effect of fluid management guided by bioimpedance spectroscopy on cardiovascular parameters in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2013; 61:957.
44. Sherman RA, Torres F, Cody RP. Postprandial blood pressure changes during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1988; 12:37.
45. Kearney MT, Cowley AJ, Stubbs TA, et al. Depressor action of insulin on skeletal muscle vasculature: a novel mechanism for postprandial hypotension in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:209.
46. Jacob AD, Elkins N, Reiss OK, et al. Effects of acetate on energy metabolism and function in the isolated perfused rat heart. *Kidney Int* 1997; 52:755.
47. Cruz DN, Mahnensmith RL, Brickel HM, Perazella MA. Midodrine and cool dialysate are effective therapies for symptomatic intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:920.
48. Flynn JJ 3rd, Mitchell MC, Caruso FS, McElligott MA. Midodrine treatment for patients with hemodialysis hypotension. *Clin Nephrol* 1996; 45:261.
49. Montagnac R, Clavel P, Delhotal-Landes B, et al. Use of midodrine (Gutron) to treat permanent hypotension in a chronic hemodialysis patient. *Clin Nephrol* 2001; 56:162.
50. Perazella MA. Pharmacologic options available to treat symptomatic intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:S26.
51. Prakash S, Garg AX, Heidenheim AP, House AA. Midodrine appears to be safe and effective for dialysis-induced hypotension: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2553.
52. Low PA, Gilden JL, Freeman R, et al. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. *JAMA* 1997; 277:1046.
53. Dunne N. A meta-analysis of sodium profiling techniques and the impact on intradialytic hypotension. *Hemodial Int* 2016.
54. Stiller S, Bonnie-Schorn E, Grassmann A, et al. A critical review of sodium profiling for hemodialysis. *Semin Dial* 2001; 14:337.
55. Locatelli F, Covic A, Chazot C, et al. Optimal composition of the dialysate, with emphasis on its influence on blood pressure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:785.
56. Sang GL, Kovithavongs C, Ulan R, Kjellstrand CM. Sodium ramping in hemodialysis: a study of beneficial and adverse effects. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:669.
57. de Paula FM, Peixoto AJ, Pinto LV, et al. Clinical consequences of an individualized dialysate sodium prescription in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66:1232.
58. Penne EL, Sergeyeva O. Sodium gradient: a tool to individualize dialysate sodium prescription in chronic hemodialysis patients? *Blood Purif* 2011; 31:86.
59. Keen ML, Gotch FA. The association of the sodium "setpoint" to interdialytic weight gain and blood pressure in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 2007; 30:971.
60. Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, Imai E. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66:1212.
61. Chang TI, Paik J, Greene T, et al. Intradialytic hypotension and vascular access thrombosis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1526.
62. McIntyre CW. Recurrent circulatory stress: the dark side of dialysis. *Semin Dial* 2010; 23:449.
63. Flythe JE, Inrig JK, Shafi T, et al. Association of intradialytic blood pressure variability with increased all-cause and cardiovascular mortality in patients treated with long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2013; 61:966.
64. Tislér A, Akócsi K, Borbás B, et al. The effect of frequent or occasional dialysis-associated hypotension on survival of patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:2601.
65. McIntyre CW, Harrison LE, Eldehni MT, et al. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:133.

DIYALİZ HASTALARINDA ROMATOLOJİK SORUNLARIN YÖNETİMİ

Öğretim Görevlisi Dr. Serkan Bakırdöğen

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale

Diyaliz hastalarındaki en önemli romatolojik sorunlardan biri lupus nefriti olduğundan, bu sunum, iki başlık altında özetlenmiştir:

A) Diyaliz hastalarında SLE (sistemik lupus eritematozus) yönetimi

B) Diyaliz hastalarında SLE dışı romatolojik hastalıkların yönetimi

Bu konuda kısıtlı bir literatür desteği bulunmakla birlikte güncel bilimsel bilgilere özetle yer verilmiştir. Romatolog ve nefrologların dahil olduğu bir takım anlayışı, en iyi sonuçlara ulaşılmasını sağlayacaktır.

Diyaliz Hastalarında SLE Yönetimi

SLE hastalarında böbrek tutulumunun olması (lupus nefriti) hem mortalite hem de morbiditeyi artıran sebeplerden biridir. Lupus hastaları içinde lupus nefriti erkeklerde (kadınlara kıyasla) ve Afrikalı-Amerikan ve Hispaniklerde (beyaz ırka kıyasla) daha sık görülür (1,2). Lupus nefriti hastalığın erken safhasında görülür. Amerika Birleşik Devletlerinde SLE hastalarının %60'da lupus nefriti gözlemlenir (3). Etkin immünoşüpresif tedaviye rağmen SLE hastalarında %10-30 oranında son dönem böbrek yetmezliği gelişir (4).

Son dönem böbrek yetmezliğinde SLE'ye bağlı mortalite ve morbidite oranları, SLE dışı sebeplerle karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. Her iki grupta da enfeksiyonlar ve kardiyovasküler hastalıklar en önemli hastaneye yatış ve mortalite sebebi bulunmuştur. Bununla birlikte, erişkin SLE hastalarında daha sık hastaneye yatış ve uzun kalma süresi ile yüksek mortalite oranı (SLE dışı hastalara göre) saptanmıştır (5,6).

Son dönem böbrek yetmezliği geliştikten sonra üremiye bağlı immün sistemdeki değişimlere bağlı olarak, SLE klinik yönden inaktif hale gelir (7). Günümüze kadar, son dönem böbrek yetmezliği geliştikten sonra SLE'de hastalığın aktivitesini değerlendiren prospektif klinik bir çalışma mevcut değildir. Bu konudaki zorluklardan birisi, SLE aktivitesini ölçmede kullanılan ateş, serozit, epileptik nöbet, hipokomplementemi ve sitopeniler gibi güncel skorlama ölçütlerinin SLE olmayan hemodiyaliz hastalarında da görülebilesidir (8). Ayrıca son dönem böbrek yetmezliği olan SLE hastalarında morbidite, mortalite ve böbrek dışı klinik hastalık aktivitesi ile serum kompleman seviyesi ve anti-dsDNA arasında güçlü bir ilişki bulunmamıştır (9,10). Son dönem böbrek yetmezliği geliştikten sonra aktif SLE'de tedavinin yetersiz bırakılması, sağkalımın azalmasına katkıda bulunabilir (11).

Hemodiyaliz (HD) hastalarında yapılan retrospektif bir çalışmada SLE grubunda damar erişim yolu trombozu oranı, SLE olmayan gruptan daha yüksek bulunmuştur (12). Hemodiyalize giren SLE hastalarında damar erişim yolu trombozu ve anti-fosfolipid antikorları arasındaki ilişkiyi

değerlendiren bir çalışma bugüne kadar yapılmamıştır. Anti-fosfolipid antikor sendromlu asemptomatik hastalarda primer korunma faydasız bulunmuştur. Sekonder korunmada antikoagülasyon önerilir. Bununla birlikte, son dönem böbrek yetmezliğinde artan kanama riskinden dolayı antikoagülant kullanımının faydası tartışmalıdır (13). Son yıllarda, anti-fosfolipid antikor pozitif hastalarda tromboz riskini azaltmada hidroksiklorokin faydalı bulunmuştur (14). Son dönem böbrek yetmezliğinde hidroksiklorokin kullanımına bağlı retinal hasar riski arttığından daha sık izlem gerekir (15). Diyaliz hastalarında trombozun önlenmesinde hidroksiklorokin etkisinin araştırıldığı bir çalışma literatürde mevcut değildir.

Yapılan bazı retrospektif çalışmalarda, lupus nefriti olan hastalarda periton diyalizi (PD) uygulaması hem HD uygulanan SLE hem de PD uygulanan SLE dışı hastalardan daha kötü sonuçlar vermiştir. Hipoalbuminemi, yüksek çıkış yeri enfeksiyonu ve peritonit oranları PD ile ilişkili bulunmuştur. Bu faktörler PD dropout oranı ve mortalitede artış ile ilişkilidir (16,17,18). Bununla birlikte, lupus hastalarında her iki diyaliz modalitesinin birbirine yakın sağkalım sonuçlarının olduğu da rapor edilmiştir (19). SLE hastalarında transplantasyon öncesi PD, hemodiyalize kıyasla, greft yetmezliği riskinde belirgin azalmaya yol açmıştır (20).

Kronik kortikosteroid tedavisi altında ve diyalize giren SLE hastalarında adrenal yetmezlik görülebilir. Böylesi hastalar stres dozunda steroid ile tedavi edilir (21,22). Rituximab HD ile elimine edilmez ve hastalarda doz ayarı gerekmez (23,24). Son dönem böbrek yetmezliğinde karaciğer testleri ve hemogram kontrolü altında siklosporin ve düşük doz azatioprin kullanılabilir. Siklofosamid klirensi azalır ve yarılanma zamanı uzar; ilaç HD ile önemli oranda elimine olur (25). Diyaliz hastalarında mikofenolat mofetil metabolizması bozulur ve gastrointestinal şikayetler artabilir; bu nedenle doz ayarı gereklidir (26). Ciddi kemik iliği süpresyonu ve nötropeniye yol açtığından metotreksat kullanımı önerilmez (27). Diyaliz tedavisi alan SLE hastalarının yılda 2 ya da daha fazla romatolog tarafından değerlendirilmesi hem hastalığıdaki sağkalım artışı hem de etkili immünoşüpresif tedavi alınma olasılığını artırır. Geleneksel tedaviye kıyasla, agresif immünoşüpresif tedavi daha iyi 10 yıllık sağkalım oranına yol açmıştır (11).

Diyaliz Hastalarında SLE dışı Hastalıkların Yönetimi

Amiloidozis

Diyalize giren sekonder amiloidoz hastalarında yapılan bir çalışmada 1,2 ve 3 yıllık sağkalım oranları sırasıyla % 82, 46 ve 37 saptanmıştır. Ölümün çoğu enfeksiyonlara ve kalp kaynaklı (miyokard enfarktüsü ve aritmi) sebeplere bağlıdır. Kalbde amiloid infiltrasyonu, prognozu kötüleştirir (28). PD hastalarında kaşeksi ve anemi sık görülür (29). Sekonder forma kıyasla, AL amiloidozda sağkalım, kardiyak tutulumla bağlı olarak daha düşüktür. Fakat olog stem cell transplantasyonu yapılan hastalarda sağkalım oranları yükselmektedir. AL

amiloidozu olan hastalarda, kronik diyalize başlandığı andaki hipotalbüminemi ve serum alkalemi fosfataz yüksekliğinin mortalite artışı ile ilişkisi bulunmuştur (30).

Yirmi yılı aşkın süredir hemodiyalize giren hastalarda diyaliz ilişkili amiloidoza bağlı karpal tünel sendromu, servikal destrüktif spondiloartropati, tetik parmak ve femur boynunda kemik kistleri sık görülür. Bu hasta grubunda diyalize başlama yaşının fazla olması da riski artırmaktadır (31). Konvansiyonel membran kullanımına kıyasla, hemodiyalizde high-flux membranların kullanımı hem karpal tünel sendromu gelişimini hem de mortaliteyi azaltmıştır (32). Hemodiyalizde revers osmoz uygulaması ile hem karpal tünel sendromu hem de kemik kistleri daha az oranda gözlemlenmeye başlamıştır (33).

Skleroderma Renal Kriz

Sklerodermanın fatal bir komplikasyonu olan bu durum, ACE inhibitörü kullanımı ile dramatik olarak düzelebilir. Sonlandırması mümkün olabildiğinden, diyalize başlayan hastalarda bile ACE inhibitörü sürdürülmelidir (34). Diffüz sklerodermada yüksek doz kortikosteroid (15 mg ve üzeri prednizon) kullanımı renal krize yol açabilir (35).

Fibromiyalji Sendromu

Hemodiyaliz hastalarında fibromiyalji sendromu oranı, kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. Bununla birlikte güçsüzlük, uyku bozuklukları, depresyon ve huzursuz bacak gibi bozukluklara HD hastalarında daha sık rastlanır (36).

Diyaliz Hastalarında İmmünoşüpresif Tedavi

Diyaliz hastalarında immünoşüpresif (İS) tedavi başlanması, enfeksiyon riskini artırır (37). PD hastalarında İS tedavi peritonit riskini artırır (38). Diyaliz tedavisi altındaki Wegener's granülomatosis hastalarında İS tedavinin kesilmesi nüksü önleyememekte fakat enfeksiyon ve malignite riskini artırmaktadır (39). Beta2-mikroglobülin depolanmasına bağlı ciddi artralji olan hemodiyaliz hastaları için bazı klinisyenler düşük doz steroid kullanmaktadır (40).

KAYNAKLAR

- Burgos PI, McGwin G Jr, Pons-Estel GJ, Reveille JD, Alarcon GS, Vila LM. US patients of Hispanic and African ancestry develop lupus nephritis early in the disease course: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LXXIV). *Ann Rheum Dis*. 2011; 70:393-4. [PubMed: 20627945]
- Schwartzman-Morris J, Putterman C. Gender differences in the pathogenesis and outcome of lupus and of lupus nephritis. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012 604892.
- Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, Karpouzas GA, Merrill JT, Wallace DJ, Yazdany J, Ramsey-Goldman R, Singh K, Khalighi M, Choi SI, Gogia M, Kafaja S, Kamgar M, Lau C, Martin WJ, Parikh S, Peng J, Rastogi A, Chen W, Grossman JM. American College of R. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64:797-808. [PubMed: 22556106]
- Costenbader KH, Desai A, Alarcon GS, Hiraki LT, Shaykevich T, Brookhart MA, Massarotti E, Lu B, Solomon DH, Winkelmayr WC. Trends in the incidence, demographics, and outcomes of endstage renal disease due to lupus nephritis in the US from 1995 to 2006. *Arthritis Rheum*. 2011; 63:1681-8. [PubMed: 21445962]
- Sule S, Fivush B, Neu A, Furth S. Increased risk of death in pediatric and adult patients with ESRD secondary to lupus. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26:93-8. [PubMed: 20890767]
- Sule S, Fivush B, Neu A, Furth S. Increased hospitalizations and death in patients with ESRD secondary to lupus. *Lupus*. 2012; 21:1208-13. [PubMed: 22736748]
- Inda-Filho A, Neugarten J, Putterman C, Broder A. Improving outcomes in patients with lupus and end stage renal disease. *Semin Dial*. 2013; 26(5):590-6. doi:10.1111/sdi.12122
- Krane NK, Burjak K, Archie M, O'Donovan R. Persistent lupus activity in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1999; 33:872-9. [PubMed: 10213642]
- Stone JH. End-stage renal disease in lupus: disease activity, dialysis, and the outcome of transplantation. *Lupus*. 1998; 7:654-9. [PubMed: 9884106]
- Gonzalez-Pulido C, Croca SC, Isenberg DA. Activity Index After Renal Failure in a Cohort of 32 Patients with Lupus Nephritis. [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2012; S263.
- Broder A, Khattri S, Patel R, Putterman C. Undertreatment of disease activity in systemic lupus erythematosus patients with endstage renal failure is associated with increased all-cause mortality. *J Rheumatol*. 2011; 38:2382-9. [PubMed: 21885495]
- Shafi ST, Gupta M. Risk of vascular access thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus on hemodialysis. *J Vasc Access*. 2007; 8:103-8. [PubMed: 17534796]
- Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57:1339-48. [PubMed: 21414530]
- Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Chen PP, Hathcock JJ, Taatjes DJ. Hydroxychloroquine directly reduces the binding of antiphospholipid antibody-beta2-glycoprotein I complexes to phospholipid bilayers. *Blood*. 2008; 112:1687-95. [PubMed: 18577708]
- Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF. American Academy of O. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*. 2011; 118:415-22. [PubMed: 21292109]
- Weng CH, Hsu CW, Yu CC, Yen TH, Yang CW, Hung CC. Peritoneal dialysis and hemodialysis in systemic lupus erythematosus patients: comparison of clinical outcomes. *Kidney Blood Press Res*. 2009; 32:451-6. [PubMed: 20016213]
- Huang JW, Hung KY, Yen CJ, Wu KD, Tsai TJ. Systemic lupus erythematosus and peritoneal dialysis: outcomes and infectious complications. *Perit Dial Int*. 2001; 21:143-7. [PubMed: 11330557]

18. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH, Mok CC. Clinical outcomes of systemic lupus erythematosus patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20:2797–802. [PubMed: 16204302]
19. Kang SH, Chung BH, Choi SR, Lee JY, Park HS, Sun IO, Choi BS, Park CW, Kim YS, Yang CW. Comparison of clinical outcomes by different renal replacement therapy in patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis. *Korean J Intern Med*. 2011; 26:60–7. [PubMed:21437164]
20. Tang H, Chelamcharla M, Baird BC, Shihab FS, Koford JK, Goldfarb- Rumyantzev AS. Factors affecting kidney-transplant outcome in recipients with lupus nephritis. *Clin Transplant*. 2008; 22:263–72. [PubMed: 18482047]
21. Coursin DB, Wood KE. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA*. 2002; 287:236–40. [PubMed: 11779267]
22. Shaw M, Mandell BF. Perioperative management of selected problems in patients with rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 1999; 25:623–38. ix. [PubMed: 10467631]
23. Jillella AP, Dainer PM, Kallab AM, Ustun C. Treatment of a patient with end-stage renal disease with Rituximab: pharmacokinetic evaluation suggests Rituximab is not eliminated by hemodialysis. *Am J Hematol*. 2002; 71:219–22. [PubMed: 12410580]
24. Nadri QJ. Rituximab to treat active SLE in a hemodialysis patient. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation*. 2009; 20:1085–6. [PubMed: 19861879]
25. Haubitz M, Bohnenstengel F, Brunkhorst R, Schwab M, Hofmann U, Busse D. Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. *Kidney Int*. 2002; 61:1495–1501. [PubMed: 11918757]
26. MacPhee IA, Spreafico S, Bewick M, Davis C, Eastwood JB, Johnston A, Lee T, Holt DW. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in patients with end-stage renal failure. *Kidney Int*. 2000; 57:1164–8. [PubMed: 10720968]
27. Ellman MH, Ginsberg D. Low-dose methotrexate and severe neutropenia in patients undergoing renal dialysis. *Arthritis Rheum*. 1990; 33:1060–1. [PubMed: 2369423]
28. Ylinen K, Grönhagen-Riska C, Honkanen E, Ekstrand A, et al. Outcome of patients with secondary amyloidosis in dialysis treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 7, Issue 9, 1 January 1992, Pages 908-912.
29. Yerovi E, Gorrin MR, Burguera V, Delgado M, et al. Outcomes of patients with systemic amyloidosis undergoing peritoneal dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 31(Supplement 1):i503-i513,2016. doi: 10.1093/ndt/gfw195.13
30. Tang W, McDonald SP, Hawley CM, Badve SV. End-stage renal failure due to amyloidosis: outcomes in 490 ANZDATA registry cases. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 28, Issue 2, 1 February 2013, Pages 455-461.
31. Otsubo S, Kimata N, Okutsu I, Oshikawa K. Characteristics of dialysis-related amyloidosis in patients on hemodialysis therapy for more than 30 years. *Nephrol Dial Transplant*(2009) 24:1593-8. doi:10.1093/ndt/gfn706
32. Koda Y, Nishi S, Miyazaki S et al. Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997;52:1096-101.
33. Schwalbe S, Holzhauer M, Schaeffer J et al. Beta 2-microglobulin associated amyloidosis: a vanishing complication of long-term hemodialysis? *Kidney Int* 1997; 52:1077-83.
34. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA Jr. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med*. 1990;113:352-7.
35. Steen VD, Medsger TA. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med*.2000;133:600-3.
36. Yuceturk TE, Yucel AE, Yuceturk H, et al. Fibromyalgia: its prevalence in haemodialysis patients and its relationships with clinical and laboratory parameters. *Nephrol Dial Transplant* (2005) 20:2485-8. doi:10.1093/ndt/gfi028
37. Altieri P, Sau G, Cao R, Barracca A, Menneas A, et al. Immunosuppressive treatment in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* (2002) 17 [Suppl 8]:2-9.
38. Golper TA, Brier ME, Bunke M et al. Risk factors for peritonitis in long-term peritoneal dialysis: the network peritonitis and catheter survival studies. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 428–436.
39. Haubitz M, Koch KM, Brunkhorst R. Survival and vasculitis activity in patients with end-stage renal disease due to Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1713-8.
40. Gejyo F, Maruyama H, Arakawa M et al. Amyloidosis associated with long-term dialysis. *Nippon Jinzo Gakkay Shi* 1995; 37: 1–6.

DİRENÇLİ HİPERTANSİYON NEDENLERİ VE TEDAVİSİ

Prof. Dr. Hasan Micozkadıoğlu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Anabilim Dalı, Adana

Dirençli Hipertansiyon (DH) nedenleri ve tedavisinden bahsetmeden önce DH tanımından bahsetmekte yarar olduğu söylenebilir. Rehberlerde DH farklı şekillerde tanımlanmakla birlikte genel kanaat: Biri diüretik olmak üzere 3 veya daha fazla antihipertansif ilaç kullanılmasına rağmen KB kontrolünün sağlanamamasıdır. Ancak bu tanımlama tam olarak doğru bir tanımlama değildir. Ofis ölçümleriyle kontrol altında olan ya da olmayan hastaları içermektedir. Yalancı DH vakaları yani beyaz önlük HT, yanlış ölçüm, hasta uyumsuzluğu, endokrin ve vasküler HT nedenleri, diğer ilaçlar ve hastalıklar ekarte edilmemiştir. Gerçek DH vakalarının tespit edilebilmesi için Bariz DH vakalarından Yalancı DH vakalarının çıkarılması gerekir.

Değişik tanımlamalar ve metodoloji farklılıklarından dolayı prevalans değerleri de %6 ile %17 arasında değişmektedir. Metaanaliz çalışmalarında bu değerin düşünüldüğünden daha düşük olduğu kanısına varılmıştır. İnsidans olarak %1,9 vakada DH olduğu düşünülmektedir. Prognoz açısından değerlendirildiğinde DH vakalarında mortalite, inme, kalp yetersizliği ve kronik böbrek hastalığı gibi sonlanım noktaları yönünden riskin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Tedavi için DH hastalarını değerlendirdiğimizde medikal tedavi ve alet temelli antihipertansif tedavi olmak üzere iki ana tedavi yöntemi olduğu görülmektedir. Medikal tedavi yöntemi ilk seçilecek yöntemdir ve değişik antihipertansif ilaç gruplarından kombinasyon yöntemi ile belirlenmektedir. ACE inh veya ARB grubundan, kalsiyum kanal blokeri grubundan ve diüretik grubundan bir ilaç olmak üzere 3 ilacın maksimum dozda kullanılması sonucunda halen kan basıncı kontrol altına alınamıyorsa gerçek DH'dan bahsetmek gerekir. Bu tür hastalarda serum potasyum düzeyine göre dördüncü ilacın seçimi gerçekleştirilebilir. Serum K düzeyi <4.5 mmol/L ise Spironolakton 25 mg yada Amilorid 10 mg eklenebilir. Eğer serum K düzeyi >4.5 mmol/L ise tiyazid dozu 2 katına çıkarılabilir yada doksazosin gibi alfa blokerler eklenebilir. Kan basıncı tüm bunlara rağmen kontrol altına alınmazsa Moxonidin, Alfa metil dopa gibi ilaçlar tedaviye eklenebilir.

Alet temelli antihipertansif tedavi olarak Renal denervasyon, Santral arteriovenöz anastomoz, Karotid sinüs stimülasyonu, Karotid stent ile barorefleksi modülasyonu, Karotis denervasyonu ve Derin beyin stimülasyonu gibi yöntemlerden bahsedilebilir. Renal denervasyon bunlar içinde en bilinen ve popüler olanıdır ve 2009 yılından beri uygulanmaktadır. Amaç sempatik sinir sistemi aktivitesini azaltarak hastaların ilaç ihtiyacını azaltmak yada ortadan kaldırmaktır. Bu yöntemde kasıkta psödo anevrizma, renal arter diseksiyonu, renal arter aterosklerozunda progresyon, geçici bradikardi ve sırt-bel ağrısı gibi komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Simplicity-HTN çalışmalarında yöntemin güvenilir olduğu ancak kan basıncı regülasyonunun istenen düzeyde sağlanmadığı tespit edilmiştir. Daha sonra yapılan DENERHTN çalışmasında Renal denervasyon yönteminin standart ilaç tedavisine daha üstün olduğu görülmüştür. Spironolakton ile Renal denervasyonun karşılaştırıldığı

DENERVHTA çalışması ise 2016 yılında yayınlanmış ve Spironolakton tedavisinin daha etkin olduğu gösterilmiştir.

Karotid arter ve Karotid sinüs üzerine yapılan işlemler sonucunda parasempatik aktivitede artış, sempatik sinir sistemi aktivitesinde ise azalma amaçlanmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda kalıcı alet yerleştirilmesi sonucunda sürekli stimülasyonun faydası olup olmayacağı araştırılmış ve aletin açık olması ile kapalı olması arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak hangi prosedür uygulanırsa uygulansın kan basıncında ciddi düşüşler sağlanmış ve hastaların kullandığı ilaç sayıları azalmıştır. Tüm bu işlemlerde invaziv yöntem uygulandığından kanama, tromboz gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Karotid arter ve sinüs müdahaleleri ile ilgili daha büyük ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Santral arteriovenöz anastomoz DH hastaları için diğer bir tedavi yöntemidir. İliak stenoz, ödem gibi komplikasyonlara rastlanmakla birlikte kalp yetersizliği gibi komplikasyonlarla karşılaşılmalıdır ve kan basıncını düşürücü etkisi de gösterilmiştir. Ara verilebilen yada durdurulabilen bir yöntemdir. Cihaza ait bir stent ile gerekirse anastomoz akımı durdurulabilmektedir.

Derin beyin stimülasyonu nöropatik ağrıların tedavisinde kullanılırken tesadüfen kan basıncını da düşürdüğünün tespit edilmesi sonucunda kullanılan bir yöntem olmuştur. Ventolateral periaqueduktal gri bölgesi hedef bölgedir. Bu bölgeye yerleştirilen ve stimülasyonu sağlayan bir elektrod aracılığı ile kan basıncı düşüşü sağlanmaktadır. Bu yöntem ile sadece birkaç vaka çalışması bulunmaktadır ancak ilerisi için seçilmiş hastalarda başarılı bir yöntem olacağı ve hipertansiyon patofizyolojisini aydınlatarak yeni bilimsel katkılar vereceği düşünülmektedir.

İnsan yaşam süresi uzamakta ve obezite, DM, KBH gibi hastalıkların prevalansı giderek artmaktadır. Dolayısıyla gelecekte DH vaka sayılarının giderek artması beklenmektedir. Buna karşılık yapılan çalışmalar DH hastalarının yaklaşık yarısında suboptimal ilaç kombinasyonu ve yetersiz ilaç dozu uygulandığını göstermektedir. Uygun takip ve tedavi ile DH hastalarının %91,5'u medikal tedavi ile kontrol altına alınabilmektedir. Medikal tedavi olarak maksimum dozda bir adet ACE inhibitörü ya da ARB, bir adet kalsiyum kanal blokeri ve bir adet diüretik kombinasyonuna ek olarak DH vakalarında spironolakton tedavisi eklenebilir.

Geriye kalan hastalarda cihaz temelli tedavi ile iyi düzenlenmiş (çift kör kontrollü) etkinlik çalışmaları yapılmalıdır. Aletli tedavinin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azalttığına dair kanıt saptanmamıştır. Elde edilen kanıtlarla rehberlere ve tedavi protokolleri arasına aletli tedavinin alınması henüz mümkün değildir. Hiçbir tedavi protokolüne yanıt vermeyen yada çok sayıda ilaç kullanımından rahatsız olan hastalarda klinik çalışma olarak cihaz temelli tedavi uygulanabilir.

BİREYSELLEŞTİRİLMİŞ ANTİHIPERTANSİF TEDAVİ

Doç. Dr. Ebru Aşıcıoğlu

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Hipertansiyon, toplumda sık görülmesi nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemi olup, günümüzde dünyada önlenabilir ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Kan basıncı değerleri ile inme, myokard enfarktüsü, kalp yetmezliği ve periferik arter hastalığı gibi kardiyovasküler olaylar ve son dönem böbrek yetmezliği arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla hipertansiyon tedavisindeki esas amaç kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Dünyadaki genel toplum prevalansı %30-45 arasındadır. Ülkemiz verilerine göre 2003 yılı PatenT çalışması sonucunda hipertansiyon prevalansı %31.8 olarak rapor edilmiştir. Patent-2 çalışması sonuçlarına göre ise hastaların yaklaşık yarısı hipertansiyon hastası olduklarının farkında olup, tanı almış olan hastaların yarısı tedavi almakta, tedavi altında olanların ise benzer şekilde ancak yarısında istenen kontrol sağlanabilmektedir.

Hipertansiyon tanısı almış bir hastada ilk değerlendirmede tanının doğrulanması, olası sekonder hipertansiyon nedenlerinin tanınması ve kardiyovasküler risk ile mevcut organ hasarının değerlendirilmesi gerekmektedir. Hipertansiyon tanısında kan basıncı ölçümünün uygun bir ortamda doğru bir şekilde yapılması çok önemlidir. Standart yöntem, onaylı oskültatuar veya osilometrik yarı otomatik sfingomanometre cihazları kullanılarak yapılan ofis ölçümleri olmakla birlikte, son yıllarda ev ve ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin de en az ofis ölçümleri kadar hatta daha yüksek oranda kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu anlaşılmıştır.

Hipertansiyon tanımı, tedaviye başlama kriterleri ile hedeflenen tedavi değerleri kılavuzlar arasında farklılık göstermektedir. ESH/ESC-2013 Avrupa kılavuzunda hipertansiyon, sistolik 140 mm Hg ve/veya diyastolik 90 mm Hg ve üzeri olarak tanımlanmış olup, bu değerlerin üzerinde ilaç tedavisinin başlanması önerilmektedir (Tablo 1). Ancak Evre 1 hipertansiyon grubundaki düşük-orta riskli hastalarda ilaç tedavisinden önce non-farmakolojik yani yaşam tarzı değişikliklerinin denenebileceği belirtilmiştir. Hedef kan basıncı değeri <140/90 mm Hg'dır. Bu kılavuzda 80 yaş üzerindeki hastalarda ise sistolik kan basıncı >160 mm Hg değerlerinde tedavi önerilirken, bu grupta sistolik kan basıncı hedefi 140-159 mm Hg olarak belirlenmiştir. Tedavide beş ana ilaç grubu olan diüretikler, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerlerinden herhangi biriyle tedaviye başlanabileceği belirtilmiştir. JNC-8 kılavuzunda ise hipertansiyon tanımı benzer şekilde sistolik 140 mm Hg ve/veya diyastolik 90 mm Hg ve üzeri olarak tanımlanmıştır (Tablo 2). Bu kılavuzda ise tedaviye başlama kriterleri 60 yaş altında >140/90 mm Hg iken, 60 yaş üzeri için >150/90 mm Hg olarak belirlenmiştir. Tüm hipertansif hastalar için doğrudan ilaç tedavisi önerilmiştir. Tedavide ise farklı olarak ilk seçilecek ilaçlar arasında beta bloker grubu bulunmamaktadır. Yakın zamanda yayınlanan ACC/AHA-2017 kılavuzu ise diğer kılavuzlardan önemli bir farklılık göstermektedir, sistolik 130 mm Hg ve/veya diyastolik 80 mm Hg ve üzeri hipertansiyon olarak tanımlanmıştır (Tablo 3). Daha

önceden kardiyovasküler hastalık geçirmiş kişilerde sekonder korunma amacıyla veya 10 yıllık aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski %10 veya daha yüksek olan hastalarda ise primer korunma amacıyla 130/80 mm Hg ve üzerindeki değerler için ilaç tedavisi önerilmektedir. Kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunmayan ve 10 yıllık aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski %10'dan daha az olan bireylerde ise 140/90 mm Hg veya üzerindeki değerlerde tedavi başlanır. Bu kılavuzda yüksek veya Evre 1 hipertansiyon grubundaki bireylerde, 10 yıllık aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskinin %10'dan az olduğu durumlarda non-farmakolojik tedavinin başlanarak ardından hastanın 3-6 ay sonra yeniden değerlendirilmesi önerilir. Evre 2 Hipertansiyon grubundaki hastalarda ise non-farmakolojik yöntemlere ek olarak tedaviye iki farklı sınıftan ilaç ile başlanmalıdır. Genel tedavi hedefi <130/80 mm Hg olup, başlangıç ilaç tedavisine beta bloker grubu dışındaki dört ana ilaç grubundan bir ilaçla başlanabilir.

Yukarıda bahsedilen kılavuzlardaki tedavi başlama ve hedef kan basıncı değerleri genel öneriler olup, günlük pratiğimizde karşılaştığımız her hasta için geçerli değildir. Hastaların demografik özellikleri, eşlik eden komorbiditeleri, farklı bireysel fizyolojileri ve ilaçlardan beklenen fayda ile olası yan etkiler göz önüne alındığında her hasta için bireyselleştirilmiş bir hipertansiyon tedavi planının gerekli olduğu açıktır. Sol ventrikül hipertrofisi, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, aort anevrizması, kardiyak aritmi, periferik arter hastalığı, inme, diyabet, böbrek yetmezliği, malin hipertansiyon, gebelik ve daha pek çok farklı durumda eşlik eden hastalıklar da göz önüne alınarak, hastaya uygun bir ilaç tedavisi ve hedef kan basıncı değeri belirlenmelidir. Benzer şekilde genç ve yaşlı hastalardaki hipertansiyonun tedavisi de önemli farklılıklar gösterir. Aynı hasta grubu içerisinde dahi bireysel fizyolojik farklılıklar nedeniyle ilaçların etkinliği ve yan etkileri değişebilir. Günümüzde tüm bu nedenlere bağlı olarak bireyselleştirilmiş hipertansiyon tedavisinde kullanılmak üzere, bireysel risk skorlama modelleri ile bireysel hormonal veya hemodinamik özelliklerin belirlenmesi de gündeme gelmiştir.

Tablo 1. ESH/ESC Kılavuzuna Göre Ofiste Ölçülen Kan Basıncı Değerlerinin Klasifikasyonu (mm Hg)

Kategori	Sistolik kan basıncı	Diyastolik kan basıncı
Optimal	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Yüksek Normal	130-139	85-89
Evre 1 Hipertansiyon	140-159	90-99
Evre 2 Hipertansiyon	160-179	100-109
Evre 3 Hipertansiyon	≥180	≥ 110
İzole Sistolik Hipertansiyon	≥ 140	<90

Tablo 2. JNC8 Kılavuzuna Göre Ofiste Ölçülen Kan Basıncı Değerlerinin Klasifikasyonu (mm Hg)

Kategori	Sistolik kan basıncı	Diastolik kan basıncı
Normal	<120	<80
Prehipertansiyon	120-139	80-89
Evre 1 Hipertansiyon	140-159	90-99
Evre 2 Hipertansiyon	≥160	≥ 100

Tablo 3. ACC/AHA Kılavuzuna Göre Erişkinlerde Kan Basıncı Kategorileri (mm Hg)

Kategori	Sistolik kan basıncı	Diastolik kan basıncı
Normal	<120	<80
Yüksek	120-129	<80
Evre 1 Hipertansiyon	130-139	80-89
Evre 2 Hipertansiyon	≥140	≥ 90

REFERANSLAR:

1. Altun B et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003 J Hypertens. 2005
2. Mancia et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013
3. James et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014
4. Whelton et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2017

OLGULARLA HİPONATREMİ / HİPERNATREMİ VE TEDAVİSİ

Doç. Dr. Beril Akman

Liv Hospital, Nefroloji ve Hipertansiyon Kliniği, Ankara

Sodyum değerlerinin değişimi en sık görülen elektrolit bozukluğudur. Yoğun bakım yatışı sırasında hiponatremi 11%, hipernatremi 26% oranında gelişir. Bu hastalarda mortalite hiponatremide 28%, hipernatremide 34% daha fazladır. Bu sebeple tedavisi büyük önem taşımaktadır.

Hiponatremi: Hiponatremi serum sodyum konsantrasyonunun 135 mmol/L'nin altında olmasıdır. Hastaneye başvuran acil olguların ve kritik hastaların % 15-20'sinde bulunur. Klinik bulgular silikten şiddetliye kadar değişkenlik gösterir, çeşitli hastalıklar ile başvuran hastalarda artmış mortalite, morbidite ve hastanede yatış süresi ile ilişkilidir. Tanı konulduğunda sınıflandırılması doğru yapılmalıdır.

Hiponatremi Biyokimyasal değere, (**Hafif:** 130-135 mmol/L, **Orta:** 125-129 mmol/L, **Derin:** 125 mmol/L'den düşük), Gelişim süresine (**Akut:** 48 saatten az süredir var, **Kronik:** 48 saat ve daha uzun süredir var) ve Semptomlara göre (**Orta derece:** Kusmasız bulantı, Konfüzyon, Baş ağrısı; **Şiddetli:** Kusma, Kalp-solum sıkıntısı, Anormal ve derin uyku hali, Epileptik nöbetler, Koma (Glasgow Koma Ölçeği ≤ 8)) göre sınıflandırılır. Bu sınıflandırmalar klinik takip ve tedavi açısından büyük önem taşır ve prognozu etkiler.

