

İÇ HASTALIKLARA GÜNCEL BAKIŞ



Editör
Dr. Öğr. Üyesi Bişar AMAÇ



BAP ACADEMY
OCAK 2024



İÇ HASTALIKLARA GÜNCEL BAKIŞ

Bu kitapta iç hastalıkları alanında önde gelen uzmanların en son araştırmalarını ve görüşlerini derledik. Amacımız çok çeşitli iç hastalıkların tanı, tedavi ve yönetimine ilişkin güncel düşünceye kapsamlı bir genel bakış sağlamaktır.

Bu kitabın editörü olarak bu projenin işbirlikçi doğasını vurgulamanın önemli olduğuna inanıyorum. Her bölüm, kendi alanında farklı bir uzman tarafından yazılmış ve bu kişilerin katkıları, ele alınan konuya farklı ve çok yönlü bir bakış açısı sağlayacak şekilde dikkatle seçilmiştir.

İster dahili tıptaki en son gelişmeler hakkında güncel bilgi edinmek isteyen uzmanlar, ister bilimsel bilgiye sahip olmak isteyen profesyoneller için değerli bir bilimsel kaynak olacaktır.

İÇ HASTALIKLARA GÜNCEL BAKIŞ kitabını kütüphanenize değerli bir katkı olarak değerlendirdiğiniz için teşekkür ederiz. Bu kitabın alanına anlamlı bir katkı sağlayacağını akademik bir kaynak olacağını umuyoruz.

EDİTÖR

Dr. Öğr. Üyesi Bişar AMAÇ



Kitap Editörü: Dr. Öğr. Üyesi Bişar AMAÇ

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek

Kapak ve Sayfa Tasarımı: BAP Academy

Baskı: Ocak 2024

Yayıncı Sertifika No: 49837

ISBN: 978-625-6643-55-0

© Duvar Yayınları

853 Sokak No:13 P.10 Kemeraltı-Konak/İzmir

Tel: 0 232 484 88 68

www.duvar yayinlari.com

duvarkitabevi@gmail.com

EDİTÖRÜN NOTU

Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluğu yazarlara aittir.

İletişim ve Eser Gönderim

E-mail: iletisim@bapacademy.com

Web: <https://bapacademy.com>

BAP ACADEMY



İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1	5
KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ TANI VE TEDAVİSİ	6
Burcu ÖZKAN	
BÖLÜM 2	22
OSTEOPOROZUN TANI VE TEDAVİSİ	23
Burcu ÖZKAN	
BÖLÜM 3	44
AKUT BÖBREK HASARI TANI ve TEDAVİSİ	45
Fatih PALİT	
BÖLÜM 4	61
NEFROTİK SENDROM	62
Fatih PALİT	
BÖLÜM 5	77
HİPERPOTASEMİ	78
Berivan GANİDAĞLI	
BÖLÜM 6	92
HİPOKALEMİ	93
Şeyma SARIŞEN	
BÖLÜM 7	106
SUBAKUT TİROİDİT	107
Rıfat BOZKUŞ	



BÖLÜM 1

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ TANI VE TEDAVİSİ

Burcu ÖZKAN

Mardin Ömerli Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

ORCID ID: 0000-0001-6843-5228

1. Giriş

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), böbrek fonksiyon bozukluğuna ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ve kardiyovasküler hastalığa ilerlemeye neden olan karmaşık ve çok yönlü bir hastalıktır. Hastalıkla ilişkili komplikasyonlar KBH ilerlemesinin hızlanmasına ve kardiyovasküler ilişkili hastalık riskine katkıda bulunur. Yüksek prevalansına ve ilişkili komplikasyonlarının klinik ve ekonomik yüküne rağmen, hastalık farkındalığı oldukça düşük kalmaktadır. Dünya çapında genel nüfusun yalnızca %6'sı ve yüksek riskli nüfusun %10'u KBH durumlarının farkındadır (1). Ek olarak, birinci basamak sağlık hizmetlerinde KBH tanısı da optimalin altındadır; birinci basamak uzmanlığına, hastalığın ciddiyetine ve deneyime bağlı olarak %6 ile %50 arasında değişmektedir. KBH'nin farkındalığı kısmen düşük kalıyor çünkü KBH genellikle geç aşamalara kadar sessiz kalıyor. Bununla birlikte, KBH'nin daha sonraki aşamalarda teşhis edilmesi, olumsuz sonuçların önlenmesine yönelik fırsatların azalmasına neden olur (2).

Hekimlerin KBH konusunda farkındalığı, böbrek fonksiyon bozukluğunun ilerlemesini yavaşlatabilen, metabolik komplikasyonları önleyebilen ve kardiyovasküler ile ilişkili sonuçları azaltabilen kanıta dayalı tedavilerin erken uygulanması için kritik öneme sahiptir. Şu anda KBH tedavi edilemez ve hastalığın yönetimi, KBH ilerlemesini ve kardiyovasküler hastalığı önleyen tedavilere dayanır. Mevcut tedavilere rağmen, olumsuz olaylar ve KBH ilerlemesi riski devam etmektedir. Bu makale, KBH ile ilişkili zorlukları ve hastalar için mevcut tedavileri gözden geçirerek KBH hastalarında karşılanmamış kardiyorenal koruma ihtiyacını vurgulamaktadır (1, 2).

2. Prevalans

Kronik böbrek yetmezliği küresel bir sağlık sorunudur. KBY prevalansını tahmin eden gözlemsel çalışmaların meta-analizi, dünya nüfusunun yaklaşık %13,4'ünün KBY'ye sahip olduğunu göstermiştir. Çoğunluk (%79) hastalığın geç aşamalarında (evre 3-5); ancak

linik olarak sessiz, gerçek oran erken böbrek hastalığı (evre 1 veya 2) olan kişilerde erken böbrek hastalığının çok daha yüksek olması muhtemeldir (3).

Kronik böbrek hastalıkları ve yetmezliğinin prevalansının hızla arttığı görülmektedir. KBH prevalansındaki bu artış, yaşlanan popülasyonun artması ve KBY'ye katkıda bulunan tip 2 diyabet (T2DM), obezite, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık prevalansından kaynaklanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), doğrudan kronik böbrek hastalığının neden olduğu yıllık küresel ölüm sayısının 5-10 milyon olduğunu tahmin etmektedir. KBY'nin varlığı, kardiyovasküler hastalıklar, T2DM, hipertansiyon ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV), sıtma ve Kovid-19 enfeksiyonu gibi eşlik eden hastalıkların mortalitesini artırır ve dolayısıyla dolaylı olarak KBH mortalitesini artırır. KBY ile ilişkili yüksek morbidite ve mortalitenin katkıda bulunan bir nedeni hem hastalar hem de sağlayıcılar tarafından hastalığa ilişkin farkındalık eksikliğidir. KBY'nin erken evreleri klinik olarak sessizdir ve hastalarda hiçbir semptom görülmez. Bu aşamada tedavi eksikliği, KBY'nin, hastaların komplikasyonları ve/veya kardiyovasküler ilişkili komorbiditeleri veya SDBY'yi ortaya çıkarabileceği, hastalığın ileri aşamalarına ilerlemesine olanak tanır. Bu nedenle KBH konusunda farkındalığın artırılması, erken müdahaleye izin vermek ve eşlik eden hastalık ve ölüm riskini azaltmak açısından çok önemlidir (4).

3. Kronik Böbrek Hasarının Sınıflaması

Kronik böbrek hastalığını daha iyi yönetmek ve hastalara daha iyi bakım sağlamak amacıyla, kronik böbrek hasarı sınıflandırması, Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi ve uluslararası kılavuz grubu Böbrek Hastalığını İyileştiren Küresel Sonuçları (KDIGO) tarafından geliştirilmiştir. CKD sınıflandırması tahmini glomerüler filtrasyon hızına (eGFR) ve albüminüriye dayanmaktadır (5).

Altı eGFR kategorisi vardır. 3 aydan uzun bir süre boyunca $1,73 \text{ m}^2$ başına 60 mL/dk'nın altında bir eGFR, böbrek fonksiyonunun bozulduğunun göstergesidir ve eGFR ölçümlerinin azalmasıyla böbrek hasarının ciddiyeti artar. Hastalığın erken başlangıçlı, evre 1-2 hastalarında eGFR seviyeleri normal ila hafif derecede azalmıştır ($1,73 \text{ m}^2$ başına 60 ila C 90 mL/dak). Evre 3a-3b hastalarında eGFR seviyeleri hafif ila orta derecede azalmıştır (sırasıyla $1,73 \text{ m}^2$ başına 45-59 mL/dak). Ciddi derecede azalmış eGFR seviyeleri, evre 4-5 (sırasıyla $1,73 \text{ m}^2$ başına 15-29 ila ≤ 15 mL/dak), hastalığın ileri evrelerinin ve böbrek yetmezliğinin göstergesidir (5).

Sınıflama ayrıca albüminürinin üç kategorisini içerir. Albümin/kreatinin oranı (ACR) 3 ila en fazla 30 mg/mmol olan hastalar, mikroalbuminürisi olan ve olumsuz sonuç açısından orta derecede risk taşıyan hastalar olarak sınıflandırılır. ACR'si 30 mg/mmol'ün üzerinde olanlar, makroalbuminürisi olan ve ciddi advers olay geliştirme riski taşıyan kişiler olarak sınıflandırılır. eGFR ve albuminüri kategorileri, KBH hastalarında olumsuz sonuçları bağımsız olarak tahmin eder ve her ikisinin kombinasyonu bu riski daha da artırır. KBH sınıflandırma sistemi, klinisyenlerin KBH ciddiyeti ve diğer komplikasyonlara ilişkin doğru değerlendirmeler yapmalarına yardımcı olur ve bu da hastaların yönetimi ve izlenmesiyle ilgili kararların bilgilendirilmesine yardımcı olur (5).

KBY, üç kategoriden herhangi birindeki hastalık süreçlerinden kaynaklanabilir: prerenal (böbrek perfüzyon basıncının azalması), intrinsik renal (damarların, glomerüllerin veya tübüllerin interstisyumun patolojisi) veya postrenal (obstrüktif) (6).

3.1. Prerenal Hastalık

Kronik prerenal hastalık, kronik kalp yetmezliği veya böbrek perfüzyonunun sürekli azaldığı sirozlu hastalarda ortaya çıkar; bu durum, akut tübüler nekroz (ATN) gibi intrinsik böbrek hasarının çoklu ataklarına eğilimi artırır. Bu, zamanla böbrek fonksiyonlarının ilerleyici kaybına yol açar (6).

3.2.1. İntrensik Böbrek Vasküler Hastalığı

En yaygın kronik böbrek damar hastalığı, kan damarlarında, glomerüllerde ve tübülointerstisyumda kronik hasara neden olan nefrosklerozdur. Diğer renal vasküler hastalıklar, ateroskleroza bağlı renal arter stenozu veya fibromusküler displazi olup, aylar veya yıllar içinde glomerüloskleroz ve tübülointerstisyel fibrozis ile karakterize iskemik nefropatiye neden olur (6).

3.2.2. İntrensik Glomerüler Hastalık (Nefritik veya Nefrotik)

Anormal idrar mikroskobu ile kırmızı kan hücresi döküntüleri ve dismorfik kırmızı hücreler, ara sıra beyaz kan hücreleri ve değişken derecelerde proteinüri ile nefritik bir model öne sürülmektedir. En sık görülen nedenler post-streptokokal GN, enfektif endokardit, şant nefriti, IgA nefropatisi, lupus nefriti, Goodpasture sendromu ve vaskülitir. Nefrotik bir patern, genellikle nefrotik aralıkta (24 saatte 3,5 gm'den fazla) proteinüri ve az sayıda hücre

veya silindir içeren inaktif idrar mikroskopik analizi ile ilişkilidir. Genellikle minimal değişiklik hastalığı, fokal segmental glomerüloskleroz, membranöz GN, membranoproliferatif GN (Tip 1 ve 2 ve kriyoglobulinemi ile ilişkili), diyabetik nefropati ve amiloidozdan kaynaklanır. Bazı hastalar bu iki kategoriden birine atanabilir (6).

En yaygın kronik tübülointerstisyel hastalık polikistik böbrek hastalığıdır (PBH). Diğer etiyojiler arasında nefrokalsinoz (çoğunlukla hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye bağlı), sarkoidoz, Sjogren sendromu, çocuklarda ve genç erişkinlerde reflü nefropatisi yer alır (6).

3.3. Postrenal (Obstrüktif Nefropati)

Kronik obstrüksiyon prostat hastalığına bağlı olabilir, nefrolitiazis veya üreter(ler) üzerinde kitle etkisi olan abdominal/pelvik tümör yaygın nedenlerdir. Retroperitoneal fibrozis kronik üreteral obstrüksiyonun nadir bir nedenidir (6).

4. Risk Faktörleri

Genel popülasyonda KBY, esas olarak yaşlı popülasyonda görülür. Bu bireyler, böbrekleri de etkileyebilen kardiyovasküler risk faktörlerine, hipertansiyona ve diyabete ömür boyu maruz kalmıştır. Bu popülasyonda GFR'deki ortalama düşüş oranı, 40 ila 50 yaşlarından sonra 0,75 ila 1 ml/dakika/yıl civarındadır. Toplum temelli çalışmalarda, 3. Ve 4. evre KBY hastalarının yalnızca %1 ve %20'si renal replasman tedavisine (RRT) ihtiyaç duymuş, ancak sırasıyla %24 ve %45'i ağırlıklı olarak ölmüştür. Bu da toplum temelli KBY'de SDBY'ye ilerlemek yerine kardiyak olayların baskın sonuç olduğunu düşündürmektedir (7).

Nefroloji kliniklerine sevk edilen KBH'li hastalar, ilerleyici böbrek hasarına ve fonksiyon kaybına neden olan kalıtsal (otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı ADPKD) veya edinilmiş nefropati (glomerülo nefrit, diyabetik nefropati veya tübülointerstisyel hastalık) nedeniyle erken yaşta başvurur. Yönlendirilen KBY'de ilerleme hızı, altta yatan hastalık sürecine ve bireysel hastalar arasında farklılık gösterir. Diyabetik nefropatide GFR'de ortalama 10 ml/dk/yıl civarında hızlı bir düşüş olduğu gösterilmiştir. Diyabetik olmayan nefropatilerde, kronik proteinürik GN'li hastalarda ilerleme hızı, düşük düzeyde proteinürisi olan hastalara göre genellikle daha hızlıdır. Böbrek yetmezliği olan, evre 3 ve ilerisindeki KBY hastalarında, diğer nefropatilere kıyasla daha hızlı ilerleme hızı olabilir. Hipertansif nefrosklerozlu hastalarda iyi kan basıncı kontrolü ve minimal proteinüri çok yavaş ilerlemeye ilişkilidir (8).

4.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

İleri yaş, erkek cinsiyet, Afrikalı Amerikalılar, Afro-Karayipli bireyler, Hispanikler ve Asyalıları (Güney Asyalılar ve Pasifik Asyalıları) içeren Kafkas olmayan bir etnik köken, KBH ilerlemesini olumsuz yönde etkiler. KBY ilerlemesini etkileyen genetik faktörler farklı Böbrek hastalıklarında bulunmuştur. TCF7L2 ve MTHFS genlerindeki tek nükleotid polimorfizmleri, diyabetik nefropati ve KBH ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmalarda böbrek skarlaşması ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) kodlayan genlerdeki polimorfizmlerin KBH ilerlemesini etkilediği bulunmuştur (9).

4.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Bunlar arasında sistemik hipertansiyon, proteinüri ve metabolik faktörler yer alır. Sistemik hipertansiyon, dünya çapında SDBY'nin ana nedenlerinden biridir ve diyabetten sonra ikinci önde gelen nedendir. Sistemik hipertansiyonun glomerüler kapiller yatalara bulaşmasının ve bunun sonucunda ortaya çıkan glomerüler hipertansiyonun glomerülosklerozun ilerlemesine katkıda bulunduğuna inanılmaktadır. Gece vakti ve 24 saatlik kan basıncı ölçümünün KBY'nin ilerlemesi ile en iyi şekilde ilişkili olduğu görölmektedir. Diyastolik kan basıncından ziyade sistolik kan basıncı, KBY ilerlemesinin belirleyicisi gibi görünmektedir ve aynı zamanda KBY'deki komplikasyonlarla da ilişkilendirilmiştir (10).

Diyabetik ve diyabetik olmayan böbrek hastalıkları olan hastalarda yapılan çok sayıda çalışma, belirgin proteinürinin (albüminüri A3) KBH ilerlemesinin daha hızlı oranıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, RAS blokajı veya diyet yoluyla belirgin proteinüride azalma, daha iyi böbrek sonuçlarıyla ilişkilidir (10). Birçok çalışma, KBH boyunca hipertansiyon, proteinüri ve renal fibrozun patogeneğinde RAAS sistemini ilişkilendirmiştir. Daha sonra RAAS'ı hedef alan müdahalelerin KBY'nin ilerlemesini yavaşlatmada etkili olduğu kanıtlandı. Bu, RAAS blokerlerinin proteinürik ve diyabetik böbrek hastalığında yaygın olarak kullanılmasına yol açmıştır. Obezite ve sigara kullanımı KBH'nın gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkilidir. Ayrıca insülin direnci, dislipidemi ve hiperürisemi gibi metabolik faktörlerin de KBH gelişimi ve ilerlemesinde rol oynadığı gösterilmiştir. İyileşme sürecinin tam fonksiyonel böbrek iyileşmesi ile tamamlandığı akut böbrek hasarından farklı olarak, kronik ve ilerleyici nefropatilerden kaynaklanan kronik ve sürekli hasarlar, ilerleyici böbrek fibrozuna ve böbreğin normal yapısının tahrip olmasına evrilir. Bu, böbreğin 3 bölümünün tamamını, yani

glomerülleri, tübülleri, interstisyumu ve damarları etkiler. Histolojik olarak glomerüloskleroz, tubulointerstiyel fibrozis ve vasküler skleroz şeklinde kendini gösterir (10, 11).

Tüm bu mekanizmalar fokal segmental glomerüloskleroz adı verilen histolojik bir tabloya yol açmaktadır. KBH'nin hızlandırılmış ilerlemesi için klinik risk faktörleri proteinüri, hipertansiyon, siyah ırk ve hiperglisemidir. Ayrıca kurşun, sigara, metabolik sendrom, muhtemelen bazı analjezik ajanlar ve obezite gibi çevresel maruziyetler de KBH'nin hızlandırılmış ilerlemesiyle ilişkilendirilmiştir (11).

5. Böbrek Hasarının Kronikleşmesi ve Yetmezlik Tablosu

Bir hastada eGFR'nin 60 ml/dak/1,73 m²'den düşük olması tespit edildiğinde, bunun ABH'den mi yoksa mevcut KBH'den mi kaynaklandığını belirlemek için önceki kan ve idrar testi sonuçlarına ve klinik geçmişine dikkat edilmesi gerekir. Aşağıdaki faktörler faydalı olacaktır (12).

- Uzun süredir devam eden kronik hipertansiyon, proteinüri, mikrohematüri ve prostat hastalığı semptomlarının öyküsü,
- Cilt pigmentasyonu, çizik izleri, sol ventriküler hipertrofi ve hipertansif fundal değişiklikler,
- Multipl miyelom, sistemik vaskülit gibi diğer durumların kan testi sonuçları.

Düşük serum kalsiyumu ve yüksek fosfor düzeylerinin ayırt edici değeri çok azdır, ancak normal Paratiroid hormonu düzeyleri KBY'den ziyade ABY'yi düşündürür. Kan üre nitrojeni (BUN) değerleri 140 mg/dl'nin üzerinde olan, serum kreatinin değeri 13,5 mg/dl'nin üzerinde olan, nispeten iyi görünen ve hala normal hacimde idrar çıkaran hastaların KBY'ye yakalanma olasılığı, akut böbrek hastalığına göre çok daha fazladır (12).

5.1. Glomerüler Filtrasyon Hızı ve Proteinürinin Değerlendirilmesi

ABY ve KBY arasındaki ayrımın net olmadığı hastalarda, eGFR'nin 60 ml/dak/1,73 m²'nin altında olduğu ilk bulgunun ardından 2 hafta içinde böbrek fonksiyon testleri tekrarlanmalıdır. Önceki testler düşük eGFR'nin kronik olduğunu doğrularsa veya 3 ay boyunca tekrarlanan kan testi sonuçları tutarlıysa KBY doğrulanır. Serum kreatininine dayalı

eGFR'nin daha az doğru olduğu biliniyorsa, sistatin-c veya izotop klirensi ölçümü gibi diğer belirteçler yapılabilir (13).

KDIGO, proteinürinin sabahın erken saatlerinde idrar örneği alınarak ve albümin-kreatinin oranının (ACR) ölçülmesiyle değerlendirilmesini önermektedir. Albüminüri derecesi, mikroalbuminüri gibi önceki terimlerin yerine A1'den A3'e kadar derecelendirilir. Bazı hastalarda albümin dışında proteinler de salgılanabilir ve idrar protein-kreatinin oranı (PCR) bazı durumlarda daha yararlı olabilir (14).

5.2. Görüntüleme

Böbreklerin ultrason muayenesinde kortikal kalınlıkta azalma, ekojenitede artış, yara izi veya birden fazla kist bulunan küçük böbrekler görülüyorsa, bu kronik bir süreci gösterir. Ayrıca kistik genişlemesi olan obstrüktif üropatiden kaynaklanan kronik hidronefrozun teşhis edilmesi de yararlı olabilir. Renal ultrason Doppler renal arter stenozundan şüphelenildiğinde renal vasküler akışı değerlendirmek için kullanılabilir. Böbrek taşı hastalığını teşhis etmek için düşük dozda kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılır. Ultrasonografi ile görülemeyen üreter tıkanıklığı şüphesinin teşhisinde de kullanılır. Çoklu anevrizmaların ve düzensiz daralma alanlarının görüldüğü poliarteritis nodozanın tanısında renal anjiyografinin rolü vardır. Voiding sistoüretrografi esas olarak kronik vezikoüretal reflüden KBH'nin nedeni olarak şüphelenildiğinde kullanılır. Tanıyı doğrulamak ve reflü şiddetini tahmin etmek için kullanılır. Böbrek taramaları böbreklerin anatomisi ve işlevi hakkında yeterli bilgi verebilir. BT taramasına kıyasla daha az radyasyona maruz kalmayla ilişkili olduklarından ağırlıklı olarak çocuklarda kullanılırlar. Böbrekler arasındaki fonksiyon farkını ölçmek için radyonüklid böbrek taramaları kullanılır (15).

6. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Klinik Yükü

KBY, erken KBY, hastalığın ilerlemesinin (evre 3-5) başlamasından sorumlu olan hem değiştirilemeyen (ileri yaş, aile öyküsü ve etnik köken) hem de değiştirilebilir risk faktörlerini (T2DM, hipertansiyon ve dislipidemi) içeren karmaşık bir hastalıktır. KBY'nin erken evrelerinde (evre 1-2), hipertansiyon, obezite ve T2DM gibi faktörler böbrek fonksiyon bozukluğunu tetikleyebilir. Bu, glomerüler/interstisyel hasara neden olur ve glomerüler filtrasyonun bozulmasına yol açarak eGFR'nin azalmasına ve albüminürinin artmasına neden olur. Bu aşamada klinik semptomlar mevcut olmasa da hipertansiyon, hiperglisemi, sigara

kullanımı, obezite, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık gibi ek risk faktörlerinin varlığı KBH ilerlemesini hızlandırabilir ve SDBY ile sonuçlanabilir (16).

Hastalık ilerledikçe, KBY'nin klinik ve ekonomik yükü artar; KBH mineral kemik bozukluğu, anemi, hipertansiyon ve hiperkalemi gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir ve KBH'nin ileri evreleri, evre 4-5 ortaya çıkabilir. Yorgunluk, ciltte kaşıntı, kemik veya eklem ağrısı, kas krampları ve ayak bileklerinde, ayaklarda veya ellerde şişme gibi klinik semptomlar bu aşamada sıklıkla mevcuttur. Böbrek fonksiyonunun daha da kötüleşmesi, tübüler ve glomerüler hipertrofiye, skleroza ve fibroza neden olur ve bu da eGFR'de önemli bir azalmaya, aşırı albüminüriye ve böbrek yetmezliğine yol açar (16).

KBY'li hastaların SDBY'ye ulaşmadan kardiyovasküler ilişkili komplikasyonlardan ölme olasılıkları daha yüksektir. Hastalık ilerledikçe, kardiyovasküler hastalık riski belirgin şekilde artar; öyle ki, geç evre KBH, evre 4-5 hastalarının %50'sinde kardiyovasküler hastalık bulunur. eGFR\60 mL/dk 1,73 m² olan hastalarda atriyal fibrilasyon (AF) ve akut koroner sendrom (AKS) riski iki katına çıkar. AF, SDBY'ye ilerleme riskinin üç kat daha yüksek olmasıyla ilişkilidir. Kalp yetmezliği (KY) insidansı da 90 mL/dk 1,73 m²'ye kıyasla üç kat daha fazladır (16).

Kronik böbrek hastalarında artan kardiyovasküler hastalık riski, kısmen hipertansiyon, T2DM ve dislipidemi gibi kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili geleneksel risk faktörlerinden kaynaklanmaktadır. Örneğin, gözlemsel veri tabanına bağlı geniş bir çalışma (Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması (NHANES) III), KBH ile T2DM'nin birleşimi ve artan ölüm riski arasında güçlü bir ilişki bulmuştur. Bu çalışmada yazarlar, KBH ve diyabetli hastalarda %31,1'lik bir ölüm oranı gözlemlerken, yalnızca diyabetli kişilerde bu oran %11,5'tir. ABD ve İngiltere bağlantılı veri tabanlarını kullanan gözlemsel bir çalışma, hem KBH hem de T2DM'nin varlığının, majör olumsuz kardiyak olaylar (MACE), HF ve aritmojenik kardiyomiopati (ACM) riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (17). Bu risk, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan yaşlı hastalarda daha da yükselmiştir. Benzer şekilde hem KBH hem de T2DM'nin varlığı, tek başına T2DM'ye kıyasla tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler ilişkili mortalite riskinde anlamlı bir artışa yol açmaktadır (18).

Kardiyovasküler hastalık üzerindeki doğrudan renal etki, genel inflamatuvar değişime, kardiyak yeniden yapılanmaya, arterlerin daralmasına ve vasküler kalsifikasyona bağlıdır; her

ikisi de vasküler yaşlanmanın ve aterosklerotik süreçlerin hızlanmasına katkıda bulunur ve miyokard enfarktüsü, felç ve KY'ye yol açar. Bu çalışmalar hep birlikte KBH ilerlemesi, eşlik eden hastalıkların sayısı ve artan kardiyovasküler hastalık riski ile kardiyovasküler ilişkili mortalite arasında var olan güçlü ilişkiyi vurgulamaktadır (17, 18).

7. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Güncel Tedavi Uygulamaları

KDIGO ve Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE), KBH'nin değerlendirilmesi ve yönetilmesi için ayrıntılı kılavuzlar üretmiştir. Her ikisi de kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak, KBH ilerlemesini hafifletmek ve bu hasta popülasyonunda SDBY insidansını azaltmak amacıyla hastalığın erken tanısına yönelik stratejilerin uygulanmasını önermektedir. KBH karmaşık bir hastalıktır ve bu nedenle tedavi, hem farmakolojik olmayanların (diyet ve egzersiz rejimleri ile antihipertansif ve antihiperglisemik ilaçlar gibi farmakolojik müdahaleler. Ancak son 20 yıldır bu alanda kayda değer bir ilerleme sağlanamadı. Yaşam tarzı müdahalesinin hastalık ilerlemesini azaltma üzerindeki etkisi hala belirsizdir, ancak artan fiziksel aktivitenin eGFR düşüş hızını ve SDBY ilerlemesini yavaşlattığı, eGFR düzeylerini ve albüminüriyi iyileştirdiği ve KBY hastalarında mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (19).

Benzer şekilde, düşük proteinli diyet veya Akdeniz diyeti gibi diyet rejimleri, KBH'de böbrek fonksiyonundaki azalmayı ve ölüm oranını azaltır. Bu nedenle, günlük kalori, tuz, potasyum, fosfat ve protein alımını kontrol etmek için KBH şiddetine uygun diyet tavsiyesi önerilmektedir. Bununla birlikte, KBH ilerlemesi ve ölüm riskinin artmasıyla ilişkili olarak sürekli yüksek serum fosfat seviyeleri veya metabolik asidozu [düşük serum bikarbonat seviyeleri (<22 mmol/l)] olan hastalar, fosfat bağlayıcı ajanlarla (alüminyum hidroksit ve kalsiyum karbonat) tedavi edilebilir.) veya sodyum bikarbonat, sırasıyla (19). Kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için KDIGO ve NICE, aktif lipid yönetimi ve kan basıncı kontrolünü önermektedir. KBH'nin erken evre 1 ve 2'sinde, 50 yaşın üzerindeki tüm hastalara statinler önerilirken, evre 3 ve hastalığın ileri evreleri olan evre 4-5'te (eGFR\60 mL/dak/1,73 m²) statinler önerilir. statinler ve ezetimib tavsiye edilmektedir (19).