Hiponatremide karar mekanizmasını etkileyen en önemli durum beyin ödemi ve adaptasyon gelişme durumudur. Bunun sebebi ölçülen sodyum değerinin su dengesindeki ve hücre içi sıvı volümündeki değişiklikleri yansımasıdır. Hiponatremi 48 saatten kısa sürede geliştiği zaman, düşük hücre dışı ozmolalitenin hücre içine su kaymasına yol açması nedeniyle, beyin ödemi riski vardır. Beyin hücrelerinin 48 saatlik sürenin sonunda hiponatremiye adaptasyon geliştirdiği bilinmektedir.

Adaptasyon tamamlandıktan sonra serum sodyum konsantrasyonu çok hızlı artırılırsa, beyin hücreleri bu yeni gelişen duruma yanıt veremeyip, zarar görebilirler. Nöronları saran miyelin kılıfın bozulması Ozmotik Demiyelinizasyon Sendromu olarak adlandırılan komplikasyona yol açabilir. Özellikle Acil servise başvuran hastalar da akut veya kronik olarak sınıflandırma mümkün değil veya şüpheli ise, akut olduğunu varsaymak için geçerli nedenler olmadıkça hiponatremi kronik kabul edilmelidir.

Hiponatremi ile başvuran hastaya yaklaşım:

1. Hipotonik Hiponatremi mi? Hipotonik olmayan Hiponatremi mi?
2. Hipotonik olmayan hiponatremi sebeplerini gözden geçir.

Mekanizma	Serum ozmolalitesi	Örnekler
Serum ozmolalitesini yükselten ve hiponatremiye yol açabilen efektif ozmollerin varlığı	İzotonik veya hipertonic	Glukoz Mannitol Glisin Histidin-triptofan-ketoglutarat Hiperozmolar radyokontrast madde Maltoz

Serum ozmolalitesini yükselten, fakat hiponatremiye yol açmayan inefektif ozmollerin varlığı	İzotonik veya hiperozmolar	Üre Alkoller Etilen-glikol
Pseudohiponatremiye yol açan endojen solütlerin varlığı (laboratuvar artefaktı)	İzotonik	Trigliserid, kolesterol, protein İntravenöz immünglobülinler Monoklonal gammopatiler

3. Hipotonik Hiponatremi için idrar ozmolalitesi (U_{osm}) ve idrar sodyum (U_{Na}) değerlendir.
4. Hipotonik Hiponatremi tanısını koydun. Akut mu Kronik mi?
Cevabın Akut ise Hipertonik salin tedavisine başla.
4. Cevabın Kronik ise (ayırım yapamıyorsan kronik kabul et) idrar ozmolalitesi (U_{osm}) hesapla.
5. $U_{osm} < 100$ mOsm/kg ise Primer polidipsi, Düşük solüt alımı, Aşırı bira tüketimi sorgula
6. $U_{osm} \geq 100$ mOsm/kg ise idrar sodyum (U_{Na}) değerlendir.
7. $U_{Na} < 30$ mmol/L ise Düşük etkin arteriyel kan volümü ve Düşük sodyum diyet sorgula
Hücre dışı sıvı artmış ise: Kalp yetersizliği, Karaciğer sirozu, Nefrotik sendrom
Hücre dışı sıvı azalmış ise: Diyare veya kusma, Üçüncü boşluklara kayma, Öyküde diüretik kullanımı
8. $U_{Na} \geq 30$ mmol/L ise Diüretik kullanımı ve Böbrek yetmezliği sorgula
Diüretik kullanımı olsa bile 7. ve 9. Basamaktaki sebepleri de gözden geçir
9. Diüretik kullanımı yoksa:
Hücre dışı sıvı azalmış ise: Kusma, Primer adrenal yetersizlik, Renal tuz kaybı, Serebral tuz kaybı, Gizli diüretik kullanımı
Hücre dışı sıvı normal ise: SIADH sendromu, Sekonder adrenal yetersizlik, Hipotiroidizm, Gizli diüretik kullanımı

Hiponatremi Tedavisi

Akut Hiponatremi tedavisinde Hipertonik salin ve eşlik eden hipovolemi varlığında diüretiklerin kullanılması önerilir.

Hafif ve orta şiddette bulguların varlığında herniasyon riski düşük ise Hipertonik salin 0.5-2 ml/kg/st iv infüzyon , ciddi klinik bulgular mevcutsa Hipertonik salin 100 ml 10 dk. İv infüzyon 3x1 kez önerilir. Heriki durumda da yakın serum sodyum değeri takibi gerekir.

Kronik Hiponatremi tedavisinde amaç serbest su alımını azaltmak ve renal serbest su klerensini arttırmaktır. Sıvı kısıtlaması için uygun miktar serum elektrolit oranı ($[U_{Na} + U_K] / S_{Na}$) hesaplanarak bulunur. Bu formül hastanın sodyum değerini yükseltmek için kısıtlanması gereken sıvı miktarını belirler. Çoğu kronik hiponatremisi olan hastada renal serbest su klerensinin artırılması ana tedavidir.

Furosemid, üre, vaptanlar ve demeklosiklin bu amaçla en sık kullanılan ajanlardır. Hipervolemik hiponatremide üre ve vaptan tedavisi Ozmotik Demiyelinizasyon Sendromu riski düşük olduğundan tercih edilebilir. Özellikle tolaptan kalp yetmezliği ve siroza bağlı hiponatremide iyi bir seçenektir. Ancak karaciğer hasarına yol açabileceği unutulmamalı, 30 günden uzun ve yüksek doz kullanımlardan kaçınılmalıdır. Tolaptan tedavisinin sodyum değeri 124 ve altındaki hastalarda, risk-yarar değerlendirilmesi sonucunda, kullanımının faydalı olduğu kabul edilmiştir.

Ozmotik Demiyelinizasyon Sendromu riski yüksek ise günlük sodyum 4-8 mmol/L den fazla yükseltilmemelidir. Bu risk düşük ise günlük sodyum 10-12 mmol/L kadar yükseltilebilir. Sodyum değerinin saatte 0.5-1 mmol/Lden fazla yükselmesi istenmez.

Sodyum <125 mmol/L ise hastayı Beyin ödemi ve ozmotik demiyelinizasyon sendromu yönünden yüksek riskli kabul etmek gerekir. Bu risk eşlik eden hipokalemi, Alkolizm öyküsü veya Karaciğer hastalığı varlığında daha da yükseldiğinden günlük 8 mmol/L'den hızlı sodyum düzeltme önerilmez. Bu durumlar yoksa günlük en fazla 10 mmol/L'ye kadar sodyum düzeltilmesi kabul edilebilir.

Vaka örneği:

Bakımevinde kalan 72 yaşındaki kadın hasta birkaç saatir gelişen bilinç değişikliği ile acil servise geliyor. Koroner arter hastalığı ve hipertansiyon öyküsü var. İlaç olarak sertralin 50 mg/gün, tiazid 25 mg/gün ve asetilsalisilik asit 80 mg/gün alıyor. Fizik muayenede cilt turgoru azalmış, hipotansif ve nörolojik defisit olmadan zaman ve yer oryantasyonu bozuk bulunuyor. Laboratuvar sonuçlarında serum Na:110 mmol/L, BUN: 65 mg/dl, Kre: 3.6 mg/dl, TG: 244 mg/dl, plazma osmolalitesi: 278 mOsm/kg, HCO₃: 29 mmol/L, Hct:35%, K: 4 mmol/L, ÜA: 7.0 mg/dl, İdrar osmolalitesi<. 450 mmol/kg, idrar dansitesi: 1019. İki ay önce bakılan Na: 135 mmol/L ve idrar çıkışı günlük 400 ml imiş.

İlk gün maksimum 10 mmol sodyum artışı mümkündür. Hasta 60 kg ise Total vücut su miktarı $0.5 \times 60 = 30$

İlk gün için sodyum defisit $10 \times 30 = 300$ mmol hesaplanır.

Hipertonik salin solüsyonunun her 2 ml 1 mmol sodyum içerir. Dolayısıyla $300 \times 2 = 600$ ml replase edilmelidir. Bu 24 saatte 25 ml/st iv hızında 600 ml hipertonik salin infüzyonu demektir.

İzotonik sodyum klorür solüsyonunun her 100 ml 1.5 mmol sodyum içerir. $300 / 1.5 = 20$ ve $20 \times 100 = 2000$ ml replase edilmelidir. Bu 24 saatte 84 ml/st iv hızında 2000 ml İzotonik sodyum klorür solüsyonu infüzyonu demektir.

Sodyum replasmanı sonrası bilinci düzelen hasta tiazid ve sertralin tedavisi kesilip ARB ve seroquel 50 mg/gün geçilerek taburcu edilmiştir.

Hipernatremi: Hipernatremi serum sodyum konsantrasyonunun 145 mmol/L'nin üzerinde olmasıdır. Toplam vücut su miktarının azalması ile ortaya çıkan hiperozmolar bir durumdur. Sıklıkla geriatrik hasta grubunda, eşlik eden mental ve fiziksel hastalık ve akut enfeksiyon varlığında ortaya çıkar; su isteğinin azalması, sıvı ihtiyacının hastalık nedeniyle karşılanmaması ve çoğu zaman artan sıvı kaybının varlığı (diüretik tedavisi, DM, ateş, kusma, ishal

gibi) öyküde mevcuttur. Hiperozmolalite beyin hücrelerinin büzüşmesine ve beyin hasarına yol açar. Sıvı kaybına bağlı taşikardi, hipotansiyon görülür. Hızlı sıvı replasmanı beyin ödeme yol açabilir. Hipernatremi vakalarının %60'ı hastanede yatış sırasında ortaya çıkmaktadır. Bunun sebebi bilinç değişikliğine bağlı yetersiz sıvı alımı, tüp beslenme, hipertonik infüzyonlar, ozmotik diürez, laktuloz, mekanik ventilasyon, ilaçlar (diüretikler, sedatifler)dir. Hastaneye başvuru sırasında 0.12-1.4%, yatan hastalarda 0.3-5.5%, kritik hastalarda (mekanik ventilasyon, coma ve sedasyon risk faktörü ile) 9-26% oranında görülür. Serum sodyum değeri >150 mmol/L olan yoğun bakım hastalarının mortalitesi 30-48%'e kadar yükselmektedir. Günlük 1 mmol/L sodyum artışı AKI riskini 5.4%, AKI hastalarının mortalitesini 2 kat artırmaktadır. Serum sodyum değeri 160 meq/L üzerinde olduğunda mortalite 75% bulunmuştur. Hastanede hipernatremi; mekanik ventilasyon ve sepsisle beraber sık görülür ve perioperatif major koroner olaylar, pnömoni ve venöz tromboemboli için risk faktörüdür. Hastada letarji, konfüzyon, konuşma bozukluğu, epileptik nöbet, hipotansiyon, taşikardi, cilt ve mukozada kuruluk, kilo kaybı ve halsizlik gibi volüm kontraksiyonuna bağlı semptomlar gelişir.

Hipernatremi ile başvuran hastaya yaklaşım:

Serum elektrolitleri (Na, K, Ca), Glukoz, Üre, Kreatinin, idrar elektrolitleri (Na, K), idrar ve plazma osmolalitesi, 24 saatlik idrar miktarı, plazma AVP düzeyi değerlendirmede önem taşır.

1. Volüm durumunu değerlendir, U_{osm} ve U_{Na} bakmalısın.
2. Hipovolemi (total vücut su ve sodyumu azalmış) varsa; Ekstrarenal (gastrointestinal, dermal kayıplar) sıvı kaybı ise: $U_{osm} > 600$ mosm/kg ve $U_{Na} < 10-20$ meq/L Renal (diüretikler, ozmotik diürez, intrinsik renal hastalık, postobstruksiyon) sıvı kaybı ise: ≤ 300 mosm/kg ve $U_{Na} > 20-30$ meq/L
3. Övolemi (ÖDEM yok, total vücut suyu azalmış ve sodyum değişmemiş) varsa; Ekstrarenal (insensibl kayıplar, respiratuvar ve dermal kayıplar) kayıp ise: U_{Na} değişken Renal (diabetes insipidus, Hipodipsi) kayıp ise: U_{Na} değişken
4. Hipervolemi (total vücut suyu ve sodyumu artmış) varsa: $U_{Na} > 20$ meq/L Tuz alımı, primer hiperaldosteronizm, Cushing Sendromu, Hipertonik diyaliz, Bikarbonat ve NaCl tabletleri

Hipernatremi tedavisi

1. Su ihtiyacının hesaplanması:

$$\text{Su açığı} = \text{total vücut su oranı} \times (P_{Na} / 140 - 1)$$

Mevcut vücut su oranı (ağırlığın yüzdesi): genç erkek %60 genç kadın %50 yaşlı erkek %50 yaşlı kadın %45

$$\text{Na artışı} = (\text{replasman sıvısı Na-serum Na}) / (\text{total vücut su oranı} + 1)$$

Bu miktara GIS kayıplar ve insensibl kayıplar da eklenerek replasman yapılmalıdır.

2. Düzeltme oranı: Akut (<24 st) veya Kronik (>24 st) ayrımı yapılmalıdır.

Akut ise serum sodyum değeri saatte 2-3 meq/L (2-3 st süre için) ve günde 12 meq/L geçmeyecek şekilde replasman yapılmalıdır.

Kronik ise serum sodyum değeri saatte 0.5 meq/L ve günde 8-10 meq/L'den fazla yükseltilmemelidir.

Hızlı düzeltme epileptik nöbet ve kalıcı beyin hasarı ve ölüme yol açabilir.

3. Replasman önerileri: İzotonik salin ile replasman önerilmez. Hipotonik sıvı kaybı devam edeceğinden izotonik salin ile hipernatremi daha da derinleşebilir. Sadece hipotansif ve hemodinamik yönden stabil olmayan hastada durum stabil olana dek kısa süresi izotonik salin verildikten sonra hipotonik (%0.45 NaCl) salin ile tedaviye devam edilmelidir. Replasman sırasında yakın serum ve idrar elektrolit takibi ve nörolojik yönden yakın izlem gereklidir.

Sık kullanılan replasman sıvıları ve sodyum içerikleri:

%5 Dekstroz: 0 mmol/L

0.2 NaCl+ 5% Dekstroz: 34 mmol/L

0.45% NaCl: 77 mmol/L

Ringer Laktat: 130 mmol/L

0.9% NaCl: 154 mmol/L

4. Diğer:

Eşlik eden hiperglisemi varlığında infüzyon sıvısına insülin konulması düzeltmeyi kolaylaştıracaktır.

Böbrek yetmezliği eşlik ediyorsa idrar çıkışını arttırmak ve replamana furosemid eklemek idrarda sodyum atılımını artırarak düzeltmeye yardımcı olur. Tiazidler ise yetersiz bulumustur.

Akciğer ödemi veya kalp yetmezliği ile birlikte ise hemodiyaliz yararlı olur.

Eşlik eden hipokalemi ve hiperkalsemi düzeltilmelidir.

Diabetes İnsipitus için vasopressin tedavisi önerilir.

Vaka örneği:

Demans tanısı ile izlenen 80 yaşındaki 60 kg ağırlığındaki erkek hasta pnömoni ve beslenme bozukluğu ile hastaneye yatırılıyor. Yüksek protein içerikli hiperalimentasyon başlanıyor. Takip eden 1 ve 5 günlük laboratuvar sonuçlarında;

İdrar çıkışı 4 L/gün, BUN 20-88 mg/dl, Kre: 1.4 -1.4 mg/dl, Na: 140-156 mEq/L (hidrasyona rağmen), P_{osm} : 342 mOsm/kg, U_{osm} : 510 mOsm/kg, U_{Na} : 10 mEq/L, U_K : 42 mEq/L bulunuyor.

$Su\ açığı = (0.4 \times 60)(156/140 - 1) = 2.6\ L / 24\ st$

Total vücut su oranı: $60 \times 0.5 = 30\ L$

5% dekstroz (1 L) ile replasman planlanıyorsa $(0 - 156) / 30 + 1$
= 5.0 meq olacaktır.

Günlük 10 meq/L değişim için 5% Dekstroz 2 L + 1 L (insensible kayıplar için) = 3 L/gün olmalıdır.

İnfüzyon hızı $3000/24 = 125\ ml/st$ olarak hesaplanır.

PROTEİNÜRİLİ HASTAYA YAKLAŞIM

Doç. Dr. Ebru Gök Oğuz

SBÜ Yıldırım Beyazıt Dışkapı EAH Nefroloji Kliniği, Ankara

Proteinüri nefroloji pratiğinde en önemli tesbit edilen patofizyolojik bozukluklardan birisidir. Kronik böbrek hastalığı, kardiovasküler hastalıklar ve mortalite için bağımsız risk faktörüdür (1). İdrarda protein miktarının tayini böbrek hastalığının saptanması, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve prognozu belirlemede önemli rol oynar. Proteinüri altta yatan hastalığın bir bulgusu olmakla beraber renal hasarlanmaya neden olabilen bağımsız bir risk faktörü olduğundan proteinüri miktarını azaltan tedaviler sonucu glomerüler filtrasyon hızındaki azalmanın da yavaşladığı gösterilmiştir (2).

1- Proteinüri Tanımı ve Oluşum Mekanizmaları:

İdrarda protein eksresyonu iki işleme bağlıdır. Bunlar glomerüler filtrasyon ve tübüler reabsorpsiyondur. Proteinüri, artmış glomerüler kapiller duvar permeabilitesi sonucu ya da azalmış tübüler reabsorpsiyon sonucu ya da her iki mekanizma ile birlikte oluşabilir. Glomerüler filtrasyon bariyeri (GFB) idrarda protein çıkmasına engel olur. GFB 3 bölümden oluşur. 1-Kapiller endotel 2-Bazal membran 3-Visseral epitelyal hücreler (podositler) ve podosit ayakları çıkıntılarına özelleşmiş interselüler birleşmeler (slit diyafram) dir. GFB nin permeselektivitesinde iki önemli özellik vardır.

a)“size selective”: Bu özellik sayesinde filtrata moleküllerden büyüklüğü 20 A0 geçen iken 50 A0 geçemez. Slit diaframdan 20 Å (~ 40.000 Da) ağırlığındaki molekülün geçişi oldukça sınırlandırılmış olup 42 Å (~ 70.000 Da) geçişi ise neredeyse imkansızdır. Sonuç olarak slit diafram 150.000 daltonun üzerindeki proteinlerin geçişini engeller (Albümin: 3.6 nm: 36 Å – 67.000 Da).

b)“charge selective”: GFB nin 3 tabakası da negatif yüklüdür GBM; heparan sülfat, proteoglikanlar, kollajen IV, laminin sayesinde endotel ise sialoglikoproteinler, glikozaminoglikanlar sayesinde negatif yük kazanır. Böylece 60.000-150.000 dalton arasındaki anyonik moleküllerin geçişi önlenir. Filtrata geçen proteinler tübuler geri emilimi tubuluslarda reseptör (Megalin ve Cubilin) aracılı endositozu ile sağlanır.

Proteinürinin Normal Değerleri: Sağlıklı bir erişkinde 150 mg/gün den az olan protein normal kabul edilir. 40-60 mg Tamm-Horsfall proteini, 20-30 mg albumin, 10-20 mg düşük molekül ağırlıklı proteinler ve diğer proteinlerden oluşur.

Yüksek albumin atılımı (Mikroalbuminüri): 30-300 mg/gün veya albumin/kreatinin = 0.03-0.3 olarak ifade edilir. Diyabetik nefropati, kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde ve hipertansiflerde önemlidir.

Overt proteinüri (aşıkâr proteinüri, çok yüksek albumin atılımı) (Makroalbuminüri): Albumin atılımının >300 mg/gün olmasıdır.

İdrardaki proteinin kaynağı? Glomerüllerden filtre edilen ve proksimal tübüler geri emilimden kaçan plazma proteinleri,

tübüler hücreler tarafından salgılanan veya tübüler hücre hasarı sonucu idrara geçen böbrek doku proteinleri ve mesane, üretra ve aksesuar bezlerden salgılanan veya doku hasarı ve inflamasyon sonucu idrara geçen üriner sistem proteinleri idrardaki proteini oluşturur.

2. Proteinüri saptama yöntemleri

Semi kantitatif yöntemler (Kalitatif Yöntem):

- 1.Dipstick
- 2.Sülfosalisilik asit

Kantitatif Yöntemler:

1. 24 sa idrarda örneğinde total protein
2. Spot idrar örneğinde protein/kreatin

Dipstick: Persitan proteinüri tanısı konması için 1 haftadan uzun aralarla toplanan 3 idrar örneğinden en az ikisinin pozitif olması gerekir. İdrardaki proteinlerin indikatör bir madde içeren (tetrabromofenol mavisi) bir kağıtta renk değişikliği meydana getirmesi ile tarandığı bir yöntem. Doygun tetrabromofenol mavisi, amino gruplarıyla reaksiyona girdiğinde renk değiştirir. Distick testi yüksek oranda spesifik olmakla birlikte (%97-100) sensitivitesi düşüktür (%32-46). Pozitif sonuçların takibinde kullanılmalı; negatif testin hastalığı ekarte etmediği unutulmamalı. Kısaca tarama amaçlı kullanılabilir.

Yalancı negatif sonuçlar:

- 1-Dilüe idrar (dansite <1005)
- 2-İdrar proteini ön planda albümin olmaması

Yalancı pozitif sonuçlar:

- 1-Dansitesi yüksek olan idrar
- 2-Bariz hematüri
- 3-Antiseptik ajanlarla kontaminasyon
- 4-İdrar pH >7
- 5-Fenozopiridin tedavisi (üriner antiseptik alımı)
- 6-Semen/lökosit varlığı
- 7-İyotlu kontrast madde (24 saat beklenmeli)

Sülfosalisilik asit: 5m'lik idrara % 20'lik SSA damlatılır. Alkalen solüsyonda amonyum tuzlarının protein ile etkileşimi sonucu bulanıklık oluşur. Dipstick yönteminin aksine idrarda tüm proteinleri saptar. Bu nedenle dipstick (-) iken SSA (+) ise özellikle MM düşündürmesi gerekir

False pozitiflik:

- 1-Gross hematüri,
- 2-çok yoğun idrar,
- 3-iyotlu kontrast madde,
- 4-yüksek doz sefalosporin, penisilin, sulfonamid metabolitleri alımında
- 5-Yüksek ürik asit düzeyi

Yalancı negatiflik: Aşırı alkali idrar

Kantitatif Yöntemler:

24 saatlik idrarda örneğinde total protein: İdrarla protein atılımı gün içinde önemli değişiklik gösterir, bu nedenle 24 saatlik idrarın biriktirilmesi tavsiye edilir. Birey sabah ki ilk idrar örneği dışındaki diğer sabah ki idrar örneği dahil olacak şekilde tüm idrar örneklerini toplar. Gün boyunca idrarda protein atılımı etkileyen nedenler günlük sıvı alımı ve atılımı, idrar çıkış hızı, diyet ve istirahatidir.

Spot idrar örneğinde protein/kreatin(P/K) oranı: Hastaların idrarı toplama biçimindeki yanlışlık, idrar miktarı ve konsantrasyonundaki farklılık, hasta uyumundaki güçlük ve 24 saat süresince idrar toplamanın zahmetli ve pahalı olması nedeniyle örnek toplanması esnasında sorun çıkmaktadır. Son zamanlarda proteinüriyi saptamada anlık idrarda Albumin/Kreatin (A/K) ve Protein/Kreatin (P/K) oranlarının kullanımı gündeme gelmiştir. Yapılan çalışmalarda anlık idrar A/K ve P/K 24 saat idrardaki proteinüri ve albuminüri arasında güçlü bir korelasyon olduğu saptanmış P/K oranının nondiyabetik KBH'lı hastalarda renal fonksiyonlardaki azalmayı önceden tesbit ettiği saptanmıştır.

Spot idrar protein/Cr oranı (mg/mg): <0.2 Normal, 0.2-3.0 Nefritik, PÜ >3.0 Nefrotik PÜ

Albumin/Cr oranı (mg/g): <30, 30-300 mikroalbuminüri, >300 belirgin nefropati

Anlık idrarda A/K ve P/K oranının sınırlamaları: Kreatinin atılımından etkilenir. Proteinürideki gün boyu değişiklikleri yansıtmaz. Yine bu yöntemle benign proteinüri durumları (ortostatik vb) tanımak mümkün değildir. 3.5 gr/gün üzerindeki proteinürilerde hata oranı artar. K/DOQI ve KDIGO albumin kreatin oranının kullanılmasını önermekle birlikte, diyabetikler için Alb/Kre; Non-diyabetikler için Prot/Kre öneren kılavuzlar mevcuttur.

Albuminüri: İdrarda total protein yerine albumin ölçümü diyabet, hipertansiyon ve glomerüler hastalıklara bağlı KBH gelişiminde total proteine göre daha sensitif bir belirteçdir. Total protein kreatin oranı mikroalbuminüriyi saptamaya yarar. Ancak hastada aşikar proteinüri söz konusu ise (> 300-500mg/gün) üriner protein atılımının takibi P/K veya A/K oranı kullanılarak yapılabilir. Protein bu durumda primer olarak albumin kaynaklı olduğu için her iki oran da benzer bilgi sağlayacaktır. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative klavuzuna göre sabah ilk spot idrarda A/K ölçümü yeterlidir ve sürekli örnek toplama mutlak gerekli değildir. Böbrek hasarı ile beraber böbrek hastalığının da progresyonunu gösterir. Kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörüdür. Diyabetik nefropatinin erken bulgularının birisidir. Evre I ve Evre II KBH tanısı koymada e GFR > 60 ml/dk/1.73 m2 olan hastalarda en sık kullanılan belirteçtir. İdrarda A/K oranı arttıkça hesaplanan GFR düzeyi aynı olsa bile KV mortalite, SDBY ve diğer nedenlere bağlı mortalite riskinin arttığı saptanmıştır. İdrar albümin ekskresyonunun normalin üzerine çıkması ancak test çubukları ile saptanamayacak düzeyde olmasıdır. Böbrek hastalığının en önemli klinik göstergeleridir. İlerleyici böbrek hastalığı ile ilişkilidirler (3).

3- Proteinürinin sınıflandırılması:

A) Ne Kadar Protein Atılıyor? Nefrotik düzeyde proteinüri erişkinlerde > 3.5 gr/gün/1.73 m2, non nefrotik düzeyde

proteinüri ise <3,5gr/gün/1.73 m2 olarak tanımlanır.

B) Ne Tip Protein Atılıyor?

a)Glomeruler: Sorun; plazma proteinlerine karşı normal glomerüler permselektivitenin bozulmasıdır. Protein içeriği makromoleküller (Albumin, Globülin) dir. Atılan protein miktarı hafif (< 200 mg/gün) ya da massif (20 gr/gü) dir.

Proteinüride selektivite konsepti; 1960 yılında nefrotik sendromlu hastaların tedaviye yanıtını ön görme girişimiyle öğrenilmiştir. Minimal-change nefrotik sendromlu hastalarda intermediate moleküler ağırlıklı proteinlerin (albumin gibi) eksresyonu olurken, IgG gibi yüksek moleküler ağırlıklı proteinlerin atılımı olmaz. Bu selektif proteinüri olarak tanımlanmıştır ve IgG ve transferrin klirensi kıyaslanarak oluşturulan selektivite indeksi (SI) olarak belirlenmiştir. SI 0,2 veya daha yüksek olan hastalarda non-selektif proteinüri denir. Bu konsept geçmişte klinik uygulamaları sınırlandırmış olsa da, son elde edilen verilere göre selektif proteinüride non-selektif proteinüriye göre azalmış tubulointerstisyel tutulum ve ve daha iyi sonuçlar olduğunu gösterdi. Büyük molekülü proteinlerin klerinsi yüksekse non-selektif; küçük moleküllerin yüksekse selektif proteinüriden söz edilir. Selektif proteinüride albumin ve daha düşük proteinler idrarla kaybedilir. Non-selektif proteinüride ise daha büyük proteinler atılır. Selektivite indeksi: (UIgG x PA)/(UA x PIgG) SI:<0.1 steroide cevaplı, >0.2 steroide dirençli nefrotik sendrom düşünlür.

b)Tübüler: Sorun; normalde filtre edilen proteinlerin yetersiz reabsorpsiyonudur. Protein içeriği b2-mikroglobülin, Ig hafif zincirleri, Retinol-binding protein, aminoasitlerdir. Atılan protein miktarı 200 mg-2 gr/gün. Düşük molekül ağırlıklı proteinlerin tübüler geri emilim yetersizliği mevcuttur.

c)Taşma: Sorun; normalde glomerüler kapiller duvardan kolayca filtre edilebilen özel bir proteinin aşırı yapımıdır. Protein içeriği; Ig hafif zincirleri, hemoglobin, myogloblin, amilazdır. Atılan protein miktarı eser veya masif olabilir. Düşük molkül ağırlıklı proteinlerin aşırı filtrasyon ve ekskresyonu sonucu tübüller tümünü reabsorbe edemez. Multiple miyelomaya bağlı hafif immunglobulin zincirleri kaybı, miyelomonositer lösemide lizozim, rbdomyolizisde miyogloblin, damar içi hemolizde serbest hemoglobin kaybı gözlenir.

d) Doku Proteinüri (postrenal proteinüri): Sorun; yapısal, inflamatuvar üriner sistem hastalıkları, neoplastik olabilir. Protein içeriği; doku protenleri (Tamm-Horsfall), immunglobulinler (Ig A) dir. Atılan protein miktarı <500 mg/gün dür.

C) Protein Atılımının Paterni Ne ?

a)Geçici (en sık): Tek bir incelemede proteinüri saptanması, tekrarlayan incelemelerde proteinürinin kaybolmasıdır. Kadında %7 erkekte %4 sıklığındadır. Nedenleri ateş, egzersiz, dehidratasyon, soğuk,stress, konvülzyondur. Miktar: <1-2 gr/gün; Dipstickle sıklıkla ≤ 2+ tesbit edilir. İleri inceleme gereksizdir.

b) Ortastatik: Ayakta pozisyonda artmış, yatar pozisyonda normal protein atılımı mevcuttur. Nöro-humoral aktivasyon, glomerüler hemodinamiklerde değişiklikler sorumlu tutulur. İleri inceleme gereksizdir. Peryodik izlem gerekir. Ortastatik proteinüri, sadece ayakta durmakla olan anormal yüksek protein ekskresyonu olarak tanımlanır. Çocuklardaki asemptomatik proteinürinin en sık sebebidir ve adolesanlarda prevelans en

yüksektir. 30 yaş üstü sık gözlenmez. Ortostatik proteinüri 1g/gün'ü geçmez; yinelenen ölçümlerde düzelebilir ya da tekrar edebilir ya da intermitan ve geçici olabilir. Ayakta dururken oluşan venöz göllenme sonucu azalmış efektif dolaşım volümü ile aktive olan renin-anjiyotensin sistemi sonucu değişen böbrek hemodinamisi ile oluşur. Ortostatik proteinürini sebebi olarak dolaşan immunkompleksler de düşünülmüştür. Split idrar testinde gece idrarı <50 mg/gün saptanır.

c) Persiztan: Tekrarlayan incelemelerde hem ayakta, hem de yatar pozisyonlarda proteinüri saptanmasıdır. Genellikle alta yatan renal hastalık, sistemik hastalık varlığında ortaya çıkar. Alta yatan böbrek hastalığının en sık klinikte karşılaşılan bulgusudur. İleri inceleme gerekir. Persistan proteinüri; 1 haftadan uzun aralarla bakılan en az 3 idrar örneğinde proteinüri saptanmasıdır.

****İzole Proteinüri:** İdrar incelemesindeki tek anormal bulgu artmış protein atılımıdır. Hematüri veya GFH'de azalma olmaksızın proteinüri olmasıdır.

****Asemptomatik Proteinüri:** Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar incelemelerinde böbrek veya üriner sistem hastalığını düşündürecek anormallikler (ödem, HT, GFR azalması) yoktur.

****Persistan Asemptomatik İzole Proteinüri (PAIP):** PAIP, klinik ve laboratuvar olarak sağlıklıda gece örnekleri de dahil proteinürinin persistan olmasıdır. Mümkünse her 6-12 ayda bir proteinürinin miktarı belirlenmeli ve monitörize edilmelidir. Proteinüride 1 g/gün'ün üzerindeki progresif artış renal biopsi gerektirir. Bununla birlikte <1g/gün proteinüride renal biopsi önemli bir bulgu vermez.

4-Proteinüriye klinik yaklaşım: Proteinürinin varlığı, değerlendirmeye geçilmeden önce en az üç kez doğrulanmalıdır. Değerlendirme hastalığın sebebinin bulunmasına odaklanmalı, adım adım yaklaşımla gereksiz ve invaziv işlemlerden kaçınılmalıdır. İlk adım tam bir hikaye alınması ve dikkatli bir fizik muayene yapılmasıdır. Laboratuvar araştırmaları sabahki ilk idrar analizi ile başlamalı ve protein:kreatinin oranı, takiben böbrek fonksiyon testleri, serolojik testler böbreklerin görüntülenmesi yapılmalıdır. Eğer sabah ilk idrar analizinde protein:kreatinin oranı <0.2 ise ortostatik proteinüri tanısı konur ve daha ileri araştırmalara gerek yoktur. Anamnez - Fizik İnceleme; DM, malignite, sistemik hastalıklar, otoimmün hastalıklar, önceki böbrek hastalığı, ilaç kullanımı, infeksiyonlar taranmalıdır. Laboratuvar İncelemeleri; idrar sedimenti, dismorfik eritrositler, sellüler silindirler, lökositüri, lipidüri açısından değerlendirme yapılmalıdır. Serum kreatinin, GFH bakılmalıdır. Bu değerlendirme sonucunda aşık bir etiyoloji saptanmamış izole proteinüri hastalar transient (geçici) proteinüri ve ortostatik proteinüri açısından değerlendirilmelidir. Eğer tüm testler normalse ve belirgin ve persistan proteinüri varsa spesifik renal hastalıkların gösterilmesi için böbrek biopsisi endikasyonu vardır.

1. Aşama: Yalancı pozitif nedenler dışlanmalıdır. Renal kaynaklı proteinüri nedenleri dışındaki geçici proteinüri nedenleri gözden geçirilmeli.

2. Aşama: Öykü, FM ve laboratuvar ile olası renal hastalık ipucu aranmalı. Öyküde önceleri olan ödem, İdrar renginde ve miktarında değişiklik, ateş, döküntü, eklem ağrısı, pulmoner semptomlar, ilaç alımı, toksin maruziyeti, sağırılık, ailede böbrek hastalığı taranmalıdır. Fizik muayenede kan basıncı, ödem, döküntü, eklem bulguları, laboratuvar U protein, idrar kültürü,

hemogram, üre, Scr, albümin, lipidler, kompleman, ANA, anti dsDNA bakılmalıdır.

3. Aşama: Proteinürinin sınıflandırılmasıdır. 1 hafta içinde dipstik testi ile proteinüriye tekrar bakılması, eğer pozitif ise gün içinde farklı zamanlarda (ilk sabah idrarı ve gün içinde alınan ikinci idrar örneği) proteinüri araştırılması (dipstik veya spot idrarda protein / kreatinin oranı ile). Geçici proteinüri (+, -) (sabah -, akşam -) klinik önem yoktur. Ortostatik proteinüri (sabah -, akşam +) de izlem önerilir. Persistan proteinüri (sabah +, akşam +) delileri inceleme gerekir.

4.Aşama: İzole persistan proteinüri veya proteinüri ve böbrek hastalığının delili olanlarda ileri inceleme yapılır. Proteinürinin kantitatif değerlendirilmesi (24 sa idrar). 24 saatlik idrarda veya spot idrar örneğinde gl ve tübüler proteinüri ayırımının yapılması (mikroalbumin, b2-mikroglobulin, a1-mikroglobulin). İdrarda protein elektroforezi, albümin, lipidler kompleman ANA, anti dsDNA bakılmalı. Renal USG (polikistik böbrek hastalığı, renal displazi) ve renal doppler USG (ortostatik proteinüri varsa) yapılmalıdır.

5.Aşama: Renal biyopsi; sistemik hastalık bulgusu (döküntü, artrit), ailede böbrek hastalığı öyküsü olması, on yaşından büyük tüm NS'lar, proteinüride düzenli şekilde artış olması durumlarında yapılmalıdır. Persistan proteinüri (>500 mg/gün) ve / veya yüksek albuminüri saptanan hastalar ileri değerlendirme, tanı yöntemleri (böbrek biyopsisi vs) ve tedavi planı açısından nefroloğa yönlendirilmelidir. İzole persistan proteinüri 1 gr/gün'ün altında ise böbrek biyopsisi önerilmez. 1-2 gr/gün persistan proteinürinin değerlendirilmesinde biyopsi kararında sistemik ve laboratuvar değerlendirme sonuçları önemlidir. >3gr/gün persistan proteinüri durumlarında kontrendikasyon yoksa böbrek biyopsisi genellikle önerilir. USG yapısal anomalileri ekarte etmek için böbrek büyüklük ve şekli İdrar yolu tıkanıklığı için önemlidir. Renal biyopsi; küçük skarlı böbrekte yararsız ve kanama riski fazladır. Tek böbrekte kontrendikedir. Non-nefrotik proteinüri de biyopsi endikasyonları ise; aktif idrar sedimenti (Hematüri veya hücresel silindirler) veya azalmış GFR dir.

Sonuç olarak; proteinüriye yaklaşımda

1- İlk değerlendirme

2- Ön incelemeler

3- İleri incelemeler yapılmalı.

İlk değerlendirmede; anamnez fizik muayenede DM, KKY otoimmün ve herediter hastalıklar düşünülmeli. İdrar sedimenti mutlak incelenmeli. Yanlış pozitiflik değerlendirilmeli (alkali ph yoğun idrar, yoğun egzersiz ve ateşli hastalıklar). Yanlış +lik, pü<100 mg/gün ise pü tekrarlanmalı yine + ise ön incelemeye geçilmelidir. Pü>300 idrar sedimenti anormal ve yanlış + lik yoksa nefroloji uzmanına gönderilmeli. Ön incelemelerde renal fonksiyon normal pü<3 gr ise 30 yaş altında split idrar testi ile ortostatik pü elenmelidir. Gece 8 saatlik pü <50 mg ise ortostatik pü denilir. Persistan pü varsa ileri inceleme yapılmalı. PÜ>3,5 gr ise direk biyopsi yapılmalı 2-3 gr HÜ, HT yok ve BFT normalse hasta izlenebilir. PÜ de artış, GFH de azalma, HT olursa renal biopsi izlemde yapılmalıdır.

SONUÇ: PÜ böbrek hastalığının en önemli bulgularından biridir. Hafif düzey olsa da mutlaka önemsenmeli. Proteinüri saptanan hastalarda gerekli ön incelemeler yapılmalı ve persistan proteinüri olgular ileri incelemeler için nefroloji uzmanına gönderilmelidir.

KAYNAKLAR:

1. Kassi ME, Mahas ME. Epidemiology and pathophysiology of chronic kidney disease: natural history, risk factors and management, In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ. (eds), Comphrehensive Clinical Nephrology, 3rd ed. China: Mosby Elsevier; 2007:813-826.
2. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin converting enzyme inhibitors? Ann Intern Med 2001;134:370-9.
3. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. Circulation 2004;110:32-5.

ARTER KAN GAZI DEĞERLENDİRME

Doç. Dr. Sena Ulu

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Afyon

Normal hücre fonksiyonları, biyokimyasal reaksiyonlar ve hücre içi enzim aktiviteleri için kandaki hidrojen iyon varlığı ve konsantrasyonu çok önemlidir. Serbest H⁺'daki küçük değişiklikler bile yaygın organ disfonksiyonu ve hayatı tehdit eden sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle hidrojen iyon konsantrasyonu ve pH çok dar sınırlar içinde tutulur. Yaşamı tehdit eden kan pH sınırları < 6.80 ve > 7.80 olarak belirtilmiştir. Böbrekler, akciğerler veya fizyolojik tamponlardaki bozukluklar asit-baz anormalliklerine yol açar.

Asit-baz dengesinin tam olarak düzenlenmesi, ancak metabolizma olayları sırasında oluşan H⁺ iyonlarının böbrekler tarafından atılmasıyla olur. Günlük asit baz dengesini düzenleyen en önemli organ böbreklerdir. Asit-baz dengesini filtre edilen HCO₃⁻'ın geri Emilimi ve Asit atılımı aracılığıyla düzenlerler.

H₂CO₃/ HCO₃⁻ tampon sistemi akciğerlerle ilişki içindedir. Kanda H₂CO₃ yani CO₂ konsantrasyonu artarsa solunum merkezi uyarılır, ventilasyon artar. Bu şekilde, pCO₂ azalır ve pH'nın normal sınırlara dönmesi sağlanır. pH'daki artış ise hipoventilasyona, pCO₂'nin artmasına yol açar.

Asit-baz denge bozuklukları, arter kan gazı ile değerlendirilir. Arter kan gazı ile nelere bakılabilir?

- 1) Metabolik asidoz / alkaloz tanı ve takibi
- 2) Dekompanzasyon derecesinin gösterilmesi
- 3) Uygulanan tedavinin başarı takibi

Normal arter kan gazı değerleri şu şekildedir:

Tablo 1. Normal arter kan gazı değerleri

Parametre	Normal değer aralığı
pH	7.35-7.45
PaCO ₂	35-45 mmHg
PaO ₂	80-100 mmHg
SaO ₂	%95-97
HCO ₃	22-26 mmol/L
BE	±2 mmol/L

PaCO₂: Kısmi karbondioksit basıncı; PaO₂: Kısmi oksijen basıncı; HCO₃: Bikarbonat; BE: Baz açığı; SaO₂: Oksijen saturasyon

AKG nasıl değerlendirilir?

1. Adım: Asidemi ya da alkalemi mevcut mu?

Hidrojen iyonu (H⁺) konsantrasyonundaki artış veya pH'daki düşüş (pH<7.35) Asidemi, bu duruma yol açan primer fizyopatolojik olay ise asidoz olarak adlandırılır.

H⁺ konsantrasyonundaki azalma veya pH'daki artış (pH>7.45) Alkalemi, bu duruma yol açan primer fizyopatolojik olay ise alkaloz olarak adlandırılır.

Plazma HCO₃-düzeyinde azalma veya CO₂ düzeyinde artma asidoz, HCO₃-düzeyinde artma veya CO₂ düzeyinde azalma alkalozu yol açar.

2. Adım: Bozukluk solunumsal mı ya da metabolik mi?

pH'nın yönü ile PaCO₂'nin yönü arasındaki ilişkiye bakılır. Primer solunumsal bozukluklarda pH ile PaCO₂ zıt yönlerde değişir metabolik bozukluklarda pH ve PaCO₂ aynı yöne değişir.

Tablo 2: Asidoz ve alkaloz tipleri ile bu duruma neden olan olaylar ve kompanzasyon durumu

Primer Bozukluk	Primer değişiklik	Kompanzasyon
Metabolik asidoz	HCO ₃ ↓	PaCO ₂ ↓
Metabolik alkaloz	HCO ₃ ↓	PaCO ₂ ↑
Respiratuar asidoz	PaCO ₂ ↑	HCO ₃ ↑
Respiratuar alkaloz	PaCO ₂ ↓	HCO ₃ ↓

3. Adım: Primer bozukluk için uygun kompanzasyon var mı?

Birincil bozukluk serum bikarbonat düzeyinde azalma ise; metabolik asidoz söz konusudur. Bu durumda, kompanseuar olarak alveoler ventilasyonda artış olur ve plazma CO₂ düzeyi düşer. Beklenen PaCO₂ = (1.5X HCO₃) + (8±2) denklemi ile hesaplanır. Normal şartlarda, metabolik asidozda solunumsal yanıt oluşur ve PaCO₂ düşürülür. Eğer ölçülen ve hesaplanan PaCO₂ değerleri eşit/ yakın değerde ise solunumsal kompanzasyon yeterlidir.

Birincil bozukluk serum bikarbonat düzeyinde artış ise; metabolik alkaloz söz konusudur. Bu durumda, kompanseuar alveoler ventilasyon azalır ve plazma CO₂ düzeyi artar. Beklenen PaCO₂ = (0.7 X HCO₃) + (21±2) denklemi ile hesaplanır. Normal şartlarda, solunumsal yanıt oluşur ve PaCO₂ artırılır. Eğer ölçülen ve beklenen PaCO₂ değerleri eşit ise solunumsal kompanzasyon yeterlidir.

Birincil bozukluk kan CO₂ düzeyinde artış ise; respiratuar asidoz söz konusudur. Bu durum 48-72 saatten daha uzun sürerse (kronik respiratuar asidoz), kompanseuar olarak böbreklerde bikarbonat sentezi artar ve kan pH'sı normal düzeye yaklaştırılır.

Birincil bozukluk kan CO₂ düzeyinde azalma ise; respiratuar alkaloz söz konusudur. Bu durum 48-72 saatten daha uzun sürerse (kronik respiratuar alkaloz), kompanseuar olarak böbreklerde bikarbonat sentezi azalır ve kan pH'sı normal düzeye yaklaştırılır.

4. Adım: Anyon açığının (Anyon gap) hesaplanması (Metabolik asidoz varlığında)

Anyon gap (AG), ölçülemeyen anyonlar ile ölçülemeyen katyonlar arasındaki farkı yansıtır. Anyon gap = Na⁺ - (Cl⁻ + HCO₃⁻) (plazma) formülü kullanılarak hesaplanır ve normalde;

10 ± 4 mEq/L düzeyindedir. Artmış anyon gap varlığında; üremi, diyabetik ketoasidoz, laktik asidoz, Salisilat, Etilen glikol, Metanol intoksikasyonu gibi durumlar akla gelmelidir.

Normal anyon gap varlığında ise; GİS yoluyla HCO₃⁻ kaybı, böbreklerden HCO₃⁻ kaybı (proksimal RTA, karbonik anhidraz inhibitörü olan asetazolamid kullanımı), Renal tübüler hastalık (ATN, Kronik böbrek hastalığı, Distal RTA, Aldosteron inhibitörleri kullanımı) akla gelmelidir.

5. Adım: Baz fazlalığı (BE): pH'ı 7.40'a getirmek için gereken asit veya baz miktarıdır. Toplam vücut baz açığı : 0.3 X (-BE) x VA formülü ile hesaplanır. Normal değeri -2.5 ve +2.5 mmol/L arasındadır. Eğer BE < -2 mmol/L ise metabolik asidoz, BE > +2 mmol/L ise metabolik alkaloz vardır.

Örnekler:

Olgu 1: 63 yaşındaki DM ve KBY tanısı olan erkek hasta, bulantı ve halsizlik nedeniyle polikliniğe geliyor. AKG'da pH=7.26, PaCO₂= 28 mmHg, PaO₂= 97 mmHg, HCO₃= 12 mmol/L, SaO₂ : %97, Na : 139 mEq/L, Cl: 104 mEq/L bulunuyor. Yorumunuz nedir?

Yorum: pH= azalmış, Asidoz / pCO₂: azalmış; metabolik asidoz (ikisi de). Beklenen PaCO₂ = 1.5 x HCO₃⁻ + 8 (±2) = (1.5x12)+8=26±2 (olması gereken sınırlarda) AA= Na+ - (Cl- + HCO₃⁻) = 139 - (104+12) = 23 → Artmış AA'lı metabolik asidoz.

Olgu 2: 62 yaşında bir kadın hasta, operasyon için hastaneye yatıyor. Hasta KOAH lı ve AKG'da pH: 7.35, PaCO₂: 60mmHg, HCO₃: 32.0mmol/L, BE:: + 4 mmol/L bulunuyor. Yorumunuz nedir?

Yorum: pH hafif azalmış=Hafif bir asidoz var / PaCO₂ yüksek= respiratuvar asidoz / HCO₃ ve baz excess artmış= Metabolik kompanse asidoz var.

Olgu 3: 43 yaşında Tip 1 DM , erkek hasta. Son 3 gündür İYE. iştahı azalmış. Son 24 saatte terleme bulantı, kusma ve yemek yiyememe ekleniyor. AKG: pH:7.2, PaCO₂:22mmHg, HCO₃: 5.4mmol/L, Baz excess: -26mmol/L, Na : 135 mEq/L, Cl: 105 mEq/L. Yorumunuz nedir?

Yorum: pH = azalmış, Asidoz / HCO₃ düşük= Metabolik asidoz / BE: ileri derecede düşük= Fazla H⁺ iyonlarını tamponlamak için vücut ekstrasellüler tampon sistemini kullanmış / PaCO₂ düşük= Respiratuvar kompanse asidoz var. AA= Na+ - (Cl- + HCO₃⁻) = 135 - (105+5) = 20 → Artmış AA'lı metabolik asidoz. (DKA)

Olgu 4: 78 yaşında erkek göğüs ağrısı ve dispne ile acil servise geliyor. Özgeçmişinde KKY saptanıyor. AKG: pH:6.99, PaCO₂: 109.5mmHg, HCO₃: 15.5 mmol/L, BE: -12.4 mmol/L bulunuyor. Yorumunuz nedir?

Yorum: pH azalmış, Asidoz / PaCO₂ çok yüksek= respiratuvar asidoz / HCO₃ düşük ve BE belirgin düşük=Metabolik asidoz ve kompanse asidoz yok. (respiratuvar asidoz + metabolik asidoz)

Olgu 5: Femur kırığı nedeniyle opere olan ve ani başlayan nefes darlığı gelişen 67 yaşında bayan hastanın AKG sonucu;

pH: 7.48, SaO₂ : %85, pCO₂: 30 mmHg, HCO₃: 23 mmol/L, bulunuyor. Yorumunuz nedir?

Yorum: pH= artmış, alkaloz, PaCO₂ düşük = respiratuvar alkaloz, HCO₃: değişmemiş, Dekompanse solunumsal alkaloz. Henüz akut dönemde, çünkü böbrek kompanseasyonu devreye girmemiş. (Pulmoner Tromboemboli)

Olgu 6: 2 gündür bulantı-kusma şikayeti ile acile getirilen 32 yaşındaki erkek hastanın AKG sonucu; pH: 7.52, pCO₂: 47 mmHg, HCO₃: 38 mmol/L, sO₂: %97, Na: 140 mEq/L, Cl: 96 mEq/L bulunuyor. Yorumunuz nedir?

Yorum: pH= artmış, alkaloz, HCO₃: artmış= metabolik alkaloz, PaCO₂ artmış = Dekompanse metabolik alkaloz, Karbondioksitin yükselmesi pH' ı normal aralığına çekmemiş.

NSAID'LERİN NEFROTOKSİK ETKİLERİ

Doç. Dr. Alper Azak

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Balıkesir

Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID)'ler dünyada en yaygın olarak kullanılan ilaç gurubu olup yaklaşık olarak günde 30 milyon adetten fazla kullanıldığı tahmin edilmektedir (1). NSAID'ler anti-inflamatuar, analjezik ve anti-piretik etkilerini siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek prostoglandin (PG) üretimini baskılayarak gerçekleştirirler. COX enziminin siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) olmak üzere bilinen 2 izoenzimi mevcuttur.

Böbrek fonksiyonlarına zarar verme, sıvı ve elektrolit bozukluklarına yol açma gibi renal yan etkileri siklooksijenaz (COX) enzim seçiciliğine ve doza bağlı olarak karşımıza çıkmaktadır. Genç bireylerde bu etkiler çok daha nadir olarak karşımıza çıkmasına rağmen ileri yaştaki hastalarda özellikle ek hastalıkların (konjestif kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, kronik böbrek hastalığı gibi) varlığı ve beraberinde birçok ilaç kullanıyor olması (renin anjiotensin inhibitörleri, diüretik vb.) akut böbrek hasarı ile sonuçlanabilmektedir.

Seçici olmayan NSAID'ler hem COX-1 (ağırlıklı olarak böbrekte bulunur) hem de COX-2 (çoğu dokuda inflamasyona yanıt olarak uyarılır ve böbrekte de bulunur) enzimlerini inhibe ederek PG ve Tromboksan (TX) üretimindeki hız kısıtlayan basamaklar üzerinden etki ederler. COX-1 esasen renal hemodinamikleri ve gloreüler filtrasyon üzerine kontrolü sağlarken, COX-2 intravasküler volüm tarafından dengelenmekte olup esasen tuz ve su atılımını etkiler. Bu enzimlerin birinin veya ikisinin de engellenmesi böbrek fonksiyonlarında farklı etkiler ile sonuçlanmaktadır.

Prostoglandinler (PG) birçok farklı böbrek fonksiyonu üzerine etkilidirler, PGE2 temel olarak tubuler PGI2 ise vasküler etkileri ağır basmaktadır. Fakat renal arterioller, tubüller, medüller intersitisyel hücreler ve mezanjiyal hücreler hem PGE2 hem de PGI2 üretim kapasitesine sahiptir.

PGE2 Henle kulbunda sodyum ve klorür taşınmasında görev yapmakta olup suyun taşınmasında ve renal medüller kan akımını düzenlemektedir. PG'lerin fizyolojik etkileri 4 adet transmembran G-protein reseptörü aracılığı ile sağlanmaktadır EP1, EP2, EP3 ve EP4. PGI2 renal vasküler tonusu, GFR'yi ve renin salınımı düzenler. Normal renal hemodinamikler dahilinde PG'ler baskın bir fizyolojik role sahip değildirlir.

Seçici COX-2 inhibitörleri COX-1'in zararlı etkilerinde sıyrılarak NSAID'lerin olumlu etkilerinde faydalınabilmesi amacıyla geliştirilmiştir. Fakat COX-2 makula densa ve medüller intersitisyumda baskın COX olması nedeniyle renal vasküler yapılar ve podositlerle ilişkili görünmektedir. İnsan böbreğinde COX-2'nin varlığının saptanması ve renal homeostaz üzerine PG'lerin etkilerinin fark edilmesi sonucunda COX-2 inhibitörlerinin de geleneksel NSAID'ler gibi potansiyel renal yan etkilerinin olabileceğinin göstermektedir. Hem seçici olmayan NSAID'ler ve seçici COX-2 inhibitörleri için renal yan etki riski benzerdir.

Normotansif bireylerde ne kan basıncı ne de renal fonksiyonlar COX-2 inhibitörleri veya seçici olmayan NSAID'lerden anlamlı oranda etkilenmektedir. Tersine PG sentezinin engellenmesi renal ve sistemik hemodinamiklerin PG'lere bağlı olduğu durumlarda böbreğin kompanzasyonun bozulması ile sonuçlanır. Tuz kısıtlanmış bireylerde seçici COX-2 inhibisyonu sodyum ve potasyum retansiyonu ile sonuçlanır. Böbrek fonksiyonları bozuk yaşlı bireylerde seçici COX-2 inhibisyonu veya seçici olmayan NSAID'ler; GFR'de düşme, üriner sodyum atılımında, üriner PGE2 ve 6-keto-PGF1 α atılımında azalmaya neden olabilir. Hipertansif yaşlı bireylerde seçici COX-2 inhibitörü ile tedavi ödem oluşumuna ve kan basıncında yükselme ile sonuçlanabilir.

NSAID'lerin renal yan etkileri için risk altında olan hasta grupları, sınırda karaciğer fonksiyonlarına sahip olanlar, nefrotik sendrom ve yüksek düzeyde proteinüri olanlar veya böbrek fonksiyonları çok bozuk kişilerdir.

Karaciğer sirozu ve asit varlığında böbrek fonksiyonları kritik düzeyde PG'lere bağlıdır. Sirotik bir hastada NSAID kullanımına bağlı olarak böbrek fonksiyonlarında gerileme olması durumunda genellikle bu tedavinin kesilmesi böbrek fonksiyonlarının düzelmesi için yeterli olmaktadır.

COX-2 renin anjiotensin sistemini aktive etmekte aynı zamanda aktivitesi artmış renin anjiotensin sistemi COX-2'yi inhibe etmektedir. PGI2 ve PGE2 potasyum atılımını esasen renin salınımını uyarak renin-anjiotensin-aldosteron sistemini aktive ederek yapar. Makula densa, Henle kulbunun distal ucunda tubul içindeki NaCl konsantrasyonunu algılayarak renin salgılanması ve tubuloglomerüler geridönüş için ana düzenleyici basamaktır. Hem transforming growth faktör (TGF) hem de renin üretim ve salınımı makula densadan kaynaklı PG'ler aracılığı ile olmaktadır. Jukstaglomeruler renin salınımı COX-2 aracılığı ile yürütülmektedir. Diğer bir deyişle COX-2 inhibitörleri renin üretim ve salgılanmasını engellemektedir. Makula densa'da artmış COX-2 ekspresyonu, reninin yüksek seviyede olduğu tuz kısıtlaması, volüm kaybı ve renovasküler hipertansiyon gibi durumlarda kısmen de olsa nitrik oksit aracılığı ile olmaktadır.

Anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri veya anjiotensinojen II reseptör subtip I antagonistleri böbrekte COX-2 ekspresyonunu arttırırlar. Anjiotensin II'nin COX-2 üzerine bu geri besleme etkisi nitrik oksit sentaz-1 aracılığı ile olmaktadır.

Renal kortekste COX-2 ekspresyonunu arttıran başlıca durumlar; sodyum kısıtlaması, renal arter stenozu, aort koarktasyonu, renal ablasyon, loop diüretikler, Barter sendromu ve konjestif kalp yetmezliğidir.

Sodyum retansiyonu selektif olmayan NSAID'lerin COX-2'yi inhibe etmelerine bağlı gelişen bağlı iyi bilinen bir

durumdur. Sonuç olarak COX-2 inhibitörlerinin de benzer etki göstereceğini tahmin etmek yanlış olmayacaktır. Yapılmış hayvan deneylerinde geçici ve tedavi süresine bağlı olarak rofekoksib, selekoksib, diklofenac ve flurbiprofen'in idrarda sodyum ve potasyum atılımını anlamlı miktarda azaldığı gösterilmiş iken muhtemelen meloksikam böbrekte düşük konsantrasyonda olması nedeniyle bu etkisi gözlenmediği gösterilmiştir. Yaşlı bireylerde yapılan çalışmalarda COX-2 inhibitörleri ile seçici olmayan NSAID'lerin benzer renal hemodinamik ve sodyum homeostaz etkileri olduğu izlenmiştir. Hem COX-2 inhibitörleri hem de geleneksel NSAID'ler böbrek fonksiyon bozukluğu, hipertansiyon ve periferik ödemin eşlik ettiği sodyum retansiyonu meydana getirebilir.

Hem seçici inhibitörler hem de geleneksel NSAID'ler böbrek fonksiyonlarında bozulma, sodyum retansiyonunun eşlik ettiği hipertansiyon ve periferik ödem, hiperkalemi ve papiller nekroz yapabilir. Indometazin ve seçici inhibitör kullanan amiloidoz hastalarında proteinüri ve böbrek fonksiyonları açısından fark bulunmamıştır.

Interlökin-1 β ve lipopolisakkarit gibi proinflamatuvar ajanlar COX-2 aracılığı ile PGE2 oluşumunu uyarmaktadır. Deneysel immün aracılı glomerulonefrit modellerinde PGE'nin immün kompleks oluşumunu azaltarak inflamatuvar hücre infiltrasyonunu ve hücre dışı birikimlerin oluşumunu azalttığı saptanmıştır.

Nadir de olsa NSAID'ler membranöz nefropati gibi glomeruler hastalığa yol açabilirler.

Diyabetik nefropati son dönem böbrek yetersizliğinin önemli bir nedenidir. Renal hiperfiltrasyon hastalık ilerlemesi için önemli bir risk faktörü olup COX-2 renal hemodinamikleri düzenleyen önemli bir faktördür. Deneysel diyabet modellerde bu durumlarda makula densa'da COX-2 ekspresyonunun artması ile vazodilatör PG'lerin üretiminin artması renin anjiotensin sisteminin aktivasyonu ve renal hiperfiltrasyon ile ilişkili bulunmuştur. Diyabetik ratlarda hiperglisemi ilişkili PG üretimi ve hiperfiltrasyon COX-2 inhibisyonu ile köreltilebilmiştir.

Analjezik nefropatisi, uzun süre bu ajanların kullanımı sonrası kronik böbrek hastalığı ile sonuçlanan kapiller skleroz, renal kortikal atrofi, kronik interstisyel nefrit ile papiller skleroz, nekroz ve kalsifikasyonların görüldüğü bir durumdur. Bazı analjezik nefropati vakalarında üroepitelden transisyonel hücreli karsinom gelişimi meydana gelebilmektedir.

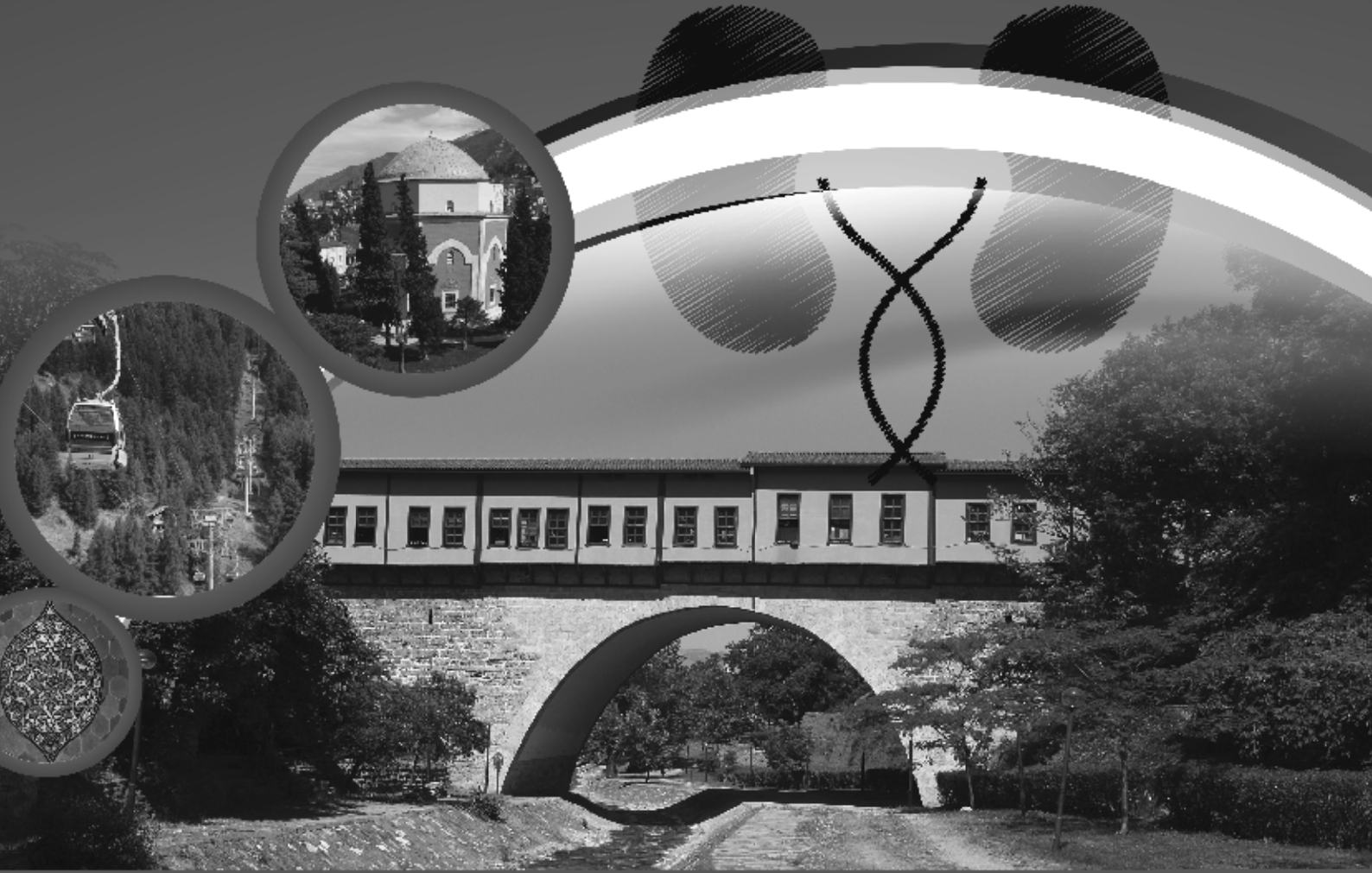


7 GÜNCEL BÖBREK HASTALIKLARI HİPERTANSİYON VE ● TRANSPLANTASYON TOPLANTISI

“Güncelleme 2018”

18 - 22 Nisan 2018

Crowne Plaza / Bursa



hdtdernegi.org

SÖZLÜ BİLDİRİ ÖZETLERİ

SS-01 [Hemodiyaliz]

HEMODİYALİZ HASTALARINDA SERUM MİNDİN DÜZEYLERİ İLE İNFLAMATUAR PARAMETRELER VE KARDİYAK MORFOLOJİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

İbrahim Doğan¹, Tolga Doğan², Mücahit Yetim², Barış Eser¹, Hüseyin Kayadibi³

¹Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nefroloji Kliniği, Çorum

²Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Kliniği, Çorum

³Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Çorum

GİRİŞ: Kronik böbrek yetmezliğinde mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Spondin-2 intrinsek kardiyoprotektif faktör ve maladaptif remodelingi önleyen bir molekül olarak bilinmektedir. Bu çalışmada serum Spondin-2 düzeylerinin hemodiyaliz hastalarında aterosklerozis ve kardiyak morfoloji ile ilişkilerini ortaya koymayı amaçladık.

MATERYAL-METOD: Çalışmaya en az 6 aydır haftada 3 gün hemodiyalize giren (ortalama diyaliz süresi 57ay) 61'i kadın 34'ü erkek toplam 95 hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 34'i kadın 28'i erkek 62 kişilik kontrol grubu alındı. Rutin biyokimyasal parametreler çalışıldı. Spondin-2 düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı. Hasta ve kontrol grubunun tümüne ekokardiyografi, 24 saatlik tansiyon holter ölçümleri ve Karotis Arter İntima-Media kalınlık (KIMK) ölçümü yapıldı. Spondin-2 düzeyleri ile KIMK, ekokardiyografik parametreler (sol ventrikül kitlesi (SVK) ve sol ventrikül kitle indeksi (SVKI) ve inflammatuar göstergeler (CRP ve Absolü Nötrofil Sayısı / Absolü Lenfosit Sayısı (ANS/ALS) arasında korelasyon analizi ile değerlendirme yapıldı.

BULGULAR: Serum Spondin-2 düzeyleri hemodiyaliz grubunda daha yüksek saptandı ($p<0.001$). Spondin-2 düzeyleri hasta grubunda 16660 ng/L (8719-20938), kontrol grubunda ise 3988ng/L (2702-8042) saptandı. KIMK, CRP ve ANS/ALS hemodiyaliz grubunda daha yüksekti. (sırasıyla $p<0.005$, $p<0.001$, $p<0.001$). Serum Spondin-2 ile SVK, SVKI, CRP ve ANS/ALS arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Fakat serum Spondin-2 ile KIMK arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

SONUÇ: Serum Spondin-2 üremik toksin olarak HD hastalarında inflammatuar süreç ve kardiyovasküler hastalık patogenezinde etkili olabilir.

Çalışma Popülasyonu Demografik Özellikleri ve Biyokimyasal Parametreler

	Hemodiyaliz Grubu	Kontrol Grubu	p
Yaş (yıl)	56±14	55±12	0.486
Cinsiyet (K/E)	61/34	34/28	0.240
VKİ (kg/m ²)	24.3(22.1-26.4)	25.9 (24.5-28.1)	0.001
Sistolik KB (mmHg)	136(125-150)	119 (110-127)	<0.001
Diyastolik KB (mmHg)	85(74-93)	75 (71-80)	0.002
BUN (mg/dl)	49(41-58)	15 (12-18)	<0.001
Kreatinin (mg/dl)	6.9 (5.8-8.1)	0.7 (0.6-0.9)	<0.001

GFH(ml/dk/1.73m ²)	8.0 (7.0-9.4)	99.9 (85.1-118.0)	<0.001
Glu(mg/dl)	98 (85-117)	96 (89-102)	0.555
Na (mEq/L)	137 (136-139)	140 (139-141)	<0.001
K (mEq/L)	5.0 (4.5-5.5)	4.4 (4.2-4.5)	<0.001
Ca (mg/dl)	9.0 (8.4-9.7)	9.3 (9.0-9.7)	0.011
Fosfor (mg/dl)	4.4 (3.8-5.1)	3.3 (2.9-3.8)	<0.001
Ürik Asit (mg/dl)	4.8±1.2	4.9±1.1	0.740
Total Kolesterol (mg/dl)	179 (145-212)	191 (176-239)	0.004
LDL-c (mg/dl)	101 (79-127)	124 (108-149)	<0.001
Trigliserit (mg/dl)	147 (102-239)	97 (77-167)	0.005
HDL-c (mg/dl)	39±12	43±13	0.013
Albümin (g/dl)	4.1 (3.9-4.0)	4.4 (4.2-4.6)	<0.001
Ferritin (ng/ml)	926 (618-1184)	65 (39-125)	<0.001
PTH (pg/ml)	362 (203-555)	45 (35-66)	<0.001
Hemoglobin (gr/dl)	12.6 (11.7-13.6)	14.4 (13.1-15.5)	<0.001
HCO ₃ (mmol/L)	23 (22-25)	24 (23-25)	0.005
CRP (mg/dl)	6.8 (3.9-12.0)	3.3 (2.1-6.4)	<0.001
ANS/ALS	3.06 (2.45-4.45)	2.03 (1.51-2.60)	<0.001
KIMK (mm)	0.72 (0.61-0.85)	0.63 (0.52-0.76)	0.005
Spondin-2 (ng/L)	16660 (8719-20938)	3988 (2702-8042)	<0.001

Çalışma Gruplarında Ekokardiyografik Parametrelerin Karşılaştırması

	Hemodiyaliz Grubu	Kontrol Grubu	p
SVSSÇ	32 (27-35)	28 (26-32)	0.004
SVDSÇ	47 (44-52)	44 (41-47)	<0.001
EF	60±8	62±6	0.014
SAÇ	36 (32-40)	32 (30-34)	<0.001
IVSK	12 (10-13)	10 (9-11)	<0.001
SVK	207 (164-257)	128 (79-169)	<0.001
SVKİ	126 (94-147)	71 (53-85)	<0.001
VCI	13±5	12±5	0.031

SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı

SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

SAÇ: Sol atrium çapı

IVSK: İnterventriküler septum çapı

SVK: Sol ventrikül kitlesi

SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi

VCI: Vena kava inferior çapı

Spondin-2 Korelasyon Analizi Sonuçları

	r	p
SAÇ	0.167	0.015
IVSK	-0.195	0.005
SVK	0.242	<0.001
SVKİ	0.283	<0.001
TG	0.210	0.001

CRP	0.259	<0.001
ANS/ALS	0.265	<0.001
KİMK	0.091	0.193
GFH	-0.503	<0.001
Sistolik KB	0.156	<0.05
Hemoglobin	-0.180	0.006
Ferritin	0.440	<0.001
Fosfor	0.398	<0.001
PTH	0.422	<0.001

SS-02 [Transplantasyon]

TRANSPLANTASYON SONRASI DÖNEMDE DE-NOVO DONOR SPECİFİK HLA ANTİKORLARININ TAKİBİ VE KLİNİK SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİM

Nurettin Ay

Diyarbakır Gazi Yaşargil EAH Organ Nakli Merkezi

GİRİŞ: Böbrek transplantasyonunun erken dönem sonuçlarında iyileşme olmasına rağmen geç dönem greft yetersizliği hala önemli bir problem olmaya devam etmektedir. (1) Daha önce sensitize olmayan olgularda direkt human lökosit antijene (HLA) karşı gelişen de-novo donör spesifik antikorlar (DSA) greft ömrünün kısalmasında önemli risk faktörlerinden biridir. (2) Bu çalışmanın amacı, böbrek transplantasyonu uygulanan olgularda de-novo DSA gelişmesinin klinik sonuçlarını değerlendirmektir.

METOD: Çalışmaya daha önce sensitize olmayan ve Ağustos 2012-Ocak 2018 tarihleri arasında böbrek transplantasyonu yapılan 148 (canlı donörden 125/106, kadavra donörden 23/15) olgunun 121'i dahil edildi. Poliklinik takiplerinde ve postoperatif erken dönemde beklenen creatin düşüşü gözlenmeyen olguların DSA'ları değerlendirildi. A, B, DR'de >2000 mean fluorescence intensity (MFI) de novo DSA tespit edilen olgularda böbrek biyopsisi uygulandı. Böbrek biyopsisinde humoral rejeksiyon gözlenen olgulara plazmaferez + intravenöz immunoglobulin + rituksimab (klinik yanıt alınamayan olgularda) protokolü uygulandı. Ayrıca olguların non-DSA mevcudiyeti değerlendirildi. De-novo DSA, alıcı serumundan Lumineks single antijen boncuklar kullanılarak anti-HLA antikor spesifisimleri tespit edilerek belirlendi.

BULGULAR: Sekiz olguda de-novo DSA gözlemlendi. Ayrıca on olguda DQ pozitifliği gözlemlendi. Sekiz olguda MFI >4000, iki olguda 2000-4000 aralığındaydı. On dokuz olguda non-DSA tespit edildi. De novo DSA gelişen 8 olgunun ikisinde biyopside humoral rejeksiyon bulguları gözlemlendi. Ayrıca non-DSA gelişen bir olguda, humoral rejeksiyon tanısı konuldu. İki olgumuzda denovo DSA gelişmemesine rağmen biyopside humoral rejeksiyon tanısı konuldu ve bu iki olguda greft kaybı gerçekleşti.

SONUÇ: De novo DSA takibinin klinik önemi için prospektif, randomize ve uzun dönem sonuçlara ihtiyaç olduğu kanısındayız. De novo DSA ve non-DSA takibi, organ nakli merkezinin imkanları dahilinde göz önünde bulundurulmalıdır.