KBH ve hipertansiyonu olan hastalar için ve KBH ve T2DM hastaları için 130/80 mmHg'nin altında ve ayrıca albüminüri olan hastalarda, kan basıncını düşürücü tedaviler ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) bloke edici ajanların yanı sıra, anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) gibi.

RAAS inhibitörlerinin (RAASi) şu anda KBH'de diyabet, hipertansiyon ve albüminürisi olan hastaların tedavisinde kullanılması önerilmektedir. Bu RAAS bloke edici ajanlar hem renal hem de kardiyovasküler koruma sağlar ve KBH hastalarında hipertansiyonun tedavisinde birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (20). RAASi'nin klinik faydaları, diyabeti olan ve olmayan KBH hastalarında gösterilmiştir. Bu klinik faydalar, eGFR düşüşünde azalma ve son dönem böbrek hastalığı kardiyak ilişkili morbidite ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskinde azalma da dahil olmak üzere, kan basıncını ve albüminüriyi azaltma üzerindeki etkilerine ek olarak sağlanır. Bununla birlikte, yararlarına rağmen, RAASi tedavisi hiperkalemiye neden olabilir ve hastalara sıklıkla RAASi dozajını azaltmaları veya hatta tedaviyi bırakmaları tavsiye edilir; bu da RAASi tedavisinin optimum klinik faydalarına ulaşmasını engeller. Bu durumda, RAASi ile ilişkili hiperkalemiyi azaltmak için patiromer ve sodyum zirkonyum siklosilikat gibi potasyum bağlayıcı ajanlarla kombinasyon tedavisi, RAASi tedavisinin yanında kullanılabilir. Ancak bunların KBH'de kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerindeki etkilerini belirlemek için uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç olacaktır. Bu tedaviler KBH yönetiminin temel dayanağı olmasına rağmen, KBH'nın ilerlemesi konusunda hâlâ bir risk mevcuttur ve yeni tedavilere yönelik karşılanmamış bir ihtiyaç bulunmaktadır (19, 20).

Son 2 yılda, mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA'lar) ve sodyum-glikoz ortak taşıyıcı 2 (SGLT2) inhibitörlerine özellikle dikkat edilerek KBH yönetimine yönelik yeni terapötik yaklaşımlar ortaya çıkmıştır. Seçici bir oral, steroid olmayan MRA olan finerenonun klinik etkinliğinin, diyabetik böbrek hastalığında (DKD) KBH ilerlemesi ve kardiyovasküler olay riskini azalttığı yakın zamanda gösterilmiştir. SGLT2i, glikozun düşürülmesinden bağımsız olarak, kardiyovasküler ve renal koruyucu etkileri olan bu yeni ve gelişmekte olan tedavilerden en fazla klinik faydayı sunmaktadır. Genel olarak KBH olan ve olmayan T2DM'de SGLT2'nin klinik çalışmaları kardiyovasküler hastalıklarda %14-31'lik bir azalma gösterdi. Kalp yetmezliği ve MACE nedeniyle hastaneye kaldırılmayı içeren son noktalar ve eGFR'de sürekli bir azalma, albüminürinin ilerlemesi ve SDBY'ne ilerleme dahil olmak üzere renal spesifik klinik son noktalarda %34-37'lik bir azalma elde edilmiştir (21,22)

Daha yakın zamanlarda, SGLT2i'nin bu kardiyovasküler ve böbrek koruyucu etkileri, diyabeti olmayan, daha ileri evre KBH'si olan (ortalama eGFR $43,1 \pm 2,4$ mL/dak $1,73$ m² idi) geniş bir hasta yelpazesinde de gösterilmiştir. DAPA-CKD çalışmasında birçok kişi hastalarda IgA nefropatisi, iskemik/hipertansiyon nefropatisi ve diğer glomerülonefrit dahil

olmak üzere diyabet yoktur. Dapagliflozin alan hastalarda eGFR'de %39'luk sürekli bir düşüşün birincil bileşik sonuçlarında %39'luk bağıl risk azalması görüldü. Dapagliflozin ile ilgili klinik çalışmalardan elde edilen güvenlik sonuçları da hem plasebo hem de dapagliflozin kollarında benzer advers olay insidanslarını göstermiştir (23).

8. Kronik Böbrek Yertmezliğinin Komplikasyonlarının Tedavisi

8.1. Elektrolit Bozuklukları

KBY hastalarında hızlı sodyum yüklemesinden sonra sıvı dengesini koruma yeteneği azalmıştır ve KBH'nin IV ve V evrelerinde daha belirgin hale gelir. Bu hastalar sodyum kısıtlamasına ve loop diüretiklerine yanıt verir. 2012 KDIGO yönergeleri, tüm KBH hastalarının sodyumun günde 2 gramdan daha az olacak şekilde sınırlandırılması gerektiğini önermektedir. KBH'de hiperkalemi özellikle oligürik hastalarda ve aldosteron salgısının azaldığı kişilerde ortaya çıkabilir. Diyetle potasyum alımı, doku bozulması ve hipoaldosteronizm hiperkalemiye neden olabilir. ACE inhibitörleri ve seçici olmayan beta blokerler gibi ilaçlar da hiperkalemiye neden olabilir (24).

Metabolik asidoz, KBY'de böbreklerin H⁺'yi tutma eğiliminin artması nedeniyle ilerlemiş KBH'nin sık görülen bir komplikasyonudur. KBY'de kronik metabolik asidoz, osteopeni, protein katabolizmasının artması ve sekonder hiperparatiroidizm ile sonuçlanacaktır. Bu hastalar serum bikarbonatını 23'e eşit olacak şekilde bikarbonat takviyesi ile tedavi edilmelidir. KBY, kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür ve KBY'nin şiddeti arttıkça risk de artar. Önemli kanıtlar, KBY hastalarında epikardiyal yağ dokusu (EAT) kalınlığı ile kardiyovasküler olaylarının görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. KBY hastalarında kardiyovasküler risk değerlendirmesi için güvenilir bir parametre olabilir (24).

8.2. Kemik ve Mineral Bozuklukları

Hiperfosfatemi, filtrelenmiş fosfor yükünün azalması nedeniyle KBY'nin sık görülen bir komplikasyonudur. Bu, Paratiroid hormonunun (PTH) salgısının artmasına yol açar ve sekonder hiperparatiroidizme neden olur. Hiperparatiroidizm, fosfor ve kalsiyumun normalleşmesine neden olur, ancak kemik pahasına. Bunun sonucunda renal osteodistrofi ortaya çıkar. Bu nedenle, sekonder hiperparatiroidizmi tedavi etmek için fosfor bağlayıcılar ve

diyette fosforun kısıtlanması kullanılır. Hipertansiyon, KBY'de hacim genişlemesinin bir belirtisidir. KBH hastalarında her zaman hacim genişlemesini düşündürecek ödem görülmez. Bu nedenle, KBH'li tüm hastalara kan basıncını kontrol etmek için bir loop diüretik eklenmelidir. Antihipertansif tedaviyi artırmayı düşünmeden önce hangisinin titre edilmesi gerektiğinden emin olun. KBY'deki anemi genellikle normositik normokromiktir. Bunun başlıca nedeni, azalan işlevsel böbrek kütesinden kaynaklanan eritropoietin üretiminin azalması ve ayrıca kırmızı hücre sağkalımının azalmasıdır. Hemogloblin, evre 3'te en az yılda bir, evre IV ve V'de 6 ayda bir, diyaliz hastalarında ise 3 ayda bir kontrol edilmelidir. KBY hastalarında eritropoietin uyarıcı ajanlar (ESA), Hb 10'un altında olduğunda ve demir saturasyonunun en az %25 olması ve ferritinin 200 ng/mL'den yüksek olması durumunda düşünülmelidir. Diyaliz hastalarında hedef Hb konsantrasyonu 10 ila 11,5 gm/dl'dir (25).

8.3. SDBY Komplikasyonlarının Tedavisi

SDBY'deki yetersiz beslenme, anoreksiya ve zayıf protein alımından kaynaklanmaktadır. SDBY'de diyet günde en az 30 ila 35 Kcal/kg sağlamalıdır. Düşük plazma albümin konsantrasyonu yetersiz beslenmeyi düşündürür. Üremik kanama, trombosit fonksiyonunun bozulmasından kaynaklanan bir komplikasyondur. Kanama süresinin uzamasına neden olur. Asemptomatik hastalara tedavi uygulanmaz. Ancak aktif kanama sırasında üremik trombosit fonksiyon bozukluğunun düzeltilmesi, cerrahi bir işlem yapılması gerekmektedir. Kullanılan bazı müdahaleler desmopressin (dDAVP), kriyopresipitat, östrojen ve diyalizin başlatılmasıdır. Üremi, üremik perikardit olarak ortaya çıkabilir ve diyaliz başlatılmasının bir göstergesidir. Üremik perikardit diyalizle tedavi edilir ve iyi yanıt verir (25).

8.4. Böbrek Transplantasyonunun Komplikasyonları

Kardiyovasküler, renal, nörolojik ve gastrointestinal sistemlerle ilgili komplikasyonlar Yaygın komplikasyonlar arasında hipertansiyon, dislipidemi, yeni başlayan diyabete bağlı koroner arter hastalığı ve böbrek yetmezliği, sol ventriküler hipertrofi, aritmiler ve kalp yetmezliği yer alır. Nörolojik komplikasyonlar arasında felç ve posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, nöromusküler hastalık, nöbet bozuklukları ve neoplastik hastalık yer alır. GI komplikasyonları arasında enfeksiyon, malignite (transplantasyon sonrası lenfoproliferatif bozukluk), mukozal yaralanma, mukozal ülserasyon, perforasyon, safra yolu hastalığı, pankreatit ve divertiküler hastalık yer alır (27).

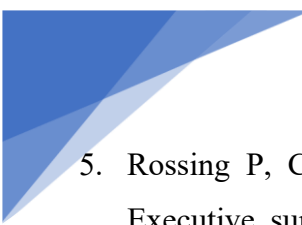
9. Sonuç


Erken KBY aşamaları klinik olarak sessizdir, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak için erken müdahaleyi önler ve KBY ve SDBY'nin ilerlemesine olanak tanır. Hastalığın ileri evrelerinde, klinik semptomlar mevcut olduğunda, KBY'li hastalar zaten yüksek kardiyovasküler ilişkili morbidite ve mortalite riski altındadır. Bu nedenle, KBY ve SDBY'nin ileri aşamaları, kötü sonuçlarla ve önemli bir klinik ve ekonomik yükü ilişkilidir.

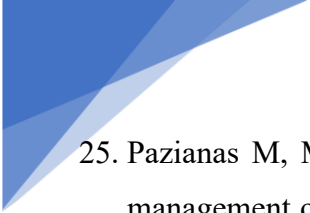
Şu anda KBY'yi tek başına iyileştirecek bir tedavi mevcut değildir; bu nedenle, KBY hastalarında kardiyovasküler hastalık morbiditesini azaltmak ve KBY'nin SDBY'ye ilerlemesini yavaşlatmak amacıyla değiştirilebilir risk faktörlerini hedeflemek için KBY yönetimine yönelik stratejiler geliştirilmiştir. Bununla birlikte, mevcut tedavi seçeneklerine rağmen, olumsuz olay ve KBY ilerlemesi riski devam etmektedir; dolayısıyla KBH tedavisinde karşılanmamış bir ihtiyaç bulunmaktadır. SGTL2i, KBY'li geniş bir hasta yelpazesinde kardiyovasküler ve renal olumsuz son noktalarda azalma olduğunu gösteren klinik çalışmalardan elde edilen son kanıtlarla bu boşluğu doldurma potansiyeline sahiptir.

Kaynakça

1. Tuttle KR, Jones CR, Daratha KB, Koyama AK, Nicholas SB, Alicic RZ, et al. Incidence of Chronic Kidney Disease among Adults with Diabetes, 2015-2020. *N Engl J Med.* 2022 Oct 13;387(15):1430-1431. doi: 10.1056/NEJMc2207018. PMID: 36239650.
2. Irish GL, Cuthbertson L, Kitsos A, Saunder T, Clayton PA, Jose MD. The kidney failure risk equation predicts kidney failure: Validation in an Australian cohort. *Nephrology (Carlton).* 2023 Jun;28(6):328-335. doi: 10.1111/nep.14160. Epub 2023 Apr 19. PMID: 37076122.
3. August P. Chronic Kidney Disease - Another Step Forward. *N Engl J Med.* 2023 Jan 12;388(2):179-180. doi: 10.1056/NEJMe2215286. PMID: 36630627.
4. Graterol Torres F, Molina M, Soler-Majoral J, Romero-González G, Rodríguez Chitiva N, Troya-Saborido M, et al. Evolving Concepts on Inflammatory Biomarkers and Malnutrition in Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2022 Oct 14;14(20):4297. doi: 10.3390/nu14204297. PMID: 36296981; PMCID: PMC9611115.

- 
5. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: an update based on rapidly emerging new evidence. *Kidney Int.* 2022 Nov;102(5):990-999. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.013. PMID: 36272755.
 6. Szlagor M, Dybiec J, Młynarska E, Rysz J, Franczyk B. Chronic Kidney Disease as a Comorbidity in Heart Failure. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 3;24(3):2988. doi: 10.3390/ijms24032988. PMID: 36769308; PMCID: PMC9918100.
 7. Taal MW. Defining improvement in chronic kidney disease: regression and remission. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2022 Nov 1;31(6):517-521. doi: 10.1097/MNH.0000000000000830. Epub 2022 Jul 22. PMID: 35894252.
 8. Rao IR, Bangera A, Nagaraju SP, Shenoy SV, Prabhu RA, Rangaswamy D, et al. Chronic kidney disease of unknown aetiology: A comprehensive review of a global public health problem. *Trop Med Int Health.* 2023 Aug;28(8):588-600. doi: 10.1111/tmi.13913. Epub 2023 Jul 4. PMID: 37403003.
 9. Alencar de Pinho N, Metzger M, Hamroun A, Laville S, Prezelin-Reydit M, Combe C, et al; le groupe d'étude Chronic Kidney Disease – Renal Epidemiology and Information Network (CKD-REIN). Maladie rénale chronique et pratiques néphrologiques en France : leçons de la cohorte CKD-REIN, 2013-2023 [Chronic kidney disease and nephrological practices in France: lessons from the CKD-REIN cohort, 2013-2023]. *Nephrol Ther.* 2023 Aug 3;19(4):233-250. French. doi: 10.1684/ndt.2023.35. Epub 2023 Jul 17. PMID: 37533268.
 10. Burnier M, Damianaki A. Hypertension as Cardiovascular Risk Factor in Chronic Kidney Disease. *Circ Res.* 2023 Apr 14;132(8):1050-1063. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.321762. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37053276.
 11. Belo L, Carvalho M. Chronic Kidney Disease: Underlying Molecular Mechanisms-A Special Issue Overview. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug 2;24(15):12363. doi: 10.3390/ijms241512363. PMID: 37569736; PMCID: PMC10418376.
 12. Brandenburg VM, Saritas T. Chronic Kidney Disease-State of Either "Too Much" or "Too Little". *Nutrients.* 2023 Mar 24;15(7):1587. doi: 10.3390/nu15071587. PMID: 37049428; PMCID: PMC10096904.
 13. Brody H. Researchers tackle chronic kidney disease. *Nature.* 2023 Mar;615(7951):S1. doi: 10.1038/d41586-023-00647-4. PMID: 36890363.

- 
14. Gupta A, Nagaraju SP, Bhojaraja MV, Swaminathan SM, Mohan PB. Hypertension in Chronic Kidney Disease: An Update on Diagnosis and Management. *South Med J*. 2023 Feb;116(2):237-244. doi: 10.14423/SMJ.0000000000001516. PMID: 36724542.
 15. Shacham Y. Inflammation in chronic kidney disease - Something old, something new. *Int J Cardiol*. 2023 Jan 1;370:407-408. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.10.022. Epub 2022 Oct 20. PMID: 36272569.
 16. Kennard A, Glasgow N, Rainsford S, Talaulikar G. Frailty in chronic kidney disease: challenges in nephrology practice. A review of current literature. *Intern Med J*. 2023 Apr;53(4):465-472. doi: 10.1111/imj.15759. Epub 2022 May 30. PMID: 35353436.
 17. Hallan SI, Orth SR. Smoking is a risk factor in the progression to kidney failure. *Kidney Int*. 2011 Sep;80(5):516-23.
 18. de Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Sep;20(9):2075-84.
 19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022 Nov;102(5S):S1-S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008. PMID: 36272764.
 20. Pizzarelli F, Basile C, Aucella F, Dattolo PC. Chronic kidney disease in the elderly and frail patient: perspectives with opinions and comments. *J Nephrol*. 2023 Jul;36(6):1565-1570. doi: 10.1007/s40620-023-01676-y. Epub 2023 Jun 12. PMID: 37303023.
 21. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57.
 22. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24): 2295-306.
 23. Wheeler DC, Stefansson BV, Batiushin M, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(10):1700-11.
 24. Bindroo S, Quintanilla Rodriguez BS, Challa HJ. Renal Failure. 2023 Aug 8. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30085554.

- 
25. Pazianas M, Miller PD. The rationale for intermittent administration of PTH in the management of mineral and bone disorder of chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2023 May 12. doi: 10.1007/s40620-023-01642-8. Epub ahead of print. PMID: 37171706.
 26. Lowe KM, Cruz JB, Jones KM. Complications in Patients with Chronic Kidney Disease. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2022 Dec;34(4):395-407. doi: 10.1016/j.cnc.2022.07.005. Epub 2022 Oct 12. PMID: 36336430.



BÖLÜM 2

OSTEOPOROZUN TANI VE TEDAVİSİ

Burcu ÖZKAN

Mardin Ömerli Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

ORCID ID: 0000-0001-6843-5228

1. Giriş

Osteoporoz, her yıl dünya çapında 200 milyon osteoporotik kırıkla sonuçlanan önemli bir küresel sağlık sorunudur (1,2). Azalmış kemik kütlesi ve iskelet yapısında bozulma ile karakterize edilen bu durum, genellikle ayakta yüksekten düşme gibi minimal travma ile meydana gelen kırılabilir kırıkların riskinin artmasına neden olur. Bu kırıklar yaş ilerledikçe katlanarak artar ve en sık omurgayı, kalçayı veya ön kolun distal kısmını etkiler. Tahminen 50 yaş ve üzeri her 2 kadından 1'i ve 4 erkekten 1'i, kalan yaşamları boyunca osteoporotik kırığı yaşayacaktır. Kalça kırıkları, yüksek morbidite ve mortalite oranları göz önüne alındığında, bu kırıkların en ciddi olanıdır. Kalça kırığı geçiren hastaların yaklaşık %50'si bağımsız yürüme yeteneğini kaybeder ve kalça kırığı geçiren kadınların %12-24'ü 1. yıl içinde ölürken, erkeklerde bu oran %33'tür (3-5). Vertebral kompresyon kırıkları en sık görülen osteoporotik kırıklardır, ancak sıklıkla asemptomatiktirler ve başka nedenlerle yapılan görüntülemelerde tesadüfen bulunurlar. Ancak vertebra kırıkları boy kaybı, kifoz, restriktif akciğer hastalığı, sırt ağrısı ve fonksiyonel bozulmayı içeren yüksek oranda morbidite ile ilişkilidir. Vertebral kırıklar, gelecekteki vertebral kırık riskinin 5 kat artması ve diğer kırılabilir kırıklarının riskinin 2 ila 3 kat artmasıyla ilişkilidir. Kırık riskini azaltmak için çok etkili tedaviler olmasına rağmen, osteoporotik kırığı olan hastaların yalnızca %30'unda kemik yoğunluğu testi yapılır ve/veya altta yatan osteoporozla yönelik tedavi uygulanır. Kadınlarda ve erkeklerde kırık bakımı ve kemik sağlığını iyileştirmek için şu anda kritik derecede ihtiyaç duyulan ulusal ve uluslararası çabalar mevcuttur. Kalça, omurga veya diğer kırılabilir kırığı sırasında osteoporozun tanımlanması zorunludur; böylece kırılabilir kırığı olan hastalar, osteoporozun ikincil nedenleri açısından değerlendirilebilir ve altta yatan kemik hastalığına yönelik osteoporoz ilaçlarıyla tedavi edilebilir.

2. Osteoporozun Fizyopatolojisi

Kemik, osteoklastların kemiği rezorbe etmesi ve osteoblastların yeni kemik oluşturmasıyla sürekli olarak yeniden şekillenen dinamik bir organdır. Bu sürecin temel

düzenleyicileri arasında nükleer faktör-kappa B (RANK)/RANK ligandı (RANKL)/osteoprotegerin (OPG) sisteminin reseptör aktivatörü yer alır. Osteoblast soyunun ürettiği RANKL ile RANK reseptörü arasındaki etkileşim, osteoklastik farklılaşmayı ve aktiviteyi uyarır; Osteoblastlar tarafından üretilen OPG, RANKL'a bağlanarak kemik erimesini engelleyen endojen bir tuzak reseptördür. Ek olarak Wnt sinyal yolu, osteoblastların farklılaşmasını ve çoğalmasını yönlendiren genlerin transkripsiyonunun aktivasyonunda rol oynar. İskelet yaşam döngüsünde ergenlik ve genç erişkinlik döneminde en yüksek kemik kütlelerine ulaşılır. Kadınlarda menopoz döneminde kemik kaybı hızlanır ve kemik mineral yoğunluğunda (BMD) yılda yaklaşık %2-3 oranında azalma olur. Yaşın ilerlemesiyle birlikte BMD'deki düşüş kadınlarda ve erkeklerde yılda yaklaşık %0,1 ila %0,5 gibi daha yavaş bir oranda meydana gelir.

3. Tanı

BMD testi tipik olarak proksimal femur ve lomber omurgada ölçülür, ancak hiperparatiroidizmi hastalarda veya diğer majör bölgelerin yeterince değerlendirilemediği hastalarda distal yarıçapın ölçülmesi gerekir. Zirve kemik kütlelerinin altındaki her SD, kırık riskinde yaklaşık 2 kat artışı temsil eder. Osteopeni, BMD'nin genç sağlıklı bireylerin kemik yoğunluğunun 1,0 ila 2,5 SD altında olması durumunda ortaya çıkar. Frajilite kırıklarının %50'den fazlası bu hastalarda ortaya çıkar (6). Osteoporoz, genç, normal, sağlıklı bireylerin $BMD \leq -2,5$ SD'si olarak tanımlanır.

Direk grafi ile vertebral görüntüleme, sıklıkla klinik olarak belirgin olmayan omurga kırıklarının tanımlanmasında faydalıdır. Kemik Sağlığı ve Osteoporoz Vakfı (BHOV, daha önce Ulusal Osteoporoz Vakfı) şu anda 65 yaş üstü kadınlar ve 70 yaş üstü erkekler veya klinik risk faktörleri mevcutsa daha erken yaşta erkekler için direk grafii önermektedir. Boy kaybı ile omurga kırıkları arasında bir ilişki olduğundan, doktorlar tercihen bir stadyometre kullanarak rutin olarak boy ölçümleri yapmalıdır. BHOV Klinik Kılavuzu, 50-69 yaşlarındaki postmenopozal kadın ve erkeklerde 1,5 inç veya daha fazla boy kaybı ve 0,8 inç veya daha fazla uzunlamasına boy kaybı durumunda omurga kırıkları için vertebral görüntüleme yapılmasını önermektedir. Vertebral görüntüleme ayrıca sırasıyla 70 ve 80 yaş ve üzeri kadınlarda ve erkeklerde de önerilmektedir (7). Yaşa göre ayarlanmış kontrollerle karşılaştırıldığında düşük kemik yoğunluğu veya osteoporoz tanısı konulduğunda, osteoporozun ikincil nedenlerini araştırmak için bir araştırma yapılması düşünülmelidir.

Laboratuvar değerlendirmesi aşağıdakileri içerebilir: Kalsiyum, fosfor, karaciğer fonksiyon testleri (alkalen fosfataz dahil), tam kan sayımı, 25-hidroksivitamin D, 24 saatlik idrar kalsiyum +/- PTH, TSH (hipertiroidizmin klinik kanıtı veya zaten mevcutsa) tiroid hormonu replasmanı) ve erkeklerde serum testosteronu. Seçilmiş vakalarda, gastrointestinal bozukluklar (ölyak hastalığı için IgA seviyesi ile birlikte doku transglutaminaz), infiltratif hastalıklar (mastositoz için serum triptaz), neoplastik (serum ve idrar protein elektroforezi) veya aşırı glukokortikoid (kortizol seviyeleri, Cushing sendromu için deksametazon supresyon testi) (8).

Bir bireyin mutlak kırık riskini ölçmek için Dünya Sağlık Örgütü (WHO), çeşitli risk faktörlerinin ve femur boynu kemik mineral yoğunluğunun bütünleyici bir ölçümü olan FRAX[®] hesaplayıcısını (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>) geliştirdi. BMD'ye ek olarak aşağıdaki risk faktörleri de dahildir: etnik köken, yaş, BMI, önceki kırık öyküsü (erişkin yaşamında kendiliğinden meydana gelen önceki bir kırık veya sağlıklı bir bireyde travmaya bağlı olarak ortaya çıkan bir kırık olarak tanımlanır) kırık), glukokortikoid kullanımı, aşırı alkol (günde ≥ 3 birim), sigara kullanımı, romatoid artrit ve osteoporozun bazı ikincil nedenleri. Bu ikincil nedenler arasında Tip 1 diyabet, osteogenezis imperfekta, uzun süreli hipertiroidizm, hipogonadizm, erken menopoz, yetersiz beslenme, malabsorbsiyon veya karaciğer hastalığı yer alır. Kalça kırıkları için 10 yıllık mutlak kırık riski $\geq 3\%$ veya diğer majör osteoporotik kırıklar için $\geq 20\%$ ise farmakolojik tedavi düşünölmelidir (7). FRAX[®] hesaplayıcısı, ≥ 40 yaşındaki postmenopozal kadınlarda ve ≥ 50 yaşında, osteopenisi olan erkeklerde kullanılmalıdır. Osteoporoz ilaçlarıyla tedavi edilen hastalarda FRAX[®] kullanımını analiz eden veriler bulunmasına rağmen, osteoporoz için halihazırda veya daha önce farmakoterapi gören hastalarda kullanımı şu anda doğrulanmamıştır. Ek olarak FDA, kemik mikro mimarisi ve kırık riskiyle ilişkili, omurga kemik yoğunluğu görüntülerinden elde edilen yapısal bir ölçüm olan trabeköler kemik skorunun (TBS) kullanımını onayladı. TBS ile FRAX skorunun birleştirilmesi mutlak kırık riski değerlendirmesinin öngörücü değerini arttırabilir (8).

FRAX[®] hesaplayıcısı kırık riski taşıyan osteopenik kadın ve erkeklerin tedavisini büyük ölçüde geliştirmiş olsa da, kırık riskini öngören bazı risk faktörleri bu hesaplayıcıda doğru bir şekilde ölçölmemektedir. Kronik glukokortikoid kullanan hastalar, tedaviyi FRAX[®] tarafından belirlenenden daha erken veya daha düşük bir eşikte gerektirebilir; ayrıca bu araç mevcut veya kümölatif glukokortikoid dozlarını veya tedavi süresini içermez (9).

Ayrıca, omurga BMD'sinin algoritmaya dahil edilmediğini de belirtmek isteriz. Başlangıç kemik yoğunluğu ölçüldükten sonra, farmakolojik tedavinin başlatılıp başlatılmadığına bağlı olarak ilk taramadan 1-2 yıl sonra KMY takibi yapılmalıdır. Biyokimyasal kemik dönüşüm belirteçleri, kollajen yıkım ürünleri (örn., N-telopeptid, C-telopeptid), seçilmiş hastalarda iskelet yeniden yapılanmasının bir göstergesi olarak veya hastanın tedaviye uyumunun belirlenmesinde yardımcı olabilir.