SS-03 [Transplantasyon]

RENAL TRANSPLANTASYONLU HASTALARDA GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ*Sultan Özkurt*

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Eskişehir

GİRİŞ: Gastrointestinal semptomlar, özellikle retrosternal yanma, pyrozis ve regürjitasyon, son dönem böbrek hastalarında (SDBH) ve renal transplant alıcılarında sık görülen bulgulardır. Kronik böbrek hastalarında ve böbrek nakli yapılan hastalarda gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) prevalansı son birkaç yıldır tartışılmaya başlamıştır. Ülkemizde renal transplant alıcılarında GÖRH prevalansı araştırılmamıştır. Bu çalışmada renal transplant alıcılarında GÖRH sıklığını ve ilişkili olduğu faktörleri araştırmayı amaçladık.

GEREÇLER VE YÖNTEM: Kesitsel tipteki bu çalışmaya 69 iyi fonksiyone grefte sahip (eGFR>60 ml/dk) renal transplant alıcısı hasta dahil edildi. Hastaların gastrointestinal sistem şikayetleri, özgeçmiş özellikleri ve kullandıkları ilaçlar yüz yüze görüşme yöntemi ile elde edildi. Anket formu, bireylerin sosyodemografik özelliklerini, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ile ilişkili olduğu düşünülen bazı faktörler ile ilgili soruları içermektedir. Çalışmada gastroözofageal reflü hastalığının değerlendirilmesinde National Institutes of Health (NIH) PROMIS GERD Ölçeği kullanıldı

SONUÇLAR: Çalışmaya dahil edilen hastaların 32'si (%46.4) erkek, 37'si (%53.6) ise kadındı. Hastaların yaşları 22-66 arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları 44.86±11.26 yıl idi. Hastalarda GÖRH sıklığı %21.7 oranında tespit edildi. Hastaların %79.7'si gastroprotektif ajan kullanmakta idi. GÖRH olanlarla olmayanlar arasında yaş, cins, vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, medeni durum, gastroprotektif ilaç kullanımı, nonsteroid antienflamatuar ilaç kullanımı, nakil öncesi diyaliz süresi, eğitim durumu açısından fark bulunmadı (p>0.05).

TARTIŞMA: Renal transplant alıcılarında GÖRH sıklığı %21.7 bulunmuş olup, bu oranın genel Türk popülasyonu ile karşılaştırıldığında (%33.9) düşük, Türk hemodiyaliz hasta popülasyonu ile karşılaştırıldığında (%14) yüksek olduğu tesbit edilmiştir. Renal transplant alıcılarında yüksek gastroprotektif ilaç kullanım oranına rağmen, GÖRH sıklığının hemodiyaliz hastalarından yüksek olması, bu hastaların steroid kullanımı ile ilişkili olabilir.

SS-04 [Transplantasyon]

CANLI VERİCİLİ BÖBREK TRANSPLANTASYONUNDA DOUBLE J STENTLERİN ERKEN ÇIKARILMASI ÜRİNER ENFEKSİYONU AZALTIR MI?*Lütfi Soylu¹, Oğuz Uğur Aydın¹, Muzaffer Atlı¹, Ceren Gunt³, Yakup Ekmekçi², Nedim Çekmen³, Sedat Karademir¹*¹Güven Hastanesi Genel cerrahi Bölümü, Ankara²Güven Hastanesi Nefroloji Bölümü, Ankara³Güven Hastanesi Anestezi ve reanimasyon bölümü, Ankara

GİRİŞ: Böbrek transplantasyon alıcılarında double J (DJ) stentlerin kullanımı çok yaygındır. Bu çalışmada ürolojik komplikasyonların (ÜK) ve idrar yolu enfeksiyonlarının (İYE) sıklığı ile DJ stentlerinin erken veya geç çıkarılması arasındaki ilişki araştırıldı.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmaya toplam 4 yıllık canlı böbrek transplantasyon hastası dahil edildi ve hastalar ortalama 29.2 ± 15.3 ay takip edildi. Tüm alıcılarda DJ stent kullanıldı. Tüm hastalar tam kan sayımı, böbrek biyokimyası, idrar analizi ve kan ilaç seviyesi değerlendirilerek greft fonksiyonu açısından klinik olarak takip edildi.

BULGULAR: Hastalar stent çıkarılma zamanına göre 2 gruba ayrıldı: grup I (n = 44) ilk 14 gün içinde çıkarılanlar; grup II (n = 72) 14 günden sonra çıkarılanlar. Grupların hiçbirinde idrar kaçağı tespit edilmedi. Üç hastada anastomoz striktörü gelişti. (grup I, n = 1; grup II, n = 2). İYE oranları I ve II gruplarda benzerdi (sırasıyla % 13.6 ve % 16.6, p = 0.79). Kadınlarda İYE oranı erkeklere göre 3.8 kat daha yüksek bulundu.

SONUÇLAR: Çalışmamızda ilk 14 gün içinde DJ stentin çıkarılmasının 14 günden sonra stent çıkarılması ile karşılaştırıldığında İYE riskini azaltmadığını göstermiştir. Bu iki kullanım dönemi için ürolojik komplikasyon oranları benzerdi.

SS-05 [Transplantasyon]

FLOW CROSSMATCH DE LENFOSİTOTOKSİSİTENİN, FSC'DEKİ MORFOLOJİK ÖZELLİKLERE GÖRE SAPTANMASI*Mesut İzzet Titiz, Türker Bilgen*

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi - Transplantasyon, Nabiltem

Lenfosit Crossmatch, transplantasyondan önce anti-HLA antikorların varlığını ortaya çıkaran ve akut humoral problemlerden korunmak için pretransplant mutlaka yapılması gereken bir testtir. Günümüz pretransplant crossmatch uygulamalarında en sık 2 yöntem beraber kullanılarak, serolojik CDC yöntemi ve floresan işaretli antikorlar yardımı ile Flow cytometric yöntemle yapılmaktadır. CDC yönteminde kompleman ilavesi sonrası sitotoksiste varsa boya tutan lenfosit miktarına, flowcytometric yöntemde ise serum örneğinde mevcut olup donör lenfositlere yapışan anti-HLA antikorlarının floresans anti-human antikorla işaretli olanlarının miktarına bakılmaktadır.

Her iki işlemi tek deneyde birleştiren "Flowcytometric sitotoksiste" ile de alıcı serumunda donör HLA antijenlerine spesifik anti-HLA antikor miktarı ve sitotoksiste ile ilgili anlamlı ölçümleri yapmak mümkündür. Flowcytometric sitotoksiste bakma yöntemleri hakkında standart pozitif serumla yapılan kontrollü çalışmamız daha önce 2017 de Transpl. Proc.da (Transplantation Proceedings, 49, 440 - 444 (2017)) yayınlanmıştı. Takip eden çalışmalarımızda aynı işlemin gerçek hayattaki rutin crossmatch işlemlerinde uygulamasını çalıştık. Kompleman ilavesi ile ortaya çıkan sitotoksiste flow cytometry de FSC ve SSC de homogen bir birikme olarak floresan boyama yapılmadan da görünmekte ve miktarı hesap edilebilmekteydi. Cytotoxic FCXM FSC/SSC analizlerinde ölü hücrelerin oranı CDC ve 7AAD floresan boya ile yapılan deneylerdeki örnek sonuçları ile paralellik göstermekteydi. Kompleman ilavesi sonrası yapılan sitotoksik Flow cytometry crossmatch çalışmasında veriler, boya kullanmadan sadece FSC/SSC incelemesinde bile, ölü ve canlı hücrelerin morfolojik özelliklerine göre karar vermenin mümkün olduğunu düşündürmektedir.

SS-06 [Transplantasyon]

THİOL/DİSÜLFİT ORANI: BÖBREK NAKİLLİ HASTALARDA, İNFLAMASYON - KARDİOVASKÜLER RİSK İLE İLİŞKİSİ*Şebnem Karakan¹, Nuray Yılmaz², Tuğçe Akman³, Mehmet Kılıç⁴*

¹Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

²Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, Ankara

³Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, Ankara

⁴Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara

GİRİŞ: Oksidatif stress, sistemik hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynar. Tiyo redoks dengesi, Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) hastalarında oksidatif stres ifadesi olarak öne çıkmaktadır ancak, böbrek nakilli hastalarda ilişkisi belirsizdir. Bu çalışmada böbrek nakilli hastalarda thiol, disülfid düzeyleri ile inflamasyon-kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisini inceledik.

GEREÇ-YÖNTEM: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesinde böbrek nakli yapılan 72 erişkin hasta (Ortalama yaş:52.412.6 yıl) hasta çalışmaya dahil edildi. Her hastada laboratuvar parametreleri, graft renal resistive index, ekokardiyografi, serum total thiol (-SH) ve disulfide (-S-S-) değerleri çalışıldı. Thiol/disulfide (-SH/-S-S-) oranı her hasta için hesaplandı.

SONUÇ: Total thiol ilişkili parametrelerin korelasyon incelenmesinde; beyaz küre (r=0.30, p=0.02), serum C-reaktif protein (r=0.14, p=0.03) ile pozitif, sistolik kan basıncı (r=-0.23, p=0.04) ile negatif korele, Disülfid ilişkili parametrelerin korelasyon incelenmesinde; serum total kolesterol (r=0.34, p=0.04), serum beyaz küre (r=0.42, p=0.03), serum C-reaktif protein (r=0.51, p=0.03), graft renal resistive index (p=0.48, p=0.02) ile pozitif, diastolik kan basıncı (r=-0.24, p=0.02) ile negatif korele bulundu. Thiol/Disulphide oranı ilişkili korelasyon incelenmesinde; serum kreatinin (r=0.31, p=0.04), total kolesterol (r=0.27, p=0.02), serum beyaz küre (r=0.36, p=0.02), serum C-reaktif protein (0.42, p=0.04), renal resistive index (r=0.51, p=0.03) ile pozitif korelasyon bulundu. Regresyon analizine göre; düşük renal resistive index (0.7) ve yüksek total kolesterol (240 mg/dL) Thiol/Disulphide oranını etkileyen bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi (p=0.04, p=0.03 sırası ile)

TARTIŞMA: Plazma Thiol, Disülfid ve oranları ile belirlenen yüksek oksidatif stres yükü, böbrek nakilli hastalarda greft fonksiyonu ve inflamasyon -kardiyovasküler risk parametreleri ile yakından ilişkilidir.

SS-07 [Transplantasyon]

ACİL CERRAHİ GİRİŞİM GEREKTİREN BÖBREK NAKİLLİ OLGULAR: TEK MERKEZLİ 5 YILLIK RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRME*Ali Fuat Kaan Gök*

İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı acil cerrahi girişim gerektiren böbrek nakilli olguların retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

MATERYAL / METOD: Ocak 2013-Aralık 2017 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Travma ve Acil Cerrahi Servisinde takip edilen erişkin böbrek nakilli olgular çalışmaya dahil edildi. Travma olguları ve 18 yaşından küçük olgular çalışma dışı tutuldu. Olguların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirme için IBM SPSS v23 kullanıldı.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 9 olgunun 6 (%66,7)' si erkek, 3 (%33,3)' ü kadındı. Ortalama yaş 46 ($\pm$ 2,7) idi. Olguların 5 (%55,6)' ine canlı vericiden, 4 (%44,4)' üne kadavradan böbrek nakli yapılmıştı. En sık böbrek yetmezliği sebebi Veziköüretal Reflü Hastalığı (%55,6) olarak saptandı. Üç (%33,3) olguda Kronik Allograft Nefropatisi olduğu saptandı. Olguların 4 (%44,4)' ü akut apandisit, 2 (%22,2)' si brid ileus, 1 (%11,1)' i ileum perforasyonu, 1 (%11,1) alt gastrointestinal kanama nedeniyle ameliyat edildi. Nekrotizan pankreatit ve pankreatik apse saptanan 1 (%11,1) olgu yoğun bakım ünitesinde takip edilerek perkütan apse drenajı uygulandı. Ortalama yatış süresi 6,44 ($\pm$ 1,3), yoğun bakım yatış süresi 2 ($\pm$ 0,9), mekanik ventilasyon ihtiyacı 1,44 ($\pm$ 0,66) gün olarak saptandı. Nekrotizan pankreatit ve pankreatik apse olan 1 (%11,1) olguda mortalite geliştiği saptandı.

SONUÇ: Böbrek nakilli olgularda da en sık saptanan acil cerrahi girişim gerektiren patolojinin akut apandisit olduğu ancak sağlıklı popülasyona oranla daha uzun yatış süresi ve yoğun bakım gereksinimi olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda olgu sayısının azlığı çalışmanın zayıf yönüdür ve daha çok olgunun değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

SS-08 [Klinik Nefroloji]

BÖBREK BİYOPSİSİNDE C3 POZİTİFLİĞİNİN KLİNİK ANLAMI VE C3 GLOMERÜLOPATİ SIKLIĞI: TEK MERKEZ DENEYİMİ*Ayşegül Oruç*

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Bursa

GİRİŞ: Böbrek biyopsisinde immunfloresan (İF) incelemede izole ya da baskın C3 pozitifliği, C3 glomerulopatisi (C3GP) olarak tanımlanmaktadır. Çalışmamızda merkezimizde yapılmış olan, İF incelemede izole veya baskın C3 pozitifliği olan böbrek biyopsileri retrospektif olarak analiz edildi.

YÖNTEM: 1407 böbrek biyopsinin 60'ında (ortalama yaş 35.2 $\pm$ 15 yıl; 37 erkek, 23 kadın) İF incelemede izole ya da baskın C3 pozitifliği tespit edildi. İlk patolojik tanılar, biyopsi sırasındaki serum kreatinin, C3, C4, eGFR, proteinüri değerleri, idrar analizleri ve son durumları değerlendirildi.

BULGULAR: Biyopsiler MPGN (n:27), post enfeksiyöz GN (n:8), diffüz proliferatif GN (n:4), AA amiloidoz (n:4), mesengial proliferatif GN (n:1), Ig A nefriti (n:2), membranöz GN (n:2), kronik glomerülofrit (n:2), fokal segmental glomerüloskleroz (n:2), fibriler glomerülopati (n:1), lenfoma infiltrasyonu (n:1), C3 GP (n:1), diğer (n:5) şeklinde raporlanmıştı. Biyopsi endikasyonları nefrotik sendrom (n:8), izole proteinüri ve hematüri (n:27), kreatinin yüksekliği (n:25) şeklindeydi. Takiplerde 19 hastada son dönem böbrek yetmezliği gelişti. Biyopsilerin 39'unda izole, 21'inde baskın C3 birikimi vardı. C3 GP tanımlamasına göre 44'ü C3 GP, 16'sı klinik bulgularla birlikte zayıf C3 pozitifliği ve kronik değişiklikler (n: 5), AA amiloidoz (n: 4), post-enfeksiyöz GN (n: 3), HBV ilişkili MPGN (n: 2), Ig A nefriti (n: 1), lenfoma infiltrasyonu (n: 1) olarak değerlendirildi. İki grup karşılaştırıldığında C3 düşüklüğü (p=0.033), bazal membran kalınlaşması (p=0.003) ve glomerüler selülerite (p=0.02) C3GP'de anlamlı olarak fazlaydı.

SONUÇ: Çalışmamızda farklı durumlarda da izole ya da baskın C3 pozitifliği olabileceğini gösterdik. C3 GP tanısı için ışık ve elektron mikroskopik inceleme, kompleman yollarına ait diğer göstergeler, klinik bulgular ve genetik incelemelerin birlikte değerlendirilmesini gerektiğini düşünmekteyiz.

Böbrek biyopsisi sırasında hastaların laboratuvar ve klinik bulguları

	Tüm hastalar (n:60)	C3 GP (n:44)	Non-C3 GP (n:16)
eGfr (ml/dak/1.73 m2)	71.4 $\pm$ 45.5	71.5 $\pm$ 44.9	70.8 $\pm$ 48.7
Kreatinin (mg/dL)	2.2 $\pm$ 2.2	2.1 $\pm$ 1.8	2.6 $\pm$ 3.2
Proteinüri (g/gün)	3.7 $\pm$ 3.1	3.7 $\pm$ 2.7	3.8 $\pm$ 4
Mikroskopik hematüri n(%)	45 (78.9)	34 (82.9)	11 (68.8)
Hipertansiyon n(%)	33 (62.3)	24 (63.2)	9 (60)
C3 düşüklüğü n(%)	14 (41.2)	13 (52)	1 (11.1)*
C4 düşüklüğü n(%)	4 (11.8)	4 (16)	0
Takipte son dönem böbrek yetmezliği n(%)	19 (31.7)	12 (27.3)	7 (43.8)

SS-09 [Klinik Nefroloji]

İDİOPATİK İGA NEFROPATİSİ'NDE TROMBOSİT İNDEKSLERİ VE KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Sinan Kazan, Memnune Sena Ulu

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

GİRİŞ-AMAÇ: Trombosit kökenli büyüme faktörü(PDGF), aktive olmuş trombositlerden salgılanan ve bağ dokunun başlıca mitojeni olan moleküldür. Embriyogenez, yara iyileşmesi ve damar sistemi gelişiminin yanında inflamasyon, ateroskleroz, bağ dokusu artışı ve organ rejeksiyonu ile PDGF arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda PDGF'nin İGA nefropatisinde artmış olduğu ve hastalık patogenezi ile ilişkili olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Biz bu çalışmamızda idiyopatik İGA nefropatisi tanısı alan hastalarımızda tam kan sayımı ile ulaşılabilen trombosit indeksleri ile klinik ve Oxford sınıflaması parametrelerini karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL-METOD: Ağustos 2016-Şubat 2018 tarihleri arasında kliniğimizde renal biyopsi yapılan 55 hastanın dosyası retrospektif incelendi. Biyopsisinde ≥ 10 glomerül ve bir arter görünen ve idiyopatik İGA nefropatisi tanısı alan 15 hasta değerlendirmeye alındı. Biyopsiden hemen önce alınan tam kan sayımındaki trombosit indeksleri ve klinikopatolojik veriler kayıt altına alındı. İstatistiksel değerlendirme SPSS 22.0 paket programı ile yapıldı.

BULGULAR: Çalışma grubunun medyan yaşı 39'du (25-85). Hastaların %66,7'si (n:10) erkek, %33,3'ü (n:5) kadındı. Trombosit indekslerinden olan trombosit sayısı(PLT), trombosit dağılım genişliği (PDW), ortalama trombosit hacmi (MPV) ve plateletcrit(PCT) ile klinik ve Oxford sınıflaması parametreleri arasında bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$). Tablo 1'de hastaların trombosit indeksleri ile klinikopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

TARTIŞMA-SONUÇ: Yapılan çalışmalarda İGA nefropatisinde PDGF'nin plazmada arttığı ve hastalık patogenezi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda artan PDGF'nin periferik kandaki trombosit indekslerini etkileyebileceği düşünülerek planlanmıştır. Çalışmamızda trombosit indeksleri ile İGA nefropatisi klinik özellikleri ve Oxford sınıflaması parametreleri arasında bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmamız trombosit indeksleri ile İGA nefropatisi arasındaki ilişkinin araştırıldığı ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Bu alanda kontrol grubu ve daha çok hasta ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 1. Hastaların trombosit indeksleri ile klinikopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	PLT ($10^3/uL$)	p	PDW (fL)	p	MPV (fL)	p	PCT (%)	p
Cinsiyet (n)								
Erkek (10)	262,4 $\pm$ 84,5	0,204	16,36 $\pm$ 0,6	0,352	8,22 $\pm$ 1,1	0,469	26,3 $\pm$ 6,2	0,124
Kadın (5)	324,8 $\pm$ 86,8		16,69 $\pm$ 0,6		8,99 $\pm$ 2,1		22,1 $\pm$ 3,8	
Makroskopik hematüri (n)								
Var (8)	303,3 $\pm$ 108,9	0,359	16,34 $\pm$ 0,3	0,176	9,11 $\pm$ 1,6	0,478	23,1 $\pm$ 3,4	0,786
Yok (7)	260,1 $\pm$ 53,8		16,78 $\pm$ 0,7		8,4 $\pm$ 2,1		23,8 $\pm$ 6,2	
Hipertansiyon (n)								
Var (5)	286,4 $\pm$ 100,8	0,850	16,55 $\pm$ 0,6	0,803	8,85 $\pm$ 2,1	0,744	23,7 $\pm$ 5,4	0,830
Yok (10)	276,8 $\pm$ 62,4		16,64 $\pm$ 0,5		8,5 $\pm$ 1,4		23,1 $\pm$ 4,5	
Nefrotik sendrom (n)								
Var (6)	278 $\pm$ 51,6	0,859	16,36 $\pm$ 0,3	0,295	8,56 $\pm$ 1,1	0,788	23,5 $\pm$ 3,9	0,998
Yok (9)	286,6 $\pm$ 108,2		16,72 $\pm$ 0,7		8,84 $\pm$ 2,2		23,5 $\pm$ 5,8	
Hipoalbuminemi (Albümin<3,5)								
Var (8)	321,8 $\pm$ 83,9	0,06	16,77 $\pm$ 0,5	0,206	8,01 $\pm$ 1,2	0,110	21,7 $\pm$ 4,2	0,192
Yok (7)	239 $\pm$ 73,5		16,35 $\pm$ 0,6		9,55 $\pm$ 2,1		25,1 $\pm$ 5,2	
Oxford sınıflaması (n)								
M0 (4)	304,5 $\pm$ 111,7	0,589	16,22 $\pm$ 0,4	0,193	8,8 $\pm$ 0,8	0,937	25,9 $\pm$ 6,4	0,272
M1 (11)	275,45 $\pm$ 82,1		16,70 $\pm$ 0,6		8,7 $\pm$ 2,1		22,6 $\pm$ 4,3	
E0 (14)	276,5 $\pm$ 86,8	0,284	16,51 $\pm$ 0,5	0,130	8,87 $\pm$ 1,8	0,272	23,4 $\pm$ 5,1	0,761
E1 (1)	377		17,5		6,7		25,1	
S0 (9)	310,44 $\pm$ 102,1	0,146	16,62 $\pm$ 0,7	0,761	8,47 $\pm$ 1,9	0,534	24,6 $\pm$ 5,2	0,302
S1 (6)	242,33 $\pm$ 38,2		16,51 $\pm$ 0,5		9,11 $\pm$ 1,8		21,8 $\pm$ 4,4	
T0 (3)	276,6 $\pm$ 82,8	0,356	16,76 $\pm$ 0,8	0,761	8,46 $\pm$ 1,2	0,676	22,6 $\pm$ 3,3	0,258
T1 (9)	306,4 $\pm$ 86,9		16,47 $\pm$ 0,6		8,52 $\pm$ 1,6		25,1 $\pm$ 4,9	
T2 (3)	220 $\pm$ 90,1		16,7 $\pm$ 0,6		9,63 $\pm$ 3,1		19,6 $\pm$ 5,5	
C0 (10)	290,6 $\pm$ 82,7	0,661	16,62 $\pm$ 0,7	0,739	8,3 $\pm$ 1,1	0,213	23,6 $\pm$ 5,5	0,961
C1 (5)	268,4 $\pm$ 105		16,5 $\pm$ 0,2		9,6 $\pm$ 2,7		23,4 $\pm$ 4,2	

SS-10 [Klinik Nefroloji]

OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI VE KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE UYKU VE YAŞAM KALİTESİ

Demet Yıldız¹, Selin Aktürk Esen², Aylin Bican³,
Nilüfer Büyükkoyuncu Pekel¹, Meral Seferoğlu¹,
Abdülmecit Yıldız⁴

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği

²Bursa Gürsu Cüneyt Yıldız Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

³Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı

⁴Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Ana Bilim Dalı

GİRİŞ: Kronik hastalıklarda uyku bozukluklarına sık rastlanmaktadır ve bu durum hastalığa ek morbidite/ mortalite yükünü artırmaktadır. Bu çalışmada, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarındaki uyku ve yaşam kalitesini ölçmeyi, elde ettiğimiz sonuçları karşılaştırmayı amaçladık.

YÖNTEM: Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi Nefroloji polikliniğinde takipli 35 ODPBH, 31 KBY hastası ve 36 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Renal replasman tedavisi alanlar çalışma dışı bırakıldı. Katılımcılardan Pittsburgh uyku kalitesi ölçeği, Epworth uyku kalitesi ölçeği ve böbrek hastalığı yaşam kalitesi kısa form ölçeği-36 (KDQOL SF-36) formlarını doldurmaları istendi.

BULGULAR: Grupların demografik ve laboratuvar özellikleri tablo-1’de özetlenmiştir. ODPBH grubunda KDQOL SF-36 fiziksel ölçüm ve hastalık etki skoru KBY grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek tespit edildi (sırasıyla p=0,01,p=0,037) (tablo-2). Gruplar arasında huzursuz bacak sendromu açısından anlamlı fark bulunmuyordu. Epworth uyku kalitesi ölçeği analizinde ODPBH ile kontrol grubu arasında ve KBY ile kontrol grubu arasında anlamlı düzeyde farklılık mevcuttu (sırasıyla p<0,001,p=0,021). Pittsburgh uyku kalitesi ölçeği alt grup analizinde ODPBH ile kontrol grubu arasında ve KBY ile kontrol grubu arasında anlamlı düzeyde farklılık saptandı (sırasıyla p<0,001,p=0,009) (tablo-3).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bu çalışmada ODPBH ve KBY hasta gruplarında uyku kalitesinde düşüklük tespit edilmiştir. Ayrıca KDQOL SF-36 fiziksel ölçüm skorunun ODPBH grubunda KBY grubuna göre yüksek bulunması, KBY’de yaşam kalitesinin daha düşük olduğunu düşündürmektedir. Üç grup arasında huzursuz bacak sendromu açısından anlamlı farklılık tespit edilmemesinin sebebi katılımcı sayısının nispeten az olması olabilir. ODPBH ve KBY yönetiminde uyku ve yaşam kalitesi değerlendirmesi göz ardı edilmemelidir.

SS-55 [Klinik Nefroloji]

BÖBREK KİTLELERİNİN BENİGN- MALİGN AYRIMINA SİSTEMİK İMMÜN İNDEKS ORANI (SII) YARDIM EDER Mİ?

Ali Rıza Türkoğlu, Yasemin Üstündağ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Hastanesi

GİRİŞ: Bu çalışmada tam kandan çok kolay ve ucuz yolla elde edilen ve sistemik immün yanıtı gösterdiği düşünülen SII’nin böbrek kitlesinin benign ve malign ayırımı yapılmasında tanısal bir değere sahip olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

MATERYAL-METOD: Etik kurul onayı alınarak dosya taraması şeklinde yapılan bu retrospektif araştırmada Ocak 2008 ve Kasım 2017 arasında böbrek kitlesi tanısı ile Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji kliniğinde operasyona alınan hastalar incelendi. Dosyalarında ameliyat öncesi son 1 ayda hemogram raporu olanlar çalışmaya kabul edildi. SII aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı: nötrofil×trombosit/lenfosit. Hastalar benign kitleler (grup 1) ve malign kitleler (grup 2) olarak iki gruba ayrılarak gruplar SII yönünden karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmalar yapılırken grupların dağılımına bakıldı ve iki grup Mann-Whitney ile karşılaştırıldı.

BULGULAR: 168 erkek (61%) ve 106 kadın (39%) RCC hastanın tanısı RCC olarak bunlardan da 227 (82%) renal berrak hücreli karsinom olarak tespit edildi. Benign vakaların yaş ortalaması 58.5 ± 12.7 (22 -82 yıl) ve malign vakaların ise 59.5 ± 11.9 (18 - 89 yıl) bulundu. SII seviyesi malign hasta grubunda 1008 × 109/L, (interquartile range: 1119 × 109/L,) benign hastalardan 717 × 109/L, (IQR: 646 × 109/L,) yüksek bulundu (p=0.004). Hastalara ROC Curve analizi yapıldığında SII için AUC altında kalan alan 0.623 (95% güven aralığı 0.548-0.697) olarak tespit edilmiştir.

SONUÇ: SII endeksi malign kitlesi olan vakalarda benign kitlesi olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak SII testinin benign ve malign böbrek kitlesini ayırma yeteneğinin zayıf olduğu tespit edilmiştir.

SS-56 [Klinik Nefroloji]

BASİT BÖBREK KİSTLERİ AORT ANEVİRİZMASI AÇISINDAN RİSK GÖSTERGESİ MİDİR?*Kadir Gökhan Atılğan*

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ: Abdominal Aort Anevrizması (AAA) ile ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara, hipertansiyon, yüksek kolesterol tanımlanmış risk faktörleridir. Amfizem ve inguinal herni gibi dejeneratif bağ dokusu bozuklukları ile AAA ilişkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur. Benzer bir klinik basit böbrek kisti(BBK) ile AAA arasında bir ilişki var mı, gösterge olarak kabul edebilir miyi araştırarak.

MATERYAL-METOD: Hastane bilgi sistemi aracılığıyla I71-I79 ICD kodları kesin ve/veya ön tanı 01.01.2017-31.12.2017 tarihleri arasında başvuran ve BT-anjiyografi ve/veya Abdominal BT'si ya da ultrasonografisi olan hastalar dahil edildi. Hastaların; yaşı, cinsiyeti, sigara, hipertansiyon ve diyabet varlığı, serum kreatinin, CRP değerleri kaydedildi. Raporunda AAA olan 55 hasta ve olmayan 368 hasta(kontrol) tespit edildi.

SONUÇ: AAA'lı hastalar(55) ve AAA olmayan hastalar(368) için BBK, yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, sigara öyküsü, serum CRP, kreatinin sonuçları tablo-1'de verilmiştir.

TARTIŞMA: AAA'nın patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte ileri yaş, erkek hastalarda insidens %8'leri bulmaktadır. Ateroskleroz bilinen geleneksel risk faktörü kabul edilse de, AAA ile farklı olgular kabul eden çok sayıda çalışmalar mevcuttur. AAA'da proteoliz, inflamasyon ve hatta kollajen, elastin gibi konnektif doku protein sentezinde defektler söz konusudur. Matrix Metalloproteinaz (MMP) ve inhibitörlerinin imbalansı, çeşitli inflamatuvar mediatörlerin aktivasyonu mevcuttur. Bunun sonucu laboratuvar da serumda CRP, beyaz küre, fibrinojen artışı çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) olanlarda AAA sıklığı ve aort duvarı ile akciğer dokusunda elastin içeriğinin azaldığı gösterilmiştir. BBK distal tubulde bazal membranın zayıf kısımlarından köken aldığı bilinmektedir. Fare çalışmasında invitro böbrek tubulünde ve insanda kist sıvısında MMP tespit edilmiş, MMP inhibitörü ile kist sıklığında azalma da gösterilmiş. Çalışmamızda, BBK'nin AAA açısından prediktif sonuçlanması önem arz etmektedir.

Tablo-1 Abdominal Aort Anevrizması olan ve olmayan (kontrol) hasta gruplarında klinik ve laboratuvar sonuçları karşılaştırması

	AAA (55)	Kontrol (368)	p
Yaş	63±13	50±9	0,001 ^a
Erkek, n (%)	46(83,63)	319(86,68)	0,959
Hipertansiyon, n (%)	19(34,54)	61(16,57)	0,001 ^a
Diyabet, n (%)	4(7,27)	26(7,06)	0,955
Sigara, n (%)	26(47,27)	107(29,07)	0,001 ^a
CRP, mg/dl	51,2±2,56	12±2,4	0,001 ^a
Kreatinin, mg/dl	1,3±0,8	1,1±0,2	0,001 ^a
Böbrek kisti varlığı, n (%)	30(54,54)	71(19,29)	0,001 ^a

^a P<,05 anlamlı

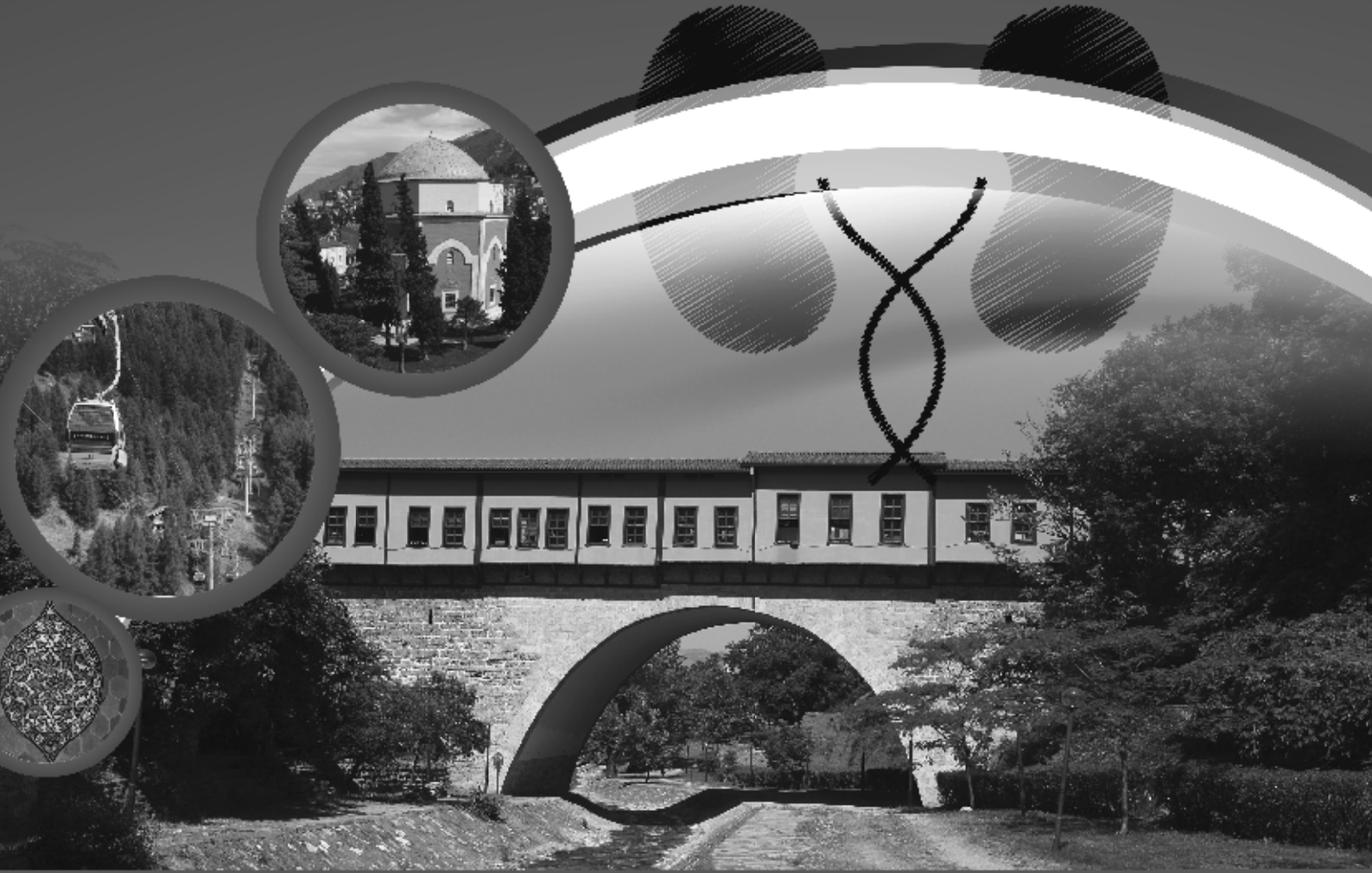


7 GÜNCEL BÖBREK HASTALIKLARI HİPERTANSİYON VE ● TRANSPLANTASYON TOPLANTISI

“Güncelleme 2018”

18 - 22 Nisan 2018

Crowne Plaza / Bursa



hdtdernegi.org

POSTER BİLDİRİ ÖZETLERİ

PS-11 [Hemodiyaliz]

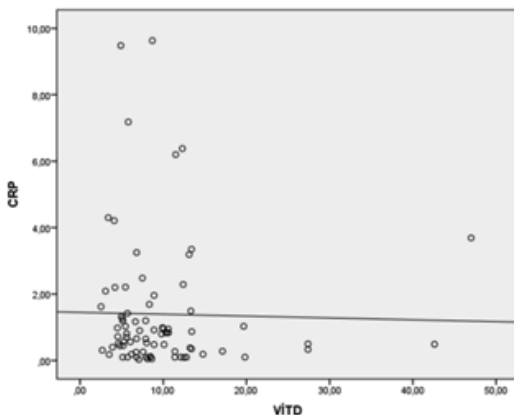
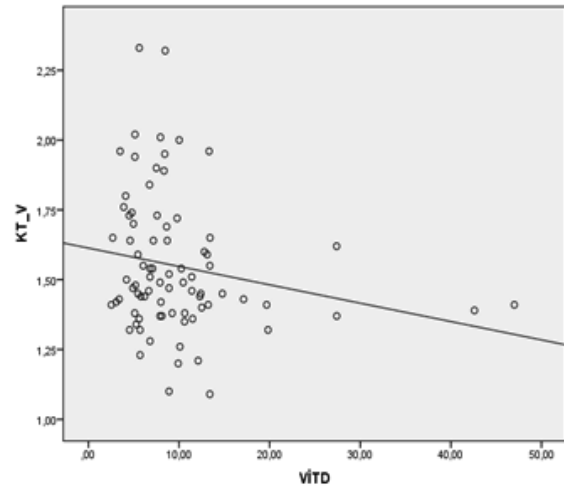
KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA VİTAMİN D DÜZEYİ İLE HEMODİYALİZ YETERLİLİĞİ, İNFLAMASYON VE KAN BASINCI ARASINDAKİ İLİŞKİ*Eda Altun¹, Bülent Kaya², Saime Paydas²*¹Gölcük Necati Çelik Devlet Hastanesi, Nefroloji Bölümü²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

AMAÇ: Vitamin D eksikliği önemli bir halk sağlığı sorunu olup diyaliz hastalarında bu durum daha sıktır ve enfeksiyon, anemi, kardiyovasküler hastalık gibi önemli problemlerle birliktelik göstermektedir. Çalışmanın amacı hemodiyaliz hastalarında vitamin D düzeyi ile hemodiyaliz yeterliliği, anemi, inflamasyon belirteçleri ve kan basıncı düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemektir.

YÖNTEM: Çalışmada rutin hemodiyaliz programındaki 81 hasta (39 erkek (%48.1) retrospektif olarak değerlendirildi. Kan basıncı, fizik muayene bulguları, giriş çıkış ağırlıkları kaydedildi. Biyokimya testleri, tam kan sayımı, C- reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), ferritin, parathormon (PTH) ve 25 OH Vitamin D (Vit D) düzeyleri dosyaları incelenerek kaydedildi. Diyaliz yeterliliği için Kt/V, URR hesaplandı.

BULGULAR: Hastaların %98'inde vit D düzeyi düşük idi. Kt/ V ile Vit D düzeyi arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon saptandı. (p=0.035) Kan basıncı düzeyi, ESR, CRP, hemoglobin düzeyi, serum PTH ve fosfor düzeyleri ile vit D düzeyi arasında da ilişki gözlenmedi. (p>0.05 hepsi için) Serum kalsiyum (Ca) düzeyi ile vit D düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptandı. p=0.048

SONUÇ: Hemodiyaliz programındaki hastalarımızın %90 dan fazlasında 25 OH Vit D düzeyleri düşüktü. 1-25 OH Vitamin tedavisi uygulanan bu hastalarda diğer çalışmalardan farklı olarak ilişki olmaması veya Kt/V ile 25 OH vitamin D arasındaki ters ilişki bulunması ölçümlerin ilkbahar döneminde yapılmış olması ve 25 OH Vitamin D düzeyi ölçmemiz nedeni ile olabileceği söylenebilir. Normal sınırlarda vit D düzeyi olan hastaların, prediyaliz dönemde vit D ile tedavi edilmiş idi. Diyaliz hastaları ve kronik böbrek hastalarında Vit D3'ün daha uygun takviyesi düşünülmeli ve bu konu ile ilgili daha kapsamlı ve geniş ölçekli çalışmalar yapılmalıdır.

Vit D düzeyi ile CRP arasındaki ilişki**Vit D düzeyi ile Kt/V arasındaki ilişki****Hastaların Özellikleri ve Biyokimyasal Test Sonuçları**

	Mean $\pm$ Std. Dev	Median (min - max)
Vitamin D (ng/ml, 6,2-55)	9.73 $\pm$ 7.34	8 (2.53 - 47)
Kt/V	1.55 $\pm$ 0.25	1.48 (1.09 - 2.33)
Sedimentasyon hızı (ESR, mm/h)	49.56 $\pm$ 23.95	48 (10 - 142)
C- reaktif Protein (0-0,5)mg/dl	1.39 $\pm$ 1.96	0.76 (0.03 - 9.63)
Ferritin (22-330 ng/ml)	617.01 $\pm$ 420.41	499.64 (17 - 2000)
Hemoglobin (11-18 g/dl)	11.37 $\pm$ 1.77	11.1 (7.66 - 17.8)
Kan Basıncı diyaliz giriş sistolik (mmHg)	145.19 $\pm$ 30	150 (80 - 220)
Kan Basıncı diyaliz giriş diastolik (mmHg)	83.09 $\pm$ 16.44	85 (50 - 180)
Kan Basıncı diyaliz çıkış sistolik (mmHg)	112.47 $\pm$ 24.53	110 (70 - 190)
Kan Basıncı diyaliz çıkış diastolik (mmHg)	70.8 $\pm$ 11.98	70 (40 - 100)
Parathormon (10-72 pg/ml)	411.14 $\pm$ 439.55	282 (0.9 - 2537)
Kalsiyum (8,6-10,2 mg/dl)	9.08 $\pm$ 0.75	9 (7.5 - 11.2)
Fosfor (2,5-4,5 mg/dl)	5.08 $\pm$ 1.45	5 (2.51 - 8.29)
Yaş (yıl)	61.35 $\pm$ 16.43	65 (18 - 91)
Tedavi süresi (ay)	58.77 $\pm$ 39.43	56 (6 - 174)

PS-12 [Hemodiyaliz]

HEMODİYALİZ HASTALARINDA İNTRADİYALİTİK HİPOTANSİYON SIKLIĞI, SERUM OZMOLARİTESİ VE ELEKTROLİTLERLE İLİŞKİSİŞayeste Akkan Eren¹, İbrahim Güney², Zeynep Bıyık²¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç hastalıkları Anabilim Dalı²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı**GİRİŞ-AMAÇ:** Hemodiyalizin akut komplikasyonlarından olan intradiyalitik hipotansiyonun (IDH) serum elektrolitleri ve ozmolaritesi ile ilişkisini belirlemektir.**MATERYAL-METOD:** Bu prospektif çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyaliz Ünitesinde rutin diyalize giren 94 hasta ile yapılmıştır. Tüm hastalarda diyalizat ısı 36,5°C, diyalizat sodyum (Na+1) değeri 138 meq/l, potasyum (K+1) 2meq/l, kalsiyum (Ca+2) 1,5mg/dl, magnezyum (Mg+2) 0,50 mmol/l olacak şekilde hemodiyalize alındı. Hastaların 4 saatlik diyaliz süreleri boyunca 15 dakika ara ile tansiyon arteriyel düzeyleri ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu (AKBM) ile yapıldı. Hastaların diyaliz başlangıcı ile ikinci ve dördüncü saatlerinde; serum ozmolaritesi, glikoz, Na+1, K+1, Ca+2, Mg+2 ve üre düzeylerine bakıldı.**BULGULAR VE TARTIŞMA:** Çalışmaya toplam 66 kronik böbrek yetmezliği hastası dahil edildi. 66 hastanın 29'unda (%44) hipotansiyon tespit edilirken, 37 (%56) tanesinde hipotansiyon tespit edilmedi. IDH olan hastalarda başlangıç glikoz ortalamaları 188,03±124,53mg/dL iken hipotansiyon olmayan vakalarda 123,32±56,92 mg/dL ölçülmüştü. 2.saat ve 4.saat ölçümleri gruplar içerisinde düşme gösterdi ve gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık vardı. Bunun dışında yalnızca 4.saat Mg+2 ölçümleri arasında anlamlı farklılık bulundu. Hipotansiyon olan hastalarda Mg+2 değeri (1,96 mg/dL) olmayan hastalara göre (1,88 mg/dL) biraz daha yüksekti. Aynı zamanda hipotansiyon olan vakalarda antihipertansif ilaç kullanımı oranı da yüksek olduğundan gruplar ile ilaç kullanımı durumu ilişkili bulundu.**SONUÇ:** IDH'na neden olan en önemli faktörün antihipertansif kullanılması olduğunu belirledik. Bununla birlikte hastaların kan glukoz düzeyinin yüksek olması bir başka ifadeyle tokluk hali, IDH'na katkıda bulunan bir başka önemli faktördür. Ayrıca daha önceki çalışmalarda bildirilen serum ozmolaritesinin IDH'na anlamlı bir etkisi olduğu görüşünün doğru olmadığını gözlemledik.**Hipotansiyon durumuna göre vakaların demografik özellikleri ve vital ölçümleri**

		İntradiyalitik hipotansiyon var (n=29)	İntradiyalitik hipotansiyon yok (n=37)	Toplam (n=66)	p
Yaş		51.83±17.01	49.7±17.8	50.64±17.36	0.610
Cinsiyet	Erkek	16 (55.2)	18 (48.6)	34 (51.5)	0.599
DM		11 (37.9)	7 (18.9)	18 (27.3)	0.085
Sistolik kan basıncı	Başlangıç	150±33.8	133.0±26.8	140.5±31.0	0.041*
	2.saat	121.3±27.8	141.1±29.1	132.4±30.0	0.011*
	4.saat	119.2±31.2	140.8±29.4	131.3±31.8	0.002*
Diastolik kan basıncı	Başlangıç	91.34±19.8	86.97±20.1	88.89±19.9	0.387
	2.saat	77.79±16.6	88.08±19	83.56±18.6	0.043*
	4.saat	76.3±18.4	89.7±20.98	83.82±20.8	0.007*
İnterdiyalitik UF yüzdesi		3,82±1,56	3,83±1,89	3,83±1,74	0,902
Antihipertansif alımı		17 (58,6)	11 (29,7)	28 (42,4)	0,018*
Hemoglobin		11,46±1,58	11,04±1,32	11,22±1,44	0,229

İntradiyalitik hipotansiyonla ilişkili faktörlerin logistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

N=66, Hipotansif durum	Model 1 (Enter), Cox & Snell R2=0,236		Model 2 (Con- ditional forward), Cox & Snell R2=0,108		Model 3 (Con- ditional forward), Cox & Snell R2=0,205	
	p	ExpB (CI%95)	p	ExpB (CI%95)	p	ExpB (CI%95)
2.saat glukoz	0,429	1,009 (0,986-1,033)	0,013*	1,06 (1,003-1,029)	0,005*	1,019 (1,006-1,032)
Antihipertansif ilaç alımı	0,010*	0,219 (0,069-0,692)			0,008*	0,216 (0,070-0,672)
4.saat glukoz	0,356	1,011 (0,987-1,036)				
2.saat magnezyum	0,153	8,107 (0,460-142,86)				

PS-13 [Hemodiyaliz]

KALICI TÜNELLİ KATETERİ OLAN, ATEŞ OLMASIZIN, ŞİDDETLİ SIRT AĞRISI İLE BAŞVURAN HEMODİYALİZ HASTASINDA SPONDİLODİSKİT TANISI: OLGU SUNUMU*Özge Öntürk¹, Sultan Özkurt², Cüneyt Çalısır³*¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji Bilim Dalı³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

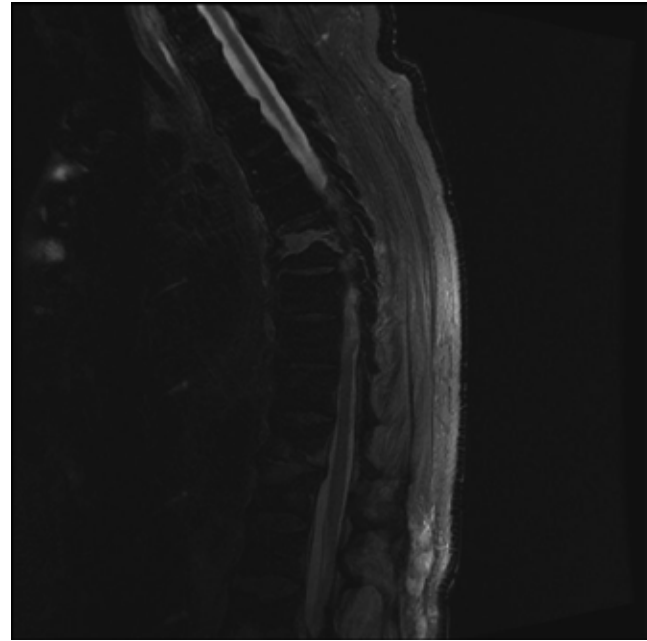
AMAÇ: Tünelli kafli kateterleri kullanarak kronik hemodiyalize giren hastalarda, endokardit ve spondilodiskit gibi metastatik enfeksiyon riski yüksektir ve bu grupta mortalite yüksektir.

OLGU: 15 yıldır Diabetes Mellitus tanısı, 2 sene önce CABG öyküsü olan, 1 senedir diyabetik nefropatiye bağlı son dönem böbrek hastalığı nedeni ile haftada 3 gün kalıcı santral kateterden hemodiyalize giren 67 yaşındaki kadın hasta 40 gündür olan şiddetli sırt ağrısı ile Nefroloji Polikliniğine başvurdu. Tetkiklerinde Hb:9,3 g/dl, WBC:12.900 uL (3.700-9.700), Plt:462.000 (179.000-373.000), CRP:21,3mg/dl(0-0.8) ESR:115mm/h (0-20) idi. Ateşi olmayan hastaya akut faz yanıtı yüksekliği nedeniyle İmipenem tedavisi başlandı, enfeksiyon odağı saptanmadı. Akut koroner olay, pulmoner tromboemboli ve aort diseksiyonu ekarte edildi. Kan kültüründe Staph. Epidermidis üredi, İmipeneme duyarlıydı. Torakolomber BT’de sırt ağrısını izah edecek diskopati tespit edilmedi. Ateş olmaksızın akut faz yanıtı yüksekliğinin devam etmesi üzerine, tedavinin 10. gününde İmipenem, Piperasilin-tazobactam ve Linezolid olarak değiştirildi. Ekokardiyografide infektif endokardit bulgusu saptanmadı, Brucella –Salmonella tüp aglutinasyon ve quantiferon testi negatif bulundu. Narkotik analjeziğe rağmen geçmeyen sırt ağrısı nedeniyle spondilodiskit düşünülerek çekilen kontrastsız magnetic rezonans görüntülemeye T7 -T8 ve L4-L5 vertebra korpus posterior kesiminde dural keseye ve spinal korda bası yapan yumuşak doku sinyali izlenmiş, spondilodiskite ikincil olarak değerlendirilmiştir. Enfeksiyon hastalıkları mevcut tedavisinin devamını önerdi, Beyin Cerrahisi ek öneride bulunmadı. Takiplerinde WBC:6.600, ESR:88mm/h, CRP:14 mg/dl’e geriledi. Yatışının 27. Gününde destek tedavisine yanıt vermeyen hasta ex oldu.

SONUÇ: Ateşli veya ateşsiz uzamış sırt ağrısı olan hemodiyaliz hastalarında spondilodiskit düşünülmelidir. Kontrastsız MRG bu durum için uygun bir tanı aracıdır. Vasküler giriş yeri enfeksiyonu, hemodiyaliz hastalarında spondilodiskit riskini arttırmaktadır. DM ilave bir risk faktörü olabilir.

Spondilodiskit

L4-L5 vertebra korpus posterior kesiminde dural keseye ve spinal korda bası yapan yumuşak doku sinyali-spondilodiskite ikincil

Spondilodiskit

T7-T8 vertebra korpus posterior kesiminde dural keseye ve spinal korda bası yapan yumuşak doku sinyali-spondilodiskite ikincil

PS-14 [Transplantasyon]

BÖBREK TRANSPLANTASYONLU BİR HASTADA TAKROLİMUS KULLANIMI SONUCU GELİŞEN TAM GÖRME KAYBI: POSTERİOR REVERZİBEL ENSEFALOPATİ SENDROMU OLGUSU

Ece Vural¹, Seide Dashdemirova¹, Eda Kaya³, Mevlüt Tamer Dinçer², Sinan Trabulus², Mehmet Eliçevik⁴, Nurhan Seyahi²

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı

³İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

⁴İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

GİRİŞ: Solid organ transplantasyonlarından sonra kullanılan immüsupresif ajanların birçok yan etkisi olduğu bilinmektedir. Bu alanda çalışan hekimlerin yan etkilerin çeşitliliği hakkında fikir sahibi olması ve bunları yönetebilme becerilerinin olması önemlidir. Biz bu olguda takrolimus ile ilişkili nörolojik bir yan etkiyle karşımıza gelen bir hastayı sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

Bir ay önce kadavradan böbrek transplantasyonu olan ve immüsupresif ajan olarak preoperatif timosit globülin ve postoperatif takrolimus, mikofenalat, prednizolon kullanan 36 yaşında kadın hasta kliniğimize baş ağrısı ve ardından tedrici olarak gelişen tam görme kaybı şikayetiyle başvurdu. Oftalmolojik incelemede durumu açıklayan bir patoloji bulunamadı. Beynin magnetik rezonans görüntülemesinde (MRI) oksipital lobta hiperintens değişiklikler saptanması üzerine takrolimus ilişkili posterior reverzibel ensefalopati sendromu (PRES) düşünülerek siklosporine geçildi. Hastanın şikayetlerinin on iki gün sonra gerilemesi ve görmesinin tamamen düzelmesi sonucu hasta taburcu edildi.

TARTIŞMA: Solid organ transplantasyonlu hastalarda generalize nöbetler, görmede değişiklikler, koma, kas güçsüzlüğü, hemianopsi, mental durumda değişiklikler, fokal nörolojik defisit, baş ağrısı ve bulantı ile prezente olabilen PRES bilinen ancak nadir görülen bir nörolojik komplikasyondur. Bu hastalarda PRES'in en çok takrolimus kullanımı ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

SONUÇ: Sonuç olarak baş ağrısı ve görme kaybından şikayet eden solid organ transplantasyonlu hastalarda immüsupresif ilişkili PRES düşünülmelidir. Erken tanı, immüsupresif ajan değişikliği ve kan basıncı kontrolü ile bu tablonun geri dönüşsüz olması engellenebilir.

PS-15 [Transplantasyon]

BÖBREK TRANSPLANTASYONU SONRASI TANI ALAN PRİMER OKZALÜRİ VAKASI

Selma Alagöz¹, Eda Kaya², Mevlüt Tamer Dinçer¹, Sinan Trabulus¹, Mehmet Rıza Altıparmak¹, Nurhan Seyahi¹

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Primer hiperoksalüri nadir görülen genetik bir hastalıktır. Çoğunlukla hayatın erken dönemlerinde semptom verse de nadiren erişkin dönemde de klinik tablonun ortaya çıkabildiği bildirilmiştir. Bu olguda renal transplantlı hastada greft kaybına neden olan primer hiperoksalüri vakası sunuyoruz. Elli iki yaşında kadın hasta muhtemel analjezik nefropatisine bağlanan son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle sekiz aydır hemodiyalize girmekteyken Mart 2009'da eşinden böbrek nakli oldu. Nakil öncesi yapılan incelemelerde her iki böbrekte hiperekojen görünüm mevcuttu; ancak taş ile uyumlu görünüm saptanmadı. Hastanın nakil sonrası birinci haftada serum kreatinin değeri 1mg/dl' ye kadar geriledi. Naklin birinci ayında serum kreatinin değeri 1,6mg/dl olan hastaya renal biyopsi yapıldı. Patolojide akut tübüler toksisite ile uyumlu bulgular saptandı. Kreatinin seviyesinin artması üzerine bir hafta sonra ikinci biyopsi yapıldı. Akut tübüler hasar ile uyumlu olduğu görüldü. Kreatinin değerleri artmaya devam eden hastaya pulse steroid tedavisi uygulandı. Bir aylık takiplerinde kreatinin değerleri tedricen 5mg/dl' ye kadar yükselince üçüncü kez biyopsi yapıldı. Patolojide önceki biyopsi örnekleri ile karşılaştırıldığında kalsiyum oksalat kristallerinde artış olduğu saptandı. 24 saatlik idrarda oksalat düzeyi 62,2 mg/gün (3,5 – 28) ve spot idrarda oksalat/kreatinin oranı 101,97 mg/g (9,2 – 45,4) olarak saptandı. Hastanın kreatinin değerlerinin takiplerinde yüksek kalması nedeniyle Haziran 2009'dan itibaren hemodiyalize başlandı. 2017 yılında hemodiyaliz tedavisine devam edilen hastada sitopeni gelişmesi üzerine hastaya kemik iliği biyopsisi yapıldı. Biyopsi sonucunda kemik iliğinde kalsiyum oksalat birikimi izlenen hastanın primer hiperoksalüri olduğu düşünüldü. Olgumuzun hikayesinde nefrolitiazis bulunmaması ve transplant sonrası agresif seyri nedeniyle bu olgunun sıradışı olduğunu düşünüyoruz.

PS-16 [Transplantasyon]

BÖBREK NAKLİ, İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARI

Hüseyin Çelik, Mahmut Esat Danışoğlu, Salih Gülten, Murat Şamlı, Bülent Oktay

Bursa Acıbadem Hastanesi

AMAÇ: İdrar kültürlerinde üreme olduğunda karşılaştığımız patojenleri belirleme

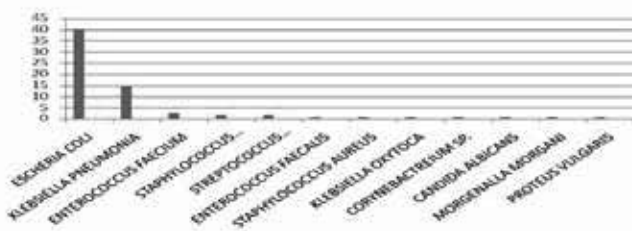
YÖNTEM: Geriye dönük olarak 2017 yılında idrar kültürlerinde üreme olan 17 tanesi Erkek, 52 tanesi Bayan olan 69 hastanın sonuçları incelendi.

SONUÇ: % 57 ile Escheria coli, % 21 ile Klebsiella pneumonia karşımıza çıkmaktadır. İdrar kültürlerinde karşılaştığımız diğer patojenler; Enterococcus faecium, staphylococcus epidermis, streptococcus agalactia, enterococcus faecalis, staphylococcus aureus, klebsiella oxytoca, corynebacterium sp., candida albicans, morganelia morgani ve proteus vulgaris. Yine idrar yolları enfeksiyonunda bayanların önde olduğunu gördük.

TARTIŞMA: Posttransplant idrar yolu enfeksiyonları graft kaybı ve morbitide'nin önemli bir kaynağıdır. Organ naklinde ana amaç iyi graft fonksiyonu sağlamak ve beraberinde gelişebilecek enfeksiyonların önlenmesi veya iyi tedavi edilmesidir. Yukarıdaki geliştirilmeye ihtiyaç duyan çalışmamızda karşılaşılabileceğimiz patojenler hakkında bilgi vermesi amaçlanmıştır.

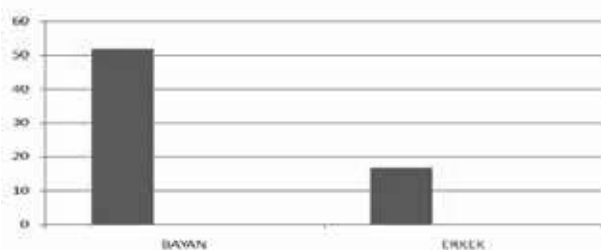
2017 yılına ait 69 idrar kültür sonuçları

2017 yılına ait 69 idrar kültürü sonucu



2017 yılına ait üremesi olan idrar kültürlerinin Kadın / Erkek oranı

2017 yılına ait 69 idrar kültürü sonucu



PS-17 [Transplantasyon]

MERKEZİMİZDE ULUSAL KADAVRADAN BÖBREK NAKLİ BEKLEME LİSTESİNDE KAYITLI HASTALARIN DAĞILIMI

Adem Bayraktar

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Transplantasyon Ünitesi, İstanbul

GİRİŞ: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Transplantasyon Ünitesi'nde kadavra böbrek bekleme listesinde kayıtlı olan hastaların dağılımını sunmayı amaçladık.

GEREÇLER VE YÖNTEM: Merkezimizde kadavradan böbrek nakli olabilmek için kayıtlı hastaların demografik verileri, ortalama diyalize girme süreleri, yandaş hastalıkları, diyaliz tipi, kan grupları, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) etyolojileri, vücut kitle indeksleri (VKİ) değerlendirildi.

SONUÇLAR: Merkezimiz adına Ulusal Kadavradan Böbrek Bekleme Listesinde kayıtlı 356 hasta mevcut. Bu hastalardan 83'ü takipsizlik, 14'ü geçici rahatsızlık, 10'u yeni kayıt aşamasında olması ve 3'ü preemtif hasta olması nedeniyle hem listede pasife alındı hem de çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 246 hasta dahil edildi. Kadın/erkek oranı 122/124. 225 hasta hemodiyaliz, 21 hasta periton-diyalizi yapmakta idi. Ortalama yaş 49 yıl (2-77). Ortalama VKİ 24,3 kg/m² (12.4/41,3) idi. Ortalama bekleme süresi 249 ay (10-951). Kan grubu A olan 101, B olan 31, 0 olan 91 ve AB olan 19 hasta mevcut. En sık SDBY nedenleri hipertansiyon (70 hasta), diyabet (23 hasta), kronik glomerulonefritler (17 hasta), vezikoüreteral-reflü hastalığı (16 hasta), nefrolityazis (10 hasta) idi. 17 hasta HCV ve 3 hasta HBV pozitif. 20 hastada iskemik kalp hastalığı, 144 hastada hipertansiyon, 36 hastada DM mevcuttu. Listede 31 hasta retransplantasyon için beklemekteydi.

TARTIŞMA: Ülkemizde kadavra-vericili böbrek nakil sayılarının istenilen değerlerde olmaması ve giderek canlı-vericili böbrek nakli sayılarının artmasına neden olmaktadır. Buna rağmen her yıl giderek artan sayıda insanın SDBY tanısı alması ile nakil bekleyen hasta sayısı her geçen gün artmakta, buna paralel olarak bekleme listesindeki hastaların diyaliz süreleri artmakta, ek hastalıkları ortaya çıkmakta ve bunlara bağlı ölümler gerçekleşmektedir. Bunun sonucu olarak mevcut sistem içinde puanlama sırasına göre nakil için seçilen hastaların büyük çoğunluğu komorbiditesi yüksek hastalardan oluşmaktadır.

PS-18 [Transplantasyon]

ACİL ENDİKASYONU İLE KADAVRADAN BÖBREK NAKLİ YAPILAN HASTA SONUÇLARIMIZ

Adem Bayraktar, Hüseyin Bakkaoglu

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Transplantasyon Ünitesi, İstanbul

GİRİŞ: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Transplantasyon Ünitesi'nde kadavradan acil böbrek nakli yapılan hastalarımızın sonuçlarını sunmayı amaçladık.

GEREÇLER VE YÖNTEM: Merkezimizde kadavradan acil böbrek nakli yapılan hastaların demografik verileri, acil nakil endikasyonları, ameliyat sonrası erken ve geç dönem komplikasyonları ve uzun dönem sonuçları değerlendirildi.

SONUÇLAR: Merkezimizde 5 hastaya acil endikasyonu ile böbrek nakli yapıldı. Nakil yapılan hastalardan birinin sekonder hemolitik üremik sendrom tanısı ile halen servisimizde tedavisi devam ettiği için çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların 3'ü kadın, 2'si erkek, böbrek yetmezliği nedenleri hipertansiyon, vezikoureteral reflü hastalığı, nörojen mesane ve kronik glomerulonefrit idi. İki olguda çoklu batın cerrahisi, 2 olguda ise geçirilmiş peritonit atakları nedeni ile batın periton diyalizi için uygun bulunmadı. Olguların tamamında periferik venlerin tamamı trombozdaydı ve 3 hastada tek kalıcı kataterden, 1 hastada aksilar arter-sağ atrium arası PTF-greft ile hemodiyaliz sağlanmakta idi. Ortalama yaş 37 (16-59) yıl. Hastaların ortalama hastaneden çıkış kreatinin değeri 0,9mgr/dL idi. Ortalama hastanede kalış süresi 17,5gün (9-24). Doku uyumları 2 olguda 0 uyum, 1 olguda 1A ve bir olguda 1DR idi. Hastaların tamamına ATG, prednol ve basiliksimab ile indüksiyon tedavi uygulandı. Ortalama takip süreleri 45,7ay (24-59). Erken ve geç dönemde hiçbir olguda komplikasyon yaşanmadı. Hastaların tamamı normal kreatinin değerleri ile hayatlarına devam etmekte.

TARTIŞMA: Herhangi bir şekilde periton ve hemodiyaliz şansı olmayan ya da katater tıkanması durumunda diyalize giremeyecek son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda tek tedavi şansı acil böbrek naklidir. Kadavra böbrek sayısının çok kısıtlı olduğu ülkemizde acil böbrek nakli endikasyonu da çok önem taşımaktadır. Tecrübeli ekipler tarafından yapılan acil böbrek nakli sonuçları oldukça yüz güldürücüdür.

PS-19 [Transplantasyon]

KADAVRA BÖBREK NAKİLLERİNDE ELENME NEDENLERİ

Hüseyin Çelik, Mahmut Esat Danişoğlu, Salih Gülten, Murat Şamlı, Bülent Oktay

Bursa Acıbadem Hastanesi Organ Nakli Bölümü

ÖZET: Kadavra böbrek nakli son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar için arttırılması gereken bir sağlık sorunudur. Başarılı bir kadavra nakil bir çok aşamayı gerektiren multidisipliner bir sağlık sorunudur. Beyin ölümünden başlayan organın uygun alıcıya kadar geçen sürede bir çok basamak söz konusudur. Uygun alıcıyı seçmek, en uygun doku grubu ile böbrek naklini yapmayı içerir. Ama çeşitli nedenlerle doku uygunluğu nedeni ile ilk sıralarda olan hastalara bu nakli gerçekleştiremiyoruz.

AMAÇ: Bu çalışma neden doku grubu en uygun hastaya böbrek naklini yapamıyoruz? sorusunu cevaplayabilmek için kaleme alınmıştır.

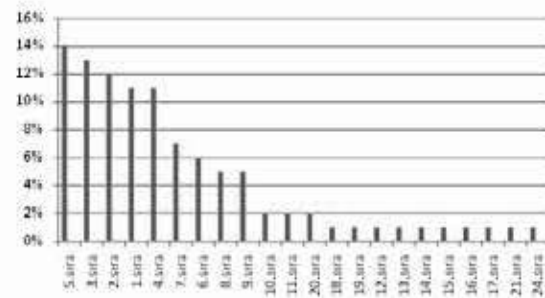
MATERYAL-METOD: 08.02.2015 ile 07.12.2017 arası yaptığımız toplam 155 kadavra nakillerinde karşımıza çıkan tablo şudur; %14 ile en çok 5. sıradaki hastaya böbrek naklini gerçekleştirmişiz. Diğerleri tablo'da belirtilmiştir.

Neden ilk sıralardaki hastalarımıza bu operasyonu gerçekleştirememiş diye baktığımızda çıkan sonuç; %32 ile hastalarımızın immünolojik nedenlerle elendiğini bize göstermektedir. Bunu; %21 ile gelmek istemediği için elenenler, %16 ile hepatit serolojisi pozitifliği nedeni ile elenenler, %7 ile kardiyolojik problemler nedeni ile elenenler, %6 sistemde kayıtlı telefonlarına ulaşılamadığı için elenenler, %5 infeksiyon nedeni ile elenenler, %3 donörün marginal olması nedeni ile alıcı tarafından kabul edilmemesi nedeni ile elenenler ve %2 çağrıldığında uzak mesafede olduğu için elenenler, sonuçlarını bize göstermektedir.

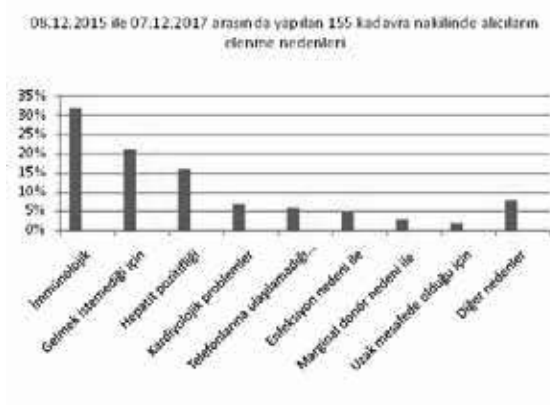
SONUÇ: Yukarıda sıraladığımız sorunları bilip, bunlara uygun stratejiler geliştirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. En uygun doku grubuna böbrek nakli yapmak için bu hastaların elenmemesi için projeler oluşturmamız.

08.02.2015 ile 07.12.2017 arası yapılan kadavra böbrek nakillerinde uygun görülen alıcıların sıraları

08.02.2015 ile 07.12.2017 arası yapılan kadavra böbrek nakillerinde uygun görülen alıcıların sıralaması



08.12.2015 ile 07.12.2017 arasında yapılan kadavra böbrek nakillerinde alıcıların elenme nedenleri



PS-20 [Transplantasyon]

BÖBREK NAKLİ SONRASI GEÇ DÖNEMDE PERSİSTAN DİARE NEDENİ: SERONEGATİF ÇÖLYAK HASTALIĞI

Açelya Gökdeniz Yıldırım¹, Murat Yaşar Taş², Neşe Demirkan³, Belda Dursun², Mevlüt Çeri²

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli

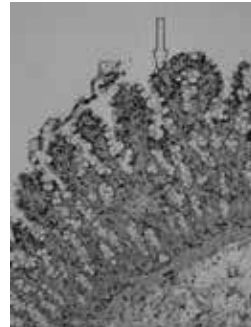
²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Denizli

³Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Denizli

Solid organ transplantasyonu sonrası inatçı diare sık karşılaşılan komplikasyonlardan birisidir. Bu yazıda, böbrek nakli sonrası geç dönemde başlayan inatçı diare nedeni olan seronegatif çölyak hastalığı vakası sunulmuştur.

25 yaşında erkek hastaya 5 yıl önce dış merkezde canlıdan böbrek nakli yapılmıştır. Hastanın son 1 yıldır ara ara ishal şikayeti olması nedeniyle dış merkezde üst gis endoskopi ve kolonoskopisi dahil tetkikleri yapılmış olup herhangi bir patolojiye rastlanmamıştır. Hastanın merkezimize başvurusunda inatçı ishal, karın ağrısı ve kilo kaybı mevcut idi. Hastanın inatçı ishali olması nedeniyle dış merkezde MMF kesilmiş olup everolimus, takrolimus ve prednizolon kullanmakta idi. Hastanın tetkiklerinde Hb: 12.3 gr/dL, kre: 1.06 mg/dL, alb: 4.3 g/dL ferritin: 6 ng/mL, vit B12: 192 pg/mL, CMV PCR ve Ag negatif idi. 24 saatlik idrarda VMA-metanefrin düzeyi ile serum kalsitonin ve gastrin düzeyi normal saptandı. Çölyak hastalığı ön tanısı ile gönderilen doku transglutaminaz IgG ve IgA, anti endomisyum IgA, anti gliadin IgA ve IgG negatif saptandı. Ayrıca hastanın çekilen abdomen MR'da yaygın mezenterik lenfadenopati, jejunal anslar düzeyinde yer yer uzun segment difüz duvar kalınlaşması izlendi. Bunun üzerine enteropati ön tanısı ile yapılan üst GİS endoskobisinde mide kardias, fundus ve korpus mukozası normal iken duodenum 2. kıta mukozasında hafif soluk alanlar görüldü ve bu kısımdan biyopsiler alındı. Duodenumdan alınan biyopsi materyali çölyak hastalığı ile uyumlu (MARCH-OBERHUBER'e göre destruktif tip 3a) olarak raporlandı (Resim 1). Hastaya glutenden fakir diyetle geçildi ve sonrasında hastanın inatçı ishali tamamen düzeldi. Böbrek nakli sonrası geç dönemde persistan diareisi olan hastalarda çölyak hastalığına yönelik antikörler negatif saptansa da etyolojiyi aydınlatmak için mutlaka duodenal biyopsiye başvurulmalıdır.

Resim 1



Villuslarda küntleşme ve intraepitelyal lenfositosis (İHK(CD3)X100)

PS-21 [Transplantasyon]

BÖBREK NAKİLLİ HASTALARDA METABOLİK PROFİL VE GRAFT FONKSİYONU İLİŞKİSİ: TEK MERKEZ 10 YILIK DEĞERLENDİRME*Şebnem Karakan¹, Beyza Algül Durak²*¹Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara²Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bölümü, Ankara

GİRİŞ: Böbrek nakli sonrası uzun dönem takiplerde, hastaların metabolik ve kardiyovasküler riskleri belirlemek, graft sağkalım önemlidir. Tek merkezde son 10 yıl içinde böbrek nakilli hastaların graft sağkalımını etkileyen metabolik parametreleri retrospektif olarak inceledik.

GEREÇ-YÖNTEM: Ankara Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesinde böbrek nakli yapılan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Son 6 ayda stabil graft fonksiyonu olanlar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, donör özellikleri, graft fonksiyon parametreleri, metabolik risk faktörleri hastane kayıtlarından incelendi.

SONUÇLAR: Çalışmada 103 hastanın (ortalama yaş: 44.313.36; E/K: 59/44) verileri kaydedildi, ortalama takip süresi: 98±22 ay idi. Serum e- Glomerüler Filtrasyon Hızı (e-GFR) düzeyini etkileyen parametreler korelasyon analizi ile incelendiğinde: vücut kitle indeksi (r=0.52, p=0.04), hasta yaşı (r= 0.249; p=0.04), donör yaşı (r=0.22, p=0.02), diastolik kan basıncı (r=0.61, p=0.03), nakil sonrası taburculuk kreatinin (r=0.12, p=0.02), serum ürik asit düzeyi (r=0.37, p=0.02), serum total kolesterol düzeyi (r=0.10, p=0.02) pozitif korele bulundu. Hastalar takip süresince e-GFR kaybına göre 3 gruba ayrıldı: Grup 1, GFR ≥%20 kaybı olanlar (n = 26), Grup 2, GFR %10–20 kaybı olanlar (n = 57) ve Grup 3, GFR <%10 (n = 20) kaybı olanlar. Taburculuk kreatinin, serum ürik asit, total kolesterol, HbA1c, graft renal resistive index değerleri, Grup 1’de Grup 3’e göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu (p değerleri 0.05).