5. Osteoporozda Egzersizin Rolü

Farmakolojik tedaviler bu bölümün ana odağı olsa da kasları güçlendirmeye ve düşmeleri önlemeye yönelik egzersiz ve stratejiler osteoporoz bakımının önemli bileşenleridir. İskelet yüklemeleri ve kas kuvvetlerinden kaynaklanan mekanik yüklerin kemik kuvveti üzerinde önemli etkileri vardır (10). Meta-analizler ve klinik araştırmalar, egzersizin BMD'de genellikle %1 ile %3 arasında değişen ılımlı artışlar sağladığını göstermiştir (11). Fiziksel aktivite, ergenlik ve genç erişkinlik döneminde BMD'nin en üst düzeye çıkarılmasına, yaşlanma sırasında kemik kaybının azaltılmasına ve yaşlılarda düşme ve kırıkların en aza indirilmesi için stabilite ve gücün geliştirilmesine yardımcı olur (11-14). Bununla birlikte, bu faydalar zaman içinde antrenmana yavaş yavaş adapte olan iskelet adaptasyonlarından kaynaklanmaktadır. Kemik rezorpsiyonu, oluşumu ve mineralizasyonundan oluşan kemiğin yeniden şekillenme döngüsünün tamamlanması üç ila dört ay sürdüğünden, kemik kütlesinde ölçülebilir bir değişiklik elde etmek için muhtemelen en az altı ila sekiz aylık bir egzersiz müdahalesi gerekecektir (15). ,16). İnsanlar egzersiz yapmayı bıraktığında egzersizin faydaları kaybolur, bu nedenle her yaşta yaşam boyu fiziksel aktivite BHOE tarafından güçlü bir şekilde desteklenmektedir. Egzersiz önerileri genellikle haftada 5 gün 30 dakika veya haftada iki kez 75 dakika ağırlık verme, kas güçlendirme ve denge antrenmanı egzersizlerini içermelidir; bu genellikle diğer genel sağlık önerileriyle tutarlıdır. Ağırlık kaldırma egzersizleri; yürüyüş, koşu, dans, tenis, gibi vücudun yer çekimine karşı hareket etmesini sağlayan aktivitelerdir. Omurga kemik yoğunluğunun düşük olduğu hastalarda omurgayı korumak için genellikle omurganın düz tutulması ve eğrilme ve bükülmelerden kaçınılması önerilir.

6. Kalsiyum Kullanımı

Yeterli kalsiyum alımı, kalsiyumun %99'unun depolandığı kemikten kalsiyum mobilizasyonunu önlemek için gereklidir. Kalsiyum takviyesinin kemik üzerindeki etkileri

yaş, menopoz durumu, kalsiyum alımı ve D vitamini yeterliliğine bağlıdır. Doruk kemik kütlelerinin kazanılması sırasında ve ilerleyen yaşla birlikte artan kalsiyum alımı gereklidir. Kalsiyumun kemik yoğunluğu üzerinde ılımlı etkileri vardır (17). Östrojen eksikliği ve diğer hormonal değişikliklerin baskın etkilerinin olabileceği menopozdan sonraki beş yıl içinde kadınlarda kemik kaybının önlenmesinde etkisiz veya minimal düzeyde etkilidir.

Nüfusun %97'si ihtiyacını karşılayan günlük kalsiyum alımını sağlayamamaktadır (18). Hastada altta yatan bir kalsiyum homeostazisi bozukluğu olmadığı sürece, üst güvenlik sınırı 19-50 yaş arası yetişkinler için 2500 mg, 50 yaş üzeri yetişkinler için ise 2000 mg olarak kabul edilmektedir (19). Elementel kalsiyumun maksimum emilimi tek seferde yaklaşık 500 ila 600 mg olduğundan, kalsiyum alımlarının gün boyunca birden fazla doza bölünmesi gerekir.

Kalsiyumun diyet yoluyla elde edilmesi tercih edilir. Süt ürünleri en büyük miktarda endojen kalsiyum içerirken, meyve suları, tahıllar ve tahıl barları dahil birçok gıda ilave kalsiyum içerebilir. 8 onsluk bir bardak süt veya kalsiyum takviyeli portakal suyu ~300 mg elementel kalsiyum içerir, kalsiyum takviyeli soya ve badem sütü ~450 mg içerir, bir ons (veya 1 kübik inç) peynir ~200 mg içerir ve belirli tahıllar 1000 mg kadar içerir. Diyetle kalsiyum alımının hesaplanması hekimler için önemlidir. Hastaların genellikle tükettikleri kalsiyum içeren gıdaların türünü ve miktarını kontrol etmelerine ve ardından kalsiyum alımını önerilen seviyelere nasıl artırebilecekleri konusunda önerilerle birlikte toplam günlük kalsiyumu hesaplamalarına olanak tanır. İkincisi, kalsiyum açısından zengin diyet kaynaklarından kalsiyum alımlarını hesaplamak için kolay bir araç sağlar.

Bir kişinin diyetteki kalsiyum alımı önerilen günlük kalsiyum alımını karşılamıyorsa ilave kalsiyum kullanılmalıdır. Kalsiyum karbonat yiyeceklerle birlikte alınmalıdır çünkü aklorhidrisi olan hastalar (veya kronik olarak proton pompa inhibitörleri kullananlar) bu kalsiyum tuzunu aç karnına iyi ememezler (20). Kalsiyum karbonatın olumsuz etkileri şişkinlik ve kabızlığı içerebilir. %24 elementel kalsiyum içeren kalsiyum sitrat (örn., Citracal™), kalsiyum karbonattan daha fazla biyoyararlılığa sahiptir, oruç sırasında alınabilir ve sonuç olarak, hastaların kronik olarak proton pompası inhibitörleri kullandığı durumlarda önerilen formülasyondur.

İlave kalsiyum kullanımı ve böbrek taşı ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilgili birtakım endişeler olmuştur. Epidemiyolojik araştırmalardan ve klinik çalışmalardan elde

edilen veriler, D vitamininin kırık insidansını azalttığını ve aynı zamanda düşmeleri ve fiziksel işlevlerde azalmayı da önleyebileceğini ileri sürmektedir, ancak mevcut veriler tutarlı değildir (21). Kadın Sağlığı Girişimi (WHI) kalsiyum ve D vitamini klinik çalışmasından (CT) kalsiyum takviyesi (günde 1000 mg) artı D vitamini (günde 400 IU) ile plaseboya karşı 36.282 kadında elde edilen veriler, kalsiyum artı D vitamini verilen 36.282 kadında böbrek taşı gelişme riskinin %17 arttığını gösterdi. Bununla birlikte, plaseboya kıyasla kalsiyum artı D vitamini rejimine uyanlar arasında, yedi yıl içinde kalça kırığı riskinde %29'luk bir azalma vardı (22). Bazı kanıtlar, kalsiyum takviyelerinin, ancak genellikle diyetteki kalsiyumun, vasküler kalsifikasyonlarla ve artmış miyokard enfarktüsü riskiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (23). Ulusal Sağlık Enstitüleri AARP Diyet ve Sağlık Çalışması'nda ortalama 12 yıllık takipten sonra başlangıçtaki kalsiyum alımlarının tespit edildiği 388.229 kadın ve erkek üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, besinsel olmayan ancak tamamlayıcı kalsiyum alımlarının aşırı kardiyovasküler ölümle ilişkili olduğu belirlendi. Olumsuz kardiyovasküler etkiler yalnızca sigara içenler arasında gözlenmiştir (23, 24). WHI randomize, plasebo kontrollü kalsiyum ve D vitamini çalışmasının (CT) ve WHI prospektif gözlemsel çalışmasının (OS) bir analizi, BT'de, başlangıçta kalsiyum ve D vitamini takviyesi almayan menopoz sonrası kadınlarda, takviye kalsiyumun (1) olduğunu göstermiştir. ≥ 5 yıl boyunca plaseboya karşı 1000 mg/gün) ve D vitamini (400 IU/D) kalça kırığı riskinde %38'lik bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. CT ve OS'den alınan verilerin birleşik analizinde, Kalsiyum ve D vitamini takviyesi kalça kırığı riskini %35 azalttı. Büyük WHI'nın bu alt grup analizlerinde, kalsiyum artı D vitamini takviyesinin miyokard enfarktüsü, felç veya diğer kardiyovasküler hastalık riskleri üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını not etmek önemlidir (25). Ek analizler devam ediyor olsa da IOM tarafından önerilen aralıklardaki kalsiyum alımlarının kardiyovasküler riski artırmadığı görülüyor (26).

7. Vitamin D

D vitamini eksikliği ve eksikliği birçok bireyde sık görülen bir sorundur. Düşük D vitamini düzeyi riski yüksek olan kişiler arasında yaşlılar ve D vitamini alımı düşük olanlar, malabsorbsiyon, yetersiz güneş ışığına maruz kalma, güneş kremi kullanımı, koyu cilt pigmenti, obezite, kronik böbrek hastalığı ve vitamin metabolizmasını artıran ilaç kullananlar yer alır. D. Kalça kırığı olan erişkinlerde D vitamini eksikliği ve yetersizliği yaygındır (30,31). D vitamini eksikliği, kalsiyum emiliminin azalmasına, sekonder hiperparatiroidizm ve kırık riskinin artmasına neden olabilir (27). Hafif D vitamini eksikliği semptomlara neden

olmayabilir ancak düşük kemik kütlesine katkıda bulunur. Şiddetli D vitamini eksikliği osteomalaziye neden olur. Ayrıca, daha fazla veriye ihtiyaç duyulmasına rağmen, D vitamini eksikliğinin proksimal kas zayıflığı, fiziksel performansta bozulma, düşme riskinde artış ve bazı kanser türlerinde (diğerlerinin yanı sıra kolorektal, meme dahil) muhtemelen artan riskle ilişkili olduğu gösterilmiştir (28). D vitamini eksikliği genel olarak 25-(OH) D vitamini <20 ng/ml, bağıl yetersizlik 21 ila 29 ng/ml ve D vitamininin paratiroid hormon düzeyindeki artışı önleyecek yeterli düzeyde olması olarak tanımlanır. -(OH) D vitamini ≥ 30 ila 32 ng/ml (42). Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması (NHANES) raporu, Amerikalıların %32'sinin D vitamini eksikliğine sahip olduğunu gösterdi (26).

D vitamininin besinsel alım kaynakları sınırlıdır ve bunlar arasında D vitamini ile zenginleştirilmiş süt ve bazı soya sütleri (100 IU/cam), bazı tahıllar, yumurta sarısı ve yağlı balıklar (örn. somon, uskumru ve sardalya) yer alır. Multivitaminler tipik olarak 400 IU ila 1.000 IU D3 vitamini içerir ve birçok kalsiyum preparatı D vitamini ile desteklenir. NOF, Uluslararası Osteoporoz Vakfı ve Endokrin Topluluğu gibi 50 yaş ve üzeri yetişkinler için günlük 800 ila 1000 IU D vitamini önermektedir. IOM Komitesi'nin Kuzey Amerika'daki nüfusun %97,5'inin Diyet Referans Alımlarına ilişkin raporu, 70 yaşına kadar çocuklar ve yetişkinler için 600 IU/gün ve 71 yaş ve üzeri yetişkinler için 800 IU/gün D vitamini idi. 65 yaş ve üzeri kadınlarda düşme riskinin azaltılması için D vitamini takviyesi önerilir. Her ne kadar 31.022 kişiden oluşan bir meta-analiz, D vitamini alımının en yüksek çeyreğinin (ortalama 800 IU (ve aralık 792 ila 2000 IU/gün) kalça kırığı ve kırık olmayan risklerde %30 ve %14'lük bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermesine rağmen), sırasıyla vertebral kırıklar için daha yüksek dozda D vitamininin kırıkların azaltılmasındaki güvenliği ve etkinliğine ilişkin önerilerin ek araştırmaları beklediğini bildirmiştir (26, 27).

D vitamini eksikliği olan hastaların çok daha yüksek dozlara ihtiyacı vardır. D vitamini için üst güvenlik sınırı 4000 IU/gündür. Kemik sağlığı için optimal 25-hidroksivitamin D (25-OHD) düzeyine ilişkin şu anda farklı öneriler mevcuttur; IOM komitesi 25-OH D düzeyinin ≥ 20 -29 ng/mL olmasını önerirken diğer bazı topluluklar 25-OHD düzeyinin ≥ 30 ng/mL (28, 29). D vitamini eksikliği varlığında paratiroid hormonu (PTH) düzeyindeki telafi edici artışı önlemek için D vitamini düzeylerini 25-(OH)D düzeyi olan 30 ng/ml'ye kadar normalleştirmek güvenlidir (25, 26). Bu çeşitli şekillerde yapılabilir. Yüksek dozda D vitaminine ihtiyaç duyulabilir [örn. 8 hafta boyunca haftada bir veya 25-hidroksivitamin D düzeyine göre 50.000 IU D2 (ergokalsiferol) veya

eşdeğer dozda D3 (kolekalsiferol)]. Malabsorbsiyonu olan bireyler sıklıkla çok yüksek dozlarda D vitamini takviyesine ihtiyaç duyarlar ve bir kemik uzmanı tarafından değerlendirilmekten fayda görebilirler (27).

8. Osteoporozda Önleyici Tedavi

Osteoporoz için etkili tedaviler ve geliştirilmekte olan umut verici tedaviler vardır. Kemik döngüsünü azaltan antirezorptif tedaviler şunları içerir: bifosfonatlar; östrojen veya hormon tedavisi, östrojen agonistleri/antagonistleri [seçici östrojen reseptör modülatörleri (SERM'ler)] kalsitonin ve RANK ligandına karşı bir insan monoklonal antikoru olan denosumab. Şu anda FDA onaylı iki anabolik veya kemik oluşturucu osteoporoz tedavisi teriparatid [PTH] ve abaloparatid. Romosozumab, sklerostine karşı monoklonal bir antikordur ve kemik oluşumunu uyarır ve kemik emilimini inhibe eder. Hasta için en uygun tedavinin seçiminde hasta tercihi, maliyet, uygulama şekli, tedavi süresi ve tedavinin omurga, kalça ve diğer omurga dışı kırıkların azaltılması üzerindeki etkilerinin dikkate alınması önemlidir (28).

9. Hormon Replasman Tedavisi

Postmenopozal kadınlarda östrojen tedavisinin (ET) ve hormon tedavisinin [östrojen artı progesteron (HT)] kemik hücrelerindeki östrojen reseptörleri ile etkileşime girerek, dokuya özgü gen ve proteinlerin aktivasyonu yoluyla kemik kaybını önlediği ve BMD'yi arttırdığı iyi bilinmektedir. /veya osteoklast fonksiyonunu uyaran sitokinlerde azalma. Kemik yoğunluğu avantajına ek olarak, Kadın Sağlığı Girişimi (WHI), HT'nin kalça kırığı ve klinik omurga kırığı riskinde %34'lük bir azalmaya yol açtığını göstermiştir. Ancak riskler (meme kanseri, koroner kalp hastalığı (KKH), pulmoner emboli (PE) ve felçteki artışlar faydalardan daha ağır bastı. Ayrıca ET veya HT'nin kesilmesinden sonra kırık azalmasının faydası sürdürülemez. WHI'dan elde edilen veriler ET ve HT'nin kırıkları azalttığını gösterse de ET ve HT, kırıkların önlenmesi için FDA tarafından onaylanmıştır ancak osteoporoz tedavisi için onaylanmamıştır. Veriler erken menopozda ET kullanımının potansiyel kardiyovasküler güvenlik sağladığını gösterse de bu tartışmalı olmaya devam etmektedir (“kritik pencere” hipotezi) (29, 30).

Oral östrojenlerin aksine postmenopozal kadınlarda transdermal östrojenler pıhtılaşma faktörlerini olumsuz etkilemez ve bu nedenle tercih edilir. Transdermal östrojenler kemik

kaybını önler ve düşük dozlarda mevcuttur (örneğin, haftada 2 kez uygulanan 0,014 ila 0,0375 mg günlük yama). Erken veya erken menopoza giren kadınlarda doğal menopoz yaşına kadar hormon replasmanı düşünülebilir. Östrojen reçete edilmeden önce, kardiyovasküler hastalık, felç ve meme kanseri risklerine karşı yararları gözden geçirilmelidir. FDA östrojen reçetesi verirken aşağıdakileri önermektedir: osteoporozun önlenmesi için öncelikle östrojen olmayan tüm preparatları düşünün; terapötik hedeflere ulaşmak için en kısa zaman aralığında en düşük HT/ET dozunu kullanın ve belirli bir kadında yararların risklerden daha ağır basması durumunda HT/ET reçete edin (31).

10. Östrojen Agonist ve Antagonistleri

Daha önce seçici östrojen reseptör modülatörleri (SERM'ler) olarak sınıflandırılan östrojen Seçici agonistler/antagonistler, östrojen reseptörlerine bağlanan ve farklı dokularda seçici olarak agonistler veya antagonistler olarak işlev görebilen bir ilaç sınıfıdır. Raloksifen (Evista™), osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için onaylanmıştır). Raloksifen ayrıca 2007 yılında FDA tarafından osteoporozlu menopoz sonrası kadınlarda ve invaziv meme kanseri riski yüksek olan menopoz sonrası kadınlarda invazif meme kanseri riskinin azaltılması için onaylandı. Raloksifen Değerlendirmesinin Çoklu Sonuçları (MORE) çalışması, osteoporozlu 7.705 postmenopozal kadında (ortalama yaş 67) kemik yoğunluğu ve kırıklar üzerinde raloksifenin plaseboya karşı etkilerinin araştırıldığı randomize bir klinik çalışmadır. Plaseboyla karşılaştırıldığında, üç yıllık raloksifen tedavisi omurganın BMD'sini %2,6 ve femur boynunun BMD'sini %2,1 artırdı. Üç yıl boyunca, raloksifen, yaygın vertebral kırığı olmayan kadınlarda omurga kırıklarını %55 oranında ve birden fazla vertebral kırığı olan kadınlarda %30 oranında azalttı. Raloksifen tedavisi kalça veya el bileği kırıklarında bir azalmaya yol açmadı ve bu durum, Devam Eden Sonuçlarla İlgili Evista (CORE) çalışmasında da doğrulandı. Raloksifenin diğer faydaları arasında invaziv meme kanseri riskindeki azalma ve kardiyovasküler hastalık riski üzerinde hiçbir etkisi olmayan LDL-kolesteroldeki hafif düşüşler yer alır (32, 33).

Raloksifenin yan etkileri arasında östrojen kullanımına benzer şekilde derin venöz trombozda bir artış, sıcak basması ve bacak kramplarında küçük bir artış ve Raloksifenin Kalp için Kullanımında (RUTH çalışması) ölümcül felç riskinde küçük bir artış yer alır. Östrojen reseptörü pozitif meme kanserinin önlenmesi ve tedavisinde kullanılan bir SERM olan Tamoksifen, kemikte östrojen benzeri etkilere sahiptir. Aynı zamanda endometriyumu

da uyarır ve uterus hiperplazisi veya malignite ile sonuçlanabilir (34). Bazedoxifene, lasofoxifene ve arzoxifene üçüncü nesil SERM'lerdir ve bunların hiçbirinin endometrial hiperplaziye neden olduğu görülmemektedir. Osteoporozu olan 7492 menopoz sonrası kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, bazedoksifen (günde 20 mg veya 40 mg) alan kadınlarda plaseboyla karşılaştırıldığında yeni vertebra kırıklarının görülme sıklığı daha düşüktü, ancak omurga dışı kırıklar için bu durum söz konusu değildi. Osteoporozlu 7492 kadın üzerinde yapılan 7 yıllık faz III, plasebo kontrollü bir çalışmada, bazedoksifen ile plasebonun karşılaştırılması, morfojenik omurga kırıklarında %36,5 (40 mg günlük doz) ve %30,4 (20 mg günlük doz) azalma ile sonuçlanmıştır ve herhangi bir vertebra dışı kırıkların genel görülme sıklığı. Ekim 2013'te, konjuge östrojenler artı bazedoksifen (Duavee™) kombinasyonunun, menopozla ilişkili orta-şiddetli vazomotor semptomların tedavisi ve menopoz sonrası osteoporozun önlenmesi için FDA tarafından onaylandı (32-34).

11. Kalsitonin

Kalsitonin, tiroidin parafoliküler hücreleri tarafından üretilen ve osteoklastlar üzerindeki doğrudan etki yoluyla kemik emilimini engelleyen 32 amino asitli bir peptiddir. Kalsitonin yüksek düzeyde korunmuş bir proteindir; insan ve somon kalsitonini yalnızca bir amino asitle farklılık gösterir. Somon kalsitonini, osteoporoz tedavisi için 1984 yılında FDA tarafından onaylanmıştır, ancak osteoporoz tedavisi için daha etkili diğer ilaçların mevcut olması nedeniyle mevcut kullanımı sınırlıdır. Kalsitonin burun spreyi (Miacalcin™ ve Fortical™ 200 IU günlük), menopozdan beş yıldan fazla süre geçmiş kadınlarda osteoporozun tedavisi için FDA tarafından onaylanmış bir kalsitonin formudur. Çalışmalar kalsitonin burun spreyinin omurga kırıklarını azalttığını gösterse de kalça ve diğer omurga dışı kırıkları önlemede etkisi yoktur. Bununla birlikte, kalsitonin'in osteoporoz için mevcut ve gelecekteki kullanımı sınırlıdır, çünkü veri analizleri, kalsitonin kullanımıyla birlikte özellikle karaciğer kanseri olmak üzere kanser riskinin potansiyel olarak arttığını göstermektedir, ancak bu tartışmalı olmaya devam etmektedir. Bir inceleme kalsitonin kullanımı ile kanser arasında nedensel bir ilişki bulamadı ancak doktorların hastalarda kalsitonin kullanımının göreceli riskine göre potansiyel faydasını değerlendirmesi gerektiği konusunda uyardı (35).

12. Bisfosfonatlar

Bifosfonatlar, kemik döngüsünü engelleyen pirofosfat analoglarıdır ve fosfor-karbon-fosfor yapıları nedeniyle hidrolize dirençlidirler. Kalsiyum kristallerine karşı güçlü bir ilgileri vardır ve kemik yüzeyine hızla bağlanırlar. Bifosfonatlar, asit üretiminin, lizozomal enzimlerin ve mevalonat yolunun inhibisyonu dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla doğrudan ve osteoblastlar ve makrofajlar üzerindeki etkileri yoluyla dolaylı olarak kemik rezorpsiyonunu baskılar ve osteoklast aktivitesini kesintiye uğratar. Ayrıca osteoklastların toplanmasını engellerler ve osteoklast apoptozunu indüklerler. Böylece, çeşitli mekanizmalar yoluyla bifosfonatlar, rezorpsiyon çukurlarının derinliğini azaltır (böylece bireysel kemik yeniden modelleme birimlerinde pozitif kemik dengesi üretir) ve yeni kemik yeniden modelleme birimlerinin oluşumunu azaltır (36).

12.1. Farmakodinamik

Oral bifosfonatların emilimi zayıftır. Açlık durumunda %3'ten daha azı emilir ve bu ilaçların yiyecek, kalsiyum veya su dışındaki içeceklerle birlikte alınması durumunda emilim önemli ölçüde azalır. İskelet, emilen bifosfonatın yaklaşık yarısını hızla alır; geri kalanı saatler içinde böbreklerden değişmeden atılır. İlaç, biyolojik olarak inert olduğu kemiğe gömülmeden önce birkaç hafta boyunca kemik yüzeyinde kalır. Gömülü ilaç daha sonra yıllarca kemikte kalır ve iskelette tutma oranı bifosfonatlar arasında farklılık gösterse de yavaş yavaş salınır. Bifosfonatların etki gücü ve yan etkileri yan zincirlere göre değişmektedir (37).

12.2. Osteoporoz İçin Etkili Tedaviler

Alendronat (Fosamax™), rosedronat (Actonel™, Atelvia™), ibandronat (Boniva™) ve zoledronik asitin (Reclast™) tümü, osteoporozun önlenmesi ve/veya tedavisi için FDA onaylıdır. Bunların endikasyonları ve kırıkların azaltılmasına yönelik spesifik yararları klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle yüksek riskli bireylerde omurga, kalça ve omurga dışı kırıkları azaltan bir osteoporoz ilacının seçilmesi önemlidir. Hastaların yaklaşık %50'si bifosfonatları tedaviden sonraki 1 yıl içinde bıraktığından, hastalarla uyumun ve uyumun gözden geçirilmesi önemlidir. Onaylanmış bisfosfonatlardan Alendronat, Risedronat ve Zoledronik asit artık jeneriktir ve bu da onları hastalar için uygun fiyatlı seçenekler haline getirmektedir (38).

13. Denosumab

Denosumab, kemik yeniden yapılanmasının önemli bir düzenleyicisi olan nükleer faktör kappa B ligandının (RANKL) reseptör aktivatörüne bağlanan ilk FDA onaylı insan monoklonal antikorudur. Osteoblast öncüleri RANKL'ı salgılar ve osteoklastlarda bulunan RANK reseptörüne bağlanır. Osteoprotegrin, RANKL'a bağlanan ve osteoklast aktivasyonunu inhibe eden endojen bir sitokin ve tuzak reseptörüdür. RANKL'ın RANK'a bağlanması osteoklast proliferasyonunu, farklılaşmasını, aktivasyonunu ve hayatta kalmasını destekler. Denosumab, RANKL'ı ve osteoklastogenezi inhibe eder ve kemik rezorpsiyonunu belirgin şekilde azaltır (39).

Denosumab, osteoporoz tedavisi için 6 ayda bir 60 mg deri altı enjeksiyonu olarak uygulanır. Yaşları 60-90 arasında olan 7868 osteoporotik kadın üzerinde yapılan önemli faz III randomize plasebo kontrollü çalışmada (FREEDOM), 3 yıl boyunca yılda iki kez verilen plaseboyla karşılaştırıldığında denosumab vertebra, kalça ve vertebra dışı kırık riskinde göreceli bir azalma ile ilişkilendirildi sırasıyla %68, %40 ve %20 oranında arttı. Bu çalışmanın uzatılmasında, 10 yıla kadar denosumab kullanımı, lomber omurgada %21,7 ve kalçanın tamamında %9,2'lik kümülatif BMD kazanımları ile ilişkilendirildi. Kemik döngüsü belirteçlerinde ve kırık insidansında kalıcı azalmalar da kaydedildi ve 10 yıla kadar sürekli kullanımla pozitif bir güvenlik profili elde edildi (40).

Denosumab'ın mevcut osteoporoz tedavilerine göre avantajları olabilir: seyrek dozlama (altı ayda bir) ve hızlı, etkili ancak geri dönüşümlü antirezorptif aktivite; ancak ilaca uyum, 6 aylık tedaviden sonra kemik döngüsü belirteçlerindeki artışı önlemek açısından önemlidir. Denosumabın yan etkileri arasında hipokalsemi, bulantı, kas-iskelet ağrısı, ciddi cilt enfeksiyonları (küçük risk), enfeksiyonlar, dermatolojik reaksiyonlar ve sistit yer alır. Enfeksiyon riski, teorik immün baskılamaya neden olan iskelet dışı bağışıklık hücrelerinin RANKL inhibisyonuna dayanan bir endişe kaynağı olmuştur. İlk FREEDOM çalışması biraz daha yüksek enfeksiyon oranları gösterdi (denosumab kolunda 3 vakaya karşı endokarditin plasebo kolunda 0 vaka, denosumab kolunda %0,4 riske karşın ciddi cilt olaylarının plasebo kolunda <%0,1 risk) ancak uzatma denemesinde enfeksiyon oranlarının hiç olmadığı görüldü. Plaseboya kıyasla enfeksiyon riski arttı. Ayrıca bir meta-analiz, denosumab kullanımıyla ciddi enfeksiyon riskinin arttığını göstermede başarısız oldu (41). Belirsiz enfeksiyon riski göz önüne alındığında, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda kullanımı dikkatli olmalıdır.

Ayrıca denosumab (bifosfonatlara benzer) kullanımıyla çok nadir çene osteonekrozu ve atipik femur kırıkları meydana gelmiştir. Denosumab tedavisinin durdurulmasının kemik kaybına ve bazı durumlarda omurga kırıklarına neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bifosfonatlardan farklı olarak tedavi tatili önerilmez. FDA, antirezorptif tedavinin başlatılmasını önermektedir ve bu kemik kaybını önlemek amacıyla bir dizi tedavi rejimi değerlendirmeye tabi tutulmaktadır (40).

14. Paratiroid Hormon (PTH)

PTH kemik üzerinde hem anabolik hem de katabolik etki göstermektedir. PTH kemik oluşumunu ve emilimini uyarır; BMD üzerindeki net etki bu iki süreç arasındaki dengeye bağlıdır. Sürekli PTH infüzyonu hem oluşumunu hem de emilimi artırır ve kemik yıkımına yol açar (160,161). Ancak aralıklı maruz kalma tercihen oluşumunu artırır, böylece kemik üzerinde anabolik bir etki meydana gelir. Bu nedenle PTH, maruz kalma şekline bağlı olarak BMD'yi artırabilir veya azaltabilir. PTH'nin, kemik rezorpsiyonuna neden olmadan önce kemik oluşumunu uyuracak şekilde dozlanması, PTH'nin "anabolik penceresinin" maksimumuna çıkarılması olarak bilinir hale geldi (42).