TARTIŞMA: Böbrek nakli sonrası uzun dönem takipte metabolik parametreler, graft fonksiyonu etkileyen en önemli parametrelerdendir. Riskli hastaların erken belirlenmesi, metabolik sağlığın iyileştirilmesi, greft sağkalımını önemli oranda etkilemektedir.

PS-23 [Klinik Nefroloji]

SİLİKOZİS’Lİ HASTADAMEMBRANOPROLİFERATİF GLOMERULONEFRİT: BİR OLGU SUNUMU*Murat Altunok¹, Erdem Çankaya², Abdullah Uyanık², Yusuf Bilen³, Aslı Kara¹, Elif Demirci⁴*¹Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum²Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Erzurum³Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman⁴Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Erzurum

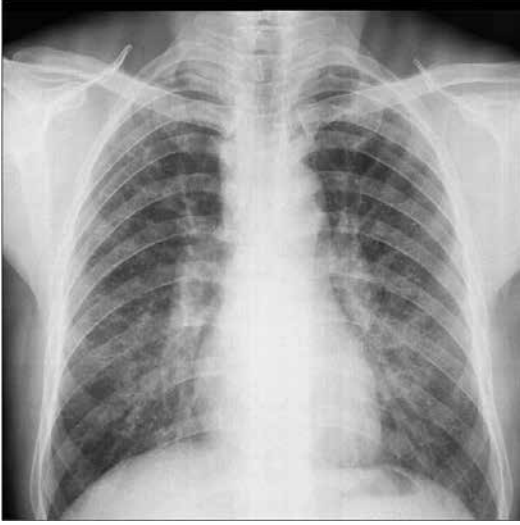
GİRİŞ: Silikozis, silika maruziyeti sonrası akciğerlerde fibrozis başta olmak üzere birçok komplikasyona neden olan bir pnömokonyozdur. Son dönem böbrek yetmezliğine neden olduğunu gösteren bildiriler mevcuttur. Böbrek hastalığına glomerülleri ve tubüler fonksiyonları bozarak yol açmaktadır.

OLGU: Yaklaşık 12 yıldır silikozis tanısı olan, sigara ve alkol kullanım öyküsü olmayan 29 yaşında erkek hasta 15 gündür beyaz renkli balgamin eşlik ettiği öksürük, sabahları olan yüzde şişme ve bulantının eşlik ettiği kusma şikayetleri ile Temmuz 2017’de nefroloji kliniğimize yatırıldı. Hastanın genel durum orta, şuuru açık, oryante ve koopere idi. Tansiyon arteriyel 110/70 mmHg, nabız: 84/dk, ateş 36,4°C ve solunum sayısı 16 /dk idi. Akciğerlerde bilateral bazallerde inspiratuvar raller ve pretibial bilateral eser ödemleri mevcuttu. Hastanın bakılan laboratuvar değerlerinde BUN 14,02 mg/dL, kreatinin 1 mg/dL, beyaz küre 5020 µL, hemoglobin 15,4 g/dL, albumin 1,75 g/dL, ANA pozitif, p-anca pozitif, c3 0,83 g/L olarak düşük idi. Hastanın idrar tetkiklerinde 195 /hpf eritrosit ve 4,36 gr proteinüri mevcuttu. Üriner usgde; her iki böbrek normal boyutlarda ve bilateral parankim ekosu grade 1 artmıştı. Bilateral toplayıcı sistem normaldi. Posteroanterior akciğer grafisinde silikozis ile uyumlu olarak sağ hilus dolgun, sağ parankimde noktasal tarzda infiltrasyonlar mevcuttu (Figür-1).

Hastaya renal biyopsi yapıldı ve biyopsi sonucu “Membranoproliferatif Glomerülonefrit” olarak değerlendirildi. (Figür – 2).

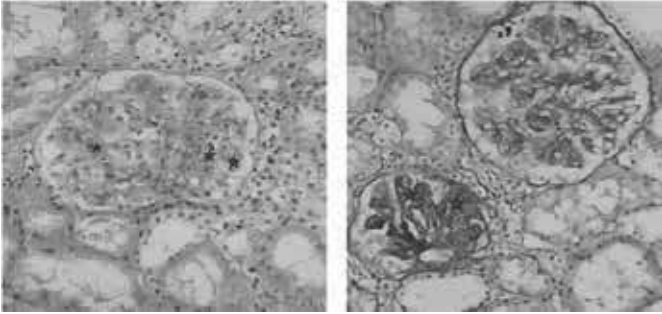
TARTIŞMA: Silika tozu insan vücudunda birtakım immünolojik değişiklikler yaparak bazı hastalıklara yol açabilir. Silikozisin ANCA ile ilişkili vaskülit, Ig A nefropatisi, hızlı ilerleyici glomerülonefrit, romatoid artrit, skleroderma ve sistemik lupus eritematozus ile bildirilen vakaları mevcuttur. Biz de silikozis zemininde geliştiğini düşündüğümüz bir Membranoproliferatif Glomerülonefrit vakasını takdim ettik.

Akciğer Grafisi



PAAC grafide Slikozis ile uyumlu olarak görülen sağ hilus dolgunluk ve sağ parankimde noktasal tarzda infiltrasyonlar.

Patolojik Bulgular



Solda: Mezengial alanda matriks ve hücre artışı (ok işareti), açıkça izlenebilen kapiller lümenler (yıldız işareti) (H&EX200). Sağda: Mezengial alanda matriks birikimi (yıldız işareti) (PASX400)

PS-24 [Klinik Nefroloji]

NÖTROFİL / LENFOSİT ORANI BÖBREK FONKSİYONUNDAKİ KÖTÜYE GİDİŞİ ÖNGÖREBİLİR Mİ?

Şenol Tonyalı¹, Cavit Ceylan¹, Sedat Yahşi¹,
Mine Şebnem Karakan²

¹SBÜ Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

²SBÜ Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Ankara

GİRİŞ: Kronik böbrek hastalığı (KBH), son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ve kardiyovasküler hastalıklara neden olan büyük bir sağlık sorunudur. Nötrofil/ Lenfosit oranı (NLO) inflamasyonun bir belirtecidir ve malignitelerde, hipertansiyonda, kalp hastalıklarında ve vasküler hastalıklarda kullanılmaktadır. Bu çalışmada NLO'nun böbrek rezervi ve fonksiyonunu yansıtır yansıtmadığını ortaya koymaya çalıştık.

MATERYAL VE METOD: Hastanemizde radikal ya da parsiyel nefrektomi olan ve/veya üroloji ve nefroloji polikliniğine başvuran toplam 224 hasta dahil edildi. Hastalar 4 gruba ayrıldı: grup 1 (n= 46): sağlıklı kontroller, grup 2 (n= 50): parsiyel nefrektomi, grup 3 (n= 46): total nefrektomi, grup 4 (n= 82): KBH hastaları. NLO tam kan sayımındaki değerler ile, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ise MDRD formülü ile hesaplandı.

BULGULAR: Grupların NLO'ları şöyle idi: Grup 1: 2.14 ± 0.73 ; Grup 2: 3.52 ± 3.74 ; Grup 3: 3.64 ± 3.52 ve Grup 4: 3.53 ± 2.30 . Grup 1'deki NLO diğer gruplardan düşük idi fakat istatistiksel olarak anlamlı fark sadece grup 1 ile grup 2 arasında gözlemlendi ($p= 0.005$). Non-parametrik korelasyon analizinde NLO GFH ile negatif korele ve KBH evresi ile pozitif korele olarak bulunmuştur ($p= 0.028$). Çoklu regresyon analizinde hem NLR hem de Cr böbrek rezervi ile ilişkili bulundu. NLR'nin KBH ($GFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) ile ilişkili eşik değeri 3.18 olarak bulundu.

SONUÇ: Nötrofil/ lenfosit oranı parsiyel veya radikal nefrektomi olan hastalarda kreatininin yanında KBH'nın pratik bir belirteci olabilir.

PS-25 [Klinik Nefroloji]

DİRENÇLİ HİPERPOTASEMİ VE ADRENAL YETMEZLİK İLE BAŞVURAN PRİMER BİLATERAL ADRENAL LENFOMA

İsmail Baloglu¹, Halil Zeki Tonbul¹, Kültigin Türkmen¹, Nedim Yılmaz Selçuk¹, Süleyman Bakdik², Pembe Oltulu³, Fatma Almas⁴

¹Necmettin Erbakan üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Konya

²Necmettin Erbakan üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Radyoloji Bilim Dalı, Konya

³Necmettin Erbakan üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Patoloji Bilim Dalı, Konya

⁴Necmettin Erbakan üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

Primer adrenal lenfoma nadir görülen bir durumdur. Hastalar lumbal bölgede ağrı gibi lokal semptomlar ile veya kilo kaybı, ateş gibi sistemik semptomlar ile başvururlar. Adrenal yetmezlik ile başvuruları sık değildir. Çünkü adrenal yetmezlik kliniğinin ortaya çıkması için bezin%90'ının tahrip olması gerekmektedir. Diğer lenfomalardan farklı klinik ile başvurmaları tanısal gecikmelere yol açmakta ve bu gecikmeler hastaların performans durumunu kötüleşmesine sebep olmaktadır.

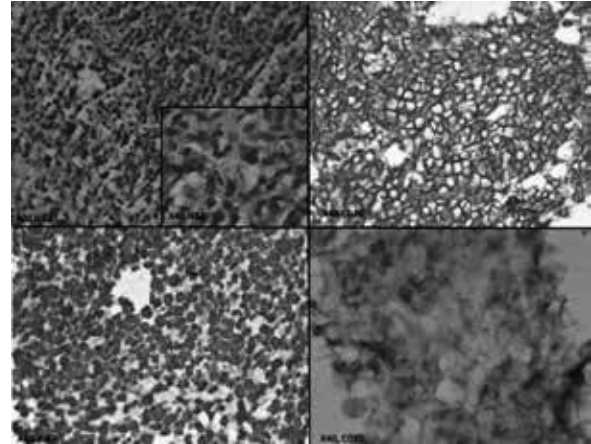
OLGU: Bilinen diyabet, kronik böbrek hastalığı ile takipli 64 yaşındaki kadın hasta acil servise yaklaşık 2-3 aydır devam eden halsizlik, ishal, uykuya meyil ve ateş şikayeti ile başvurdu. Muayenesinde oryantasyon-kooperasyon kısıtlılığı, bilateral pretibial ödem ve kan basıncı 90/60 mmHg şeklinde saptandı. Laboratuvar değerlendirmesinde hiperpotasemi, hiperkalsemi ve kreatinin yüksekliği olması üzerine hasta tarafımıza danışıldı (Tablo 1). Hasta dirençli hiperpotasemi olması üzerine hemodiyalize alındıktan sonra ileri tetkik için nefroloji kliniğine yatırıldı. Hiperpotasemi, hiponatremi ve hipotansiyon bulguları olan hastada adrenal yetmezlik düşünüldü ve sabah kortizolü ve ACTH düzeyi istendi. ACTH: 193 pg/ml (0-46), kortizol: 1,2 µg/dl (6,7-22,6) tespit edildi. Bu sonuçlarla primer adrenal yetmezlik düşünüldü ve hidrokortizon başlandı. Hidrokortizon başlandıktan sonra hastanın kliniğinde ve laboratuvar değerlerinde mükemmel bir düzelme saptandı. İleri tetkik amaçlı yapılan abdominal tomografide bilateral 80x50mm homojen adrenal kitle saptandı (Resim 1). Tanı amaçlı adrenal kitleden ultrasonografi eşliğinde biyopsi yapıldı. Biyopsi sonucu ise high grade B cell non hodgkin lenfoma olarak geldi (Resim 2). Hasta hematoloji ile konsülte edildi ve bilateral primer adrenal lenfoma kabul edildi. Hormon replasman tedavisine devam edilen hasta R-CHOP (Ritüksimab, siklofosamid, adriamisin, vinkristine, metilprednizolone) kemoterapi planıyla taburcu edildi.

Bilateral adrenal kitleler yaygın olarak akciğer, meme, kolon gibi kanserlerinin metastazlarına bağlıdır ve adrenal yetmezlik ile başvuruları sık değildir. Agresif kemoterapilere rağmen hastaların çoğu 1 yıl içinde ölmektedir. Sonuç olarak nefroloji pratiğinde kronik böbrek hastalığında hiperpotasemi beklenen

bir bulgu olsa da, hastalara diğer hiperpotasemi nedenleri açısından dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır.

Resim 1

Kontrastsız Aksiyel BT kesitlerinde, her iki sürrenal bezde homojen iç yapıda solid kitleler

Resim 2

Atipik hafif iri lenfoid hücrelerden oluşan tümöral lezyon (sol üst, X40, H&E); lenfoid hücrelerde diffüz CD20 pozitifliği (sağ üst, X40, CD20); lenfoid hücrelerde %95 civarında Ki67 pozitifliği (sol alt, X40, Ki67); lenfoid hücrelerde zayıf CD10 pozitifliği (sağ alt, X40, CD10)

Laboratuvar Sonuçları

Test	Değer	Referans Aralığı
Üre (mg/dl)	111	15-44
Kreatinin (mg/dl)	1,81	0.57-1.11
Sodyum (mmol/l)	123	136-145
Potasyum (mmol/l)	8,1	3.5-5.1
Kalsiyum (mg/dl)	11,3	8.4-10.2
Laktat dehidrogenaz (u/L)	624	125-220
pH	7,35	7.35-7.45
HCO ₃ (mmol/l)	13,3	21-27

Laboratuvar Sonuçları

PS-26 [Klinik Nefroloji]

UZAMIŞ İŞHALE BAĞLI DERİN METABOLİK ASİDOZ VE İLERİ BÖBREK YETMEZLİĞİNİN BAŞARILI MEDİKAL TEDAVİSİ

Hamdullah Sayılan¹, Hüseyin Durak², Eser Uyanık¹, Özge Kitapçı¹, Kamil Konur¹, Bilge Şah Karakurt¹, Zengin Aydın Demirbaş¹, Emre Yılmaz¹, Ekrem Kara³

¹Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

³Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı

66 yaşında erkek hasta, koroner by-pass, Aort kapak replasmanı, opere rektum kanseri tanılı, 8 gün önce başlayan ve kolostomi torbasına günde 6-7 kez olan sulu dışkılaması ve 3-4 gün sonra eklenen bulantı, kusma ve karın ağrısı mevcutmuş. Bilinen KBH'ı olmayan hastamız kırsal kesimde yaşamakta olup şikayetlerinin başladığı dönemde sel felaketi nedeniyle mahsur kaldığından hastaneye başvurmamış olup başvurduğu anda acil serviste yapılan tetkiklerinde böbrek fonksiyon testlerinde bozulma, derin metabolik asidozu mevcuttu. Başvuru anında üre:155mg/dl kreatinin:4,02 mg/dl Na:134 K:2,9 Cl:133 pH:7,042 Hco3:8,2 mmol/l lac:1,0 mmol/l idi. Hasta normal anyon açıklı hiperkloremik metabolik asidoz olarak değerlendirildi. Hastanın genel durumunun iyi olması nedeniyle öncelikle hemodiyaliz düşünülmüdü. Dehidrate olan hastaya acil serviste intravenöz sıvı tedavisi ile beraber, bikarbonat tedavisi başlandı. Hastanın mayi ve bikarbonat tedavisi sonrası idrar çıkardığı gözlenmesi, genel durumunun kötü olmaması ve kontrol kan gazında ph:7,132 hco3:10,1 mmol/l gelmesi üzerine hasta servise yatırıldı. Hastaya kontrollü olarak idrar çıkışı ve volüm durumu değerlendirilerek sıvı ve bikarbonat tedavisine devam edildi. İşhali devam eden hastadan gayta mikroskobisi çalışıldı. Hastaya renal doz ayarı yapılarak antibiyoterapi başlandı. İlk 48 saatte ph>7,2 üzerine çıkarıldı. Günlük üre, kreatinin ve elektrolit takibi ile beraber yakın kan gazı, aldığı-çıkardığı takibi ve volüm durumu takibi yapılmaya devam edildi. Tedavinin 3.gününde ishali azalan ve dışkı kıvamı hafif hafif katılaşmaya başlayan hastanın böbrek fonksiyon testlerinde, kan gazında ve elektrolitlerinde progresif olarak iyileşme izlendi. Hastanın 5.günde üre:75 kreatinin:1,40 ph:7,296 hco3:19,6 na:145 k:4,8 idi. Tedavinin 5.gününün ardından ishali kesilen, böbrek fonksiyonları, kan gazı ve elektrolitleri progresif olarak düzelen hasta önerilerle taburcu edildi. Bu vakamızda derin metabolik asidoz, ciddi üre ve kreatinin yüksekliği tablosuna rağmen, hastanın genel durumunun kötü olmaması nedeniyle diyalize alınmayıp medikal tedavi ile devam edilerek medikal tedavi ile başarı sağlandı.

Başvuru-Taburculuk Laboratuvar Tetkikleri

TARİH	ÜRE	KREATİ-NİN	PH	HCO3	NA	K	CL	LAC
07/10/2017	155	4.02	7.042	8.2	134	2.9	133	1
11/10/2017	75	1.4	7.345	20	144	4.8	118	0.9

PS-27 [Klinik Nefroloji]

FAKTÖR V LEİDEN MUTASYONU BULUNAN BİR HASTADA BİATRİAL TROMBÜSÜN NADİR BİR NEDENİ: ANCA İLİŞKİLİ VASKÜLİT

Zeynep Bal, Özdem Kavraz Tomar, Semahat Şirali, Murat Duranay

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

GİRİŞ: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülitler (AAV), focal nekrotizan lezyonlarla farklı birçok damar ve organı etkileyen ortak bir patolojik tablo sergiler. Böbrekte kresentik glomerülonefrit ve sonuçta akut böbrek yetmezliği tipiktir. Dermiste purpurik bir döküntü veya vaskülitik ülserasyon ortaya çıkabilir. Hastalık, bağırsaklar ve kalpte iskemi ve kanamaya neden olabilir.

GEREÇLER VE YÖNTEM: Bu sunum ile biz, kalp damar cerrahisinde acil şartlarda mitral kapak replasmanı yapılan ve ardından kliniğimizde AAV tanısı konulan 52 yaşında erkek hastada her iki atriumda trombüs gelişiminin nedenlerini ortaya koymaya çalıştık. Hastamızda mevcut ciddi mitral darlık yanında homozigot faktör V Leiden mutasyonu bulunmaktaydı. Ayrıca mevcut hepatit B enfeksiyonu, gerek etyopatogenezdaki rolü ve gerekse immünsupresif tedavi uygulamalarındaki güçlükler nedeniyle olguyu ilginç kılmaktaydı.

Hastamıza intravenöz metilprednizolon (günde 500 mg, 3 gün boyunca) ve ardından oral prednizolon (64 mg / gün) ve siklofosfamid (her 3 haftada 500 mg / m²) ile tedavi edildi. Enoksaparin ile antikoagülasyon, ardından da oral varfarin başlandı. Bu raporu yazarken hasta, venöz tromboemboli rekürrensi olmaksızın 8 aylık tedaviden sonra stabil olarak seyir etmekteydi. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif hastaya immünsüpresif tedavi öncesi ve süresince antiviral tedavi olarak tenofovir verildi.

SONUÇLAR VE TARTIŞMA: Atriyal trombüs daha çok sağ atriumda görülür. Şiddetli mitral stenoz ve homozigot faktör V Leiden mutasyonu, sol atriumda trombüs gelişiminin altında yatan önemli nedenler olarak görülebilir. AAV ve Hepatit B enfeksiyonu hastamızda predispozisyon oluşturan diğer temel faktörler olarak değerlendirildi.

PS-28 [Klinik Nefroloji]

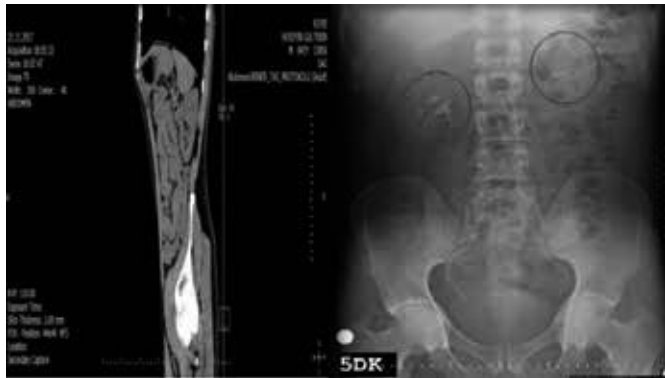
HYPERTROPHIED COLUMN OF BERTIN; REVIEW OF THE RELEATED LITERATURE

Erim Gülcan, Derya Ünal

Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı

The Bertin column is a genetic anatomic disorder that may be observed as a normal variant, which has been considered as a malignancy due to a lack of awareness. A 41-year-old man complaining for back and side pain, which increased and became more pronounced in the mornings since 2011, diagnosed with lumbar disc herniation upon examination and imaging, applied to our clinic because the pain was still present. A diagnosis of Migraine with aura was made. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are used to treat headache and hip pain. There is no urinary system related disease and operation in the patient history. The extremity movements were free but there was a lumber/side pain. There was no costovertebral angle sensitivity and no pretibial edema. Urinary system ultrasonography was requested from the patient who had normal renal function tests, electrolytes, complete blood count and venous blood gas. The right kidney was 117 mm, the left kidney was 112 mm but the right kidney renal sinus was segmented, double collecting system was observed but no dilatation has been detected in the collecting system. Intravenous pyelography with non-ionized contrast material was planned for Bertin column preliminarily with unenhanced thin-section CT first, followed by double-collecting system. First, unenhanced thin section CT was requested with the Bertin column pre-diagnosis and then intravenous pyelography using non-ionized contrast agent was planned because the double collecting system was not clearly observed. Bertin column may be observed as a result of the imaging even if there are no significant urinary symptoms

Figure 1: Bertini colon and Double Collecting Duct



PS-29 [Klinik Nefroloji]

TEDAVİYE DİRENÇLİ HİPOKALEMİ VE HİPOMAGNEZEMİ OLAN BİR HASTADA GİTELMAN SENDROMU

Erim Gülcan, Seval Yıldız Şahin

Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı

Gitelman sendromu hipopotaseminin etiolojisinde yer alan, nadir rastlanan renal tübüler hastalıklardandır. Otuzsekiz yaşında erkek hasta, yorgunluk, halsizlik, yaygın kas ağrısı nedeni ile daha önce fizik tedavi ve rehabilitasyon, beyin cerrahisi ve iç hastalıkları polikliniklerine farklı zamanlarda başvurmuş. Yapılan tetkikler sonucu hipopotasemi (K:3.1 mmol/L) saptanması üzerine etiyoloji araştırılması için tarafımıza gönderilmiş. Bilinen ek hastalığı yoktu ve sigara ve alkol kullanımı mevcuttu. Fizik muayenede kaşektik görünüm dışında patolojik bir bulgu yoktu, vitalleri doğal idi. Tekrarlanan laboratuvar değerlerinde kreatinin: 0,78mg/dl (0,84-1,25mg/dl), K:2.9mmol/L (3,5-5,1mmol/L), Na: 136mmol/L (136-146mmol/L), Cl: 99mmol/L (101-109mmol/L), Mg:0,8mg/dl (1,8-2,6mg/dl), kan gazında pH: 7.54 (7.35-7.45)HC03:29 mmol (22-26 mmol/L)olarak saptandı. Tübüler hastalık, primer hiperaldosteronizm ayırıcı tanıları ile servise yatışı yapılarak hastadan ek tetkikler istendi. Renin:6.20ng/ml/s (0,48-4,88ng/ml/s) Aldosteron: 69 ng/ml (38-313pg/ml), idrar K: 83mmol/L, 24 saatlik idrarda Ca: 4mg/dl, spot idrarda potasyum: 83 mmol/L (20-80 mmol/L), sabah açlık kortizolü 14.6mcg/dl (6,7-22,6 mcg/dl) olarak saptandı. Hipopotasemi, hipomagnezmi,hipoloremi ve metabolik alkalozu olan hastada bakılan 24 saatlik idrarda hipokalsiüri saptanması nedeni ile Gitelman sendromu tanısı konuldu.Oral potasyum karbonat ve magnezyum sitrat başlanarak poliklinik kontrolüne çağırıldı. Takiplerinde hipopotasemi ve hipomagnezeminin devam etmesi nedeni ile intravenöz ve oral potasyum klorür ve magnezyum sülfat replasmanına başlandı. Oral tedavisinin yanına enapril 10 mg tablet günde tek doz başlandı. Kontrollerinde intravenöz ve oral magnezyum ve potasyum klorür tedavisine rağmen alkol almaya devam etmesi nedeni ile magnezyum değerlerinde düzelme sağlanamadı. Sonuç olarak, tedaviye dirençli hipopotasemi ve hipomagnezemi olan hastalarda Gitelman Sendromu akla getirilmesi gereken etyolojiler arasında yer almalıdır.

Tablo 1: Hastanın laboratuvar sonuçları.

	1.vizit	2.vizit	3.vizit	4.vizit	5.vizit	6.vizit	7.vizit	8.vizit	Standart aralık
Kreatinin	0.78	0.76							0.84-1.25mg/dl
Sodyum	136	137							136-146mmol/L
Potasyum	3.1	2.9	3.1	3.0	3.9	3.6	3.2	3.3	3.5-5.1 mmol/L
Magnezyum		0.8	1.3	0.6	1.1	0.9	0.8	0.9	1.8-2.6 mg/dl
Klor	100								101-109 mmol/L
Albumin	4.2	4.2							3.5-4.2 g/dl
Kalsiyum	9.1	9.7							8.8-10.6 mg/dl
Renin		6.20							0.48-4.88
Aldosteron		69							38-313

PS-30 [Klinik Nefroloji]

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA DEMİR KARBOKSİMALTOZ TEDAVİSİNE AİT KLİNİK SONUÇLARIMIZ*Kamile Banu Diri¹, Mehmet Akif Diri²*¹Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı, Aksaray²Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, Aksaray

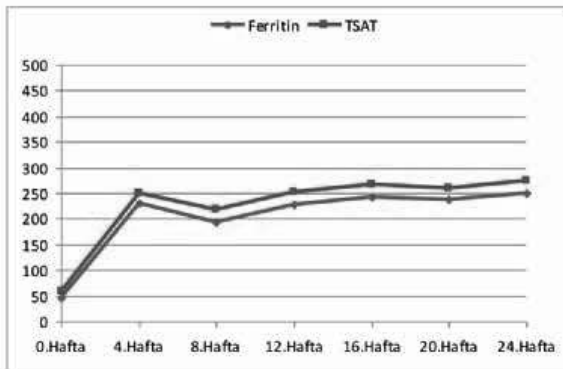
GİRİŞ: Diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarında (KBH), oral demir tedavisine; demir emiliminin zayıf olması, tedavi intoleransı gibi nedenlerden dolayı yeterli yanıt alınamaz ve demir eksikliği anemisi sık gözlenir. Bu nedenle intravenöz (iv) demir tedavisi sık başvurulan bir seçenektir.

AMAÇ: Bu çalışmada; hastanemizde iv demir karboksimaltoz (DKM) tedavisi uygulanmış hastaların tedavi yanıtlarını retrospektif olarak inceledik.

METOD: Diyalize girmeyen KBH'lı (eGFR <60 ml/dak/1.73 m²) ve demir eksikliği ile uyumlu anemisi (Hb <11 g/dl) olan, oral demir tedavisi uygulanamamış; bu nedenle IV demir karboksimaltoz (DKM) verilmiş olan (500 mg, iv) toplam 14 hasta verisi incelendi. Tedavi sonrasında hastaların 4, 8, 12, 16, 20 ve 24. haftalardaki hemoglobin (hb), ferritin, transferrin saturasyonu (TSAT) sonuçları karşılaştırıldı.

BULGULAR: 14 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildiğinde; iv DKM tedavisinden sonraki 4. haftada ferritin seviyeleri 48 ± 52'den 231 ± 26 ng/mL'ye yükselmisti (p<0.05) ve diğer haftalardaki ölçümlerde de bu seviyeyi korumuştur. TSAT düzeyleri; bazalde %10 ± 6 olup, sonraki haftalarda kademeli olarak yükselmisti (4. haftada %19 ± 2 iken, 24. haftada %25 ± 2) (p<0.05). Hb düzeylerinde de benzer artışlar kaydedilmisti (10 ± 0,9 g/dL iken, 12. haftada 11,8 ± 0,4 g/dL) (p<0.05). İv DKM'u hastaların hepsi iyi tolere etmiş, ilaç yan etkisi veya kan basıncı yüksekliği saptanan hasta olmamıştı.

SONUÇ: İv DKM tedavisinin KBH ve demir eksikliği anemisi olan hastalarda hem etkin ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu hem de daha az venöz girişim sayısı nedeniyle de kolun damarsal bütünlüğünün korunması bakımından diğer iv demir formlarına göre daha avantajlı olduğu kanısına varılmıştır.

Haftalara göre Ferritin ve TSAT Değerlerinin Birlikte Değişimi

PS-31 [Klinik Nefroloji]

GERİATRİK HASTALARIN BÖBREK BİYOPSİLERİ: TANISAL ÇEŞİTLİLİK*Özant Helvacı¹, Berfu Korucu¹, Ülver Derici¹, Turgay Arınsoy¹, İpek Işık Gönül², Galip Güz¹*¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Ankara²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

GİRİŞ-AMAÇ: Toplumların yaşam beklentisi arttıkça geriatrik hastaların sayısı da artmaktadır. Yaşlı böbrekler akut sorunlara daha duyarlıdır. Uzun soluklu sistemik hastalıklar, artmış kardiyovasküler hastalık oranı ve yaşlanmanın doğal etkileri sonucu geriatrik nüfusta kronik böbrek hastalığı insidansı da artmaktadır. Paraneoplastik sendromlar ve bazı vaskülitlerin bu yaş grubundaki ikinci pikleri de böbrekleri etkilemektedir. Son olarak primer glomerulonefritler (GN) beklenmedik tanılar değildir. Tüm be etkenler sonucunda geriatrik hastaların böbrek biyopsilerinde çok farklı tanılar saptanabilir.

METOD: 2008-2017 yılları arasında 65 yaş ve üzeri hastaların böbrek biyopsileri ve klinik özellikleri retrospektif olarak değerlendirildi.

SONUÇLAR: Toplamda 146 vaka saptandı. En yaşlı hasta biyopsi anında 82 yaşındaydı. Ortalama yaş 69,3 ±4,1'di. Hastaların 94'ü erkekti (%64). Hastaların esas başvuru klinikleri nefrotik sendrom (50 vaka,%34), akut böbrek hasarı (35 vaka, %24), non-nefrotik proteinüri(26 vaka, %17) ve RPGN (16 vaka, %11) olarak saptandı. Minör veya majör bir biyopsi komplikasyonu yaşanmamıştı. Yirmi farklı patolojik tanının içerisinde sırası ile en sık olanlar amiloidozis, membranöz glomerulopati, FSGS ve pauci-immun kresentrik glomerulonefritti. Tanıların sıklıkları Tablo1'de özetlenmiştir. Ortalama hasta takip süresi 22.6±26.1 aydı. Toplamda %23 hastada hemodiyaliz gereksinimi olmuştu. İzlemde hastaların %34'ü vefat etmişti. Hastalar ileri analiz için iki gruba ayrıldı; 65-74 yaş grubu ve 74-82 yaş grubu. Bu iki grup arasında en sık dört tanının sıklıkları karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Tablo2'de özetlenmiştir.

SONUÇ: Geriatrik hasta grubunda akut veya kronik böbrek hastalığının ayırıcı tanısı oldukça geniştir. Yaş tek başına tanısal açıdan yönlendirici olmaktan uzaktır. Renal biyopsi doğru tanı ve tedavi için güvenli ve vazgeçilmez bir araçtır.

Tablo 1

Tanı	Vaka sayısı/ yüzde	Tanı	Vaka sayısı
Amiloidozis	25 (%17)	Ig A nefriti	4
Membranöz Glomerulopati	24 (%16)	Kronik TIN	3
FSGS	19 (%13)	Akut tübüler nekroz	2
Pauci-immun kresentrik GN	14 (%9)	Goodpasture böbrek tutulumu	1

Diyabetik nefropati	11 (%7)	SLE	1
Hipertansif nefroskleroz	11 (%7)	Trombotik mikroanjiyopati	1
Akut TIN	8 (%5)	Paraneoplastik Diffüz proliferatif GN	1
Kast nefropati	6 (%4)	Enfeksiyöz GN	1
Membranoproliferatif GN	6 (%4)	Fibriller GN	1
Diğer kresentrik GN	5 (%3)	Atheroembolik hastalık	1

Geriatrik hastaların böbrek biyopsisi sonuçları

Tablo 2

Tanı	Grup1 (Yaş:65-74) n:118	Grup2 (Yaş:74-82) n: 20	p değeri
Amiloidozis	15(%12)	3(%15)	0.473
Membranöz glomerulopati	20(%16)	4(%20)	0.825
FSGS	17(%14)	2(%10)	0.552
Pauci-immun kresentrik GN	10(%8)	2(%10)	0.880

Hasta yaşlarına göre tanı sıklıklarının karşılaştırılması

PS-33 [Klinik Nefroloji]

POSTENFEKSİYÖZ GLOMERULONEFRİT VE SJÖGREN SENDROMU BİRLİKTELİĞİ; NADİR BİR OLGU

Özdem Kavraz Tomar¹, Nebiye Yapıcı³, Ayşe Zeynep Bal¹, Semahat Karahisar Şirali¹, Eylem Pınar Eser², Murat Duranay¹

¹Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

²Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

³Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Postenfeksiyöz glomerulonefrit sistemik ya da fokal herhangi bir enfeksiyondan sonra ortaya çıkan AGN tablosudur. Sjögren sendromu böbrek tutulumu gösteren sistemik otoimmün bir hastalıktır. Ağız ve göz kuruluğu ile presente olan Sjögren Sendromu'nda nadiren glomerulonefrit görülmektedir. Biz sjögren sendromu tanılı hastamızda Postenfeksiyöz Glomerulonefrit tanısı koyduk, postenfeksiyöz glomerulonefrit ile Sjögren Sendromu birlikteliğinin nadir görülmesi sebebiyle olgumuzu sunmayı amaçladık.

62 yaşında kadın hasta akut böbrek yetmezliği tanısıyla servisimize kabul edildi. Hastanın Tip 2 Diyabetes Mellitus, Astım ve HT öyküsü vardı. 2016 yılında Sjögren Sendromu tanısı almıştı. 5112 mg/gün proteinüri saptandı. Hastanın otoimmün belirteçleri Serbest Kappa Serum:410, Serbest Lambda Serum: 80.1.: IgG:1529, IgM:106, IgA:357, C3:103, C4:28.2, anti LKM(-), MPO ANCA(-), PR3 ANCA(-), ANA(-), Antids DNA(-), Anti GBM(-), ENA(-) şeklindeydi. Geliş laboratuvar değerleri: bun: 111, cr: 2,13, na: 136, k: 5,4, Hb: 9, wbc:6500, plt:271000. Diyabetik retinopati tespit edilmeyen hastaya ABY ve proteinüri etiyolojisi saptanması için renal biyopsi yapıldı. Renal Biyopsi: Postenfeksiyöz Glomerulonefrit, Diffüz Proliferatif Glomerulonefrit olarak raporlandı. Postenfeksiyöz Glomerulonefrit tanısı alan hastaya steroid tedavisi başlanması ile kreatinin değerleri geriledi (cr:1,1) Postenfeksiyöz GN prototipi poststreptokokkal GN, sıklıkla çocuklarda özellikle nefritojenik streptokokların neden olduğu faringeal veya cilt enfeksiyonunu (impetigo) takiben görülmekte ve genellikle iyi sonlanmaktadır. Sjögren Sendromu (SS) yetişkin popülasyonun %0,1-0,6'sını etkileyen, romatoid artritten sonra en sık görülen sistemik otoimmün hastalıktır. Primer SS hastalarının %5-14'ünde renal tutulumu ait bulgular vardır. Bizim hastamızın da sjögren sendromu tanısı olması nedeniyle ön planda SS'nun renal tutulumu olabileceğini düşündüğümüz hastamızda Renal biyopsi ile postenfeksiyöz GN tespit ettik. Romatolojik hastalıklarda görülmesi beklenmeyen bir antite olması nedeniyle değerlidir.

PS-34 [Klinik Nefroloji]

LAPARASKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİNİN KLİNİK VE LABORATUVAR PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Yasemin Coşkun Yavuz¹, Kübra Türkay²¹Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Konya²Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

GİRİŞ-AMAÇ: Obezite, dünya çapında artan ciddi bir sağlık problemidir. birçok morbidite ve mortaliteye neden olur. Bu morbiditelerden biri de hipertansiyondur. Bizim bu çalışmada amacımız morbid obezite nedeniyle laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG) yapılan hastalarda cerrahinin antihipertansif ilaç kullanımı, açlık kan şekeri, LDL gibi parametreler üzerine etkilerini araştırmaktır.

MATERYAL-METOD: Morbid obezite nedeniyle laparoskopik sleeve gastrektomi planlanan 44 hasta çalışmaya alındı. Cerrahiden önce ve 3 ay sonra bazı klinik veriler kaydedildi ve laboratuvar verileri tekrarlandı.

SONUÇLAR: LSG sonrası antihipertansif kullanan hasta sayısı anlamlı olarak azaldı. Sistolik kan basıncı, LDL, beyaz küre, nötrofil, platelet, açlık kan şekeri anlamlı olarak azaldı.

SONUÇ: LSG yapılan hastalarda cerrahiden sonra 3. ayda bile klinik ve laboratuvar parametrelerinde anlamlı ve olumlu düzeltilmeler gözlemlendi.

PS-35 [Klinik Nefroloji]

NADİR BİR HİPERKALSEMİ NEDENİ: VİTAMİN D İNTOKSİKASYONU

Eda Altun

Gölcük Necati Çelik Devlet Hastanesi, Nefroloji Bölümü

GİRİŞ: Genel olarak serum 25 (OH) D düzeyinin 100 ng/mL'nin üzerinde olması D vitamini hipervitaminozu olarak kabul edilmektedir. D vitaminin aşırı dozda alımı gastrointestinal sistemden kalsiyum absorpsiyonunu artırarak hiperkalsemiye neden olabilir. Hiperkalsemide yorgunluk, kaslarda ileri derecede güçsüzlük, karın ağrısı, bulantı-kusma, kabızlık, peptik ülser, pankreatit, polidipsi, poliüri, dehidratasyon, bilinç bulanıklığı, aritmi, nefrolitiyazis, böbrek yetersizliği gelişebilir. Burada idiyopatik hipoparatiroidi nedeni ile kalsiyum karbonat ve oral D vitamini tedavisi almakta iken halsizlik, yorgunluk yakınması ile başvuran ve hiperkalsemi, metabolik alkaloz, akut böbrek yetersizliği (ABY) gelişen vakayı sunduk.

VAKA: 61 yaşında erkek, yorgunluk, güçsüzlük yakınması ile başvurdu. Yaklaşık 8 yıldır, idiyopatik hipoparatiroidi nedeni ile kalsitriol 0,5 mcg/ gün, kalsiyum karbonat 2x1 gr/gün aldığı öğrenildi. Fizik muayenesinde nabız: 77/dk, TA: 150/90 mmHg solunum sayısı: 22/dk idi. Sistem muayenesi normaldi. Laboratuvar test sonuçlarında ise hiperkalsemi, metabolik alkaloz ve BUN/Cr yüksekliği mevcuttu (Tablo 1). Genel durumu iyi olan hastanın almakta olduğu kalsiyum karbonat ve D vitamini tedavisi sonlandırıldı. Hidrasyon önerildi. Hastanın takibinin 3. gününden itibaren yorgunluk, güçsüzlük gibi klinik semptomları ve serum kalsiyum, BUN/ Cr değerlerinde gerileme saptandı.

TARTIŞMA: D vitaminin aşırı dozda alınmasına bağlı gelişen hiperkalsemi poliüriye bağlı dehidratasyona ve renal vazokonstriksiyona bağlı GFR'de azalmaya neden olarak böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. İleri yaş, volüm depleksyonu, ACE inh/ ARB ve NSAİİ kullanımı risk faktörleridir. Vakamızda kalsiyum karbonat, oral D vit ve ace inh. kullanımı mevcuttu. Hiperkalsemisi, metabolik alkalozu, BUN/ Cr yüksekliği ve halsizlik, yorgunluk gibi semptomları almakta olduğu kalsiyum karbonat ve oral D vit tedavisinin kesilmesinin ardından IV sıvı tedavisi ile dramatik olarak gerilemiştir.

Tablo 1: Laboaratuvlar Sonuçları

	Referans	0	3.gün	5.gün	10.gün
Üre (mg/dl)	17-43	77	61	48	18
Kreatinin(mg/dl)	0,6-1,1	2,21	1,62	1,1	0,9
Kalsiyum (mg/dl)	8,6-10,2	15,4	12,4	11,2	8,8
Albumin(g/dl)	3,5-5,4	3,7	4,1	4,1	3,9
Ph	7,35-7,45	7,58	7,42	7,38	7,38
Pco2(mmHg)	38-48	65	51	45	40
Bikarbonat(mEq/l)	21-28	47,1	30	28	24
Potasyum(mmol/l)	3,5-5,1	3,9	4,1	4,1	4,3
Magnezyum(mg/dl)	1,6-2,6	2,1	2,2	-	2,3
Fosfor(mg/dl)	2,5-4,5	2,7	3,3	4,3	3,5
PTH(pg/ml)	10-72	<0,1	-	-	-
TSH(mIU/l)	0,27-4,2	2,56			
Serbest T4(mIU/l)	0,70-1,77	0,83			

PS-36 [Klinik Nefroloji]

METFORMİN İLİŞKİLİ LAKTİK ASİDOZ: OLGU SUNUMU

Eda Altun

Gölcük Necati Çelik Devlet Hastanesi, Nefroloji Bölümü

GİRİŞ: Metformin biguanid sınıfından oral antidiyabetik bir ajandır. Böbrek fonksiyonları normal olan tip 2 diyabetes mellitusta ilk tercih ilaçtır. Hepatik glukoz üretimini baskılar, periferik glukoz kullanımını artırarak insülin duyarlılığını artırır. En sık yan etkisi diyare, bulantı, kusma vb.dir. Laktik asidoz metformin kullanımının nadir ancak ciddi bir yan etkisidir. Karaciğer ve böbrek yetersizliği gibi ek hastalıkların varlığında daha sık görülmektedir. eGFR değeri <30 ml/dk olanlarda metformin kullanımı önerilmemektedir.

VAKA: Acil servise başvuran 28 yaşında bayan hastanın intihar amacı ile 100 adet metformin HCL içtiği öğrenildi. Başvuru sırasında bilinç açık koopere idi. TA: 100/60 mmHg nabız:82/dk ateş:36,5 °C idi. BUN:68 mg/dl, kreatinin:1,2 mg/dl, Na:138 mmol/l, K:4,1mmol/l Ca:8,9mg/dl idi. Kan gazı incelemesinde ise ph:7,30 PaCO₂:33 pO₂:110, HCO₃:17, laktat:8,6 idi. Hasta YBÜ yatırıldı. Beş ampul NaHCO₃ puşe yapıp, IV sıvı ve NaHCO₃ infüzyonu başlandı. Laktat düzeyi yüksek seyreden hastaya ardışık HD uygulandı. Takipte laktat, üre/cr değerleri gerileyen hasta polk. kontrolü önerilerek taburcu edildi. Laboratuvar sonuçları tablo 1 de verilmiştir.

TARTIŞMA: Metforminin yüksek dozda alınması derin laktik asidoz yolu ile ölümcül komplikasyonlara neden olur. Metforminle ne kadar yüksek dozda laktik asidoz gelişeceğinin doz yanıt ilişkisi taşınmadığından dolayı tahmin edilmesi güçtür. Laktik asidoz, genelde yüksek dozlarda ve renal yetmezlik gibi ilaç atılımının güçleştiği hallerde gelişir. Hastamızda karaciğer ve renal yetmezlik bulunmamasına rağmen yüksek dozda metformin alımına bağlı olarak derin laktik asidoz tablosu gelişmiştir. Metformin zehirlenmelerinde görülen laktik asidozhayatı tehdit edici bir durumdur ve literatürde mortalitesi % 30-50 olarak bildirilmektedir. Laktik asidozun düzeltilmesinde bikarbonat infüzyonu tek başına yeterli değildir. Erken hemodiyaliz hayat kurtarıcı tedavidir.

Tablo1: Laboaratuar Sonuçları

	0	4.saat	24.saat	72.saat
Üre (mg/dl)	68	72	35	38
Kreatinin (mg/dl)	1,2	1,4	0,7	0,7
Sodyum (mmol/l)	138	141	141	140
Potasyum(mmol/l)	4,1	5,2	4,8	4,3
ph	7,30	7,28	7,38	7,41
Bikarbonat	17	15	21	24
Laktat	8,6	10,8	5,3	1,8

PS-37 [Klinik Nefroloji]

İDYOPATİK MEMBRANÖZ GLOMERÜLONEFRİT TANILI ERİŞKİN HASTALARIN TEDAVİ SONUÇLARININ RETROSPEKTİF ANALİZİ

Cemile Şanlı¹, Abdulmecit Yıldız², Alparslan Ersoy², Aysegül Oruç², Suat Akgür², Mustafa Güllülü², Kamil Dilek²¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Anabilim Dalı, Bursa

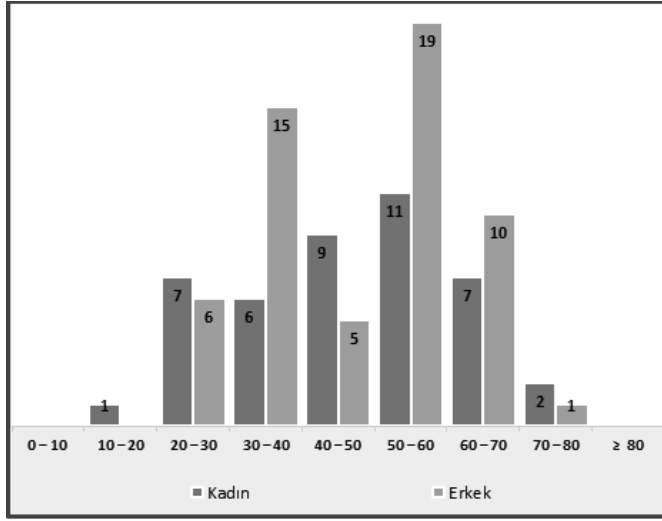
GİRİŞ VE AMAÇ: Bir immun kompleks nefropatisi olan membranöz glomerulonefrit (MGN) nefrotik sendromun en sık sebeplerinden biridir. Spontan remisyon görülebilmek ile birlikte, uzun dönemde son dönem böbrek yetmezliği gelişebilir. MGN tedavisinde tam bir görüş birliği olmasa da bazı risk gruplarında immünsüpresif tedavi yaklaşımları önceliklidir. Biz de çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kayıtlarındaki mevcut veriler ile MGN tanılı hastaların epidemiyolojik bulgularını, laboratuvar verilerini, tedavi cevaplarını ve tedaviye cevap üzerine etkili olabilecek faktörleri incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM: Çalışmaya Nefroloji bölümüne MGN tanısı ile Mart 2007-Kasım 2015 tarihleri arasında başvuran 99 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özelliklerinin yanı sıra klinik ve laboratuvar bulguları elektronik ortamda hastane bilgi yönetim sistemi ile retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR: 99 hastanın 43'ü (%43,4) kadın, 56'sı (%56,6) erkek idi. Tüm hastaların yaş ortalaması 46,7, ortalama izlem süresi 18,5 ay idi. Tanı anında hematürisi olan hasta oranı %63,6, ödem saptanan hasta oranı %76,8, hipertansiyon saptanma oranı %35,3 idi. Vakaların %31,3'ünde farklı evrelerde renal disfonksiyon mevcuttu. Nefrotik düzeyde proteinüri ile başvuran hasta sayısı 71 (%71,7), nefrotik sendrom ile başvuran hasta sayısı ise 57 (%57,6) idi. Tedavide immünsüpresif ilaçları hastaların 85'ine (%85,9) verildi. Immünsüpresif tedavi verilen hastaların 57'sinde (%79,9) tanı anında ağır seviyede proteinüri vardı. Immünsüpresif tedavi alan hastaların 63'ünde (%74,1) remisyon sağlandı, konservatif tedavi ile takip edilen hastaların ise 10'unda (%71,3) remisyon görüldü.

SONUÇ: Çalışmamızda hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı, nefrotik düzeydeki proteinüri oranı, nefrotik sendromla başvuru oranı ve immünsüpresifle tedaviye cevap oranı literatür ile benzerdi. Başlangıçta hipertansiyon varlığının ve bazal membranda IgG birikiminin tedavi yanıtını azalttığı saptandı.

Cinsiyete Göre Yaş Grubu Dağılımları



İlk Başvuru ve İzlem Dönemine Ait Laboratuvar Verileri

	İlk Başvuru	3.ay	6.ay	12.ay	24.ay
	(n=99)	(n=99)	(n=73)	(n=62)	(n=37)
Kreatinin (mg/dl)	0,8	0,9	1,0	1,1	1,1
Albumin (g/dl)	2,6	3,1	3,5	3,6	3,8
Proteinüri (g/gün)	5,5	4,4	2,9	2,8	1,3

İmmüno Floresan Çalışma Bulguları

	IgG	IgM	IgA	C3c	C1q	Fibrin
(+) hasta/ bakılan hasta	86/93	19/93	14/93	43/93	3/93	12/93
%	92,4	20,4	15,0	46,2	3,2	12,9

Tedavi protokolleri

	Tam Remisyon	Kısmi Remisyon	Yanıtız	p değeri
Steroid	%40 (n:14)	%34,2 (n:13)	%38,5 (n:10)	0,441
Steroid+ siklofosfamid	%42,9 (n:15)	%36,8 (n:14)	%26,9 (n:7)	0,429
Steroid+ siklosporin	%11,4 (n:4)	%7,9 (n:3)	%19,2 (n:5)	0,426
Konservatif tedavi	%5,7 (n:2)	%21,1 (n:8)	%15,4 (n:4)	0,264

PS-38 [Klinik Nefroloji]

KEMOTERAPİYE YANITSIZ RENAL OSTEODİSTROFİ OLGUSU

Erman Özdemir¹, Ergün Parmaksız²

¹SBÜ Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği

²SBÜ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği

VAKA: 46 yaşında Evre 4 KBH tanılı erkek hasta acil serviste hipokalsemik tetani nedeniyle tarafımıza konsulte edildi. Öyküsünde 3 yıldır hipertansif nefropatiye bağlı KBH ve son 1 yıldır dev hücreli kemik tümörü nedeniyle takip ve tedavi olduğu öğrenildi. Acil servisteki ilk müdahalenin ardından eski tetkikleri ve kullandığı ilaçlar gözden geçirildi. Kreatinin: 3 mg/dl üre:86 mg/dl Na:136 mEq/L K:3,6 mEq/L Albumin:4 gr/dl Ca: 4,6 mg/dl P: 7 PTH:1600 pg/ml saptandı. Hastaya 1 yıl önce yapılan kemik biyopsisi patoloji raporu 'Dev Hücreli Kemik Tümörü' olarak raporlanmıştı. PET-CT taramasında skapula, el bileği ve kotlarda multiple metastaz ile uyumlu tutulum saptanmıştı. Mevcut bulgularla Medikal Onkoloji tarafından RANKL inhibitörü Denosumab kemoterapisi başlanmıştı. Hastanın Denosumab'a bağlı sık sık hipokalsemi nedeniyle acil servis başvuruları mevcuttu. Hastadaki kontrolsüz sekonder hiperparatiroidi malignite ön planda tutulduğundan göz ardı edilmişti. Hastanın yaklaşık 6 aydır almakta olduğu Denosumab tedavisine yanıtız olması Dev hücreli kemik tümörü zannedilen lezyonların Renal Osteodistrofinin nadir prezentasyon şekli olan Brown Tümör olabileceği düşünüldü. Re-biyopsi kararı alındı. Biyopsi sonucu Brown Tümör olarak raporlandı. Aktif D vitamini tedavisine yanıtız vakada paratiroidektomi uygulandıktan 3 ay sonra kontrol görüntülemelerde kitlelerde tama yakın iyileşme gözlemlendi.

SONUÇ: Renal Osteodistrofiye bağlı Brown Tümör klinik, radyolojik ve patolojik olarak Dev Hücreli Kemik Tümörünü taklit edebilir ve sekonder hiperparatiroidinin etkin tedavisiyle komplike olmadan başarıyla tedavi edilebilir.

PS-39 [Klinik Nefroloji]

C3 GLOMERÜLOPATİDE GENETİK VARYASYONLARIN KLİNİK ÖNEMİ

Ayşegül Oruç¹, Abdulmecit Yıldız¹, Suat Akgür¹, Yavuz Ayar¹, Berna Vuruskan², Afif Berdeli³, Alparslan Ersoy¹, Mahmut Yavuz¹, Mustafa Güllülü¹, Kamil Dilek¹

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Bursa

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bursa

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

C3 glomerulopatiler (C3 GP), C3 glomerulonefrit (GN), dens depo hastalığı ve CFHR5 nefropatiyi içeren yeni tanımlanmış, izole C3 birikimi ile karakterize glomerüler hastalıklardır. Alternatif kompleman yolağının (AKY) edinsel ya da genetik nedenlerle regülasyonunun bozulması etyopatogeneizde sorumludur. AKY kontrolünde görevli komponentlere ait genetik anormalliklerin C3 GP gelişimine neden olduğu gösterilmiştir. Merkezimizde takipli 5 C3GP hastasının genetik sonuçları ve klinik bulguları değerlendirilmiştir.

METOD: Histopatolojik kriterlere göre C3GP tanısı konulan 5 (4 erkek, 1 kadın) hasta değerlendirildi. Tüm hastalarda serum C3 ve C4 düzeyleri, C3 nefritik faktör (C3NeF) ve CFH, CFI, CFB, CD46, C3, C5, DGKE, CFHR1, CFHR 3, CFHR5, THBD, ADAMTS13 genleri analiz edildi. Klinik takipleri elektronik dosya verilerinden geriye dönük olarak tarandı.

BULGULAR: Tüm hastalara prednisolon ve mikofenolat mofetil tedavileri ve 2 hastaya yanıt elde edilmediğinden eculizumab uygulandı. Bu tedavi protokolleri ile 1 hastada remisyon elde edildi, 4 (3 hemodiyaliz, 1 periton diyalizi) hastada son dönem böbrek yetmezliği gelişti. Serum C3 tüm hastalarda düşük, C3Nef 3 hastada pozitif. Demografik ve laboratuvar verileri tabloda gösterilmiştir. Dört hastada AKY komponentlerine ait genetik anormallik tespit edildi.

TARTIŞMA VE SONUÇ: C3 GP, yeni tanımlanmış, son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme riski yüksek glomerüler hastalıktır. Birçok hastada AKY kontrol mekanizmalarında edinsel ya da genetik defekt, alternatif yolağın sürekli anormal aktivasyonuna neden olmaktadır. Olgularımızda da AKY kontrolünde görevli genlere ait genetik anormallikler tespit edildi ve immunsupresif ve anti-kompleman tedaviye yanıtın iyi olmadığı gözlemlendi. Genetik anormalliklerin tanımlanması ve klinik anlamı ile ilgili veriler sürekli artmakla birlikte kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Tablo. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4	Hasta 5
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek	Kadın
Yaş (yıl)	23	26	31	49	23
Biyopsi yaşı (yıl)	15	20	22	38	13
Takip süresi (ay)	96	78	98	131	112
Biyopsi sırasındaki laboratuvar					
Proteinüri (g/gün)	1	6.9	3.6	4	4
Serum kreatinin (mg/dL)	0.8	0.8	3.5	3	0.5
Serum C3 (mg/dL)	17	14	66	72	34
Serum C4 (mg/dL)	21	23	26	25	20
C3NeF	Pozitif	Pozitif	-	-	Pozitif
Etkilenen Gen	normal	CFH, C3	CFH	CFB, C5	CFH
genetik varyasyon		p.Gln-950His, p.Ala-1286Thr	p.Gln-936Asp	p.Leu9His, p.Gln-1437Asp	p.Asn-1050Tyr
Sonuç	Peritoneal diyalizi	Hemodiyaliz	Hemodiyaliz	Hemodiyaliz	Remisyonunda

PS-40 [Klinik Nefroloji]

ANCA İLİŞKİLİ VASKÜLİTLERDE HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMININ PROGNOZ ÜZERİNE ETKİLERİ - TEK MERKEZ DENEYİMİ

Mehmet Fethullah Aydın¹, Abdülmecit Yıldız², Aysegül Oruç², Berna Aytac Vuruşkan³, Suat Akgür², Mustafa Güllülü², Kamil Dilek², Mahmut Yavuz², Alparslan Ersoy²

¹Uludağ Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

²Uludağ Üniversitesi, Nefroloji Bilim Dalı, Bursa

³Uludağ Üniversitesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bursa

GİRİŞ: ANCA ilişkili vaskülit histopatolojik sınıflamasında böbrek biyopsisi glomerül bulguları (normal, sklerotik ve kresentik) ve yüzdeleri değerlendirilmektedir. Bu sınıflamada dört grup (fokal, kresentik, sklerotik, mikst) tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda histopatolojik sınıflama, normal glomerül yüzdesi ve başvuru kreatinin ve GFR düzeyleri prognozla ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmanın amacı, merkezimizdeki ANCA ilişkili vaskülitli olguların böbrek biyopsilerinde histopatolojik sınıflamanın, normal glomerül yüzdelерinin ve başvuru anı kreatinin düzeylerinin prognostik etkilerinin değerlendirilmesidir.

YÖNTEMLER: Bu retrospektif çalışma, merkezimizde 2004 ile 2017 yılları arasında renal biyopsi yapılan ANCA ilişkili vaskülit hastalarını içermektedir. Çalışmaya 47 ANCA ilişkili kresentik glomerülo nefrit olgusu dahil edildi. Glomerül bulgulara göre histopatolojik sınıflama yapıldı. Kresentik ve mikst grup birlikte değerlendirildi. Histopatolojik sınıflamanın, normal glomerül yüzdelерinin ve başvuru kreatinin düzeylerinin 1.yıl tedavi yanıtları (remisyon, son dönem böbrek yetmezliği, ölüm) üzerine prognostik etkisi değerlendirildi.

BULGULAR: 17 olgu PR3-ANCA pozitif, 24 olgu MPO-ANCA pozitif ve 6 olgu ANCA negatif idi. Histopatolojik sınıflamada %30 (n:14) fokal, %28 (n:13) kresentik, %25 (n:12) sklerotik ve %17 (n:8) mikst grup vardı. Tüm olgulara intravenöz siklofosfamid ve steroid temelli tedavi uygulandı. Histopatolojik sınıflamanın, normal glomerül yüzdesinin ve başvuru anı kreatinin düzeylerinin 1.yıl tedavi yanıtları üzerine anlamlı etkisi saptandı (sırasıyla p:0.046, p:0.004, p:0.026). Fokal grupta prognoz en iyi iken sklerotik grupta prognozun en kötü olduğu görüldü. Normal glomerül yüzdesi yüksek ve başvuru anı kreatinin düzeyleri düşük olan hastalarda prognozun daha iyi olduğu görüldü.

SONUÇ: Önceki çalışmalarda olduğu gibi histopatolojik sınıflamanın, normal glomerül yüzdesinin ve başvuru kreatinin düzeylerinin prognoz üzerine etkili faktörler olduğu saptanmıştır. Çok merkezli çalışmalar ile Türk popülasyonunda histopatolojik sınıflamanın önemini daha iyi gösterebilir.

Histopatolojik sınıflama gruplarına göre 1.yıl tedavi yanıt oranları

	Remisyon	SDBY	Ölüm
Fokal	10 (%71,4)	2 (%14,3)	2 (%14,3)
Kresentik + Mikst	8 (%38,1)	8 (%38,1)	5 (%23,8)
Sklerotik	2 (%16,7)	8 (%66,7)	2 (%16,7)

PS-41 [Klinik Nefroloji]

RENAL CERRAHİ GEÇİREN HASTALARDA PREOPERATİF PROTEİNÜRİ İLE POSTOPERATİF BÖBREK FONKSİYONLARININ İLİŞKİSİ

Şenol Tonyalı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

GİRİŞ: Kesitsel görüntüleme yöntemlerinin kullanımı böbrek tümörlerinin daha erken evrede tanı konması neden olmuştur. Preoperatif Kronik böbrek hastalığı (KBH) böbrek kanseri nedeni cerrahi geçiren hastalarda daha kötü sonuçlarla ilişkilidir. Bu çalışmamızda böbrek cerrahisi geçiren hastalarda var olabilecek olan preoperatif proteinürinin operasyon sonrası böbrek fonksiyonları üzerine olası etkisini araştırdık.

GEREÇ-YÖNTEM: Kliniğimizde böbrek tümörü nedeniyle parsiyel nefrektomi ya da radikal nefrektomi olan tüm hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik bilgileri, operasyon çeşitleri, preoperatif ve postoperatif biyokimya ve tam idrar tetkiki değerleri kaydedildi. Hastalar dipstick idrar analizinde proteinüri olma durumuna göre 2 gruba ayrıldı: Grup 1 (proteinüri negatif), Grup 2 (eser proteinüri).

SONUÇLAR: Çalışmaya toplam 65 hasta (ortalama yaşı 58.9 ± 11 yıl, E/K:44/21) dahil edildi. Hastaların, preoperatif ortalama GFR 78.6 ± 19.6 ml/min/1.73 m² ve postoperatif ortalama GFR 60.8 ± 17 ml/min/1.73 m² idi. Hastaların 24 tanesi parsiyel nefrektomi, 41 tanesi radikal nefrektomi uygulanmıştı. Preoperatif dönemde hastaların 9 tanesi (%13.8), postoperatif dönemde ise 32 tanesi (%49.2) KBH sürecinde idi. Proteinürisi olan hastaların preoperatif Cr ve GFR değerleri sırasıyla 1.33 ± 0.62 mg/dL ve 63.8 ± 20.6 ml/min/1.73 m² iken, proteinürisi olmayan grupta sırasıyla 0.94±0.19 mg/dL ve 82.3±17.7 ml/min/1.73 m² (p=0.004 ve p=0.007). Hastaların 34 tanesinin (%52.3) GFR değerinde %20'den fazla düşüş izlendi. Proteinürisi olan grupta GFR'nin %20'den fazla düşüşü anlamlı olarak fazla idi (p=0.04).

TARTIŞMA: Azalmış nefron rezervi, hipertansiyon ve diabetes mellitus yanında preoperatif proteinüri de renal cerrahi geçiren hastalarda KBY'ye gidişte önemli rol oynayabilir. Operasyon öncesinde hastalarda gerekirse 24 saatlik idrarda protein atılımı saptanarak postoperatif KBH riski öngörülebilir.

PS-42 [Klinik Nefroloji]

KİST HİDATİK ENFEKSİYONU SONRASI GELİŞEN MEMBRANÖZ NEFROPATİ OLGUSU

Gizem Seray Kiliç¹, Şebnem Karakan², Nuray Yılmaz Çakmak¹, Pervane Ahmedova³, Nuran Süngü⁴

¹Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

³Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

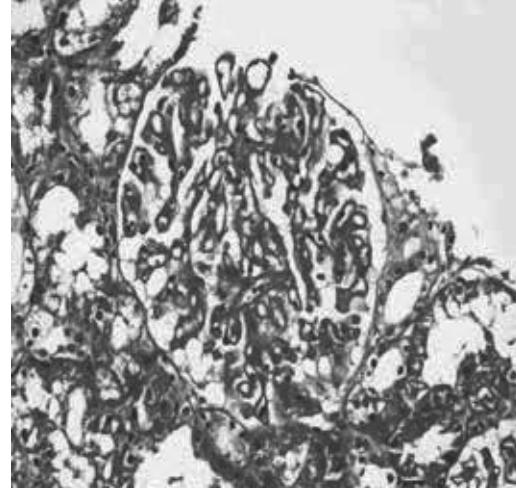
⁴Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

GİRİŞ: Kist hidatik enfeksiyonu, parazitik ve zoonotik bir hastalıktır. Ülkemizde en sık *Echinococcus granulosus* izlenir. En sık karaciğer ve akciğerleri tutar. Medikal tedavi; cerrahiye uygun olmayan vakalarda ve cerrahi sonrası profilaksi olarak verilebilir. Biz bu olguda tekrarlayan kist hidatik enfeksiyonu ve kronik dönemde gelişen membranöz nefropati (MN) olgusu sunduk.

VAKA: Bilinen sistemik hastalığı olmayan 62 yaşındaki kadın hasta, yaklaşık 6 haftadır ayaklarda şişlik yakınması üzerine kliniğimize müracaat etti. Özgeçmişinde, 16 yıl önce akciğer kist hidatiğinden operasyon öyküsü vardı. Son 3 yıldır albendazol 2*400 mg po kullandığı öğrenildi. Fizik muayenesinde; BMI: 29.77 kg/m², kan basıncı: 110/60 mmHg ateş: 36,5°C idi. Sternumda trakeotomi skarı ve bileteral 2+ pretibial ödemi vardı. Serum üre: 33 mg/dl kreatinin: 0.5 mg/dl, albümin: 3g/dl total protein:4.8 g/dl, trigliserid 252 mg/dl; LDL: 240mg/dl, CRP: 7mg/dl, HbA1c: %5.5, beyaz küre: 6830 k/ul; eozinofil %9, nötrofil: %66, hbg: 14g/dl idi. Spot idrarda +3 proteinürisi vardı. İdrar mikroskopisinde her alanda 2-3 adet eozinofil, 2-3 adet dismorfik eritrosit silendiri izlendi. Bakılan 24 saatlik idrarında 3,3 gr/gün proteinürisi, 2.9 gr/gün albüminürisi vardı. Nefrotik Sendrom etyolojisine yönelik bakılan romatolojik bağ doku ve otoimmün hastalık belirteçleri normal aralıkta bulundu. Hepatit serolojisi negatifti. Malignite yönünde bulgu saptanmadı, hastaya renal biyopsi yapıldı. Olgunun renal biopsisi, membranöz nefropati ile uyumlu değerlendirildi (Resim 1, 2, 3).

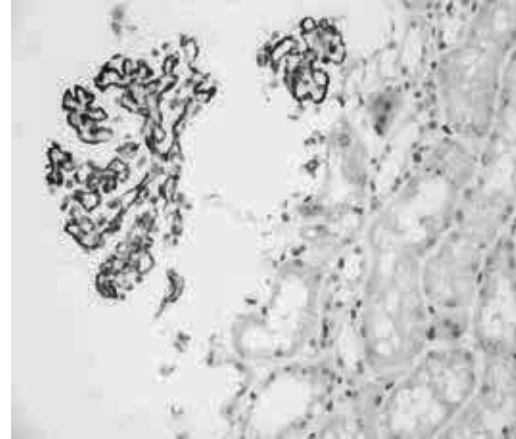
TARTIŞMA: MN, erişkinlerde sık görülen glomerül onefritlerdendir. Nedeni daha çok idiyopatik olmakla birlikte, altta yatan birçok nedeni olabilir. Kist hidatik enfeksiyonuna bağlı MN vakası literatürde tanımlanmamıştır, nadir etyolojik neden olarak akıldaki tutulmalıdır.

Resim 1: PAS (Peryodik asit shift) boyası ile glomerül bazal membranlarda kalınlaşma dikkati çekmektedir(x400).



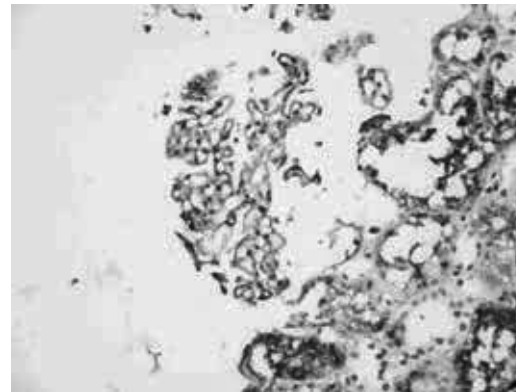
Resim 1: PAS (Peryodik asit shift) boyası ile glomerül bazal membranlarda kalınlaşma dikkati çekmektedir(x400).

Resim 2: C4d ile glomerül bazal membranlarda ince granüler boyanma gözlenmiştir(x400).



Resim 2: C4d ile glomerül bazal membranlarda ince granüler boyanma gözlenmiştir(x400).

Resim 3: IgG ile glomerül bazal membranlarda ince granüler boyanma gözlenmiştir(x400).



Resim 3: IgG ile glomerül bazal membranlarda ince granüler boyanma gözlenmiştir(x400).

PS-43 [Klinik Nefroloji]

PERKÜTANBÖBREKBİYOPSİLERİNİNTEKMERKEZ KLİNİKOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Nuray Yılmaz Çakmak¹, Samet Yaman³, Mine Şebnem Karakan², Gökhan Yüce⁴

¹Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

³Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

⁴Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloj Anabilim Dalı, Ankara

GİRİŞ: Peruktan böbrek biyopsisi böbrek hastalıkların epidemiyolojisi, tanı, tedavi ve prognoz belirlemede temel yöntemdir. Ülkemizde böbrek biyopsi sonuçlarını klinik ve patolojik açıdan değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada, merkezimizde yapılmış olan böbrek biyopsi sonuçlarının klinikopatolojik açıdan değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: Hastanemiz Nefroloji/İç hastalıkları kliniğinde 2015-2017 yılları arasında erişkin yaş grubunda ultrason eşliğinde yapılan biyopsiler retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm biyopsiler 16 g tam otomatik trucut biyopsi iğnesi kullanılarak iki kör örnek alındı. Biyopsi yeterliliği en az 10 glomerül ve bir arter görülmesi olarak belirlendi, işlem sonrası hastalar komplikasyon açısından yakın takibe alındı. Hastaların biyopsi tanıları ve demografik özellikleri incelendi.

SONUÇLAR: Toplam 248 hastanın böbrek biyopsi sonucu değerlendirildi. 62 transplant biyopsi, 10 malignite biyopsi olgusu çalışma dışı bırakıldı. Değerlendirme kriterlerine uygun 176 hastanın (ortalama yaşı 43.1 ±16.9 yıl, erkek cinsiyet %49) patoloji sonucu değerlendirildi. Olguların en sık böbrek biyopsi endikasyonu; sebebi bilinmeyen böbrek yetmezliği ve nefrotik düzeyde proteinüri (%48.8, %44.8 sırası ile). En sık karşılaşılan histopatolojik tanılar birincil glomerülonerfritlerden fokal segmental glomeruloskleroz (n=30, %17.1), sekonder glomerülonerfritlerden ise diyabetik nefropati (n:=27, %15.3). İşlem sonrası komplikasyon oranı %20.4, majör komplikasyon oranı %0.1 (1 olguda Arterio-venöz fistül, 1 olguda işlem gerektiren damar yaralanması) olarak belirlendi, mortalite gözlenmedi.

TARTIŞMA: Böbrek biyopsisi renal parankimal hastalıkların tanısında sıklıkla kullanılmaktadır. Ultrason eşliğinde peruktan böbrek biyopsi uygulamasının kolay olması ve komplikasyon oranının düşük olması nedeni ile tercih edilmektedir. Böbrek hastalıklarının erken tanısı hem tedavi şansı hem de epidemiyolojik değerlendirme için gereklidir.

Renal biopsi sonuçlarının değerlendirilmesi

primer GN	n	%
fokalsegmental glomerulu skleroz	30	17,05
IGA nefropatisi	14	7,95
Minimal change	8	4,55
Membranöz GN	8	4,55
Endokapiller GN	4	2,27
Diffüz proliferatif GN	6	3,41
Kresenterik GN	1	0,57
mezengioproliferatif GN	4	2,27
Toplam	75	42,61
Sekonder GN	n	%
Diyabetik nefropati	27	15,34
Amiloidoz	10	5,6
Cast nefropatisi	3	1,7
Kriyoglobulinemik vaskülit	1	0,57
SLE	11	6,25
TTP	1	0,57
Toplam	53	30,11
Tübüler hastalıklar	n	%
Kronik TIN	7	3,98
A TIN	20	11,36
ATN	2	1,14
Toplam	29	16,48
Tanımlanmamış	n	%
	10	5,68
son dönem	n	%
	9	5,11
Genel toplam	176	100,00

PS-44 [Klinik Nefroloji]

ANTİKOAGULAN İLİŞKİLİ NEFROPATİ: BİR OLGU SUNUMU*Halil Güner¹, Murat Yaşar Taş², Belda Dursun²*¹Pamukkale Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Denizli²Pamukkale Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Denizli

AMAÇ: Antikoagulan ilişkili nefropati (AİN), warfarin ve diğer antikoagulanlara bağlı gelişen akut böbrek hasarı (ABH) durumudur. Warfarin intoksikasyonu sonrası ABH gelişen bir olgu sunarak bu duruma dikkat çekmek amaçlanmıştır.

OLGU: 61 yaşında erkek hasta sırtında şişlik ve morluk yakınmasıyla başvurdu. 15 yıldır hipertansiyon, 11 yıldır kronik böbrek hastalığı (KBH), 5 yıldır diabetes mellitus (DM), 2 yıldır atriyal fibrilasyon (AF) öyküsü olan hastanın kontrolsüz warfarin, allopurinol, doksazosin, furosemid, gemfibrozil, karvedilol kullanımı mevcuttu. Fizik muayenede sol aksillada ekimoz, sol skapula lateralinde 10-15cm boyutlarında yeni gelişen şişliği mevcuttu. Diğer bulguları olağandı. Tetkiklerde üre: 135mg/dL, kreatinin: 6,2mg/dL, INR: 9,7'ye kadar yükseldi. Bazal kreatinin 3mg/dL olan hasta KBH zemininde gelişen ABH nedeniyle hospitalize edildi. Çekilen tomografide göğüs sol posterolateral duvarında 17x7cm hematoma saptandı. Warfarin kesildi. Takipte INR 1,2 değerine geriledi. Hastada enfeksiyon, hipovolemi, nefrotoksik ajan ya da kontrast maruziyeti saptanmadı. 2 yıldır warfarin kullanan hastada AİN geliştiği düşünüldü. Kontrol toraks BT'de hematoma küçülme izlendi. Kreatinin 3,4mg/dL'ye geriledi ve izlemde bazal düzeyi olan 3 mg/dL civarında seyretti.