PTH doğrudan osteoblastlara ve osteoblast soyuna ait hücrelere etki eder. PTH, pre-osteoblastların osteoblastlara farklılaşmasını teşvik eder ve osteoblast apoptozunu inhibe ederek aktif osteoblastların sayısını artırır. Ayrıca PTH, kemik hücrelerinde insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I) dahil olmak üzere çeşitli büyüme faktörlerinin üretimini tetikler (42).

14.1. Teriparatid

2002 yılında FDA, yüksek kırık riski taşıyan osteoporozlu erkek ve postmenopozal kadınların tedavisi için enjekte edilebilir rekombinant insan PTH'si (1-34) olan teriparatidi (Forteo™) onayladı. Biyolojik olarak aktif parça PTH (1-34), Avrupa'da kullanımı onaylanan tam uzunluktaki molekül PTH'ye benzer özelliklere sahiptir. Bifosfonatlar gibi antirezorptif ajanlar BMD'yi ~%8'e kadar artırır. Bununla birlikte, osteoporozlu birçok hasta, zirve kemik kütlelerinin %30'unu kaybetmiştir. Bu nedenle kemik üzerinde anabolik etki gösteren ajanlar tercih edilir. PTH, kemik erimesinden önce doğrudan kemik oluşumunu uyarır, omurganın BMD'si üzerinde güçlü etkileri vardır, kemik yapısını iyileştirir ve omurga ve omurga dışı

kırıkları azaltır. Kemik oluşumu ve yıkımındaki değişikliklerin sırası, anabolik pencere olarak tanımlanan şeye yol açar (43).

Büyük, çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada Neer ve arkadaşları günlük 20 µg PTH, günlük 40 µg PTH veya plaseboya randomize edilen, başlangıçta vertebra kırığı olan 1.637 postmenopozal kadında PTH'nin kemik yoğunluğu ve kırıklar üzerindeki etkilerini bildirmiştir. Ortalama 18 aylık takipte, günlük 20 µg PTH, lomber omurga KMY'sini %9,7, femur boynu KMY'sini %2,8 ve toplam kalça KMY'sini %2,6 artırdı. Distal radiusta %0,1'lik bir azalma vardı ancak bu, plasebo grubunda görülen değişiklikten anlamlı derecede farklı değildi. PTH (günde 20 µg), vertebra kırıkları riskini %65 ve vertebra dışı kırılabilirlik kırıkları riskini %53 azaltmıştır (ve osteoporoz tedavisi için FDA onaylı dozdur). İki PTH dozu kırıkları benzer derecede azalttı ancak baş ağrısı ve mide bulantısı, günlük 40 µg gibi daha yüksek dozu alan grupta daha yaygındı (44).

15. Teriparatid ve Bifosfonatlar veya Denosumabın Kombinasyon Tedavisi

PTH ve antirezorptif ajanlarla eşzamanlı veya ardışık tedavinin etkileri incelenmiştir. Menopoz sonrası kadınlarda PTH, alendronat veya her ikisinin kombinasyonunun etkilerini karşılaştırıldığında, bir yılda omurga DXA'sı her üç grupta da artmıştı. PTH grubu ile kombinasyon grubu arasında omurga DXA açısından fark yoktu. Bununla birlikte, PTH grubunun kantitatif BT'de omurganın hacimsel BMD'sinde alendronat ve kombinasyon gruplarına göre anlamlı derecede daha büyük bir artış vardı. Finkelstein ve diğerleri erkeklerde de bir çalışma yürütmüştür. PTH 6. ayda başlandı ve her üç grup da 30 ay boyunca takip edildi. Hem DXA hem de kantitatif BT ile ölçülen omurga BMD'si, PTH grubunda alendronat ve kombinasyon gruplarına göre daha yüksek derecede arttı. Dolayısıyla bu çalışmalar PTH ile alendronat arasında sinerji olduğuna dair bir kanıt göstermemektedir. Ayrıca teriparatid öncesinde uygulanan alendronat, PTH'nin anabolik aktivitesini bozabilir. Kemik döngüsü baskılandığında PTH'nin daha az etkili olduğu varsayılmaktadır (45).

Denosumab ve Teriparatid (DATA) çalışması, 2 yıl boyunca denosumab ve teriparatid kombinasyonu ile monoterapiyi karşılaştırdı. Her 6 ayda bir günlük teriparatid ve denosumab kombinasyon tedavisi, omurga ve kalça kemiği yoğunluğunda, her iki ilacın tek başına uygulanmasından daha fazla artış göstermiştir. Kırık sonuçlarının yokluğunda, teriparatid ve denosumab kombinasyonunun osteoporozdaki rolü henüz belirlenmemiştir, ancak bu rejim şiddetli osteoporozu olan hastalarda veya geleneksel tedavinin başarısız olduğu hastalarda

terapötik bir seçenek olabilir. DATA çalışmasının bir uzantısı olan DATA-Switch çalışmasında, yalnızca denosumab kullanan denekler teriparatide, yalnızca teriparatid kullananlar ise denosumab'a geçti; ilk grupta kemik kaybının olduğu, ikinci grupta ise BMD artışının devam ettiği bulunmuştur. Bu, başlangıçtaki ve sonraki osteoporoz tedavisi seçiminin önemli bir husus olduğunu gösterebilir (46).


Genel olarak teriparatid ve abaloparatid enjeksiyonları iyi tolere edilir ve on yıldır güvenle kullanılmaktadır. PTH, subkutan uygulamadan dört saat sonra dolaşımdan temizlenir. Günlük enjeksiyon gereklidir ve enjeksiyon bölgesinde geçici kızarıklık kaydedilmiştir. Günlük 20 µg teriparatid dozu alan deneklerin %10'undan azında baş ağrısı ve bulantı meydana gelir. Hafif, erken, geçici hiperkalsemi meydana gelebilir, ancak şiddetli hiperkalsemi nadirdir. Bir PTH veya PTH-rp analoguna başlamadan önce serum kalsiyumunun elde edilmesi önerilir (45, 46).


16. Sonuç


Osteoporoz, 50 yaş ve üzeri kadınların yaklaşık %50'sini, erkeklerin ise %25'ini etkileyen, kırıkların yaş ilerledikçe katlanarak arttığı önemli bir halk sağlığı sorunudur. Şu anda çok sayıda güvenli ve çok etkili osteoporoz tedavisi mevcuttur. Bifosfonatlar, raloksifen, östrojen (tedavi için onaylanmamıştır) ve denosumab gibi antirezorptif ajanlar kemik yoğunluğunu artırır ve kırıkları azaltır. Teriparatid, abaloparatid ve romozozumab anabolik tedavilerdir ve bunların tedavi etkileri en iyi şekilde bisfosfonat veya denosumab gibi bir kemik erimesi inhibitörü ile pekiştirilir. Osteoporozun önlenmesi ve tedavisine ilişkin kapsamlı bir inceleme, 2022 Kemik Sağlığı ve Osteoporoz Vakfı Klinisyen Kılavuzu'nda özetlenmiştir. Kalsiyum ve D vitamini, egzersiz, farmakolojik tedavi ve düşme önleme stratejilerini içeren çok yönlü bir yaklaşım, yaşlı erkek ve kadınlarda kırık riskini azaltabilir ve bağımsız sağlıklı yaşamları teşvik edebilir.

Kaynakça

1. Park KC, Oh CW, Kim JW, Oh HK, Shon HC, Kim JJ, Kim JW. Acetabular fractures in elderly. J Orthop Sci. 2023 Mar;28(2):376-379. doi: 10.1016/j.jos.2021.12.004. Epub 2021 Dec 28. PMID: 34969583.
2. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, Siris ES. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int.


- 
- 2022 Oct;33(10):2049-2102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y. Epub 2022 Apr 28. Erratum in: Osteoporos Int. 2022 Jul 28;; PMID: 35478046; PMCID: PMC9546973.
3. Maffulli N, Aicale R. Proximal Femoral Fractures in the Elderly: A Few Things to Know, and Some to Forget. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Sep 20;58(10):1314. doi: 10.3390/medicina58101314. PMID: 36295475; PMCID: PMC9612001.
 4. Gopinath V. Osteoporosis. *Med Clin North Am*. 2023 Mar;107(2):213-225. doi: 10.1016/j.mcna.2022.10.013. Epub 2023 Jan 5. PMID: 36759092.
 5. Reid IR. EXTENSIVE EXPERTISE IN ENDOCRINOLOGY: Osteoporosis management. *Eur J Endocrinol*. 2022 Sep 12;187(4):R65-R80. doi: 10.1530/EJE-22-0574. PMID: 35984345.
 6. Zhang L, Zheng YL, Wang R, Wang XQ, Zhang H. Exercise for osteoporosis: A literature review of pathology and mechanism. *Front Immunol*. 2022 Sep 9;13:1005665. doi: 10.3389/fimmu.2022.1005665. PMID: 36164342; PMCID: PMC9509020.
 7. Harris K, Zagar CA, Lawrence KV. Osteoporosis: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician*. 2023 Mar;107(3):238-246. PMID: 36920813.
 8. Chandran M. The why and how of sequential and combination therapy in osteoporosis. A review of the current evidence. *Arch Endocrinol Metab*. 2022 Nov 11;66(5):724-738. doi: 10.20945/2359-3997000000564. PMID: 36382762; PMCID: PMC10118820.
 9. Xiao PL, Cui AY, Hsu CJ, Peng R, Jiang N, Xu XH, Ma YG, Liu D, Lu HD. Global, regional prevalence, and risk factors of osteoporosis according to the World Health Organization diagnostic criteria: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2022 Oct;33(10):2137-2153. doi: 10.1007/s00198-022-06454-3. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35687123.
 10. Patel D, Wairkar S. Bone regeneration in osteoporosis: opportunities and challenges. *Drug Deliv Transl Res*. 2023 Feb;13(2):419-432. doi: 10.1007/s13346-022-01222-6. Epub 2022 Aug 22. PMID: 35994158.
 11. Khandelwal S, Lane NE. Osteoporosis: Review of Etiology, Mechanisms, and Approach to Management in the Aging Population. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2023 Jun;52(2):259-275. doi: 10.1016/j.ecl.2022.10.009. Epub 2023 Feb 19. PMID: 36948779.

- 
12. Händel MN, Cardoso I, von Bülow C, Rohde JF, Ussing A, Nielsen SM, et al. Fracture risk reduction and safety by osteoporosis treatment compared with placebo or active comparator in postmenopausal women: systematic review, network meta-analysis, and meta-regression analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2023 May 2;381:e068033. doi: 10.1136/bmj-2021-068033. PMID: 37130601; PMCID: PMC10152340.
 13. Stumpf U, Kraus M, Ladurner R, Neuerburg C, Böcker W. Osteoporose: Diagnostik und Behandlung [Osteoporosis: diagnostics and treatment]. *Chirurgie (Heidelb)*. 2022 Nov;93(11):1107-1120. German. doi: 10.1007/s00104-022-01595-x. Epub 2022 Apr 6. PMID: 35384443.
 14. Amin U, McPartland A, O'Sullivan M, Silke C. An overview of the management of osteoporosis in the aging female population. *Womens Health (Lond)*. 2023 Jan-Dec;19:17455057231176655. doi: 10.1177/17455057231176655. PMID: 37218715; PMCID: PMC10214060.
 15. Gonzalez Rodriguez E, Debrach AC, Lamy O. Ostéoporose : ce qui a changé en 2022 [Osteoporosis: what's new in 2022]. *Rev Med Suisse*. 2023 Jan 18;19(N° 809-10):62-65. French. doi: 10.53738/REVMED.2023.19.809-10.62. PMID: 36660840.
 16. Perez MO, Pedro PPA, Lyrio AM, Grizzo FMF, Loures MAADR. Osteoporosis and fracture risk assessment: improving outcomes in postmenopausal women. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2023 Aug 4;69(suppl 1):e2023S130. doi: 10.1590/1806-9282.2023S130. PMID: 37556649; PMCID: PMC10411691.
 17. Dakkak M, Banerjee M, White L. Osteoporosis Treatment: Updated Guidelines From ACOG. *Am Fam Physician*. 2023 Jul;108(1):100-104. PMID: 37440727.
 18. Singer AJ, Sharma A, Deignan C, Borgermans L. Closing the gap in osteoporosis management: the critical role of primary care in bone health. *Curr Med Res Opin*. 2023 Mar;39(3):387-398. doi: 10.1080/03007995.2022.2141483. Epub 2023 Jan 24. PMID: 36597741.
 19. Méndez-Sánchez L, Clark P, Winzenberg TM, Tugwell P, Correa-Burrows P, Costello R. Calcium and vitamin D for increasing bone mineral density in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Jan 27;1(1):CD012664. doi: 10.1002/14651858.CD012664.pub2. PMID: 36705288; PMCID: PMC9881395.
 20. Hu L, Napoletano A, Provenzano M, Garofalo C, Bini C, Comai G, et al. Mineral Bone Disorders in Kidney Disease Patients: The Ever-Current Topic. *Int J Mol Sci*.




2022 Oct 13;23(20):12223. doi: 10.3390/ijms232012223. PMID: 36293076; PMCID: PMC9603742.

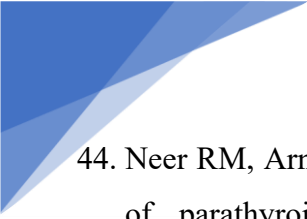
21. Reis AR, Santos RKF, Dos Santos CB, Santos BDC, de Carvalho GB, Brandão-Lima PN, et al. Supplementation of vitamin D isolated or calcium-associated with bone remodeling and fracture risk in postmenopausal women without osteoporosis: A systematic review of randomized clinical trials. *Nutrition*. 2023 Jul 6; 116:112151. doi: 10.1016/j.nut.2023.112151. Epub ahead of print. PMID: 37544189.
22. Voulgaridou G, Papadopoulou SK, Detopoulou P, Tsoumana D, Giaginis C, Kondyli FS, Lymperaki E, Pritsa A. Vitamin D and Calcium in Osteoporosis, and the Role of Bone Turnover Markers: A Narrative Review of Recent Data from RCTs. *Diseases*. 2023 Feb 8;11(1):29. doi: 10.3390/diseases11010029. PMID: 36810543; PMCID: PMC9944083.
23. Sizar O, Khare S, Goyal A, Givler A. Vitamin D Deficiency. 2023 Jul 17. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan—. PMID: 30335299.
24. Chevalley T, Brandi ML, Cashman KD, Cavalier E, Harvey NC, Maggi S, et al. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: update from an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group. *Aging Clin Exp Res*. 2022 Nov;34(11):2603-2623. doi: 10.1007/s40520-022-02279-6. Epub 2022 Oct 26. PMID: 36287325; PMCID: PMC9607746.
25. Zhu J, March L. Treating osteoporosis: risks and management. *Aust Prescr*. 2022 Oct;45(5):150-157. doi: 10.18773/austprescr.2022.054. Epub 2022 Oct 4. PMID: 36382174; PMCID: PMC9584792.
26. Manoj P, Derwin R, George S. What is the impact of daily oral supplementation of vitamin D3 (cholecalciferol) plus calcium on the incidence of hip fracture in older people? A systematic review and meta-analysis. *Int J Older People Nurs*. 2023 Jan;18(1):e12492. doi: 10.1111/opn.12492. Epub 2022 Jul 17. PMID: 35842938; PMCID: PMC10078370.
27. Fischer C, Jakob F, Kohl M, Kast S, Von Stengel S, Kerschanch-Schindl K, et al. Additive Effects of Exercise and Vitamin D Supplementation (with and without Calcium) on Bone Mineral Density in Older Adults: A Systematic Review and Meta-



Analysis. *J Osteoporos*. 2023 Aug 8;2023: 5570030. doi: 10.1155/2023/5570030. PMID: 37588008; PMCID: PMC10427236.

28. Hu X, Wang Z, Kong C, Wang Y, Zhu W, Wang W, Li Y, Wang W, Lu S. Necroptosis: A new target for prevention of osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct 19;13:1032614. doi: 10.3389/fendo.2022.1032614. PMID: 36339402; PMCID: PMC9627214.
29. Gartlehner G, Patel SV, Reddy S, Rains C, Schwimmer M, Kahwati L. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Persons: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2022 Nov 1;328(17):1747-1765. doi: 10.1001/jama.2022.18324. Erratum in: *JAMA*. 2023 Mar 21;329(11):943. PMID: 36318128.
30. Stevenson TEJ, Brincat MP, Pollacco J, Stevenson JC. Effect of hormone replacement therapy on intervertebral disc height. *Climacteric*. 2023 Apr;26(2):110-113. doi: 10.1080/13697137.2022.2158728. Epub 2023 Jan 10. PMID: 36626929.
31. Nachtigall M, Nachtigall L. Update on estrogen therapy and prevention of bone loss. *Menopause*. 2023 Jun 1;30(6):567-568. doi: 10.1097/GME.0000000000002199. Epub 2023 May 16. PMID: 37192835.
32. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: 3-year randomized clinical trial results. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *Jama*. 1999;282:637-645.
33. Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A, Stock JL, Song J, Qu Y, Kulkarni PM, Siddhanti SR, Wong M, Cummings SR. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res*. 2005;20:1514-1524.
34. Albertazzi P, Sharma S. Urogenital effects of selective estrogen receptor modulators: a systematic review. *Climacteric*. 2005;8:214-220.
35. Sun LM, Lin MC, Muo CH, Liang JA, Kao CH. Calcitonin nasal spray and increased cancer risk: a population-based nested case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:4259-4264.

- 
36. Fuggle N, Al-Daghri N, Bock O, Branco J, Bruyère O, Casado E, et al. Novel formulations of oral bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Aging Clin Exp Res.* 2022 Nov;34(11):2625-2634. doi: 10.1007/s40520-022-02272-z. Epub 2022 Nov 4. Erratum in: *Aging Clin Exp Res.* 2023 Jun;35(6):1375-1376. PMID: 36331798; PMCID: PMC9675642.
 37. Jepsen DB, Bergen ES, Pan J, van Poelgeest E, Osman A, Burghle A, Ryg J, Thompson W, Lundby C. Recommendations on deprescribing of bisphosphonates in osteoporosis guidelines: a systematic review. *Eur Geriatr Med.* 2023 Aug;14(4):747-760. doi: 10.1007/s41999-023-00820-y. Epub 2023 Jul 2. PMID: 37393587.
 38. Yu G, Tong S, Liu J, Wan Y, Wan M, Li S, You R. A systematic review of cost-effectiveness analyses of sequential treatment for osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2023 Apr;34(4):641-658. doi: 10.1007/s00198-022-06626-1. Epub 2022 Dec 17. PMID: 36527476.
 39. Hildebrand GK, Kasi A. Denosumab. 2022 Feb 24. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.* PMID: 30571009.
 40. Bandeira F, de Oliveira LB, Bilezikian JP. Long-term consequences of osteoporosis therapy with denosumab. *Arch Endocrinol Metab.* 2022 Nov 11;66(5):717-723. doi: 10.20945/2359-3997000000560. PMID: 36382761; PMCID: PMC10118828.
 41. Nicolopoulos K, Moshi MR, Stringer D, Ma N, Jenal M, Vreugdenburg T. The clinical effectiveness of denosumab (Prolia®) in patients with hormone-sensitive cancer receiving endocrine therapy, compared to bisphosphonates, selective estrogen receptor modulators (SERM), and placebo: a systematic review and network meta-analysis. *Arch Osteoporos.* 2023 Jan 10;18(1):18. doi: 10.1007/s11657-023-01211-3. PMID: 36624318.
 42. Bandeira L, Lewiecki EM. Anabolic therapy for osteoporosis: update on efficacy and safety. *Arch Endocrinol Metab.* 2022 Nov 11;66(5):707-716. doi: 10.20945/2359-3997000000566. PMID: 36382760; PMCID: PMC10118815.
 43. Kontogeorgos G, Krantz E, Trimpou P, Laine CM, Landin-Wilhelmsen K. Teriparatide treatment in severe osteoporosis - a controlled 10-year follow-up study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022 Nov 24;23(1):1011. doi: 10.1186/s12891-022-05987-2. PMID: 36424580; PMCID: PMC9686095.

- 
44. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344:1434–1441.
 45. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 May 1;104(5):1623-1630. doi: 10.1210/jc.2019-00192. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Mar 8;106(3):e1494. PMID: 30907957.
 46. Davis S, Simpson E, Hamilton J, James MM, Rawdin A, Wong R, et al. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2020 Jun;24(29):1-314. doi: 10.3310/hta24290. PMID: 32588816; PMCID: PMC7357239.



BÖLÜM 3

AKUT BÖBREK HASARI TANI ve TEDAVİSİ

Fatih PALİT

Çam Sakura Şehir Hastanesi, Nefroloji Kliniği

ORCID ID: 0000-0001-9160-363X

1. Giriş

Akut böbrek hasarı (AKI) önemli bir halk sağlığı sorunudur ve yüksek morbidite, mortalite ve sağlık bakım maliyetleriyle ilişkilidir. AKI insidansı son zamanlarda hem hastane hem de toplum ortamında artmıştır. Her yıl 13 milyondan fazla insanın ABH'den etkilendiği ve tek bir hastane bakımı sırasında yetişkinlerde %21,6 ve çocuklarda %33,7 görülme sıklığı olduğu tahmin edilmektedir. Bu alandaki tüm ilerlemelere rağmen AKI'nin mortalitesi yetişkinlerde %23,9 ve çocuklarda %13,8 olarak oldukça yüksek tahmin edilmektedir. Yüksek mortaliteye (yılda 1,7 milyon) ek olarak AKI, yüksek morbidite ve yüksek maliyetlerle ilişkilidir (1).

Gelişmiş dünyada ABH çoğunlukla yaşlı hastalarda ve yoğun bakım ortamlarında kendini gösterir; gelişmekte olan ülkelerde yetişkinler ve kadınlar özellikle daha yaygın olarak etkilenmektedir. ABH'den iyileşme, önceden düşünüldüğü gibi her zaman tam değildir ve birçok hastada kronik böbrek hastalığı (KBH), son dönem böbrek hastalığı (ESRD) veya önceden var olan KBH'nin yaşamın ilerleyen dönemlerinde kötüleşmesi gelişir. Yüksek morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve böbrek fonksiyonunun iyileşmesini iyileştirmek için AKI tedavisine ihtiyaç vardır. Diyalizin bir parçası olarak, hayatta kalma oranını güvenilir bir şekilde artıran, yaralanmayı sınırlayan veya iyileşmeyi hızlandıran başka hiçbir müdahale yoktur. AKI hastalarının karmaşık klinik seyri ile birleşen çok faktörlü etiyoloji ve heterojen hasta popülasyonu, etkili farmakolojik tedavi arayışında zorluklar yaratmıştır [10]. Ameliyat veya intravenöz kontrast uygulanması gibi bazı senaryolarda AKI'nin başlangıcı, müdahale ve önleme için bir fırsat penceresi sağlayarak tahmin edilebilir. Ancak vakaların çoğunda, AKI'nin başlangıcından sonra, seyri kısaltmak ve böbrek fonksiyonunun iyileşmesini hızlandırmak amacıyla müdahale yapılır. Bu bölümde AKI'nin çeşitli yönleri, özellikle tanım ve evreleme, etiyoloji, patofizyoloji, klinik tablo, tanı, tedavi, prognoz ve korunma konularına odaklanılarak tartışılacaktır (2).

2. Akut Böbrek Hasarının Tanımı ve Evrelemesi


AKI terimi, daha önce aynı klinik durumu tanımlamak için kullanılan akut böbrek yetmezliği ve akut böbrek yetmezliği gibi eski terimlerin yerini almıştır. AKI sadece başarısızlık değildir; aynı zamanda böbrek fonksiyonundaki küçük değişikliklerden, böbrek replasman tedavisinin (RRT) gerekli olabileceği en şiddetli biçime kadar sendromun tüm spektrumunu içerir. Son birkaç on yılda AKI'yi tanımlamak için 35'ten fazla farklı tanım kullanılmıştır. En sık kullanılan tanım idrar çıkışı ve/veya serum kreatinin kriterlerine dayanmaktadır. AKI'nin en sık kullanılan sınıflandırmaları “risk, yaralanma, başarısızlık, böbrek fonksiyon kaybı ve son dönem böbrek hastalığı” (RIFLE) ve Akut Böbrek Hasarı Ağı (AKIN) sınıflandırmalarıdır. RIFLE sınıflandırması serum kreatinin ve idrar çıkışı belirleyicilerini temel alır ve serum kreatinin ve/veya idrar çıkışındaki değişikliklere göre AKI'nin üç şiddet sınıfını (risk, yaralanma ve başarısızlık) ve iki sonuç sınıfını (böbrek fonksiyon kaybı ve böbrek yetmezliği) dikkate alır (3, 4).

Böbrek Hastalığını İyileştiren Küresel Sonuçları (KDIGO) çalışma grubu, uygulama, araştırma ve halk sağlığı için AKI'nin tek bir sınıflandırmasını oluşturmak amacıyla RIFLE ve AKIN sınıflandırmalarını birleştirmiştir. Bu nedenle AKI, serum kreatinin seviyesinde 0,3 mg/dL (26,4 µmol/L) veya daha fazla bir artışa bağlı olarak böbrek fonksiyonunda (48 saat içinde) ani bir azalma olarak tanımlanmaktadır; serum kreatinin düzeyindeki yüzde artış %50'ye eşit veya daha fazla (başlangıca göre 1,5 kat) veya idrar çıkışında azalma (6 saatten fazla süre boyunca 0,5 mL/kg/saat'in altında belgelenmiş oligüri) veya bu faktörlerin bir kombinasyonu (5).

3. Akut Böbrek Hasarının Etiyolojisi

AKI etiyolojisi üç kategoriye ayrılabilir (6):

- *Prerenal (çoğunlukla hacim azalmasına bağlı olarak böbrek perfüzyonunun azalmasından kaynaklanır)*
- *İçsel böbrek (böbreklerdeki bir süreçten kaynaklanır)*
- *Postrenal (tıkanıklık gibi böbreklerin distalindeki bir süreçten kaynaklanır)*



Bu üç kategoriden yalnızca “içsel” AKI gerçek bir böbrek hastalığını temsil ederken, böbrek öncesi ve sonrası AKI, glomerüler filtrasyon hızının (GFR) azalmasına yol açan ekstrarenal süreçlerin sonucudur. Hem böbrek öncesi hem de böbrek sonrası koşullar, eğer devam ederse ve zamanında tedavi edilmezse, sonunda içsel böbrek hasarına dönüşebilir. KBH'li hastalar ve yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilenler AKI geliştirmeye özellikle yatkındır. AKI-EPI çalışması AKI'nin yoğun bakımdaki hastaların yarısından fazlasında meydana geldiğini gösterdi; çoğunlukla sepsis ve hipovolemiye bağlı olup bunu nefrotoksik ajanlar takip etmektedir (7).

4. Akut Böbrek Hasarının Patofizyolojisi

AKI gelişiminin altında yatan çeşitli hücrel mekanizmaların tanımlanmasına rağmen AKI'nin patofizyolojisi hala tam olarak anlaşılammıştır. İskemi-reperfüzyon hasarını ve ilaç nefrotoksisitesini temsil eden AKI'nin hayvan modelleri, insanlarda AKI'nin patofizyolojisinin anlaşılmasında etkili olmuştur. Sağlıklı kemirgenlerdeki mevcut in vivo AKI modelleri, böbrek hasarının patofizyolojik mekanizmaları hakkında değerli bilgiler sağlasa da popülasyonun heterojenliği ve diyabet, hipertansiyon ve KBH gibi önceden var olan komorbiditeler ile karakterize edilen insanlarda hastalığın karmaşıklığını yansıtmamaktadır. AKI'nin tüm mekanizmaları olmasa da birkaçı tartışılacaktır (7).

4.1. Mikrovasküler yaralanma

Renal mikrodamar sistemi ABH patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Böbrek, kalp debisinin %25'ini alan vasküler bir organdır ve nispeten düşük oksijen (O₂) ekstraksiyonuyla yüksek enerji talebine sahiptir. Normal kararlı durum altında böbreğe O₂ sağlanması iyi bir şekilde düzenlenir. Böbrek fonksiyonunun homeostatik kontrolü için gerekli olan mitokondriyal adenosin trifosfat (ATP), nitrik oksit (NO) ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi için yeterli O₂ dağıtımı çok önemlidir (8). Dış medullanın vasküler mimarisi, böbreğin bu kısmının marjinal oksijenlenmesi nedeniyle iskemik hasara karşı özellikle hassastır. Yaralanma ile mikro sirkülasyon tehlikeye girer ve NO, ROS ve O₂ tedariki ve tüketiminde dengesizliğe yol açar. Bunu hipoksi ve oksidatif stres dahil olmak üzere sonraki patojenik olaylar takip eder. Mikrovasküler endotel hasarı ve glikokaliksteki değişiklikler, endotel hücre aktivasyonuna ve lökositlerin ve trombositlerin toplanmasını ve yapışmasını

teşvik eden hücre yüzeyi belirteçlerinin ekspresyonuna yol açarak perfüzyon ve O₂ dağıtımında daha fazla değişikliğe yol açar ve ek endotelial hücre hasarı ve inflamasyona yol açar (9). Sonuç olarak, artan damar geçirgenliği ve interstisyel ödem gelişimi, kan akışının daha da bozulmasına yol açarak başlangıçtaki hasarı şiddetlendirir. Ek olarak, hasar görmüş tübüler hücreler tarafından vazoaktif prostaglandinlerin üretimi, oksidatif stresle birleştiğinde, lokal mikrovasküler oklüzyonu kötüleştirerek O₂ dağıtımını daha da bozar. Mikrovasküler hasarın ana uzun vadeli sonucu, peritübüler kılcak yoğunlukta bir azalma, azalmış vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) yanıt ve artan hipoksiye ve renal fibrozis gelişimine katkıda bulunan dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF-) sinyallemedeki artıştır (10).