TARTIŞMA: AİN aşırı antikoagulan kullanımı durumunda ABH saptanan hastalarda değerlendirilmelidir. Patogeneizde glomeruler hemoraji, renal tubullerin tıkanması, tubuler epitel hasarı etkilidir. Tubuler hasarda hemoglobine bağlı oksidatif stres ve antikoagulanların doğrudan toksik etkisi rol oynar. Biyopside renal tubullerin eritrosit silendirleriyle tıkalı olduğu görülebilir. Ancak yüksek kanama riski nedeniyle uygulanmaz. INR>4 olduğunda, KBH, DM, kalp yetmezliği, hipertansiyon ve glomerulonefritlerde AİN gelişme riski artar. Tedavi INR'nin terapötik aralığa getirilmesi ve genel ABH tedavisidir. Sunduğumuz olguda yüksek INR değeri ile birlikte hemodiyaliz sınırına ulaşan böbrek fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Ancak warfarin kesilip INR optimize edilince böbrek fonksiyonları hemodiyaliz ihtiyacı olmadan düzelmiştir.

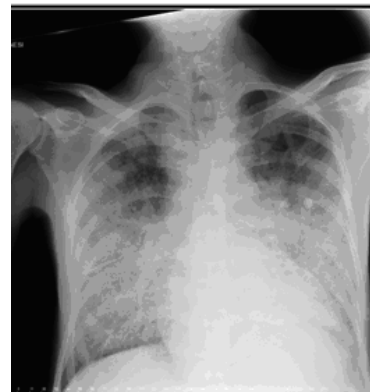
PS-45 [Klinik Nefroloji]

HEMODİYALİZ BAĞIMLI KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTASINDA PULMONER HEMOSİDEROZİS*Gizem Seray Kiliç¹, Nuray Yılmaz Çakmak², Mine Şebnem Karakan³*¹Yıldırım Beyazıt Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim dalı, Ankara²Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara³Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ: Anemi hastalarında farklı tedavi seçenekleri olmasına rağmen, eritrosit replasmanı (ER) sıklıkla uygulanmaktadır. Bir ünite eritrosit süspansiyonu 200-250 mg demir elementi içerir. Alınan fazla demiri temizleme kapasitesi sınırlı olduğundan sık transfüzyon ile pek çok organda demir birikebilir ve ilerleyici organ hasarına yol açabilir. Biz bu olguda tekrarlayan ER sonucu akciğerde demir birikimi görülen hemodiyaliz vakasını sunduk.

VAKA: Yaklaşık on yıldır haftada üç gün hemodiyalize giren, 40 yaşında erkek hasta nefes darlığı şikayeti ile acil servise başvurdu. Fizik muayenede Kan Basıncı: 157/82 mmHg, solunum: 28/dak, sPO2 85, bilateral akciğer apekse kadar ince krepitan ral ve ronküs saptandı, karaciğer kot altı 5-6 cm ele geliyordu. Laboratuvar değerleri Hb: 7.8mg/dl, MCV 83 fL, PLT 63000 K/uL, serum kreatinin 7.6 mg/dL, Ph 7.24 sPo2: 84, PCO2: 58, HCO3: 19 karaciğer fonksiyon testleri normal aralıkta, serum ferritin >2000 ng/mL, serum demir 94 µg/dL, transferrin saturasyonu % 86; EKO kardiografisi ejeksiyon fraksiyonu %55, PAB 50 mm/hg saptandı. Hastaya yaklaşık iki hafta sık ultrafiltrasyon ile hemodiyaliz desteği sağlandı. Kontrol direkt akciğer grafide akciğer ödemi bulgularının gerilediği fakat konsolidasyon görünümünün devam ettiği tespit edildi (resim 1-2). Bronkoalveolar Lavaj (BAL) örnekleme yapıldı ve hemosiderin yüklü makrofajlar, bronşial hemosiderozis ile uyumlu geldi. Abdomen-MR da Karaciğerde modarete demir birikimi saptandı (resim 4). Hastanın transfüzyon öyküsü sorgulandığında son 5 yılda 15000 ml ER yapıldığı öğrenildi. Hasta oksijen tedavisi ve demir şelasyon tedavisi düzenlenerek taburcu edildi.

TARTIŞMA: Bu olguda tekrarlayan eritrosit transfüzyonlarına sekonder akciğer ve karaciğerde demir birikimi mevcuttu. Anemi tedavisinde ER son seçenek olarak görülmeli, yoğun transfüzyondan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

Resim 1: hastanın ilk geliş PA AC

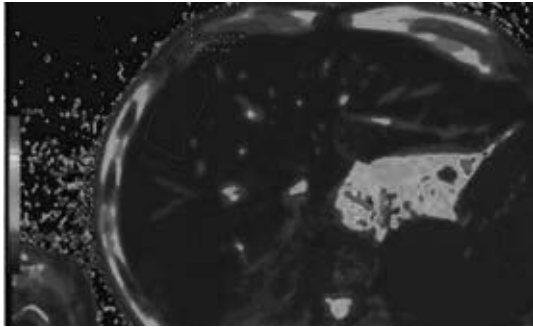
Resim 2: Hastanın kontrol PA AC grafisi



Resim 3: hastanın CT görüntüsü



Resim 4: Hastanın karaciğer MR kesiti



PS-46 [Klinik Nefroloji]

RABDOMYOLİZ TANISI ALAN HASTALARDA AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ SIKLIĞI, KAREKTERİSTİK ÖZELLİKLERİ VE RİSK FAKTÖRLERİ: RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRME

*Nuray Yılmaz Çakmak¹, Mine Şebnem Karakan³,
Pervane Ahmedova², Büşra Tüğçe Akman²*

¹Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

³Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ: Rabdomiyoliz iskelet kasının yaralanmasının sonucu, kas bileşenlerinin vücut dolaşımına sızmasına neden olan klinik durumdur. Rabdomiyoliz komplikasyonları arasında elektrolit dengesizlikleri, aritmiler, akut böbrek yetmezliği (ABY) sayılabilir. Rabdomiyolizli hastanın yaklaşık % 30-50'si ABY gelişir ve ABY için risk faktörler belirsizdir. Biz bu çalışmamızda rabdomiyoliz tanısı alan hastalarda ABY risk faktörlerine yönelik verileri değerlendirdik.

GEREÇLER - YÖNTEM: Kliniğimizde; rabdomiyoliz tanısı ile tedavi edilen 93 erişkin hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri kaydedildi. Hastalar ABY tanı kriterleri kullanılarak gruplara ayrıldı ve risk faktörleri ABY evresine göre değerlendirildi.

SONUÇLAR: Çalışmaya toplam 93 erişkin hasta (Ortalama yaş: 59.2±20.8 yıl, E/K:54/39) dahil edildi. ABY tanı kriterleri kullanılarak 52 hastaya (%55.9) ABY tanısı kondu. Tüm hastaların ortalama serum kreatinin değerleri 2.6±2.7 mg/dl olarak hesaplandı. ABY tanısı alan hastalar, ABY tanı kriterlerine göre evrelendirildi ve ABY evre 1, ABY evre 2, ABY evre 3 oranları sırası ile % 56.4, %22.8, %20.6 olarak belirlendi (p<0.05). ABY gelişimi ile ilişkili paramelerin korelasyon incelemesinde; cinsiyet (r= 0.26, p= 0.04), serum üre (r= 0.52, p= 0.00), serum kreatinin (r= 0.76, p= 0.01), serum fosfor (r=0.55, p=0.00), serum troponin (r= 0.30, p= 0.04) serum kreatinin kinaz (r=0.43, p=0.00) ve serum C-reaktif protein (r=0.34, p=0.04) ile pozitif, serum kalsiyum (r=-0.19, p=0.04) ile negatif korelasyon tesbit edildi. Hastaların hastanede ortalama kalış süreleri 8.0±14.0 gün olarak hesaplandı. ABY gelişen hastaların ortalama yatış süreleri ABY gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı uzun bulundu (12.4±10.6, 5.8±4.9, p=0.03).

TARTIŞMA: Rabdomiyoliz erişkinlerde ABY sebepleri arasında yer alır ve risk faktörleri iyi tespit edilirse ABY ve komplikasyonlarından kaçınılabilir.

PS-47 [Klinik Nefroloji]

AKUT CİDDİ HİPONATREMİ İLE MÜRACAAT EDEN HASTALARIN HASTANEDE YATIŞ SÜRESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

*Nuray Yılmaz Çakmak¹, Mine Şebnem Karakan²,
Pervane Ahmedova³, Büşra Tuğçe Akman³*

¹Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

³Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

GİRİŞ: Hiponatremi serum sodyum yoğunluğunun 135 mmol/l'den düşük olmasıdır, sık karşılaşılan elektrolit bozukluğudur. Genellikle hafif, asemptomatik klinik gidiş gösterir ancak akut ciddi hiponatremi önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Biz bu çalışmamızda akut ciddi hiponatremi tanısı alan hastaların hastaneye yatış süresinin etkileyen faktörleri inceledik.

GEREÇ-YÖNTEM: Kliniğimize akut ciddi hiponatremi ($\text{Na} \leq 127$ mmol/l) bulgusu ile müracaat eden hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya toplam 112 hasta dahil edildi (Ortalama yaş: 68.8 ± 16.5 yıl, E/K: 49/63). Hastaların demografik verileri serum böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolit parametreleri, idrar osmolaritesi, hastaneye yatış süreleri ve ilişkili parametreler analiz edildi.

SONUÇ: Tüm hastaların ortalama Na^+ değeri 117.6 ± 9.3 mmol/l idi. Hastaların %28 inde ağır hiponatremi (sodyum < 120 mmol/l) tesbit edildi. Hastaların ortalama yatış süreleri 9.2 ± 11.3 gün olarak hesaplandı. Ağır hiponatremisi olan hastaların ortalama yatış süresi diğer hastalara göre daha uzun bulundu (16.4 gün, 9.2 gün $p < 0.05$). Hastaneye yatış süresi ilişkili parametrelerin korelasyon incelemesinde ileri yaş ($r = 0.67$, $p = 0.03$), kadın cinsiyet ($r = 0.28$, $p = 0.01$), serum üre ($r = 0.47$, $p = 0.00$), serum kreatinin ($r = 0.54$, $p = 0.01$), eş zamanlı enfeksiyonu olması ($r = 0.51$, $p = 0.04$) ile pozitif, diyastolik kan basıncı ($r = -0.051$, $p = 0.02$), hemoglobin ($r = -0.22$, $p = 0.04$) ile negatif korelasyon tesbit edildi.

TARTIŞMA: Hiponatremi halen önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Hiponatremide mortalite ile ilgili oluşturulmuş parametreler vardır fakat hastanede yatış süresini etkileyen faktörler net bilinmemektedir. Biz bu çalışmamızda özellikle ileri yaş, kadın cinsiyetin morbidite ve yatış süresi ile yakın ilişkili olduğunu tesbit ettik.

PS-48 [Klinik Nefroloji]

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMUNA EŞLİK EDEN FOKAL SEGMENTAL GLOMERÜLOSKLEROZ

*Pervane Ahmedova¹, Mine Şebnem Karakan²,
Nuray Yılmaz Çakmak³, Gizem Seray Kılıç¹*

¹Yıldırım Beyazıt Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

³Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

GİRİŞ: Obstrüktif Sleep Apne Sendromu (OSAS) uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu ve kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur. Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) erişkinlerde nefrotik sendromun sık nedenlerindendir. Daha önce OSAS ile ilişkili FSGS tanımlanmadı ve burada ilk kez OSAS ile ilişkili FSGS olgusu sunulacaktır.

OLGU: Bilinen 7 yıldır OSAS tanısı mevcut, AHİ > 30 , uyku sırasında pozitif hava basıncı (PAP) tedavisi alan 51 yaşında erkek hasta bir kaç aydır devam eden bilateral yan ağrısı şikayetiyle nefroloji polikliniğine başvurdu. Fizik muayenesinde hastanın vital bulguları stabil, baş boyun muayenesinde boyun kısaydı, diğer sistem muayeneleri doğaldı. Bel çevresi 89 cm, VKİ 26,42 kg/m² olarak hesaplandı. Hastanın laboratuvar sonuçları serum kreatinin 1.36 mg/dL, ürik asit: 7.6 mg/dL, serum total protein 6,0 g/dL, albumin 3.5 g/dL, sedimentasyon 44 mm, arter kan gazında pH 7.4, pCO₂ 45.1 mmHg, pO₂ 53 mmHg, sO₂e 83.6 %, HCO₃ 26.2 mmol/L olarak değerlendirildi. İdrar mikroskopisinde silender görülmeyen, tam idrar tetkikinde +3 proteinüri, 24 saatlik idrar tetkikinde 3428 mg/gün albuminüri ve 3952 mg/gün proteinüri görüldü. Hastanın renal usg de bilateral böbrek boyutları normal, renal arter dopplerinde stenoz görülmeydi. Otoimmün hastalık belirteçleri normal aralıkta ve viral hepatit serolojisi negatif idi. Protein elektroforezi ve İmmün fiksasyon elektroforez sonuçlarında gammopati izlenmedi. Hastaya böbrek biyopsisi yapıldı. Patoloji sonucu 'FSGS-İgA BASKIN MEZENJİAL İMMÜNKOMPLEKS BİRİKİMİ' olarak raporlandı (Resim 1,2,3).

TARTIŞMA: OSAS lu hastalarda endotel hasarı ve oksidatif stres faktörleri ilişkili proteinüri görülebilmektedir ancak patofizyolojisi net olarak açıklanamamıştır. OSAS hastaların tedavi uyumunun sağlanması, hastalığın sistemik etkilerinin önlenmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

PS-49 [Klinik Nefroloji]

ANKARA BÖLGESİNDE KRONİK BÖBREK HASTALARINDA FABRY HASTALIĞI PREVELANS ÇALIŞMASI

Özdem Kavraz Tomar¹, Ayşe Zeynep Bal¹, Refika Büberci¹, Murat Duranay¹, Seyit İbrahim Akdağ⁵

¹Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

²Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

³Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

⁴Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara

⁵Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

Fabry hastalığı başta böbrek, kalp ve merkezi sinir sistemi olmak üzere birçok organ tutulumu olabilen, nadir görülen bir lizozomal depo hastalığıdır. Fabry hastalarının toplumdaki diğer bireylere oranla ortalama ömürleri 15 yıl daha kısadır bu nedenle erken tanı yaşamsal bir önem arz etmektedir. literatürde ülkemizde yapılmış olan geniş çaplı bir Fabry hastalığı tarama çalışması bulunmamaktadır. Çalışmamızda özellikle böbrek ya da kalp hastaları gibi Fabry hastalığı için yüksek riskli popülasyonlarda prevelansın belirlenmesi için tarama çalışması yapılması ve tespit edilen vakalar ile bunlar sayesinde ulaşılabilen aile bireylerinde erken tanı ve tedaviye başlanması hedeflenmiştir. Çalışmamıza Ankara Eğitim Araştırma hastanesi nefroloji kliniğinde ve Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma hastanesi nefroloji kliniğinde kronik böbrek hastalığı ve/veya son dönem böbrek yetmezliği tanıları ile takip edilmekte olan ve bu çalışmaya katılmak için gönüllü olan hastalar alınmıştır. Çalışmaya alınan hastalardan GLA gen mutasyonu çalışılması için bir adet hemogram tüpüne kan alınarak İntergen laboratuvarında çalıştırılmıştır.

Çalışmamızda şimdiye kadar 638 hasta taranmıştır. Taranan hastalardan 10 tanesinde mutasyon tespit edilmiş olup bunlardan ikisi daha önce tanımlanmış Fabry hastalığı ile ilişkisi bildirilmiş bir mutasyondur (baba ve kızı); diyaliz tedavisi almakta olan hastaya enzim replasman tedavisi başlanmış kızı ise takibe alınmıştır. mutasyon tespit edilen diğer hastalardan 3 'ünde psödomutasyon olarak kabul edilen bir mutasyon saptanmıştır. iki hastada tespit edilen mutasyon ise geç başlangıçlı Fabry hastalığı ile ilişkili olduğu tespit edilen mutasyonlardır. diğer 3 hastada tespit edilen mutasyonlar ise daha önce tanımlanmamış olup klinik ile korelasyonu henüz netletmemiştir.

Çalışmamız devam etmekte olup şimdiye kadar elde ettiğimiz verileri sunmak istiyoruz.

PS-50 [Klinik Nefroloji]

MINİMAL CHANGE DİSEASE VE FOKAL SEGMENTAL GLOMERULOSKLEROZDA TGF-β1 VE WT-1 GİBİ PODOSİT İLİŞKİLİ PROTEİNLERİN EXPRESYONU

Hayriye Tatlı Doğan¹, İpek Işık Gönül², Şebnem Karakan³, Leyla Memiş²

¹Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Patoloji Bilim Dalı, Ankara

²Gazi Üniversitesi, Patoloji Bilim Dalı, Ankara

³Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ: Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) ve minimal change disease (MCD), nefrotik düzeyde proteinüriye neden olan primer renal parankim hastalıklarıdır. Her ikisi de glomerüler epitel hücre hasarından kaynaklanır ve “podositopati” olarak da isimlendirilir. Glomerüler filtrasyon bariyerinde podosit ile ilişkili moleküllerin rolünün tanımlanması ve konjenital nefrotik sendromun gelişiminde nefrin rolünün saptanmasının ardından, bu proteinlerin edinilmiş nefrotik sendromdaki değerlendirme ve ekspresyon profilleri de sorgulanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: Bu çalışmada renal biyopsi örnekleri ile MCD, FSGS ve nonspesifik mezenşiyal proliferasyon tanıları alan 74 hasta çalışmaya dahil edildi. Işık mikroskopik kesitleri incelendi; interstisyel inflamasyon, tübüler atrofi, fokal ve global glomeruloskleroz bulguları için her bir vaka tekrar derecelendirildi. Nefrin, podosin, sinaptopodin, WT-1 ve TGF-β1 dağılımı immünohistokimya ile incelendi ve boyama paternleri ve yoğunlukları kaydedildi. İncelenen histopatolojik parametreler, klinik parametreler ile ilişkilendirildi.

SONUÇ: FSGS'deki tüm üç podosit ile ilişkili proteinler baskın boyanma paterni gösterdi ve diğer gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık izlendi. Benzer şekilde, FSGS vakaları diğer iki gruba kıyasla WT-1'in glomerüler ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir kayıp gösterdi. FSGS'de TGF-β1 ekspresyonu oldukça yüksekti ve interstisyel fibrozis, inflamasyon ve tübüler atrofinin derecesi ile korele idi.

TARTIŞMA: Bu bulgular, podosit ile ilişkili proteinlerin, WT-1 ve TGF-β1 ifadelerinin lekeleme paternlerinin FSGS'de kesinlikle farklı olduğunu göstermektedir. Bu sadece bir dağılım değişikliği olası bir renal patojenetik rolü de ifade ediyor olabilir.

PS-51 [Klinik Nefroloji]

GLOMERÜLONEFRİTLER VE GAMA FRAKSİYONU

Ahmet Bilgehan Şahin¹, Mustafa Güllülü², Abdülmecit Yıldız², Safiye Orhan¹, Saide Elif Güllülü¹

¹Uludağ Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Bursa

²Uludağ Üniversitesi, Nefroloji Bilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

Glomerüler hastalıklar etiyolojilerine primer veya sekonder olarak sınıflandırılabilir. En iyi tedavi yanıtının alınması ve en uygun hastalık takibinin planlanması için glomerülofritlerin primer-sekonder ayrımının yapılması çok önemlidir. Bu ayırma klinik prezentasyon, çeşitli laboratuvar belirteçleri, böbrek biyopsisinin histopatolojik bulguları yardımcı olmaktadır. Fakat klinik pratikte birçok vakada primer-sekonder ayrımında zorluklar yaşanmaktadır. Protein elektroforezi, plazmadaki proteinleri fiziksel özelliklerine göre ayırma yöntemidir. Protein elektroforezi birçok kronik inflamatuvar sistemik hastalığın tanı ve takibinde kullanılmaktadır. Birçok biyokimyasal ve serolojik testlere göre çok daha ucuz ve pratik bir tanı yöntemidir. Çalışmamızda bu yöntemin glomerülofritlerin etiyolojilerinin aydınlatılmasında yardımcı olup olamayacağının belirlenmesi amaçlandı. Çalışmamızda 2008-2016 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Kliniğinde çeşitli nedenler ile yapılan böbrek biyopsileri tarandı. Tanı anında protein elektroforezi olan ve primer-sekonder glomerülofrit tanısı kesinleştirilen hastalar çalışmaya dâhil edildi.

Yapılan biyopsilerin 258'inde primer glomerülofrit tanısı kondu. En sık membranöz glomerülofrit saptanırken (%32,2). Sekonder glomerülofritler hastaların %40,3'ünde saptandı. En sık sekonder glomerülofrit nedeni amiloidoz olarak bulundu (%28,1). Serum protein elektroforezi bandları primer ve sekonder glomerülofritlerde karşılaştırıldığında albumin fraksiyonunun primer glomerülofritlerde; α_2 ve gama fraksiyonlarının sekonder glomerülofritlerde daha yüksek olduğu saptandı. Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein düzeyleri sekonder glomerülofritlerde daha yüksekti.

Primer ve sekonder glomerülofritlerin ayrımında çeşitli zorluklar yaşanmaktadır. Yeni bulunan moleküllerin ve genetik testlerin daha zamana ihtiyaçları vardır. Serum protein elektroforezi ucuz, basit ve ulaşımı çok daha kolay bir test olması hasebiyle; özellikle gama bandının hastanın diğer laboratuvar ve klinik özellikleri ile birlikte yorumlanması klinisyene primer-sekonder glomerülofrit ayrımında yardımcı olabilir. Sekonder glomerülofrit için kabul görecektir gama yüzdesi eşik değeri çalışmamızı destekleyen yayınlar ile mümkün olabilir.

PS-52 [Periton Diyalizi]

PERİTON DİYALİZİ HASTASINDA NADİR BİR PERİTONİT ETKENİ: RHİZOBİUM RADİOBACTER (AGROBACTERİUM RADİOBACTER)

Andaç Karadeniz¹, Hacı Ahmet Aydemir², Muhammet Hamidullah Uyanık³, Abdullah Uyanık⁴, Erdem Çankaya⁴

¹Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum

²Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Erzurum

³Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum

⁴Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Erzurum

Peritonit, periton diyalizi hastalarında sık karşılaşılan önemli bir problemdir. Olguların çoğunluğunda etken Gram pozitif mikroorganizmalardan Stafilokoklardır. Rhizobium radiobacter (Agrobacterium radiobacter) bir aerob gram negatif basil olup oldukça nadir karşılaşılan bir peritonit etkenidir.

Laboratuvar

Day	Proximate leucocyte count (mm ³)	C-Reactive protein (0-5mg/L)	Peritoneal fluid leucocyte count (mm ³)
START	7210	72	400
4	10050	3	10
8	-	-	10

Laboratuvar Bulguları Seyri

PS-53 [Periton Diyalizi]

PERİTON DİYALİZİNDE PERİTONİTİN NADİR BİR ETKENİ: STREPTOCOCCUS VESTİBULARİS

Efe Emre Kaşıkçı¹, Murat Yaşar Taş², Mevlüt Çeri², Belda Dursun²

¹Pamukkale Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Denizli

²Pamukkale Üniversitesi, Nefroloji Bilim Dalı, Denizli

Periton diyalizinde Gram (+) kok ilişkili peritonitlerin yaklaşık % 10-25'i *Streptococcus* türlerine ait olup en sık görülen etken *Streptococcus viridans*'tır. Bu yazıda *Streptococcus vestibularis*'in etken olduğu periton diyalizi ilişkili peritonit vakası sunulmuştur.

Yaklaşık bir yıldır SAPD tedavisi uygulanan 49 yaşında erkek hasta; ateş yüksekliği, yaygın karın ağrısı ve bulanık diyaliz sıvısı nedeniyle başvurdu. FM’de ateş: 38.2 0C, TA: 125/70 mmHg ve karında yaygın hassasiyeti mevcuttu. Ayrıca, 25 yıldır sigara kullanan hastanın orofarengeal ve diş sağlığı kötüydü. Laboratuar tetkiklerinde BK:10,270/mm3, Sed:72 mm/h, CRP:2.5 mg/dL, BUN:51 mg/dL, Kreatinin:11.2 mg/dL, Albumin:3.6 g/dL, diyalizat lökosit sayısı:2260/mm3 olarak saptandı. Peritoneal sıvı ve kan kültürleri alındıktan sonra, ampirik 1g/gün intraperitoneal seftazidim ve 3 g/gün intravenöz ampisilin/sulbaktam başlandı. Tedavinin 3.gününde periton sıvı kültüründe *S. vestibularis* üredi ve duyarlılık sonuçlarına göre mevcut tedavi devam edildi. Ancak tedavinin 7.gününde CRP artışı (10.7 mg/dL) ve klinik durumda kötüleşme nedeniyle ampisilin-sulbaktam tedavisi kesilerek linezolid (2 x 600 mg IV/gün) başlandı. Linezolid ve seftazidim tedavisi 14 güne tamamlanan hasta sorunsuz olarak taburcu edildi.

S. vestibularis'in neden olduğu PD ilişkili peritonit Yılmaz ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup, ampisilin-sulbaktam ve seftazidim tedavisi ile başarılı şekilde tedavi edilmiştir. Vakamızda ise, ampisilin-sulbaktam ve seftazidim tedavisine yanıt alınmadığı için ampisilin-sulbaktam kesilerek linezolid tedavisi başlanmıştır. Seftazidim ve linezolid tedavisi ile, kateter çıkartılmasına gerek kalmadan, peritonit başarılı şekilde tedavi edilmiştir. Sonuç olarak etken tanımlanmamış streptokok peritoniti vakalarında, özellikle kötü oral ve diş sağlığı olanlarda bu patojenden şüphelenilmelidir. Optimal tedavi süresi bilinmemekle birlikte dirençli vakalarda linezolid kombinasyonu yapılabilir.

PS-54 [Periton Diyalizi]

PERKÜTAN PERİTON DİYALİZ KATETERİ YERLEŞTİRİLMESİ SIRASINDA GÖRÜLEN NADİR BİR KOMPLİKASYON; MESANE İÇİ YERLEŞTİRME

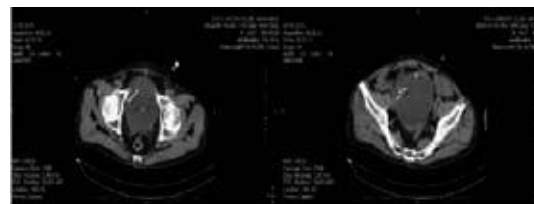
*Erim Gülcan¹, Mehmet Korkmaz², Seval Yıldız Şahin¹,
Özlem Kabak¹*

¹Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

²Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

Periton diyalizi son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. PD tedavisine başlanabilmesi için karın boşluğuna kateter yerleştirilmesi şarttır. PD kateteri cerrahi, laparoskopik ve perkütan yöntemlerle yerleştirilebilmektedir. Ancak, kateter yerleşimi esnasında bazı komplikasyonlar gelişebilmektedir. 64 yaşında erkek hasta, koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve hipertansif nefropati nedeni ile tarafımızca takip edilmekteydi. Hastanın kontrollerinde diyaliz ihtiyacı gelişmesi üzerine periton diyalizine karar verildi. Perkütan işlemle periton diyaliz kateteri takıldı. İşlemin ertesi günü hastada batına yapılan dolumlar ile acil idrar yapma hissi gelişti, kateterin mesanede olması şüphesi nedeni ile idrarda glukoz düzeyi kontrolü yapıldı ve görüntüleme amaçlı batın tomografi çekildi. Bakılan idrar tetkikinde glukoz düzeyi 774g/dl, tomografide periton diyaliz kateterinin mesane duvarını geçerek lümene ulaştığı saptandı (Resim 1). Bunun üzerine perkutan yerleşimli olan periton kateteri USG eşliğinde eski işlemdeki aynı suture yerlerinden girilerek kateter geri çekilip mesane lümeninden dışarı çıkarılarak batın içine serbestlendi (Resim 2). Kateter revizyonu sonrası hasta periton diyalizine başladı ve sorunsuz bir şekilde tedaviye devam etti. Sonuç olarak, bu olgu nefrologların girişim yapmaya cesaretlerinin artırılmasıyla, normalde drop-out olabilecek bir vakanın PD tedavisine devam etmesinin mümkün olabileceğini göstermiştir diye düşünüyoruz.

Resim 1: Kateterin Mesane içindeki görüntüsü (Abdominal CT)



Resim 2: İşlemden sonra kateterin mesane dışındaki görüntüsü (Abdominal CT)



Araştırmacı Dizini

-A-

AHMEDOVA, Pervane	PS-42, PS-46, PS-47, PS-48
AKDAĞ, Seyit İbrahim	PS-49
AKGÜR, Suat	PS-37, PS-39, PS-40
AKKAN EREN, Şayeste	PS-12
AKMAN, Büşra Tuğçe	SS-06, PS-46, PS-47
AKTÜRK ESEN, Selin	SS-10
ALAGÖZ, Selma	PS-15
ALGÜL DURAK, Beyza	PS-21
ALMAS, Fatma	PS-25
ALTIPARMAK, Mehmet Rıza	PS-15
ALTUN, Eda	PS-11, PS-35, PS-36
ALTUNOK, Murat	PS-23
ARINSOY, Turgay	PS-31
ATILGAN, Kadir Gökhan	SS-56
ATLI, Muzaffer	SS-04
AY, Nurettin	SS-02
AYAR, Yavuz	PS-39
AYDEMİR, Hacı Ahmet	PS-52
AYDIN, Mehmet Fethullah	PS-40
AYDIN, Oğuz Uğur	SS-04
AYTAÇ VURUŞKAN, Berna	PS-40

-B-

BAKDIK, Süleyman	PS-25
BAKKAOĞLU, Hüseyin	PS-18
BAL, Ayşe Zeynep	PS-27, PS-33, PS-49
BALOĞLU, İsmail	PS-25
BAYRAKTAR, Adem	PS-17, PS-18
BERDELİ, Afif	PS-39
BİCAN, Aylin	SS-10
BİLEN, Yusuf	PS-23
BİLGİN, Türker	SS-05
BIYIK, Zeynep	PS-12
BÜBERCİ, Refika	PS-49
BÜYÜKKOYUNCU PEKEL, Nilüfer	SS-10

-C-

CEYLAN, Cavit	PS-24
COŞKUN YAVUZ, Yasemin	PS-34

-Ç-

ÇAKMAK, Nuray Yılmaz	PS-42, PS-43, PS-45, PS-46, PS-47, PS-48
ÇALIŞIR, Cüneyt	PS-13
ÇANKAYA, Erdem	PS-23, PS-52
ÇEKMEN, Nedim	SS-04
ÇELİK, Hüseyin	PS-16, PS-19
ÇERİ, Mevlüt	PS-20, PS-53

-D-

DANIŞOĞLU, Mahmut Esat	PS-16, PS-19
DASHDEMİROVA, Seide	PS-14
DEMİRBAŞ, Zengin Aydın	PS-26
DEMİRCİ, Elif	PS-23
DEMİRKAN, Neşe	PS-20
DERİCİ, Ülver	PS-31
DİLEK, Kamil	PS-37, PS-39, PS-40
DİNÇER, Mevlüt Tamer	PS-14, PS-15
DİRİ, Kamile Banu	PS-30
DİRİ, Mehmet Akif	PS-30
DOĞAN, İbrahim	SS-01
DOĞAN, Tolga	SS-01
DURAK, Hüseyin	PS-26
DURANAY, Murat	PS-27, PS-33, PS-49
DURSUN, Belda	PS-20, PS-44, PS-53

-E-

EKMEKÇİ, Yakup	SS-04
ELİÇEVİK, Mehmet	PS-14
ERSOY, Alparslan	PS-37, PS-39, PS-40
ESER, Barış	SS-01
ESER, Eylem Pınar	PS-33

-G-

GÖK, Ali Fuat Kaan	SS-07
GÖKDENİZ YILDIRIM, Açıyla	PS-20
GÖNÜL, İpek Işık	PS-31
GÜLCAN, Erim	PS-28, PS-29, PS-54
GÜLLÜLÜ, Mustafa	PS-37, PS-39, PS-40, PS-51
GÜLLÜLÜ, Saide Elif	PS-51
GÜLTEN, Salih	PS-16, PS-19
GÜNER, Halil	PS-44
GÜNEY, İbrahim	PS-12
GUNT, Ceren	SS-04
GÜZ, Galip	PS-31

-H-

HELVACI, Özant	PS-31
----------------	-------

-I-

IŞIK GÖNÜL, İpek	PS-50
------------------	-------

-K-

KABAK, Özlem	PS-54
KARA, Aslı	PS-23
KARA, Ekrem	PS-26
KARADEMİR, Sedat	SS-04
KARADENİZ, Andaç	PS-52

KARAHİSAR ŞİRALİ, Semahat	PS-33
KARAKAN, Mine Şebnem	SS-06, PS-21, PS-24, PS-42, PS-43, PS-45, PS-46, PS-47, PS-48, PS-50
KARAKURT, Bilge Şah	PS-26
KAŞIKÇI, Efe Emre	PS-53
KAVRAZ TOMAR, Özdem	PS-27, PS-33, PS-49
KAYA, Bülent	PS-11
KAYA, Eda	PS-14, PS-15
KAYADİBİ, Hüseyin	SS-01
KAZAN, Sinan	SS-09
KILIÇ, Gizem Seray	PS-42, PS-45, PS-48
KILIÇ, Mehmet	SS-06
KİTAPÇI, Özge	PS-26
KONUR, Kamil	PS-26
KORKMAZ, Mehmet	PS-54
KORUCU, Berfu	PS-31
-M-	
MEMİŞ, Leyla	PS-50
-O-	
OKTAY, Bülent	PS-16, PS-19
OLTULU, Pembe	PS-25
ORHAN, Safiye	PS-51
ORUÇ, Ayşegül	SS-08, PS-37, PS-39, PS-40
-Ö-	
ÖNTÜRK, Özge	PS-13
ÖZDEMİR, Erman	PS-38
ÖZKURT, Sultan	SS-03, PS-13
-P-	
PARMAKSIZ, Ergün	PS-38
PAYDAS, Saime	PS-11
-S-	
SAYILAN, Hamdullah	PS-26
SEFEROĞLU, Meral	SS-10
SELÇUK, Nedim Yılmaz	PS-25
SEYAHİ, Nurhan	PS-14, PS-15
SOYLU, Lütfi	SS-04
SÜNGÜ, Nuran	PS-42
-Ş-	
ŞAHİN, Ahmet Bilgehan	PS-51
ŞAHİN, Seval Yıldız	PS-29, PS-54
ŞAMLI, Murat	PS-16, PS-19
ŞANLI, Cemile	PS-37
ŞİRALİ, Semahat	PS-27

-T-

TAŞ, Murat Yaşar	PS-20, PS-44, PS-53
TATLI DOĞAN, Hayriye	PS-50
TİTİZ, Mesut İzzet	SS-05
TONBUL, Halil Zeki	PS-25
TONYALI, Şenol	PS-24, PS-41
TRABULUS, Sinan	PS-14, PS-15
TÜRKAY, Kübra	PS-34
TÜRKMEN, Kültigin	PS-25
TÜRKOĞLU, Ali Rıza	SS-55

-U-

ULU, Memnune Sena	SS-09
UYANIK, Abdullah	PS-23, PS-52
UYANIK, Eser	PS-26
UYANIK, Muhammet Hamidullah	PS-52

-Ü-

ÜNAL, Derya	PS-28
ÜSTÜNDAĞ, Yasemin	SS-55

-V-

VURAL, Ece	PS-14
VURUSKAN, Berna	PS-39

-Y-

YAHŞİ, Sedat	PS-24
YAMAN, Samet	PS-43
YAPICI, Nebiye	PS-33
YAVUZ, Mahmut	PS-39, PS-40
YETİM, Mücahit	SS-01
YILDIZ, Abdülmecit	SS-10, PS-37, PS-39, PS-40, PS-51
YILDIZ, Demet	SS-10
YILMAZ, Emre	PS-26
YILMAZ, Nuray	SS-06
YÜCE, Gökhan	PS-43

NOT:

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.



Şehremini Mahallesi Büyüksaray Meydanı Caddesi
Elmas Sultan İş Merkezi No:4 K:5
Fatih / İSTANBUL

Toplantı Organizasyon Sekreterliđi



PRIME Kongre Yönetimi ve Turizm Ltd. Şti.
Op. Cemil Topuzlu Cad. TİBAŞ Dalyan Konutları
F Blok K.4 D.8 Fenerbahçe / Kadıköy 34726 İstanbul - TÜRKİYE
Tel: +90 216 357 23 23 **Faks:** +90 216 357 23 33
E-posta: info@primeqm.com