4.2. Endoplazmik retikulumdaki değişiklikler

Endoplazmik retikulum (ER), istemci proteinlerin konsantrasyonunu, konformasyonunu, katlanmasını ve ticaretini kontrol ederek protein homeostazisinin korunmasında önemli bir rol oynar. Endotelial veya epitelyal hücre stresinin bir sonucu olarak, katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinler ER'de birikir ve katlanmamış protein yanıtını (UPR) tetikler. UPR başlangıçta adaptif bir yanıt olarak hizmet eder, ancak aynı zamanda şiddetli veya uzun süreli ER stresi altındaki hücrelerde apoptozu da indükleyecektir. Biriken kanıtlar, epitelyal hücre hasarından kaynaklanan tübüllerdeki apoptozun, en azından kısmen proapoptotik UPR'den kaynaklandığını göstermektedir. Bu nedenle UPR'yi hedeflemek AKI'yi önlemek veya tedavi etmek için olası bir yaklaşım sunabilir (11).

4.3. Mitokondriyal Fonksiyon Bozukluğu

ER ve mitokondri, mitokondriyal-ER ile ilişkili membran (MAM) adı verilen birden fazla temas bölgesine sahiptir. MAM, iki organelden gelen proteinleri içerir ve elektron mikyografında mitokondriye yakından bitişik ER tübülleri olarak görünür. Değişen hücresel redoks durumu gibi hücresel stres durumları sırasında MAM, düzenleyici protein setini değiştirir ve dolayısıyla MAM fonksiyonlarını değiştirir. AKI patogeneğinde proksimal tübüller, aerobik metabolizmaya bağımlı olduklarından ve mitokondrieleri glikolizi kullanabilen distal tübüler hücrelerdeki mitokondriyelerden daha fazla oksitlendiğinden mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna karşı özellikle hassastır. Sıçan böbrek tübüler hücrelerinin ATP tükenmesi veya sisplatin tedavisini takiben, sitokrom c salınımı ve apoptozdan önce mitokondriyal parçalanma gözlemlendi. Mitokondriyal dinamiğin

düzenlenmesinin ve patojenik değişikliklerinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte mitokondriyal disfonksiyonun hedeflenmesi AKI tedavisinde yeni bir yöntem olarak ortaya çıkabilir (12).

4.4. Otofaji

Otofaji, proteinlerin, organellerin ve sitoplazmik bileşenlerin parçalanma ve geri dönüşüm için lizozomlara iletiildiği katabolik bir süreçtir. AKI sırasında renal tübüler hücrelerde otofaji indüklenir. Parçalanma için lizozomlarla birleşen otofagozomlarda sitoplazmik proteinlerin ve organellerin kapsüllenmesiyle başlatılır. Aktive edildikten sonra, UPR sensörleri içeren ER membranlarını çıkararak ve/veya ER'den anormal proteinleri temizleyerek hücrel stresi azaltabilir. Hayvan modellerinde, otofajik akı ile güçlendirilmiş AKI'nin bloke edilmesi, otofajinin aktivasyonunun ise sisplatin kaynaklı AKI'ye karşı koruyucu olduğu bulunmuştur. Ek olarak, otofajinin çözülmesi AKI'nin iyileşme aşamasında tübüler hücrelerin proliferasyonunu ve rejenerasyonunu destekleyebilir. Otofaji, çeşitli böbrek hastalıklarının tedavisi için inflamatuvar bir modülatör olarak hedeflenebilir (13).

4.5. Enflamasyon

İskemiden kaynaklanan AKI'nin patofizyolojisinde inflamasyon önemli bir rol oynar. Protein katlanması ve mitokondriyal fonksiyondaki değişiklikler, doğuştan gelen bağışıklık tepkisini etkileyerek iltihaplanmaya katkıda bulunur. Ek olarak AKI'da çeşitli sitokinler ve inflamatuvar yollar aktive edilir. Ayrıca, nötrofiller, dendritik hücreler, makrofajlar ve lenfositler gibi hem doğuştan hem de edinilmiş bağışıklık sisteminin bağışıklık hücreleri, iskemi-reperfüzyon hasarından sonra böbrek hasarının patogeneze katkıda bulunur ve bazı hücreler de onarım sürecine katılır. Nötrofiller ve monositler, hasarın ilk 24 saati içinde akut faza aracılık eder, oysa T ve B lenfositleri, böbrek hasarının evrim aşamasında önemlidir. Böbreğe lökosit infiltrasyonunun inhibisyonu böbrek fonksiyonundaki kaybı iyileştirir, böbrek hasarını, hücre ölümünü ve uzun vadeli fibrozisi azaltır (14). İndüklenebilir nitrik oksit sentazın (iNOS) AKI sırasında tübüler hasara katkıda bulunabileceğine dair deneysel kanıtlar vardır. İzole proksimal tübüllerdeki hipoksinin nitrik oksit salınımını arttırdığı ve iskemik böbreklerde iNOS protein ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. iNOS'un yukarı regülasyonunu bloke etmek için bir antisens oligonükleotidin in vivo kullanımı, sıçan modellerinde iskemi kaynaklı böbrek hasarına karşı koruyucu olmuştur. Benzer şekilde, iNOS nakavt farelerin tübülleri hipoksik hasara karşı korunmuştur. Fosfolipaz A2 (PLA2),

fosfolipidlerin sn-2 pozisyonundaki asil grubunu hidrolize ederek serbest yağ asitleri üreten bir enzim ailesidir. Böbrek tübüllerindeki hipoksik hasar sırasında PLA2 aktivitesi artar. PLA2'nin araşidonik asit gibi ekzojen yağ asitleri tarafından inhibe edilmesinin, izole proksimal renal tübüllerde hipoksi kaynaklı hasara karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (15).

4.6. Sepsis ve Akut Böbrek Hasarı

Sepsis, çoklu organ yetmezliği de dahil olmak üzere ciddi sonuçları olan tüm vücut inflamatuvar durumuyla karakterize, enfeksiyona karşı ciddi bir inflamatuvar yanıttır. AKI, yoğun bakım hastalarında sepsisin sık görülen ve ciddi bir komplikasyonudur ve yüksek hastane içi ve uzun vadeli mortalite ile ilişkilidir. Çok uluslu AKI-EPI çalışması, AKI'nın yoğun bakım hastalarının %50'sinden fazlasını etkilediğini ve AKI şiddetinin artmasının mortalitenin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (16).

4.6.1. Sepsis Kaynaklı Akut Böbrek Hasarının Patogenezi

Septik şok ABH'nin önde gelen nedeni olmasına rağmen altta yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Sepsisteki ABH'nin patofizyolojisi, intrarenal hemodinamik bozulmalar, endotel disfonksiyonu, inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu, inflamatuvar sitokinlerin up-regülasyonu, intraglomerüler tromboz, apoptozun indüksiyonu ve nekrotik hücreler ve döküntülerle tübüler obstrüksiyon dahil olmak üzere birçok süreci içeren karmaşık ve çok faktörlüdür. Pro- ve anti-inflamatuvar mekanizmaların aktivasyonunun sepsisin indüklenmesinde anahtar rol oynadığına inanılmaktadır. Doğuştan gelen bağışıklık tepkisi aktif Hem humoral hem de hücre sel bileşenleri içeren bir savunma tepkisini koordine eden, ilk konakçı-mikrobiyal karşılaşmadan sonra atılır. Bu, çeşitli sitokinlerin, en önemlisi interlökin-1 (IL-1), tümör nekroz faktörü (TNF-) ve IL-6'nın aktivasyonuna ve salgılanmasına yol açar ve sitokin fırtınası, hemodinamik dengesizlik ve sonunda organ fonksiyon bozukluğu ve septik şok durumuna ilerler (16, 17).

Gram-negatif bakterilerin dış zarının bir bileşeni olan lipopolisakkarit (LPS), lökositler, monositler ve makrofajlar gibi çeşitli hücre tiplerinin güçlü ve hızlı bir aktivatörüdür. Enflamatuvar hücrelerin LPS tarafından aktivasyonu, Gram-negatif sepsisi ortaya çıkaran bir dizi olayda ilk adımı oluşturur. LPS, nükleer faktör-B'nin (NF-B) aktivasyonu da dahil olmak üzere çok sayıda hücre içi sinyal olayını başlatır; bu, sonuçta IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa dahil olmak üzere bir dizi proinflamatuvar aracının sentezine ve

salınmasına yol açar. NF-B'nin aktivasyonuna yol açan yola, patojen mikrobiyal enfeksiyona karşı savunmada önemli bir rol oynayan bir transmembran protein ailesi olan toll (like) benzeri reseptörlerin (TLR'ler) üyelerinin aracılık ettiği gösterilmiştir. Sepsiste TLR'lerde, özellikle TLR-2 ve TLR-4 ekspresyonunda anlamlı bir artış vardır. LPS, LPS bağlayıcı proteine bağlı olan ve CD14 tarafından güçlendirilen bir yanıtta hem TLR-2'yi hem de TLR-4'ü aktive eder. TLR sinyal yolunun genel bir görünümü Şekil 1'de gösterilmektedir. Şekil 2, sepsis kaynaklı AKI'nin patofizyolojisinde de etkileri olan, sepsisin klinik seyrinde yer alan anahtar yolları göstermektedir (16). TLR'lerin modülasyonu, AKI dahil sepsisle ilişkili organ fonksiyon bozukluklarının tedavisinde yeni bir terapötik hedef haline gelebilir. Benzer şekilde, sürekli renal replasman tedavisi sırasında membrana sitokin adsorpsiyonu, sepsis ve AKI hastalarında bir tedavi yöntemi olarak ortaya çıkabilir (18, 19).

5. Akut Böbrek Hasarının Klinik Bulguları

ABH'nin klinik görünümü renal hasarın nedenine ve ciddiyetine bağlıdır. Hafif ila orta dereceli AKI asemptomatiktir ve hastalar laboratuvar testlerine göre tanımlanır. Bununla birlikte, ciddi AKI hastaları sıklıkla yorgunluk, anoreksi, bulantı, kusma, huzursuzluk, konfüzyon, sıvı tutulumu ve kilo alımı gibi çeşitli semptomlarla başvurur. Şiddetli ve uzun süreli AKI, asteriks, konfüzyon ve nöbetle birlikte üremik ensefalopati gibi merkezi sinir sistemi belirtilerine neden olabilir; Trombosit fonksiyon bozukluğu ve şiddetli anemiye bağlı kanama eğilimi. AKI hastalarında normal idrar çıkışı, oligüri (idrar çıkışı 400 mL/24 saatten az) veya anüri (idrar çıkışı 100 mL/24 saatten az) olabilir (16).

6. Akut Böbrek Hasarının Tanısı

Hastanın sıvı durumunun değerlendirilmesine vurgu yapan öykü ve fizik muayene, ABH'nin nedenini belirlemek için çok önemlidir. Öyküde nefrotoksik ilaçların kullanımı veya böbrek perfüzyonunu bozabilecek veya böbrek fonksiyonunu doğrudan bozabilecek sistemik hastalıkların varlığı sorgulanmalıdır. Fizik muayenede intravasküler hacim durumu ve sistemik hastalıkları işaret eden deri döküntüleri değerlendirilmelidir. İlk laboratuvar değerlendirmesi idrar tahlili, idrar mikroskopisi, tam kan sayımı, elektrolitler, serum kreatinin veya sistatin C düzeyi ve fraksiyonel sodyum atılımını (FENa) içermelidir. AKI'nin ilk incelemesinde idrar tahlili ve idrar mikroskopisi önemlidir. İdrar tahlili ve idrar mikroskopisindeki bulgular ayırıcı tanıya yol gösterir ve ileri tetkikleri yönlendirir.

Görüntüleme çalışmaları, özellikle ultrasonografi, AKI'nin ilk incelemesinde yardımcı olabilir. Ultrasonografi, prostat hipertrofinin bir sonucu olarak mesane çıkış tıkanıklığı olabilecek ABH'li yaşlı erkeklerde özellikle önemlidir (20). Nedeni belirsiz AKI hastalarına böbrek biyopsisi yapılır. Glomerülonefrit veya interstisyel nefrit gibi spesifik tedavi gerektiren altta yatan bir hastalıktan şüphelenildiğinde böbrek biyopsisi özellikle önemlidir. Serum kreatinin veya sistatin C'nin yükselmesi ve idrar mikroskobunda kırmızı kan hücresi döküntüleri veya dismorfik kırmızı kan hücrelerinin varlığı ile gösterilen, hızla ilerleyen glomerülonefrit vakalarında böbrek biyopsisi acilen yapılmalıdır (21).

Serum kreatinin ve idrar çıkışına dayanan RIFLE ve AKIN kriterleri AKI tanısı koymada ileri bir adım olmasına rağmen, klinik uygulamada gerçek parankimal ve prerenal azotemiği ayırt etmek için güvenilir bir araç hala eksiktir. AKI'nin tanısı ve prognozu için yeni idrar ve serum biyobelirteçlerinin kullanımına ilişkin çeşitli makaleler, bu biyobelirteçlerin daha erken tanı, daha iyi prognoz ve tedavi için yeni bir çağa yol açacağı umuduyla yayınlanmıştır (22).

7. Akut Böbrek Hasarında Tedavinin Yönetimi

AKI'nin yönetimi, nefrologlar ve hasta bakımıyla ilgilenen diğer doktorlar arasında yakın iş birliğini zorunlu kılar. AKI'nin klinik değerlendirmesi dikkatli bir öykü ve kapsamlı fizik muayeneyi içerir. İlaç geçmişi, reçetesiz satılan ilaçları, bitkisel ilaçları ve eğlence amaçlı ilaçları içermelidir. AKI'nin tedavisi bir kez belirlendikten sonra temel olarak kolayca geri döndürülebilir bir nedene bağlanır. AKI'lı hastaların değerlendirilmesi ve ilk tedavisi şunları içermelidir (23):

- *Böbrek hasarına katkıda bulunan nedenlerin değerlendirilmesi,*
- *Komorbiditeler de dahil olmak üzere klinik gidişatin değerlendirilmesi,*
- *Sıvı dengesi durumunun dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ve*
- *Fonksiyonel veya yapısal böbrek anormalliklerinin kötüleşmesini tersine çevirmek veya önlemek için tasarlanmış uygun terapötik önlemlerin kurumu* (23).

ABH hastalarının ilk değerlendirmesi prerenal, renal ve postrenal nedenler arasındaki ayrımı içermelidir. Çoğu durumda, ultrasonografi kullanılarak postrenal nedenlerin dışlanması yerleşik bir yaklaşımdır ve ilk değerlendirme için yeterlidir. Böbrek

hipoperfüzyonu ABH'nin herhangi bir evresi ile birlikte bulunabileceğinden, prerenal ve renal nedenler arasında ayırım yapmak daha zordur (23).

Hemodinamik stabiliteyi sağlayarak ve sürdürerek ve hipovolemiden kaçınarak yeterli renal perfüzyonun sağlanması ABH'nin ilk tedavisinde çok önemlidir. İntravasküler hacmin değerlendirilmesinde zorluk yaşandığı durumlarda santral venöz basınçların ölçümü yararlı olabilir. Altta yatan neden düzeltildiğinde prerenal azotemi hızla geri dönüşümlüdür. Prerenal azotemi tanımının bazı unsurlarının tanısıl sınırlamalara sahip olduğunu belirtmek önemlidir. Böbrek hipoperfüzyonu durumunda GFR'yi korumayı amaçlayan telafi edici mekanizmalar etkili olabilir. Bu telafi edici mekanizmalar arasında efferent arterioler vazokonstriksiyon, afferent arterioler dilatasyon ve solütlerin ve suyun tübüler yeniden emiliminin artmasına yol açan nöro/hormonal değişiklikler yer alır. Bu, böbrek hipoperfüzyonu olan hastaların, serum kreatinin konsantrasyonunda anlamlı bir değişiklik olmaksızın idrar çıkışı kriterlerine göre AKI olarak sınıflandırılabilmesi anlamına gelir. Hacim resüsitasyonu mutlak veya göreceli hipovolemiden kaynaklanan prerenal koşulları düzeltebilir. Bununla birlikte, düşük kalp debisinden (şiddetli kardiyomiyopati) ve azalmış renal perfüzyon basıncından (sepsis veya son dönem karaciğer hastalığı) kaynaklanan renal hipoperfüzyon, sıvı uygulamasıyla her zaman düzeltilemez. İzotonik çözeltiler (örneğin, 0.9 sodyum klorür), bu çözeltilerin (örneğin, dekstranlar, hidroksietil nişasta ve albümin) zararlı etkisi nedeniyle hiperonkotik çözeltilere göre tercih edilir. Hidroksietil nişastanın plazma hacmini genişletici olarak kullanılmasının, ciddi felçli hastalarda AKI için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (24, 25). Kalıcı hipotansiyonu olan hastalarda ortalama kan basıncını 65 mmHg'de tutmak için vazopresörlere ihtiyaç duyulabilir (25).

8. Akut Böbrek Hasarının Farmakolojik Tedavisi

ABH'nin erken tedavisinde bir dizi farmakolojik müdahale değerlendirilmiştir. Bazıları böbrek perfüzyonunu iyileştirmek, diğerleri ise intrarenal patofizyolojiyi modüle etmek için tasarlanmıştır. Hiperdinamik septik şok hastalarında hem norepinefrin hem de terlipressin, ortalama arteriyel kan basıncını (MAP) yükseltmede ve böbrek fonksiyonunu iyileştirmede etkili olmuştur. Düşük doz (böbrek dozu) dopamin, varsayılan böbrek koruyucu etkileri nedeniyle yoğun bakım ünitesinde sıklıkla kullanıldı. Düşük doz dopamin, kullanımın ilk gününde idrar çıkışını artırabilir, ancak prospektif ve retrospektif çalışmaların yanı sıra çeşitli meta-analizler, AKI'li hastalarda AKI'nin önlenmesinde veya böbrek fonksiyonunda

iyileşmede olumlu etki göstermemiştir Aksine, düşük doz dopaminin, yerleşik ABH'li hastalarda renal perfüzyonu kötüleştirdiği gösterilmiştir. Bu nedenle kritik hastalarda düşük doz dopaminin rutin kullanımından vazgeçilmelidir (26).

Seçici bir dopamin A1 agonisti olan fenoldopamı inceleyen erken AKI ve kontrast nefropatisi üzerine yapılan randomize kontrollü çalışmalar, bu ajanın böbrek fonksiyonunu korumada veya böbrek replasman ihtiyacını azaltmada etkisiz olduğunu kanıtladı. Ancak bazı meta-analizlere göre fenoldopamın kalp ve büyük cerrahi hastalarında ABH riskini azalttığı, böbrek replasmanını veya hastane mortalitesini etkilemediği gösterilmiştir. Bu çalışmaların çoğunda fenoldopam hipotansiyonla ilişkilendirilmiştir. Yüksek klorürlü sıvılar, sepsisli hastalarda artan AKI riski ve mortalite ile ilişkili olabilir. Santral venöz basıncın, ortalama arteriyel basıncın ve oksijen saturasyonunun yakından takip edildiği hedefe yönelik erken tedavinin, yoğun bakım ünitesine sepsis nedeniyle kabul edilen hastalarda ABH'ye karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (27).

Atriyal natriüretik peptid (ANP), atriyal distansiyona veya artan atriyal basınca yanıt olarak kardiyak atriyal miyositler tarafından üretilir. Afferent dilatasyon ve efferent vazokonstriksiyonu indükleyerek glomerüler filtrasyonu ve idrarla sodyum atılımını artırır. B tipi (beyin) natriüretik peptid (BNP), öncelikle kalp ventriküllerinde üretilir ve benzer etkilere sahiptir. Düşük dozlarda rekombinant insan ANP'si ile böbrek boşaltım fonksiyonunu güçlendirmiş, diyaliz olasılığını azaltmış ve komplike kalp cerrahisi sonrası erken iskemik akut böbrek fonksiyon bozukluğunda diyalizsiz sağkalımı iyileştirmiştir. Karaciğer nakli yapılan hastalarda da benzer etkiler gözlenmiştir. Bununla birlikte, büyük randomize klinik çalışmalarda, daha yüksek ANP dozları, diyalizsiz sağkalımı iyileştirmede veya diyalizde azalma sağlamada etkili olmamıştır (28).

Bir adenozin antagonisti olan teofilinin, kontrast nefropatisi ve sisplatin nefrotoksisitesinin önlenmesinde yararlı olduğu birçok ön raporda gösterilmiştir [88-90]. Flavonoidler (silymarin) ve karotenoidler (likopen) gibi birkaç yardımcı ajan, sisplatin alan kanser hastalarında pilot çalışmalarda denenmiş, tüm çalışmalarda olmasa da bazılarında sınırlı başarı elde edilmiştir. Bu ajanların etkinliğini destekleyecek yeterli güce sahip, kontrollü çalışmalar eksiktir. Bir kalsiyum duyarlılaştırıcı olan Levosimendan'ın inodilatör, kardiyoprotektif ve antiinflamatuvar etkileri vardır. İki meta-analiz, levosimendan kullanımının kritik hastalarda ve kalp ameliyatı geçiren hastalarda renal replasman

tedavisinin azalmasıyla ilişkili olduğunu öne sürdü (29, 30). Her iki meta-analizdeki çalışmalar küçük ve heterojendi ve AKI her zaman önceden tanımlanmış bir son nokta değildi. Döngü diüretiklerinin ve ozmotik ajanların insanlarda AKI'yi önleme ve tedavi etmedeki rolü, hayvan modellerinde tübüler oksijen tüketimini azaltma ve intratübüler tıkanıklığı hafifletme yeteneklerine rağmen hayal kırıklığı yaratmıştır. Bir meta-analiz, yüksek dozlarla ilişkili artan ototoksisite riskine ek olarak, furosemidin yetişkinlerde ABH'nin önlenmesinde ve tedavisinde herhangi bir önemli klinik fayda ile ilişkili olmadığını göstermiştir (31).

9. Akut Böbrek Hasarında Renal Replasman Tedavisi

ABH'li hastalarda RRT'nin endikasyonu ve zamanlaması ile ilgili klinik uygulamada geniş farklılıklar vardır. Ayrıca RRT'nin spesifik yönteminin seçimi ve tedavi yoğunluğunun reçetelenmesi konusunda da bir anlaşma yoktur. Sürekli renal replasman tedavisi, RRT modalitelerinin çeşitli yöntemleri arasında, özellikle hastaların aralıklı hemodiyalizi tolere edemeyecek kadar hemodinamik olarak stabil olamayabileceği YBÜ ortamında oldukça popüler hale gelmiştir. RRT'nin çeşitli yöntemleriyle ilişkili olarak mortalite veya böbrek fonksiyonunun iyileşmesi açısından anlamlı bir fark görülmemektedir (24).

10. Akut Böbrek Hasarının Önlenmesi

Akut böbrek hasarı özellikle yoğun bakım hastalarında yaygındır ve %50'den fazlasını etkiler ve artan mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (16). Avrupa Yoğun Bakım Tıbbi Derneği'nin Önleme Çalışma Grubu, AKI bölümü, yakın zamanda AKI'nin önlenmesine yönelik, özellikle sıvıların, diüretiklerin, inotropoların, vazopresörlerin/vazodilatatörlerin, hormonal ve beslenme müdahalelerinin, sedatiflerin, statinlerin, uzak iskemik ilaçların rolünü ele alan öneriler yayınladı (32). Öneriler şu şekilde özetlenmiştir:

- *Sıvılar, vazopresörler ve inotropik ajanlarla zamanında resüsitasyon ABH'nin önlenmesinde temel taşı olmaya devam etmektedir.*
- *İzotonik kristalloidlerle hacim genişletme, gerçek ve şüpheli hipovolemi için ayrılmıştır. Nişasta ve dekstranların kullanımından kaçınılmalıdır.*
- *Hipotansif hastalarda, hacim genişlemesiyle birlikte veya sonrasında vazokonstriktörler, tercihen norepinefrin uygulanmalıdır.*

- *Daha yüksek bir OAB'nin (80-85 mmHg) hedeflenmesi gereken önceden var olan kronik hipertansiyon durumları dışında çoğu hastada 65-70 mmHg'lik ortalama arter basıncı (MAP) yeterlidir.*
- *Tüm ilaçların gözden geçirilmesi ve nefrotoksik ajanların kesilmesi zorunludur.*
- *Diüretikler ABH'yi önlemek için kullanılmamalıdır ancak aşırı hacim yüklenmesi ve konjesyon durumlarında faydalı olabilir.*
- *Hiperglisemiden kaçınılmalıdır.*
- *Statinlerin etkisi duruma bağlı gibi görünmektedir; kontrast uygulamasında umut verici sonuçlar elde edilirken, kalp cerrahisi hastalarında hiçbir etkisi veya hatta zararı yoktur (32).*

11. Akut Böbrek Hasarının Prognozu

AKI'nin serum kreatinin ve idrar çıkışındaki değişikliklere dayalı olarak kabul edilen tanımı ve sınıflandırmasının ortaya çıkmasıyla birlikte, artık AKI'yi takiben kötü prognoza ilişkin farkındalık artmaktadır. Çok sayıda çalışma, ABH'li hastaların ileri evre KBH'ye ilerleme ve hastaneden taburcu olduktan sonra ölüm açısından yüksek risk altında olduğunu göstermiştir. AKI olan ve olmayan hastalarda KBH, SDBY ve ölüm riskini karşılaştıran 13 kohort çalışmasının meta-analizinde, KBH ve SDBY'nin toplu insidansı sırasıyla 25,8/100 kişi-yılı ve 8,6/100 kişi-yılı olmuştur (8). AKI'li hastalarda KBH (toplanmış düzeltilmiş tehlike oranı 8,8), SDBY (toplanmış düzeltilmiş HR 3,1) ve mortalite (havuzlanmış düzeltilmiş HR 2,0) gelişme riski AKI olmayan hastalara göre daha yüksekti (8). 1985 ve 2007 yılları arasında 47.107 hastayı içeren 48 çalışmanın başka bir meta-analizinde, AKI'den sağ kalanlarda mortalite insidans oranı 8,9 ölüm/100 kişi-yıl iken, AKI olmayan hayatta kalanlarda 4,3 ölüm/100 hasta-yıl idi (oran oranı 2,59) (33). Bir AKI atağından sonra KBH insidans oranı 7,8 olay/100 hasta-yılı ve SDBY oranı 4,9 olay/100 hasta-yılı idi (33). Ortalama 9 yıllık takip süresine sahip gözlemsel bir kohort çalışmasında, AKI olmayanlara karşı AKI için orta vadeli (30-364 gün) düzeltilmiş mortalite HR'leri başlangıç eGFR'leri için 2,48, 2,50, 1,90 ve 1,63, 60, 45-59, sırasıyla 30-44 ve <30 mL/dak/1,73 m² (34). Bu, başlangıçtaki böbrek fonksiyonunun, bir ABH atağından sonraki sonuç için önemli bir belirleyici faktör olduğunu göstermektedir. Retrospektif bir kohort çalışması, hastanede yatış sırasında AKI gelişen hastaların bir sonraki yıl KBH gelişimi açısından önemli risk altında

olduğunu ve iyileşme zamanlamasının AKI'nin en hafif formları için bile güçlü bir belirleyici olduğunu gösterdi (35).

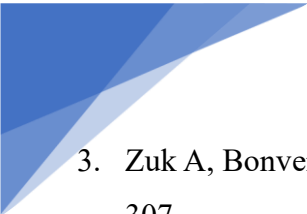
97 merkezdeki yoğun bakım hastalarında yapılan çok uluslu AKI-EPI çalışması, AKI şiddetinin artmasının mortalitenin artmasıyla ilişkili olduğunu ve AKI hastalarının hastaneden taburcu olduklarında böbrek fonksiyonlarının daha kötü olduğunu gösterdi (16). Yaşlanan nüfus ve yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda eşlik eden hastalıkların artmasıyla birlikte insidans muhtemelen artmaya devam edecektir. AKI'den sağ kurtulanlar arasında KBH'ye ilerlemeyle ilişkili risk faktörleri tanımlanmış olup bunlar arasında ileri yaş, diyabet, başlangıçtaki glomerüler filtrasyon hızının azalması, ABH'nin şiddeti ve düşük serum albümin konsantrasyonu yer almaktadır.

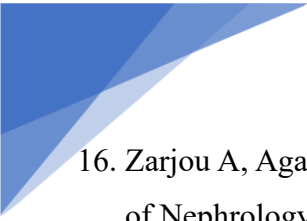
12. Sonuç

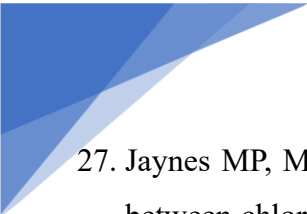
Daha önce akut böbrek yetmezliği olarak adlandırılan akut böbrek hasarı, böbrek fonksiyonlarında ani bozulma ile karakterizedir. AKI insidansı son zamanlarda hem hastane hem de toplum ortamında artmıştır. AKI'nin yönetimi sıvı resüsitasyonunu, nefrotoksik ajanlardan kaçınmayı, ilaçların ayarlanmasını ve sıvı, asit-baz ve elektrolit dengesizliğinin düzeltilmesini içerir. Renal hasarın ciddiyetine bağlı olarak AKI, diyaliz veya sürekli renal replasman şeklinde renal replasman tedavisi gerektirebilir. AKI, alandaki tüm gelişmelere rağmen halen yüksek mortalite ve uzun vadeli sonuçlar taşımaktadır. AKI'nin risk faktörlerinin tanınması, erken teşhisi ve yönetimi, hastanın uzun vadeli sonuçlarını iyileştirmek için çok önemlidir.

Kaynakça

1. Mehta RL, Cerda J, Burdmann EA, Tonelli M, Garcia-Garcia G, Jha V, et al. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): A human rights case for nephrology. *Lancet*. 2015;385(9987):2616-2643
2. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: A meta-analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;8(9):1482-1493

- 
3. Zuk A, Bonventre JV. Acute kidney injury. *Annual Review of Medicine*. 2016;67:293-307
 4. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: A critical and comprehensive review. *Clinical Kidney Journal*. 2013;6(1):8-14
 5. KDIGO. Improving global outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplement*. 2012;2(1):S1-S138
 6. Rahman M, Shad F, Smith MC. Acute kidney injury: A guide to diagnosis and management. *American Family Physician*. 2012;86(7):631-639
 7. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: The multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Medicine*. 2015;41(8):1411-1423
 8. Aksu U, Demirci C, Ince C. The pathogenesis of acute kidney injury and the toxic triangle of oxygen, reactive oxygen species and nitric oxide. *Contributions to Nephrology*. 2011; 174:119-128
 9. Molitoris BA. Therapeutic translation in acute kidney injury: The epithelial/endothelial axis. *The Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(6):2355-2363
 10. Ferenbach DA, Bonventre JV. Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD. *Nature Reviews. Nephrology*. 2015;11(5):264-276
 11. Inagi R. Endoplasmic reticulum stress in the kidney as a novel mediator of kidney injury. *Nephron. Experimental Nephrology*. 2009;112(1):e1-e9
 12. ZhanM, Brooks C, Liu F, Sun L, Dong Z. Mitochondrial dynamics: Regulatory mechanisms and emerging role in renal pathophysiology. *Kidney International*. 2013;83(4):568-581
 13. He L, Livingston MJ, Dong Z. Autophagy in acute kidney injury and repair. *Nephron. Clinical Practice*. 2014;127(1-4):56-60
 14. Zuk A, Gershenovich M, Ivanova Y, MacFarland RT, Fricker SP, Ledbetter S. CXCR4 antagonism as a therapeutic approach to prevent acute kidney injury. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*. 2014;307(7):F783-F797
 15. Devarajan P, Basu RK. Sepsis-associated acute kidney injury—Is it possible to move the needle against this syndrome? *Jornal de Pediatria [Rio J]*. 2017;93(1):1-3

- 
16. Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;22(6):999-1006
 17. Martins PS, Brunialti MK, da Luz Fernandes M, Martos LS, Gomes NE, Rigato O, et al. Bacterial recognition and induced cell activation in sepsis. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*. 2006;6(2):183-191
 18. Kumar H, Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and innate immunity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009;388(4):621-625
 19. Atan R, Crosbie D, Bellomo R. Techniques of extracorporeal cytokine removal: A systematic review of the literature. *Blood Purification*. 2012;33(1-3):88-100
 20. O'Neill WC. Renal relevant radiology: Use of ultrasound in kidney disease and nephrology procedures. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;9(2):373-381
 21. Gosmanova EO, Wu S, O'Neill WC. Application of ultrasound in nephrology practice. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2009;16(5):396-404
 22. Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, Van Biesen W. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: An in-depth review of the literature. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2013;28(2):254-273
 23. Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B, Schietz M, Okusa MD, Warnock D, et al. Evaluation and initial management of acute kidney injury. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(4):962-967
 24. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: A multicentre randomised study. *Lancet*. 2001;357(9260):911-916
 25. Brochard L, Abroug F, Brenner M, Broccard AF, Danner RL, Ferrer M, et al. An official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF statement: Prevention and management of acute renal failure in the ICU patient: An international consensus conference in intensive care medicine. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;181(10): 1128-1155
 26. Lauschke A, Teichgraber UK, Frei U, Eckardt KU. 'Low-dose' dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney International*. 2006;69(9):1669-1674

- 
27. Jaynes MP, Murphy CV, Ali N, Krautwater A, Lehman A, Doepker BA. Association between chloride content of intravenous fluids and acute kidney injury in critically ill medical patients with sepsis. *Journal of Critical Care*. 2018;44:363-367
 28. Lewis J, Salem MM, Chertow GM, Weisberg LS, McGrew F, Marbury TC, et al. Atrial natriuretic factor in oliguric acute renal failure. Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *American Journal of Kidney Diseases*. 2000;36(4):767-774
 29. Bove T, Matteazzi A, Belletti A, Paternoster G, Saleh O, Taddeo D, et al. Beneficial impact of levosimendan in critically ill patients with or at risk for acute renal failure: A metaanalysis of randomized clinical trials. *Heart Lung Vessel*. 2015;7(1):35-46
 30. Zhou C, Gong J, Chen D, Wang W, Liu M, Liu B. Levosimendan for prevention of acute kidney injury after cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016;67(3):408-416
 31. Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ*. 2006;333(7565):420
 32. Joannidis M, DrumlW, Forni LG, Groeneveld ABJ, Honore PM, Hoste E, et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: Update 2017: Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*. 2017;43(6):730-749
 33. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: A systematic review and metaanalysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;53(6):961-973
 34. Sawhney S, Marks A, Fluck N, Levin A, Prescott G, Black C. Intermediate and long-term outcomes of survivors of acute kidney injury episodes: A large population-based cohort study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2017;69(1):18-28
 35. Heung M, Steffick DE, Zivin K, Gillespie BW, Banerjee T, Hsu CY, et al. Acute kidney injury recovery pattern and subsequent risk of CKD: An analysis of veterans health administration data. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016;67(5):742-752



BÖLÜM 4

NEFROTİK SENDROM

Fatih PALİT

Çam Sakura Şehir Hastanesi, Nefroloji Kliniği

ORCID ID: 0000-0001-9160-363X

1. Giriş

Nefrotik sendrom, ağır proteinüri ($\geq 3\text{g}/24$ saat), hipoalbuminemi ($\leq 25\text{g/L}$) ve ödem üçlüsü ile tanımlanır. Primer böbrek bozukluğu, sistemik hastalık, malignite veya ilacın istenmeyen sonucu olarak ortaya çıkan, her yaştan çocukları ve yetişkinleri etkileyebilir. Hastalarda tipik olarak peri-orbital veya bağımlı bölgelerde ödem görülebilir; hipervoleminin diğer belirtileri (örn. asit); veya venöz tromboembolizm gibi nefrotik durumlarının komplikasyonları ile. Akut tıbbi hizmetlerde nadir görülen bir sunum olsa da erken tanı, hızlı tanıyı, uzman yönetimini kolaylaştıracak ve potansiyel olarak komplikasyonları önleyecektir (1).

2. Patogenez ve Klinik Bulgular

Sağlıklı böbrekte kan, Starling kuvvetleri tarafından yönlendirilen idrar filtratının oluşmasıyla birlikte glomerüler kümeyi oluşturan kılcal damar ağlarından geçer. Glomerüler filtrasyon bariyeri üç katmandan oluşur: pencereci kılcal endotel hücreleri, glomerüler bazal membran (GBM) ve visseral epitel hücreleri (podositler). Podosit ayak süreçleri, glomerüler filtrenin hayati bir parçası olan 'yarık diyaframları' oluşturmak için dijital olarak birleşir; İntegral yarık diyafram proteinlerinin (örn. nefrin) işlevini bozan genetik mutasyonlar sıklıkla nefrotik bozukluklara yol açar.¹ Glomerüler filtrasyon boyut ve elektrik yüküne göre belirlenir. Bariyer sağlam olduğunda albumin de dahil olmak üzere büyük plazma proteinlerinin çoğunluğu dolaşımda kalır. Glomerüler filtrasyon bariyerinin herhangi bir kısmının yaralanması, plazma proteinlerinin anormal şekilde idrara sızmasına ve sonuçta nefrotik sendroma neden olabilir (2).

2.1. Ödem

Nefrotik sendromda ödem oluşumunun mekanizması tartışmalıdır. Geleneksel olarak ödem, plazma onkotik basıncının azalması, sıvının intravasküler boşluktan interstisyuma

kaymasına ve bunun sonucunda filtrelenmiş sodyumun korunmasına yol açmasıyla açıklanır. Ancak son araştırmalar, artan sodyum alımına yol açan birincil tübüler defektlerin hacim genişlemesine de katkıda bulunabileceğini öne sürdü (2).

Ödem sıklıkla başlangıçta periorbital veya genital bölgeler gibi gevşek bağ dokularında fark edilir. Tedavi edilmezse, bu durum bağımlı bölgelerde toplanan genel ödem ve sonuçta anasarka, plevral efüzyon ve asit oluşumuna ilerleyecektir. Bağırsak ödemi meydana gelebilir, bu da potansiyel olarak malabsorbsiyona yol açabilir ve mevcut kılavuzlar, potansiyel yetersiz beslenmeyi azaltmak için yeterli karbonhidratla birlikte yeterli protein alımını vurgulamaktadır (3).

Tablo 1: *Nefrotik sendromda aşırı ve cilt altı ödemi ayırt etmeye yardımcı olan faktörler (2)*

Faktörler	Aşırı Ödem	Cilt Altı Ödem
GFR normalin %<50'si	+	-
GFR normalin %>75'i	-	+
Serum albümini >2 g/dL	+	-
Serum albümini <2 g/dL	-	+
Minimal değişiklik histolojisi	-	+
Hipertansiyon	+	-
Postüral hipotansiyon	-	+

GFR, Glomerüler filtrasyon hızı

2.2. Dislipidemi

Dislipidemi, nefrotik sendromu olan çoğu hastada belirgindir ve yüksek kolesterol ve trigliseridlerle kendini gösterir. Mekanizmalar arasında, apolipoprotein B (ApoB) gibi lipoproteinlerin hepatik sentezinin artması ve yüksek düzeylerin aracılık ettiği lipoprotein lipazın inhibisyonu yoluyla bozulmuş anjiyopietin benzeri 4 (Angptl4) trigliserid metabolizması yer alır. Dislipideminin, nefrotik sendromlu hastalarda gözlenen artmış kardiyovasküler riske katkıda bulunduğu varsayılmaktadır, ancak lipitler tipik olarak remisyonla hemen normale döner (4).

2.3. Hiperkoagülasyon

Nefrotik sendrom hem venöz hem de arteriyel tromboembolizm riskinin artmasına neden olur ve hastaların yaklaşık %25'inde trombotik bir olay yaşanır. Hiperkoagülasyon, antikoagülan faktörlerin (örn. antitrombin III) idrarla kaybının artmasından ve pro-koagülan faktörlerin, özellikle fibrinojenin artan sentezinden kaynaklanır. Membranöz nefropati (MN), nefrotik durumlar arasında en yüksek tromboz riskiyle ilişkilidir. Renal ven, nefrotik sendromda muhtemelen glomerüler hasarın bir sonucu olarak glomerüler eferent damarlarda trombin üretiminin uyarılması nedeniyle yaygın bir tromboz bölgesidir. Bu durum akut olarak yan ağrısı ve gözle görülür hematüri ile ortaya çıkabilir, ancak daha yaygın olarak özellikle yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonunda sessiz bozulmaya yol açar. Radyolojik inceleme yerel uzmanlığa göre yapılmalıdır (5).

2.4. Enfeksiyon

Nefrotik sendromlu hastalar, immünoglobulin G (IgG) ve alternatif yol tamamlayıcı bileşenleri de dahil olmak üzere bağışıklık proteinlerinin kaybı nedeniyle enfeksiyona yatkındır. Özellikle Streptococcus pneumoniae gibi kapsüllenmiş bakteriyel organizmalarla sepsis, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir (6).

3. Nefrotik Sendromun Nedenleri

Nefrotik sendrom, primer glomerüler bozukluklara bağlı olarak veya böbreği ilgilendiren sistemik hastalığın bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Nedenlerin çoğu, tanı için böbrek biyopsisi gerektirir ve ışık mikroskopik hasar modellerine göre sınıflandırılır.

Minimal değişim nefropatisi (MDN), ışık mikroskopunda normale yakın görünümle elektron mikroskopunda küresel podosit ayak işlemi silinmesi (düzleşme ve basitleştirme) ile karakterize edilir. En sık çocuklarda görülür ancak yetişkinlerdeki nefrotik sendromun yaklaşık %15'ini de oluşturur. Boşaltım böbrek fonksiyonu tipik olarak korunur. MDN genellikle idiyopatikdir ve altta yatan hastalık süreci belirsizliğini koruyor; hem T hücreli aracılı podosit hasarı hem de 'dolaşımdaki geçirgenlik faktörünün' aktivitesi için ikinci derece kanıtlar mevcuttur. Atopi belirtileri olan bireylerde (örn. astım) nadir görülen bir durum değildir. İlk tedavi, 4-16 hafta boyunca 1 mg/kg/gün (maksimum 80 mg/gün) prednizolon ile yapılır, remisyon sağlandıktan sonra altı ay içinde yavaş yavaş azaltılır. Yetişkinlerin %20'ye kadarı steroide dirençli olabilir ve remisyona kadar geçen süre sıklıkla

uzar. Yetişkinlerin çoğunda en az bir nüksetme yaşanır ve birçoğu steroidde bağımlı hale gelir. İkinci basamak tedaviler arasında siklofosamid veya bir kalsinörin inhibitörü (CNI) (örn. siklosporin veya takrolimus) yer alır (7).

Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), yetişkin nefrotik sendrom vakalarının yaklaşık %35'ini oluşturur. Primer FSGS'de, MDN'ye benzer ancak ışık mikroskopunda glomerüler kümenin skarlanmış bölümleri de vardır. MDN'de olduğu gibi, podosit hasarına neden olan 'dolaşımdaki geçirgenlik faktörü' patogenezin ayrılmaz bir parçası gibi görünse de belirsizliğini korur. 'İkincil' FSGS terimi genellikle azalmış nefron kütleleri (örn. böbrek agenezisi) veya nefron kütlelerinin varlığında hiperfiltrasyon hasarını tanımlar. Ayrıca, çocuklukta veya erken yetişkinlikte hastalığa yol açan podosit yarık diyafram proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanan genetik nedenler de vardır. FSGS ile ilerleyici kronik böbrek hastalığı (KBH) ve FSGS arasında bir ilişki apolipoprotein L1 (APOL1) genindeki varyantlar Afrika kökenli Amerikalı hastalarda gösterilmiştir. Tedavi edilmediği takdirde FSGS, son dönem böbrek hastalığına (ESKD) neden olabilir. Güncel kılavuzlar, MDN'ye benzer şekilde tedavinin aşikar nefrotik sendromu olan hastalar için rezerve edilmesini önermektedir (8).

Membranöz nefropati (MN), erişkin başlangıçlı nefrotik sendromun en yaygın nedeni olmaya devam etmektedir. Ağır proteinüri ile karakterize edilen, hastaların çoğunluğu başvuru anında nefrotiktir ve kalıcı hastalık ilerleyici böbrek yetmezliği ile ilişkilidir. Böbrek biyopsisinde kılcal damarların kalınlaştığı görülmektedir. Işık mikroskopunda döngüler ve gümüş boyamada patognomonik bazal membran 'sivri uçları', kılcal duvarda subepitelyal elektron yoğun birikintilere karşılık gelen IgG ve kompleman C3 birikimi gözlenir (9). Primer MN, ortalama 55 yaşında ve 2:1 erkek baskınlığıyla ortaya çıkar. Hastaların çoğunluğu, podositlerde eksprese edilen fosfolipaz A2 reseptörüne (PLA2R) karşı antikolar taşır. Bu antikoların patojenitesi kesin olarak belirlenmemiş olsa da seviyeler birbiriyle ilişkilidir. Hastalığın ciddiyeti ve kaybolması genellikle iyileşmenin habercisidir. Anti-PLA2R testi artık rutin olarak mevcuttur, ancak histolojik doğrulama hala tavsiye edilmektedir. İkincil MN vakaların yaklaşık %20'sini oluşturur. Gizli malignite her zaman göz önünde bulundurulmalıdır; anti-PLA2R'nin negatif olduğu ve alternatif bir ikincil nedenin belirlenmediği durumlarda, sorumlu nefroloğun takdirine bağlı olarak kesitsel görüntüleme ve endoskopi gibi kapsamlı araştırmalar yapılabilir (10). Primer MN'li tüm hastalara, kontrendike olmadığı sürece (örn. hiperkalemi) proteinürinin kontrolü için renin-

anjiyotensin sistemi inhibisyonu (RASi) tedavisi (örn. anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü veya anjiyotensin-2 reseptör blokleri (ARB)) uygulanmalıdır. İlerlemiş böbrek yetmezliğinde nefrolog önerilir. Hastaların yaklaşık üçte biri daha fazla tedavi gerektirmeden kendiliğinden iyileşir. Altı aylık konservatif tedaviden sonra kalıcı nefrotik sendromu veya ciddi komplikasyonları (örn. tromboembolizm) veya eGFR'de ilerleyici düşüş olan bireylerde immünosupresyon gerekir. Seçenekler arasında, kortikosteroidler ('Ponticelli rejimi') veya KNI ile dönüşümlü olarak bloklar halinde uygulanan oral siklofosamid yer alır. Mesangiyo-kapiller glomerülonefrit (MCGN) MCGN, nefrotik sendromla veya aktif idrar sedimentiyle birlikte 'nefritik' bir süreçle ortaya çıkabilir (yani kırmızı hücre döküntüleri veya dismorfik kırmızı hücreler), böbrek yetmezliği ve hipertansiyon. Biyopsi, gümüş boyamada mesangial hücre proliferasyonunu ve kılcal damar halkalarının karakteristik "tramway" çift konturlarını göstermektedir (11).

Mezanjiyo-kapiller glomerülonefrit (MCGN), nefrotik sendromla veya aktif idrar sedimenti (yani kırmızı hücre döküntüleri veya dismorfik kırmızı hücreler), böbrek yetmezliği ve hipertansiyonla birlikte 'nefritik' bir süreç olarak ortaya çıkabilir. Biyopsi, gümüş boyamada mesangial hücre çoğalmasını ve kılcal damar halkalarının karakteristik 'tramvay yolu' çift konturlarını göstermektedir. Birincil MCGN nadirdir; sıklıkla bu tür hastalarda immünohistokimya izole C3 birikimi bulunur ve alternatif kompleman yolunda genetik veya edinilmiş bir anormallik bulunur (C3 glomerülopati olarak adlandırılır) (12). İkincil MCGN, sistemik lupus eritematozus (SLE), hepatit C (çoğunlukla dolaşımdaki kriyoglobulinlerle birlikte), kronik enfeksiyonlar (örn. bakteriyel endokardit) veya hematolojik malignite gibi nedenlerle oldukça daha yaygındır. Hepatit C ile ilişkili kriyoglobulinaemik MCGN sıklıkla rituximab'a iyi yanıt verse de tedavi genellikle altta yatan nedene yöneliktir (13).

Diyabetik nefropati (DN), hem gelişmiş dünyada hem de birçok gelişmekte olan ekonomide KBH'nin en yaygın nedenidir. Eş zamanlı retinopati veya nöropatinin varlığı gibi rakip bir tanının muhtemel olmadığına dair ikna edici kanıtlar olduğunda tanı, böbrek biyopsisi yapılmadan konur. Biyopsi yapıldığında tipik bulgular arasında GBM kalınlaşması, mesangial matris genişlemesi ve nodüler glomerüloskleroz (Kimmelstiel-Wilson nodülleri) yer alır. Klinik özellikler arasında ilerleyici albuminüri ve azalan böbrek fonksiyonu yer alır. Nefrotik sendrom nadir değildir ve kötü prognoz habercisidir. Hastalık yönetimi, RAS tedavisini, kan basıncının ve gliseminin dikkatli kontrolünü, kardiyovasküler risk

faktörlerinin optimizasyonunu ve SDBY'nin beklendiği durumlarda renal replasman tedavisi hakkında zamanında danışmanlık sağlamak için gözetimi içerir (14).

HIV ile ilişkili nefropati (HIVAN), bir glomerülopatidir ve FSGS'nin bir alt tipi olarak sınıflandırılır, ancak birincil formu klinik veya histolojik olarak çok az ilişkisi vardır. Yalnızca siyah Afrikalı veya Karayip hastalarda görülen ve histolojik olarak glomerüler kümenin 'çöküşü' ve mikrokistik tübüler dilatasyon ile karakterize edilen HIVAN, ödemin şaşırtıcı derecede sınırlı olmasına rağmen sıklıkla böbrek fonksiyonunda belirgin bozulmanın eşlik ettiği ağır proteinüri ile ortaya çıkar. Hastalar başvuru anında tipik olarak immün yetmezlik ve viremiktir ve yaygın anti-retroviral tedavi çağında insidans azalmıştır. Böbrek sonuçları büyük ölçüde tanı sırasındaki skarlaşma derecesine göre belirlenir. Biyopsi, HIV ile ilişkili diğer lezyonları, örneğin HIV ile ilişkili immün kompleks böbrek hastalığı (HIVICK) ve IgA nefropatisi gibi bulgu verir (15).

Lupus nefriti (LN), SLE hastalarında böbrek tutulumu çok yaygındır ve bireylerin yaklaşık %40'ını hastalık seyrinin bir noktasında etkiler. LN, Renal Patoloji Derneği/Uluslararası Nefroloji Derneği (RPS/ISN) sınıflandırmasına göre kategorize edilir. En yaygın patern Yaralanmanın nedeni, fibrinoid nekroz, subendotelyal birikimler ve IgG, C3 ve kompleman C1q (sınıf III veya IV) için pozitif immünohistokimya ile birlikte proliferatif bir glomerülonefrittir; baskın klinik özellikleri ilerleyici böbrek yetmezliği, orta derecede proteinüri ve aktif idrar sedimentidir. Nefrotik sendrom genellikle subepitelyal birikintiler içeren membranöz bir lezyondan kaynaklanır (sınıf V). Sınıf V'in Sınıf III veya IV'e eşlik etmesi alışılmadık bir durum değildir; bu tür karışık hastalık daha kötü prognozun habercisidir ve tedavi ikinci lezyonlara yönelik olmalıdır. Kılavuzların çoğu, hastalarda nefrotik düzeyde proteinüri veya ilerleyici böbrek yetmezliği varsa, izole sınıf V LN için kortikosteroidlerin yanı sıra mikofenolat veya KNI tedavisini önermektedir. Lupus podositopatisi, SLE kriterlerini karşılayan hastalarda MCN veya FSGS'nin ortaya çıktığı nadir bir sunumdur. Vakalara proliferasyon ve mesangiumla (yani sınıf II) sınırlı bağışıklık birikimleri eşlik edebilir. Tipik olarak steroidlere duyarlı olduğu bildirilmektedir (16).

Plazma hücre bozuklukları ve amiloidoz miyelomlu hastalarda böbrek hasarının en yaygın mekanizması, tübüller içinde hafif zincir döküntülerinin çökmesi (miyelom döküntüsü nefropatisi) olsa da plazma hücre bozuklukları da alternatif mekanizmalar yoluyla nefrotik sendroma neden olabilir. En sık görülen glomerüler hastalık süreçleri hafif zincir (AL) amiloidozu ve hafif zincir depo hastalığıdır (LCDD). Bu tür hastalıklara artık

geleneksel gerekçelerle miyelom kriterlerini karşılamadıklarında sıklıkla 'böbrek önemi olan monoklonal gamopatiler (MGRS)' adı verilmektedir (17).

AL amiloidozu, monoklonal immüoglobulin hafif zincirlerinden oluşan amiloid fibrillerinin hücre dışı birikmesinden kaynaklanır. Böbrek biyopsisi tipik olarak mesangium ve kılcal halkalardaki amorf eozinofilik birikintilerle genişleyen glomerülleri gösterir; bu birikintiler çapraz polarize ışık altında bakıldığında Kongo kırmızısı boyama üzerinde elma yeşili çift kırılma sergiler. Çoğu durumda, birikintiler yalnızca κ veya λ hafif zincirler için boyanır ve klonaliteyi doğrular. Sıklıkla diğer organ sistemlerinin de eşzamanlı tutulumu vardır ve şüpheli klinik özellikler arasında periorbital pupura, makroglossi, ilerleyici sensörimotor nöropati ve otonomik fonksiyon bozukluğu yer alır. Kardiyak tutulumun yaygınlığı prognozun en önemli belirleyicisidir. LCDD sıklıkla, tipik olarak hafif zincir sınıfı kısıtlaması sergileyen Kongo kırmızısı negatif glomerüler birikimlerle birlikte, diyabetik nefropatiye benzeyen nodüler glomerüloskleroz gösterir. Her iki sürecin tedavisi genellikle yerleşik miyelom protokollerini takip eder. AA amiloidozu, sistemik inflamasyonla ilişkili durumlarda serum amiloid A proteininin birikmesinden kaynaklanır. Çoğu vaka, romatoid artrit veya ailesel periyodik ateş gibi altta yatan bir oto-inflamatuvar hastalığa veya bronşektazi veya intravenöz ilaç kullanımında görüldüğü gibi tekrarlayan veya kalıcı enfeksiyona sekonder olarak ortaya çıkar. Ekstrarenal tutulum daha az yaygındır ve hastalığın seyrinde AL amiloidozuna göre daha geç ortaya çıkar. Tedavi altta yatan bozukluğa yöneliktir (18).

4. Akut/Ayakta Tedavide Nefrotik Sendromun Değerlendirilmesi

Proteinürinin ilk tespiti genellikle manuel veya otomatik niteliksel ölçüm çubuğu idrar tahlili ile yapılır. Bu bakım noktası reaktif şeritleri albümine duyarlıdır ancak globülinler veya hafif zincirler gibi diğer proteinlere karşı genellikle daha az duyarlıdır. Laboratuvar ölçümü idrar proteini: kreatinin oranı (PCR) veya albümin: kreatinin oranı (ACR) ölçülerek gerçekleştirilebilir. Bu testler tercihen sabahın erken saatlerinde alınan idrar numunesi üzerinde gerçekleştirilir ve 24 saatlik idrar numunesi alımından çok daha az külfetlidir. PCR, toplam protein atılımını ölçülebilir ve nefroloji kliniğinde sıklıkla tercih edilir; 100 mg/mmol, günlük 1 g protein atılımına rahatlıkla yaklaşır; dolayısıyla nefrotik sendromlu hastalarda ≥ 300 mg/mmol beklenir. PCR ve ACR arasındaki belirgin tutarsızlık, özellikle plazma hücre bozukluğundan şüphelenildiğinde idrar protein elektroforezi ile daha fazla araştırmayı garanti eder (19).

Çoğu başvuru ayakta tedavi ortamında yönetilebilir ve birçok birim günübürlük vaka biyopsi hizmetleri kurmuştur. Kanama, hafif görünür hematüriden şoka kadar değişen biyopsinin en önemli komplikasyonudur, ancak nefrektomi veya ölüm gibi yıkıcı sonuçlar modern çağda protokollerin kullanımı ve endovasküler girişime erişimin artmasıyla nadirdir. Antikoagülan veya antitrombosit kullanan hastaların, risk ve fayda değerlendirmesine dayalı olarak bu ilaçlar için kişiselleştirilmiş bir plana ihtiyacı vardır (19). Hastaneye başvuru endikasyonları arasında intravenöz diüretik tedavisi gerektiren dirençli ödem veya sepsis veya venöz tromboembolizm gibi akut komplikasyonlar yer alır.

5. Nefrotik Sendromun Tedavisi

Nefrotik sendromun tedavisi primer hastalığa yönelik olmalıdır. Belirli durumlarda tedaviye yönelik kılavuzlar başka bir yerde ayrıntılı olarak açıklanmıştır. Spesifik kanıt dayalı tedavilerin olmadığı durumlarda, çeşitli glomerüler hastalıklarda ortak olan mekanizmalara yönelik tedaviler düşünülebilir. Örneğin, proteinürinin kronik böbrek hastalığının ilerlemesi açısından önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, proteinüriyi azaltmak ve kronik böbrek hastalığının ilerlemesini geciktirmek amacıyla RAAS'ın bir ACEI veya anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) ile inhibisyonu sıklıkla kullanılır (20).

5.1. Diyet

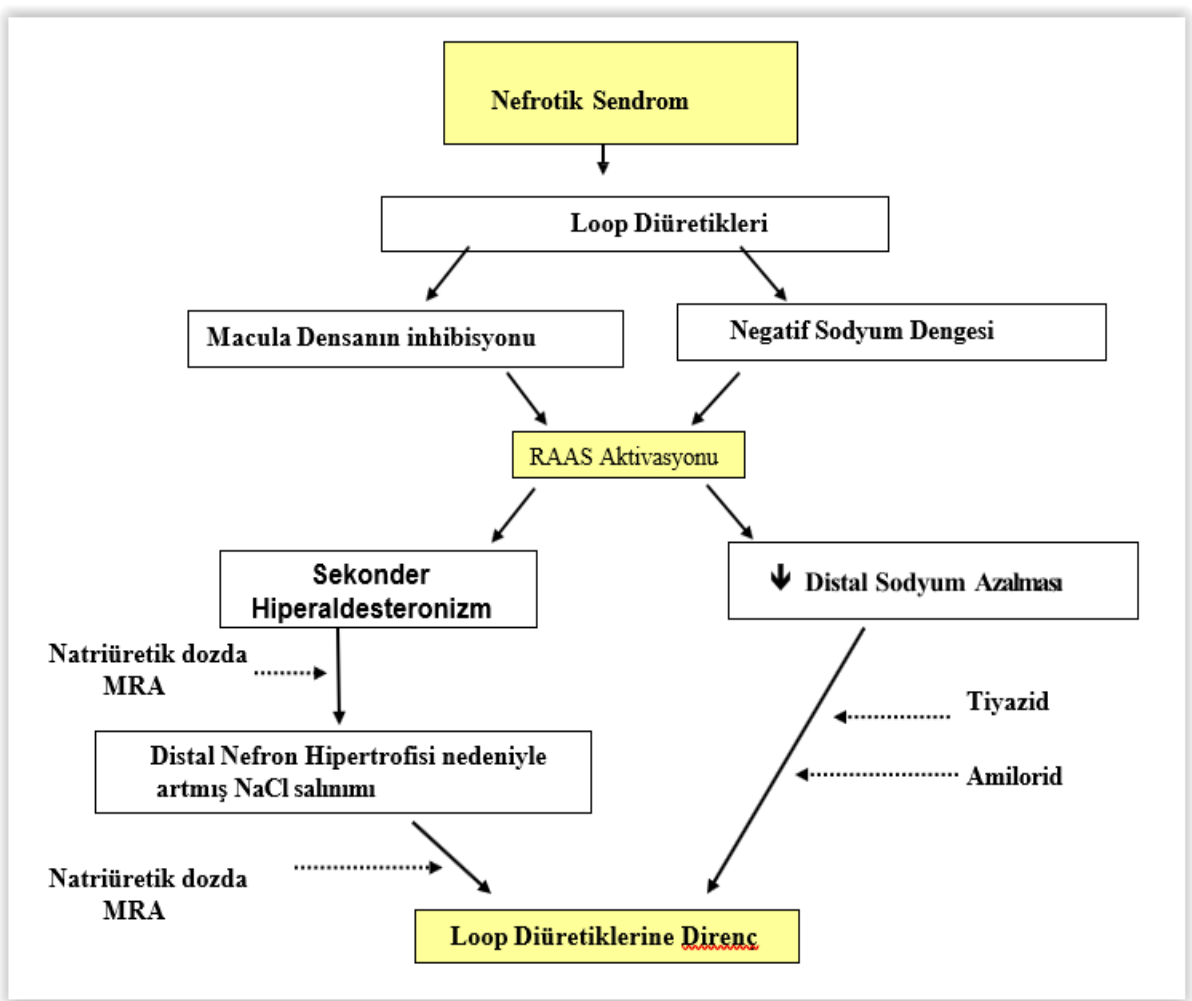
Nefrotik sendromlu hastalardaki semptomların çoğu böbrekte sodyum ve su tutulmasının neden olduğu ödemle ilgilidir. Bu nedenle diyetle sodyum alımı yetişkinlerde günde 2 g, çocuklarda ise 35 mg/kg/gün ile sınırlandırılmalıdır. Hiponatremili hastalar için su alımının kısıtlanması yapılabilir. Ödem devam ederse diüretik tedavisi düşünülmelidir.

5.2. Diüretikler

Diüretik tedavisine başlanmadan önce bireysel hastalarda yetersiz dolum ile aşırı dolumun potansiyel katkılarını ayırt etmek önemlidir. "Aşırı dolu" nefrotik hastalarda yüksek doz diüretiklerin agresif kullanımı, ödem ve intravasküler hacim fazlalığının tedavisi için endikedir. Bunun aksine, damar dolumunun yetersiz olduğu nefrotik sendromda diüretiklerin kullanımı, intravasküler hipovolemiyi şiddetlendirme potansiyeli göz önüne alındığında, böbrek ve sistemik hemodinamiğin dikkatli bir şekilde izlenmesiyle dikkatli bir şekilde gerçekleştirilmelidir. Bu bağlamda Kapur ve ark. aşırı dolu nefrotik çocuklarda ciddi ödemin

tedavisinde tek başına diüretik tedavisinin güvenli ve etkili olduğunu, yetersiz dolu nefrotiklerin ise hem albümin hem de diüretik gerektirebileceğini göstermiştir (21).

Gereken diüretik desteğinin kapsamı ödemin derecesine ve bireyin klinik yanıtına bağlıdır. Hafif ödemli ve GFR'si normal olan nefrotik hastalarda, oral tiyazid diüretiği makul bir ilk tercih olabilir. Daha şiddetli ödemde, intravenöz uygulamanın oral uygulamadan daha etkili olduğu bir loop diüretiği düşünülmelidir. Oral loop diüretikleri kullanırken ilacın biyoyararlanımı dikkate alınmalıdır. Furosemid, özellikle çocuklarda en sık kullanılan loop diüretiği olmasına rağmen, oral biyoyararlanım açısından en büyük değişkenliğe sahiptir. Bir çalışmada nefrotik çocuklarda furosemidin oral biyoyararlanımı %58 olarak bulunmuştur (22). Döngü diüretiklerinin etki süresinin kısa olması nedeniyle günde en az iki kez uygulanması gerekir. Zayıf diüretik yanıtı, loop diüretiğinin oral dozunun artırılması ve/veya ajanın intravenöz olarak uygulanmasıyla geçersiz kılınabilir. Nefrotik çocuklarda yapılan bir çalışmada, 1 mg/kg intravenöz furosemidin, 2 mg/kg oral furosemidden iki kat daha etkili olduğu gösterilmiştir (23). Torsemid ve etakrinik asit çocuklarda daha az kullanılır. Etakrinik asit, sülfhidril kısmı içermeyen tek döngü diüretiği olduğundan, ciddi sülfü alerjisi olan hastalarda faydalı olabilir. Döngü diüretikleri yüksek oranda proteine bağlanır ve Henle kulpunun çıkan kalın kolundaki Na-K-2Cl yardımcı taşıyıcısını bloke etmek için nefron lümenine salgılanmaları gerekir. Bu nedenle şiddetli hipoalbüminemili nefrotik hastalarda loop diüretiğinin tübüler sekresyonunun yetersiz olduğu ve bunun da istenen etkiyi elde etmek için daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulduğu öne sürülmüştür. Ancak aslında, loop diüretiklerinin idrar proteinlerine bağlanması, nefrotik sendromda diüretik direncinin ana mekanizması gibi görünmemektedir (24).



Şekil 1: Nefrotik sendromda loop diüretik direncinin mekanizmaları. Döngü diüretik uygulaması, intravasküler hacim azalmasına ve negatif sodyum dengesine neden olur, bu da renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu ile sonuçlanır. Döngü diüretikleri aynı zamanda makula densadaki sodyum klorür taşınmasını da bloke eder, bu da renal sodyum kaybından bağımsız olarak doğrudan RAAS'ı uyarır. Yüksek serum aldosteron konsantrasyonu ayrıca distal nefronun hipertrofisine ve sodyum klorür yardımcı taşıyıcısının ekspresyonunun artmasına neden olur. Bu etkiler bir mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA) kullanılarak giderilebilir. Distal sodyum iletiminin azalması aynı zamanda loop diüretiklerine karşı dirence de katkıda bulunur. Bu etki bir tiazid veya amilorid kullanılarak hafifletilebilir. İzin alınarak çoğaltılmıştır.

Reçeteli ilaçlara ve/veya diyetle tuz alımına zayıf uyum, döngü diüretiklerine karşı görünür direncin nedenleri olarak dışlanmalıdır. Ödematöz bozukluklarda kıvrım diüretiklerine karşı gerçek direnç çok faktörlüdür. Diüretikğin neden olduğu intravasküler

hacim azalması ve negatif sodyum dengesi, RAAS, sempatik sinir sistemi ve AVP dahil olmak üzere nörohormonal sistemleri uyararak renal vazokonstriksiyona ve sodyum ve su tutulmasına yol açar. Distal sodyum dağıtımındaki buna bağlı azalma, loop diüretik direncine yol açar. Bu mekanizmanın yol açtığı direnç, bir tiazid veya amiloridin eş zamanlı kullanımıyla giderilebilir. Hayvanlarda döngü diüretiklerinin kronik uygulamasının, distal kıvrımlı tübülün epitelyal hücrelerinde hipertrofi ve hiperplaziye neden olduğu ve sodyum klorür yardımcı taşıyıcısının ekspresyonunun arttığı, dolayısıyla natriüretik etkinin körelendiği gösterilmiştir. Bu mekanizmaya bağlı direnç, bir mineralokortikoid reseptör antagonistinin eş zamanlı kullanımıyla aşılabılır. Sınırlı veriler, benzer adaptasyonların insanlarda da meydana geldiğini göstermektedir (25).

Loop ve tiazid veya tiazid benzeri diüretiklerle (örn. metolazon) kombinasyon tedavisi, tek başına loop diüretiğine kıyasla diürezi artırabilir; ancak ciddi hipokalemi ve alkalozdan kaçınmak için hastanın dikkatle izlenmesi gerekir. Amilorid uygulaması Döngü diüretiği ile birlikte bir mineralokortikoid reseptör antagonisti, hipokalemiyi en aza indirebilir, ancak bu ilaçların rutin dozlarda tek başına diüretik etkisi minimum düzeyde görünmektedir. Bununla birlikte, yüksek dozda spironolaktanın (günde iki kez 200 mg), kontrollerle karşılaştırıldığında nefrotik yetişkinlerde anlamlı natriürezi indüklediği gösterilmiştir. ENaC aktivitesinin artmasının, nefrotik sendromda birincil sodyum tutulumu mekanizması olabileceği öne sürülse de, nefrotik sendromda amiloridin birinci basamak diüretik olarak kullanımını destekleyen güncel klinik kanıt yoktur (26). Amiloridin diüretik etkisinin, bir loop diüretiğinin sıklıkla eş zamanlı kullanımına ikincil olarak artan distal sodyum iletimi nedeniyle körelip körelmediği bilinmemektedir.

5.3. Albümin Desteği

Eğer diüretik tedavisi etkili olmadıysa, loop diüretiklerinin albüminle kombinasyon halinde intravenöz uygulanması, kısa süreli ve nispeten pahalı olmasına rağmen etkili bir diürezi tetikleyebilir (27). Onkotik basıncın iyileşmesiyle ilişkili olarak kan hacmindeki geçici artışın böbrek hemodinamisini iyileştireceği ve diürezi arttıracığı tahmin edilmektedir. Böyle bir tedavide hastanın intravasküler hacim durumunun belirlenmesi özellikle önemlidir. Şiddetli hipoalbuminemi (<2 g/dL) ile ilişkili yetersiz dolumlu nefrotik hastalarda, 1 g/kg %25 albümin ve furosemidin intravenöz olarak birlikte uygulanmasıyla arttırılmış bir diürez elde edilebilir. Alternatif olarak, aşırı dolu nefrotik hastalara %25 albümin uygulanması,

hipervolemiyi daha da şiddetlendirebilir, sistemik hipertansiyona ve pulmoner ödem oluşumuna veya alevlenmesine katkıda bulunabilir (27). %25'lik bir albümin solüsyonu, oligürisi olan veya artan akciğer ödemi riski nedeniyle ciddi böbrek fonksiyonu bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır; %5'lik albümin ise anlamlı bir etki sağlamak için gereken büyük hacim nedeniyle ödemin yönetilmesinde yararlı değildir. Zaten ödemli bir hastada kolloid yükü bulunmaktadır (28).

5.4. Tedavinin Komplikasyonları

İmmünoşüpresif ilaçlar sıklıkla advers etkilerle ilişkilidir ve bu nedenle bunların kullanımı, uygun danışmanlık sağlanarak uzman bir birim tarafından denetlenmelidir. Kortikosteroidlere peptik ülserasyon, osteoporotik kırık profilaksisi ve kortikosteroid kaynaklı diyabete karşı dikkatli olunması eşlik etmelidir. Bireysel enfeksiyon riski değerlendirilmeli ve *Pneumocystis jirovecii* ve *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı profilaksi uygun olabilir (29).

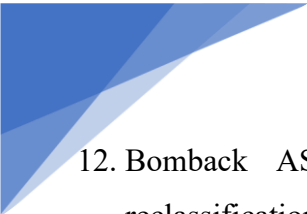
Aile planlaması danışmanlığı hem erkekler hem de kadınlar için teşhisten sonraki erken dönemde önemlidir. Artan venöz tromboembolizm riski göz önüne alındığında kesin doğum kontrolü zor olabilir, ancak yalnızca progesteron içeren yöntemler kullanılabilir. Siklofosamid gonadotoksik olduğundan sperm veya yumurtanın depolanması gerekli olabilir. Potansiyel teratojenisite nedeniyle hastalara (erkekler dahil) mikofenolat alırken hamile kalmamaları tavsiye edilir, ancak CNI'ler ve azatioprin genellikle güvenli kabul edilir. RASi tedavisi gebelikte kontrendikedir (29).

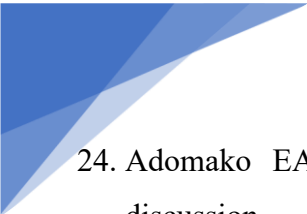
6. Sonuç

Nefrotik sendrom, ağır proteinüri, hipoalbuminemi ve ödem ile karakterize glomerüler hastalığın önemli bir sunumudur. Ayırıcı tanı, primer böbrek bozuklukları ve malignite, enfeksiyon, diyabet ve amiloid gibi ikincil hastalıkları da içerecek şekilde genişdir. Akut tıp başvuruları hipervolemi, nefrotik durumun komplikasyonları veya tedavi komplikasyonları nedeniyle olabilir. Nefrotik sendromun erken tanınması, protein için basit idrar tahlili ve serum albümininin test edilmesiyle mümkündür; ancak potansiyel olarak rahatsız edici kalp veya karaciğer hastalıkları da dahil olmak üzere eşlik eden hastalıkları olan hastalarda bazen yüksek şüphe indeksi gerekli olabilir (30).

Kaynakça

1. Daina E, Cortinovis M, Remuzzi G. Kidney diseases. *Immunol Rev.* 2023 Jan;313(1):239-261. doi: 10.1111/imr.13167. Epub 2022 Nov 12. PMID: 36369988; PMCID: PMC10099622.
2. Tapia C, Bashir K. Nephrotic Syndrome. 2023 May 29. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29262216.
3. Campbell RE, Thurman JM. The Immune System and Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022 Dec;17(12):1823-1834. doi: 10.2215/CJN.07180622. Epub 2022 Oct 5. PMID: 36198505; PMCID: PMC9718018.
4. Zabala Ramirez MJ, Stein EJ, Jain K. Nephrotic Syndrome for the Internist. *Med Clin North Am.* 2023 Jul;107(4):727-737. doi: 10.1016/j.mcna.2023.03.006. Epub 2023 Apr 8. PMID: 37258010.
5. Claudio P, Gabriella M. Nephrotic syndrome: pathophysiology and consequences. *J Nephrol.* 2023 Jul 19. doi: 10.1007/s40620-023-01697-7. Epub ahead of print. PMID: 37466816.
6. Dos Anjos AA, de Paiva IT, Simões Lima GL, da Silva Filha R, Frões BPE, Brant Pinheiro SV, Silva ACSE. Nephrotic Syndrome and Renin-angiotensin System: Pathophysiological Role and Therapeutic Potential. *Curr Mol Pharmacol.* 2023;16(4):465-474. doi: 10.2174/1874467215666220616152312. PMID: 35713131.
7. Tian Y, Sun B, Sun G. Research progress of nephrotic syndrome accompanied by thromboembolism. *Int Urol Nephrol.* 2023 Jul;55(7):1735-1745. doi: 10.1007/s11255-023-03474-8. Epub 2023 Feb 9. PMID: 36757656.
8. Hayward S, Parmesar K, Welsh GI, Suderman M, Saleem MA. Epigenetic Mechanisms and Nephrotic Syndrome: A Systematic Review. *Biomedicines.* 2023 Feb 10;11(2):514. doi: 10.3390/biomedicines11020514. PMID: 36831050; PMCID: PMC9953384.
9. Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Jun 7;12(6):983-97
10. De Vriese AS, Glassock RJ, Nath KA et al. A Proposal for a Serology-Based Approach to Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Feb;28(2):421-30
11. Jha V, Ganguli A, Saha TK et al. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Jun;18(6):1899-904

- 
12. Bombback AS, Appel GB. Pathogenesis of the C3 glomerulopathies and reclassification of MPGN. *Nat Rev Nephrol.* 2012 Nov;8(11):634-42
 13. De Vita S, Quartuccio L, Isola M et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012 Mar;64(3):843-53
 14. Teplan V. Multimorbidity in nephrotic syndrome. *Vnitr Lek.* 2023 Summer;69(3):156-165. English. doi: 10.36290/vnl.2023.028. PMID: 37468310.
 15. Booth JW, Hamzah L, Jose S et al. Clinical characteristics and outcomes of HIV-associated immune complex kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Dec;31(12):2099-107
 16. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 2004 Feb;65(2):521-30
 17. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int.* 2015 Apr;87(4):698-711
 18. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet.* 2016 Jun 25;387(10038):2641-54
 19. Hogan JJ, Mocanu M, Berns JS. The Native Kidney Biopsy: Update and Evidence for Best Practice. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Feb 5;11(2):354-62
 20. Berthaud R, Heidet L, Oualha M, Brat R, Talmud D, Garaix F, Rabant M, Frémeaux-Bacchi V, Antignac C, Boyer O, Dorval G. Atypical severe early-onset nephrotic syndrome: Questions. *Pediatr Nephrol.* 2022 Nov;37(11):2635-2636. doi: 10.1007/s00467-022-05521-5. Epub 2022 May 4. PMID: 35507145.
 21. McKay AM, Parekh RS, Noone D. Therapeutic trials in difficult to treat steroid sensitive nephrotic syndrome: challenges and future directions. *Pediatr Nephrol.* 2023 Jan;38(1):17-34. doi: 10.1007/s00467-022-05520-6. Epub 2022 Apr 28. PMID: 35482099; PMCID: PMC9048617.
 22. Khan TM, Patel R, Siddiqui AH. Furosemide. 2023 May 8. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.* PMID: 29763096.
 23. Huxel C, Raja A, Ollivierre-Lawrence MD. Loop Diuretics. 2023 May 22. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.* PMID: 31536262.

- 
24. Adomako EA, Sambandam KK. Challenges in diuretic therapy: A case-based discussion. *Am J Med Sci.* 2022 Oct;364(4):386-393. doi: 10.1016/j.amjms.2022.04.021. Epub 2022 Apr 23. PMID: 35472337.
 25. Bomback AS, Appel GB. Pathogenesis of the C3 glomerulopathies and reclassification of MPGN. *Nat Rev Nephrol.* 2012 Nov;8(11):634-42
 26. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet.* 2013;382(9888):260-72
 27. Guardia JA, Ortiz-Butcher C, Bourgoignie JJ. Oncotic pressure and edema formation in hypoalbuminemic HIV-infected patients with proteinuria. *Am J Kidney Dis.* 1997 Dec;30(6):822-8
 28. Kuno H, Kanzaki G, Sasaki T, Haruhara K, Okabe M, Yokote S, Koike K, Tsuboi N, Yokoo T. High Albumin Clearance Predicts the Minimal Change Nephrotic Syndrome Relapse. *Kidney360.* 2023 Jun 1;4(6):e787-e795. doi: 10.34067/KID.000000000000143. Epub 2023 May 10. PMID: 37166949; PMCID: PMC10371375.
 29. Bharati J, Tiewsoh K, Dawman L, Singh T, Gorski U, Rajarajen AP, Sharma A, Chanchlani R, Ramachandran R, Kohli HS. Long-term complications in patients with childhood-onset nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2023 Apr;38(4):1107-1113. doi: 10.1007/s00467-022-05693-0. Epub 2022 Aug 9. PMID: 35943575.
 30. Rojas-Rivera JE, Ortiz A, Fervenza FC. Novel Treatments Paradigms: Membranous Nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2023 Jan 2;8(3):419-431. doi: 10.1016/j.ekir.2022.12.011. PMID: 36938069; PMCID: PMC10014375.



BÖLÜM 5

HİPERPOTASEMİ

Berivan GANIDAĞLI

Etlik Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları

ORCID ID: 0009-0008-9608-8583

Hiperpotasemi

1. İnsan Vücudunda Potasyum Dengesinin Kontrolü

Potasyum, vücuttaki en yaygın katyon olup atom ağırlığı 39 gr/mol'dür. İnsan vücudu yaklaşık olarak 50 mmol/kg potasyum içerir ve bu miktarın %98'i hücre içinde, %2'si ise hücre dışında bulunur (1). Özellikle iskelet kasları başta olmak üzere karaciğer, kemikler ve eritrositler potasyum içeriği en yüksek dokulardır.

Potasyumun hücre içi/hücre dışı oranı istirahat hücre membran potansiyelinin temel belirleyicisidir ve nöromusküler dokularda aksiyon potansiyeli yayılımının ana düzenleyicisidir. Bunun dışında hücre büyümesi ve bölünmesi, protein ve glikojen sentezi, DNA sentezi, sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesinin sağlanması gibi birçok hayati süreçte esansiyel rolü bulunmaktadır(2).

Diyetle alınan potasyum miktarı günlük 50-500 mEq arasında geniş bir yelpazede değişkenlik göstermesine rağmen alınan potasyumun tamamı %90-95'i böbrekler ve geriye kalan %5-10'luk kısmı da gastrointestinal sistem yoluyla olmak üzere atılır ve böylece net potasyum dengesi sıfırlanır(3,4).

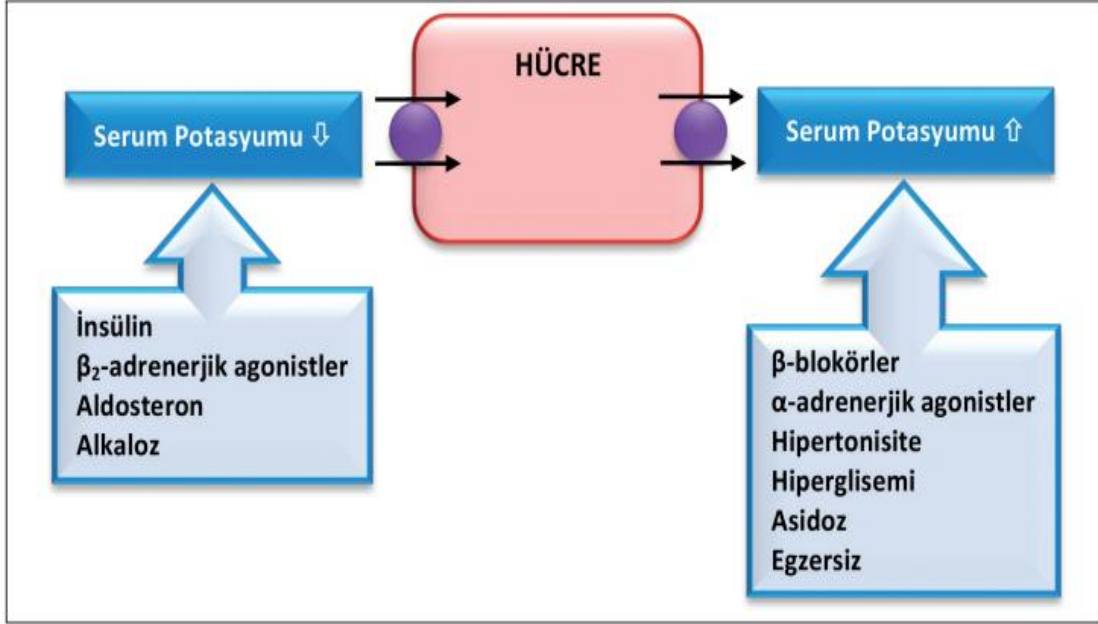
Serum potasyum konsantrasyonu temel olarak 3 faktörle belirlenir. Bunlar; diyetle alınan potasyum, potasyumun hücre içi ve dışı sıvılardaki dağılımı ve idrarla potasyum atılımı arasındaki dengedir.

1) Diyet ve Potasyum

Diyetle fazla miktarda potasyum alındığında insülin ve beta-2-adrenerjik reseptör uyarısıyla potasyumun hücre içine geçişi kolaylaştırılır. Ayrıca serum potasyum konsantrasyonunun artışı aldosteron salınımının artışı uyararak fazla potasyumun idrar yoluyla vücuttan uzaklaştırılmasını sağlar.

2) Hücre içi/dışı arasında Potasyum Dağılımı

Potasyumun hücre içi/dışı arasındaki dengesini sağlayan birçok faktör vardır. Bunların başlıcaları aşağıda özetlenmiştir(5).



Şekil 1: Hücre içi/dışı potasyum geçini etkileyen faktörler (5).

-Potasyumun hücre içine girişini artıranlar:

- . İnsülin
- . β adrenerjik stimulus
- . Alkaloz
- . Aldosteron

-Potasyumun hücre dışına çıkışını artıranlar

- . Glukagon
- . β blokörler
- . Alfa adrenerjik stimulus



- . Asidoz

- . Egzersiz

- . Hipertonsite

- .Hiperglisemi

3) İdrarla potasyum atılımını etkileyen faktörler

-Potasyum atılımını arttıran faktörler:

- . Aldosteron

- . Distal tübüldeki yüksek sodyum düzeyi

- . Distal tübüldeki negatif iyon seviyeleri

- . Yüksek üriner akım

- . Yüksek serum potasyum seviyesi

-Potasyum atılımını azaltan faktörler:

- . Aldosteron azlığı

- . Distal tübüldeki düşük sodyum

- . Düşük üriner akım

- . Düşük serum potasyum seviyesi

2. Hiperpotaseminin Tanımı

2.1. Tanım

Hiperpotasemi tanımı konusunda ortak bir görüş net olarak ortaya konulmamakla birlikte yapılan çalışmalarda, potasyumun 5 mmol/L'lik serum düzeyinden itibaren olumsuz klinik olayların arttığı gösterildiği için(6,7), 5.0 mmol/L'nin üzerindeki potasyum düzeyinin hiperpotasemi olarak tanımlanması daha uygun görünmektedir. Potasyum serum düzeyine

göre: hafif (>5.0-5.5 mmol/L), orta (>5.5-6.0 mmol/L), şiddetli (>6.0-6.5 mmol/L) ve çok şiddetli (>6.5 mmol/L) olarak sınıflandırmak da klinik ve tedavi süreci değişkenliği açısından kolaylık sağlayabilmektedir.

2.2. Epidemiyoloji

Altta yatan bir hastalığı olmayan ve ilaç kullanmayan normal bir kişide hiperpotasemi görülme sıklığı %1'in altındadır. Çünkü daha önce anlatılan düzenleyici mekanizmalar ile dakikalar veya saatler içinde potasyum düzeyi normal dengeye getirilir(8).

Hiperpotasemi genellikle kronik böbrek hastalığı (KBH) ile ilişkilendirilir. Son dönem böbrek yetmezliği bulunan hemodiyaliz (HD) hastalarında acil diyaliz endikasyonlarının da ikinci en sık sebebi hiperpotasemidir(9).

Ayrıca konjestif kalp yetmezliği (KKY) veya diabetes mellitus(DM) gibi durumlar da hiperpotaseminin diğer sık sebeplerindendir.

Hiperpotaseminin oluşturduğu en önemli sorunlardan biri de KBH ve KKY'de sıkça kullanılan surveyi ve hastalık ilerlemesini yavaşlattığı gösterilen renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) inhibitörü ilaçların kullanımını sınırlandırmasıdır (10).

2.3. Etiyoloji

Hiperpotasemi temelde 3 mekanizma nedeniyle oluşur:

- 1) Artmış Potasyum yükü
- 2) Atılım azlığı
- 3) Hücre içi/hücre dışı potasyumda değişiklikler

Bunların dışında gerçek bir hiperpotasemi olmayan fakat başta eritrositler olmak üzere kan hücrelerinin parçalanmasıyla ortaya çıkan pseudohiperpotasemi durumu da bulunmaktadır. Pseudohiperpotasemi kan alınırken yumruk sıkma ya da uzun süreli turnike uygulama nedeniyle hemoliz oluşması sonucu görülebilir (11). Bunu dışlamak için yumruk sıkmadan, turnikesiz kan alınarak potasyum kontrolünün yapılması gerekmektedir. Ayrıca ciddi lökositoz(>70.000/mm³) veya trombositoz (>1.000.000/mm³) da

pseudohiperpotasemiye neden olabilir (12).

2.3.1. Ekzojen veya Endojen Potasyum yüklenmesi

Potasyum içeriği yüksek besinler tüketmek altta yatan hastalığı olmayan veya potasyum yükseltici ilaç kullanmayan kişilerde düzenleyici mekanizmalar nedeniyle çok fazla hiperpotasemiye neden olmaz.

İntravenöz (iv) veya oral olarak fazla miktarda kullanılan potasyum, diyet tuzu olarak bilinen preparatlar, oral penisilin potasyum, beklemiş aşırı kan transfüzyonu ciddi hiperpotasemiye neden olabilir (1,4,5).

Artan hücre yıkımı endojen K yükünü artırır. Özellikle kas hücrelerinde çok fazla bulunan K nedeniyle rabdomiyolizde hücre dışına çok fazla potasyum çıkışı olur. Yine çok fazla hücre yıkımı olan tümör lizis sendromunda da kana fazla miktarda potasyum geçer. Gastrointestinal sistem kanamalarında da eritrosit kaynaklı endojen potasyum yükü artar. Bu üç durumda da böbrek fonksiyonları da etkilenebileceğinden ciddi hiperpotasemi ortaya çıkabilir.

2.3.2. Atılım Azlığı

Böbreklerden potasyum atılmasını bozan birçok neden hiperpotasemiye neden olabilir. Bunlar:

1. Akut ve kronik böbrek hastalığı

2. Hipovolemik durumlar (azalmış dolaşım hacmi)

3. İlaçlar:

-ACE inhibitörleri

-Anjiotensin reseptör blokörleri

-K tutucu diüretikler

-Aldosteron reseptör antagonistleri

-NSAİİ

-Siklosporin ve takrolimus

- Trimetoprim,Pentamidin

- Heparin

-Ketoconazol,metirapone

4. Tip IV renal tubular asidoza yol açarak hiperpotasemi yapan nedenler

- Diabetes mellitus

- Alt üriner sistem obstruksiyonu

- Orak hücreli anemi

- Primer ya da sekonder adrenal yetersizlik

5. Hipoaldesteronizm veya aldosteron direnci

6. Hiperpotasemi ve hipertansiyonla karakterize Gordon sendromu veya psodöhipoaldosteronizm tip 2

2.3.3. Hücre içi/hücre dışı potasyumda değişiklikler

Hücre zarında bulunan $Na^+/K^+-ATPaz$ pompası serum potasyumunun stabil tutulmasında ana faktördür. Bu pompayı etkileyen faktörler hücre içi/dışı arasında potasyum dengesizliğine sebep olarak hiperpotasemi yapabilir.

a) **Metabolik Asidoz:** Asidoz olunca hücre dışında artan hidrojen iyonları hücre içine alınır bu sırada klor iyonları da hidrojen iyonlarının ardından hücreye girer. Bu yeterli tamponlama sağlamazsa sodyum ve potasyum hücre dışına çıkar. Plazma pH'sindeki her 0.1 birimlik azalma, serum potasyum düzeyinde 0.2 ila 1.7 mmol/L arasında değişen bir artışa yol açabilir (13).

b) **Hiperozmolaliteye bağlı hiperpotasemi yapan durumlar:**İnsülin eksikliği, hipernatremi, hiperglisemi ,mannitol gibi plazma osmolalitesini artıran durumlarda hücre içinden dışına su çıkarken beraberinde potasyum da çıkar(15,17,18). Plazma osmolalitesindeki her 10mOsm/kg artış, serum potasyum düzeyinin 0.4 ila 0.8 mmol/L

arasında yükseltebilir.

- c) **Beta blokör kullanımı:** $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPaz pompasını inhibe eder
- d) **Hiperpotasemik Periyodik Paralizi:** Bu hastalıkta, kas hücrelerine aşırı miktarda sodyum girer ve buna bağlı plazmada potasyum artar. Ataklar halinde gelen kas güçsüzlüğü kramplar vardır. Erken çocukluk veya bebeklikte görülür ve genelde yetişkinlikte azalır(1,4,5).
- e) **Digital toksitesi:** $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPaz pompasını inhibe eder.

3. Hiperpotasemide Klinik

Hiperpotasemide klinik genelde nonspesifik olmakla beraber belirtiler genelde nöromuskuler ve kardiyak sistem ağırlıktadır. Hafif-orta hiperpotasemilerde hafif bulantı, kusma ishal görülebilir fakat çoğunlukla asemptomatiktir. Yine de potasyum seviyeleri ile klinik arasında net bir ilişki vardır diyemeyiz.

Nöromuskuler dokulardaki belirtiler arasında kaslarda kuvvet azalması, güçsüzlük, parestezi, paralizi, kas krampları, tetani, fokal nörolojik defisit ve arefleksi sayılabilir. Nadiren solunum kaslarını tutan paraliziler de görülebilir. Hiperpotasemi böbreklerde amonyak üretimini ve NH_4^+ emilimini baskılayarak metabolik asidoza neden olabilir.


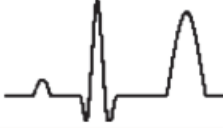
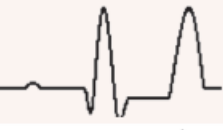


Glisemik kontrolü sağlamamış diyabetik hastalarda hiperpotasemiye bağlı poliüri, polidipsi görülebilir(14).

Hiperpotasemide en korkulan ve en ciddi bulgular kardiyak bulgulardır. Bu nedenle hiperpotasemi düşündüğümüz hastalarda monitörize edip EKG değerlendirmesi yapmak önemlidir.

3.1. EKG Bulguları ve Aritmi

Hiperpotasemili bireylerde, EKG değişiklikleri genellikle serum potasyum seviyesinin 6 mmol/L'nin üzerinde olduğunda gözlemlenir. Bu nedenle, serum potasyum düzeyi ile EKG'de ortaya çıkan anormallikler arasında tam bir ilişki olmayabilir (15). Öncelikle hiperpotasemide EKG'de T sivrililiği, ST depresyonu ve QT süresinin kısalması gibi değişiklikler olur. Sonrasında QRS genişler ve P dalgaları silinerek kaybolur(16).

Tablo 1. Hiperpotasemide serum potasyum seviyesine göre EKG değişiklikleri (22).

Serum Potasyum Düzeyi (mmol/L)	QRS Kompleksi	EKG Değişikliği
4.5-5		Normal
6-7		T dalgası sivriliği
7-8		P dalgasının düzleşmeye başlaması, uzamış PR aralığı, geniş QRS, sağ veya sol dal bloğu, ST segmenti çökmesi, T dalgası sivriliği
8-9		Uzun QRS, T dalgasının daha da yüksek olması, P dalgalarının kaybolması
>9		İntraventricüler blok, fasiküler bloklar, sinüzoid dalga paterni, ventriküler fibrilasyon

Hiperpotasemiye sekonder olarak sağ dal bloğu, sol dal bloğu, bifasiküler blok ya da atrioventriküler blok gelişebilir. Ayrıca sinüs bradikardisi, sinüs arresti, yavaş idiyoventricüler ritm, ventriküler taşikardi/ fibrilasyon ya da asistoli görülebilir(17).

3.2. Hiperpotasemi Ayırıcı Tanı

Hiperpotaseminin ayırıcı tanısı için öncelikle detaylı bir öykü alınmalı ve sistemik fizik muayene yapılmalıdır.

Öyküde ek hastalıklar(DM, KBH, KKY vs.),kullandığı ilaçlar(ACE inhibitörleri, ARB, NSAİİ, digoksin) sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede volüm durumu, kan basıncı, nabız ve vücut sıcaklığı ölçümü yapılmalıdır.

Hiperpotasemi saptandığında öncelikle psödohiperpotasemi ekarte edilmelidir. Gerçek bir hiperpotasemi saptanırsa fizik muayene, öykü alınıp elektrokardiyografi incelemesi yapılmalı ve hiperpotaseminin kardiyak etkisi değerlendirilmelidir. Sonrasında etyolojiye yönelik kan tetkikleri yapılmalıdır. Bunun için istenmesi gereken testler; üre, kreatinin,

kalsiyum, glukoz, tam kan sayımı, arteriyel kan gazı, sodyum, magnezyum, idrar sodyum ve potasyumu, plazma ve idrar ozmolaliteleri, gerekirse endokrinolojik testler istenmelidir.

Tablo 2. Hiperpotasemide laboratuvar bulguları ve ayırıcı tanı (22)

Laboratuvar Tetkiki	Ayırıcı Tanı
Tam kan sayımı	Hemolitik anemi
	Atipik hemolitik üremik sendrom
	Trombositoz
	Enfeksiyon
Kan gazı analizi	Asidoz
BUN, kreatinin	Akut böbrek hasarı veya kronik böbrek hastalığı
Kreatin kinaz	Rabdomiyoliz
Transaminazlar (AST, ALT)	Hemoliz, tümör lizis sendromu
Laktat dehidrogenaz	Hemoliz, tümör lizis sendromu
Açlık kan şekeri, HbA1c	Diabetes mellitus
Renin, anjiyotensin, aldosteron	Hiporeninemik hipoaldosteronizm, psödohipoaldosteronizm
Serum ve idrar ozmolalitesi	Transtübüler potasyum gradiyentinin hesaplaması
İdrar potasyumu	Transtübüler potasyum gradiyentinin hesaplaması
İdrar sodyumu	Etkin arteriyel kan volümü
Transtübüler potasyum gradiyenti	Aldosteron eksikliği, aldosteron direnci

Üriner K ekskresyonunu değerlendirmek için 24 saatlik idrar K miktarı, spot idrar K miktarı, fraksiyonel K ekskresyonu ölçülebilse de bunlar iyi birer gösterge değildir. Bunun yerine pratikte çok kullanılsa da transtubuler potasyum gradienti (TTPG)'nin ölçülmesi mineralokortikoid aktivitesi ve distal tübüler potasyum sekresyonu hakkında daha doğru bilgi verebilir(18)

$$TTPG = \left[\frac{\text{idrar potasyum konsantrasyonu}}{\text{idrar ozmolalitesi} / \text{serum ozmolalitesi}} \right] / \text{serum potasyum konsantrasyonu}$$

Bu formül idrar osmolaritesi >300 ve idrar Na>25 mEq/L olan hastalar için daha uygundur. TTPG, mineralokortikoid biyoaktiviteyi indirekt değerlendirerek kortikal toplayıcı tubul hücreleri tarafından renal potasyum sekresyonunu ölçmek için kullanılır. TTPG'nin <6

olması, aldosteron eksikliği veya aldosteron direncini düşündürürken, fizyolojik ya da farmakolojik dozda mineralokortikoid verilir TTPG değerlerinde ki değişime bakılır ve mineralokortikoid eksikliğine bağlı hiperpotasemisi olanların bu hormonun etkisine direnç gösteren olgulardan ayırımında kullanılabilir(19).

4. Hiperpotaseminin Takip Ve Tedavisi

Hiperpotasemi tedavisi hastanın kliniği, serum potasyum seviyesi, altta yatan hastalıklar ve kullandığı ilaçlar gibi faktörlere bağlı olarak farklılık gösterebilir.

Hiperpotasemi bulunan bir hastada öncelikle yapılması gereken pseudohiperpotaseminin dışlanmasıdır. Gerçek hiperpotasemi saptandıktan sonra eğer hastanın potasyum seviyesi 5.0-5.5 mmol/L arasındaysa hastanın öyküsünde potasyumu yükselten faktörler olup olmadığını sorgulamak gerekir. Hastanın diyetinde potasyum kısıtlamak, potasyum içeren takviye gıdaların ve potasyum yükseltici etkisi olan ilaçların kesilmesi genellikle potasyum düşürülmesi açısından yeterli olmaktadır.

Serum potasyum düzeyi >5.5 mmol/L ise öncelikle acil tedavi gerekliliği araştırılmalıdır. Eğer serum potasyum düzeyi >6.5 mmol/L, hiperpotaseminin EKG bulguları veya nöromusküler semptomlar varsa acil tedavi gerekir.

Acil tedavi ile amaçlanan; kardiyotoksisiteyi önlemek, potasyumu hücre içine taşımak ve potasyumu vücuttan uzaklaştırmaktır.

1. Kardiyotoksisiteyi önlemek

Kardiyak etkileri azaltmak için hasta monitörize edilerek öncelikle 10 ml %10 luk kalsiyum glukonat 2-5 dakikada iv(intravenöz) olarak verilmelidir. Bu tedavinin etkisi 1-3 dakikada başlar ve etkisi 30-60 dakika sürer. EKG bulguları düzelmez veya tekrar oluşursa aynı doz yinelenabilir.

2. Potasyumu hücre içine taşımak

Potasyumu hücre içine taşımak için ilk tercih glukoz ile birlikte insülin uygulamasıdır. İnsülin potasyumu hücre içine alınmasını uyarırken kan glikoz seviyesi <250 mg/dl olanlarda hipoglisemiyi önlemek için glukozla birlikte verilmelidir. İnsülinin etkisi genellikle 10-30 dakika içinde başlar ve 4-6 saat devam eder. İnsülin+glukoz içeren çeşitli uygulama dozajları

olmakla beraber en sık kullanılanlardan biri 500 ml %10 dekstroz içine 10 ünite kristalize insülin konulup 50 ml/saat iv olarak vermektir. Serum potasyum düzeyinde yaklaşık 0.5-1.5 mmol/L'lik bir düşüş beklenir. İnfüzyon sırasında veya bolus uygulamasından sonra 4-6 saat boyunca kan glukozu düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Beta-2 agonist ilaçlar da hücre içine potasyum alımını artırarak etki gösterirler. En sık kullanılanlardan biri salbutamoldür. 10-20 mg salbutamol 10 dk da nebül ile verilebilir. Salbutamolün etkisi 15-60 dakika içinde başlar ve 2-6 saat sürer. Serum potasyum düzeyinde 0.5-1.5 mmol/L'lik bir düşüş beklenir. Ancak, taşikardi ve kalp damar hastalığı olanlarda anjinaya yol açabilir.

Derin metabolik asidozu olan durumlarda potasyumun hücre içine girişini artırmak için sodyum bikarbonat kullanılabilir. Asidozu olmayan hastalarda etkinliği yoktur(20).

3.Potasyumun vücuttan uzaklaştırılması

Potasyumu vücuttan uzaklaştırmak, potasyumun gastrointestinal sistemden emilimi azaltılarak ve/veya renal atılımı artırılarak sağlanır.

Böbrek fonksiyonu normal olan kişilerde renal atılım hidrasyon tedavisiyle kombine edilmiş furosemid gibi bir loop diuretik ile artırılır. Ayrıca hiporeninemi ya da hipoadesteronizmde de etkili olan 9 alfa florohidrokorizon asetat gibi aldosteron analogu ile de renal atılım artırılabilir.

Gastrointestinal sistemde potasyum emilimini azaltarak hiperpotasemi tedavisinde kullanılan katyon değiştirici reçinelerin başında sodyum polistiren sülfonat (SPS) gelmektedir. SPS rektal ya da oral yolla kullanılabilir. Ayrıca patiromer kalsiyum ve sodyum zirkonyum siklosilikat gibi yeni oral potasyum bağlayıcıların kullanımı da giderek artmaktadır. Bu ilaçlar genelde kronik hiperpotasemi tedavisinde kullanılsa bile acil tedavide de diğer tedavilerle birlikte kullanılması önerilmektedir(21). Medikal tedavilerle kontrol altına alınamayan veya hiperpotasemisi çok şiddetli olan durumlarda acil diyaliz endikasyonu bulunmaktadır.

4.1. Kronik Hiperpotasemi Tedavisi

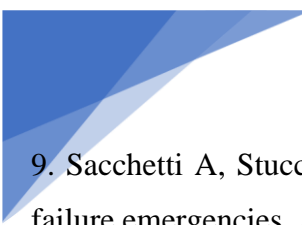
Hiperpotasemik bir hastada serum potasyum düzeyi 5.0-6.5 mmol/L arasında ve acil

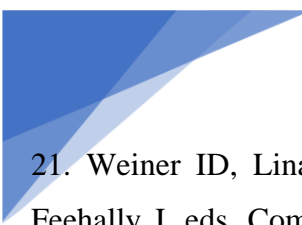
tedavi endikasyonu yoksa kronik tedavi planı oluşturulmalıdır. Öncelikle altta yatan nedene odaklanmalı ve bunun için detaylı bir değerlendirme yapılmalıdır. Bu süreçte, hastanın klinik geçmişi, mevcut ilaçlar, eşlik eden hastalıklar ve diyet gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır ve bunlarla ilgili düzenlemeler yapılmalıdır.

Kronik hiperpotasemik hastalar için diyetle günlük potasyum alımını <2 gr/gün seviyesine düşürmek önerilmektedir (22).

Kaynakça

1. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis: Core Curriculum 2019. Am J Kidney Dis 2019; 74(5): 682-695.
2. Stanton BA, Giebisch GH. Renal potassium transport. In: Windhager EE, ed. Handbook of Physiology. New York: Oxford University Press, 1992: 813-74
3. Hall JE, Guyton CA. Regulation of extracellular fluid potassium concentration and potassium excretion. In: Hall JE (Ed). Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 12th edition. St Louis: Saunders; 2014, pp. 361-367.
4. Mount DB. Disorders of potassium balance. In: Yu AS, Chertow GM, Luyckx V, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW (Eds). Brenner & Rector's The Kidney. 10 th edition. Philadelphia: Elsevier; 2015, pp. 559-600.)
5. Weiner ID, Linas S, Wingo CS. Disorders of potassium metabolism. In: Feehally J, Johnson RJ, Floege J (Eds). Comprehensive Clinical Nephrology. 5th edition. St Louis: Saunders; 2014, pp. 108-118.
6. Luo J, Brunelli SM, Jensen DE, Yang A. Association between serum potassium and outcomes in patients with reduced kidney function. Clin J Am Soc Nephrol 2016; 11(1): 90-100.
7. Hougen I, Leon SJ, Whitlock R, Rigatto C, Komenda P, Bohm C, et al. Hyperkalemia and its association with mortality, cardiovascular events, hospitalizations, and intensive care unit admissions in a population-based retrospective cohort. Kidney Int Rep 2021; 6(5): 1309-1316.
8. Eliacik E, Yildirim T, Sahin U, Kizilarlanoglu C, Tapan U, Aybal Kutlugun A, et al. Potassium abnormalities in current clinical practice: frequency, causes, severity and management. Med Princ Pract 2015; 24(3): 271-275.)

- 
9. Sacchetti A, Stuccio N, Panebianco P, Torres M. ED hemodialysis for treatment of renal failure emergencies. *Am J Emerg Med* 1999; 17(3): 305-307.
 10. Raebel MA. Hyperkalemia associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Cardiovasc Ther* 2012; 30(3): 156-166.).
 11. Don BR, Sebastian A, Cheitlin M, Christiansen M, Schambelan M. Pseudohyperkalemia caused by first clencing during phlebotomy. *N Eng J Med* 1990; 322(18): 1290-1992.
 12. Graber M, Subramani K, Copish D, Schwab A. Thrombocytosis elevates serum potassium. *Am J Kidney Dis* 1988;12(2): 116-120.).
 13. Aronson PS, Giebisch GJ. Effects of pH on potassium: new explanations for old observations. *J Am Soc Nephrol*2011; 22(11): 1981-1989.).
 14. Rose BD, Post TW. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*. 5th ed. New York: Mc-Graw Hill; 2001. p.913.
 15. Mattu A, Brady WJ, Robinson DA. Electrocardiographic manifestations of hyperkalemia. *Am J Emerg Med* 2000;18(6): 721-729.
 16. Dittrich KL, Walls RM. Hyperkalemia: ECG manifestations and clinical considerations. *J Emerg Med* 1986; 4(6):449-455.
 17. Kamel KS, Ethier JH, Richardson RM, Bear RA, Halperin ML. Urine electrolytes and osmolality: When and how to use them. *Am J Nephrol* 1990;10(2):89-102.
 18. Choi M, Ziyadeh F. The utility of the transtubular potassium gradient in the evaluation of hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(3): 424-426.
 19. Peterson LN, Levi M. Potasyum metabolizması bozuklukları. Schrier RW, editor. Süleymanlar G, çev. ed. *Böbrek ve elektrolit hastalıkları*. 6th ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005.p.171-215.
 20. Blumberg A, Weidmann P, Ferrari P. Effect of prolonged bicarbonate administration on plasma potassium in terminal renal failure. *Kidney Int* 1992; 41(2): 369-374).



21. Weiner ID, Linas S, Wingo C. Disorders of potassium metabolism. In: Johnson RJ, Feehally J, eds. Comprehensive Clinical Nephrology. 2nd ed. London: Mosby; 2000. p.109-23.

22. Türk Nefroloji Derneği Hiperpotasemisi Olan Hastanın Yönetimi Uzman Görüşü Raporu 2021.

BÖLÜM 6

HİPOKALEMİ

Şeyma SARIŞEN

Etlik Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

ORCID ID: 0009-0006-9096-2714

Giriş

Potasyum hücre içi osmolariteyi sağlayan, asid baz dengesini düzenleyen ve hücre içi reaksiyonlarda katalizör görevi gören majör intrasellüler katyondur. Potasyumun %98 i intrasellüler fraksiyonda bulunmakta olup; bunun %70 i kaslarda, kalanı ise karaciğer, eritrositler ve kemikte bulunmaktadır. Plasma potasyum seviyesi 3.5-5.0 mEq/L fizyolojik aralığındadır(1).

Hipokalemi plasma potasyum seviyesinin 3.5 mEq/L nin altında olmasıdır(1,2). Yaygın klinik bir sorundur. Birçok çalışmada doğrudan mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır(3).

Hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Buna karşılık hastalar nöromusküler(yorgunluk, halsizlik, kas zayıflığı ,kas krampları, huzursuz bacak, parestezi, paralizi, rabdomyoliz), gastrointestinal(bulantı, kusma, kabızlık, distansiyon, parolitik ileus), kardiyovasküler(çarpıntı, aritmi, ileti bozuklukları, dijital toksisitesine yatkınlık) ve renal(poliüri,alkoloz) olmak üzere birçok sistemi etkileyen semptomlara sahip olabilir (1).

Hipokalemi yapan bir çok neden mevcuttur. Bunlar ,potasyum alımında azalma, hücre içine redüstribüsyon, artan gastrointestinal kayıplar, renal kayıplar ve diğer nadir durumlar şeklinde gruplandırılabilir.

1. Azalmış Potasyum Alımı

Potasyum alımı normalde günde 40 ila 120 mEq arasındadır ve bunun çoğu daha sonra idrarla atılır. Böbrek, potasyum alımının azalması durumunda potasyum atılımını günde minimum 5 ila 25 mEq'ye düşürebilir. Bu nedenle, tek başına alımın azalması nadiren hipokalemiye neden olur. Bununla birlikte, düşük potasyum alımı, diüretik tedavisi gibi hipokaleminin başka bir nedeni eklendiğinde hipokaleminin ciddiyetine katkıda bulunabilir (4).

2. Hücelere Girişin Artması

Toplam vücut potasyumunun yüzde 98'inden fazlası hücre içinde ve özellikle kaslardadır. Potasyumun hücreler ve hücre dışı sıvı arasındaki normal dağılımı öncelikle hücre zarındaki Na-K-ATPaz pompası tarafından sağlanır (5,6). Na-K-ATPaz pompasının artan aktivitesi ve/veya diğer potasyum taşıma yollarındaki değişiklikler, hücelere artan potasyum girişi nedeniyle geçici hipokalemiye neden olabilir.

2.1. Artan İnsülin Kullanılabilirliği

İnsülin, ağırlıklı olarak Na-K-ATPaz pompasının aktivitesini artırarak potasyumun iskelet kası ve hepatik hücelere girişini sağlar (5). Bu etki, potasyum kaybına rağmen genellikle normokalemik veya hiperkalemik olan diyabetik ketoasidoz veya ciddi nonketotik hiperglisemisi olan hastalara ekzojen insülin uygulanmasından sonra en belirgindir. Hipokalemi nadiren aşırı dozda insülinde kaynaklanabilir. Karbonhidrat yüküne yanıt olarak salınan endojen insülin de hipokalemiye katkıda bulunabilir(6). Bir başka durum da dekstrozu solüsyonunda intravenöz potasyum uygulanmasından sonra gözlenmiştir. Bu nedenle, hipokalemi için başlangıç intravenöz potasyum tedavisi dekstrozu yerine serum fizyolojik solüsyonu içinde verilmelidir(5,6)

2.2. Yüksek Beta-adrenerjik Aktivite

Beta-2 adrenerjik reseptörler aracılığıyla etki eden endojen katekolaminler, Na-K-ATPase pompasının ve Na-K-2Cl aktivitelerini artırarak hücelere potasyum girişini sağlar(6,8,9). Örneğin; astım, kalp yetmezliği veya erken doğumun önlenmesinde albuterol, terbutalin veya dobutamin gibi beta-adrenerjik agonistlerin uygulanması sonrasında hipokalemi gözlenebilir(5,10). Akut miyokart enfarktüsü, kafa tramvası ve alkol yoksunluğu gibi epinefrin artışına doğrudan neden olan durumlarda da geçici de olsa hipokalemi gözlenebilir(11,12,13). Beta-adrenerjik aktivite artışının nedeni ne olursa olsun, örneğin diüretik tedavisine bağlı olarak önceden hipokalemisi olan hastalarda hipokalemiyi daha da şiddetlendirecektir(14).

2.3. Yüksek Hücre Dışı Ph

Metabolik veya solunumsal alkaloz, potasyumun hücelere girişini arttırabilir. Alkalemide varlığında hidrojen iyonları hüceleri terk ederek hücre dışı pH artışını en aza indirir; Elektronötraliteyi koruma gerekliliği, hücelere bir miktar potasyum (ve sodyum) girişini

gerektirir. Serum potasyum konsantrasyonu, pH'taki her 0,1 birimlik artış için 0,4 mEq/L'den daha az düşer (15).

2.4. Hipokalemik Periyodik Paralizi

Hipokalemik periyodik paralizi, solunum kaslarını etkileyebilen potansiyel olarak ölümcül kas zayıflığı veya felç ataklarıyla karakterize nadir bir nöromüsküler hastalıktır. Otozomal dominant kalıtımla ailesel olabilir veya hipertiroidizmli hastalarda edinilmiş olabilir. Potasyumun hücrelere ani hareketinin serum potasyumunu 1,5 ila 2,5 mEq/L'ye kadar düşürebildiği akut ataklar; sıklıkla egzersiz, stres veya karbonhidratlı bir yemek sonrası dinlenmeyle tetiklenir. Tekrarlayan felç atakları arasındaki dönemlerde serum potasyumu normaldir; bu, periyodik felci diğer hipokalemik felç türlerinden ayırmaya yardımcı olabilecek bir özelliktir. Hipokalemik periyodik paralizili hastalarda idrarla potasyum atılımı da düşük olacaktır; bu bulgu, bu hastaları renal potasyum kaybına bağlı hipokalemik paralizi durumlarından ayırmaya yardımcı olur (16).

2.5. Artan Kan Hücresi Üretimi

Hematopoietik hücre üretimindeki akut artış, yeni hücrelerin potasyum alımıyla ilişkilidir ve bu hipokalemiye yol açabilir. Megaloblastik anemi tedavisinde verilen vitamin b12 veya folik asit replasmanı sonrası veya nötropeni için granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörün (GM-CSF) kullanılması, bu durumun en yaygın nedenleridir (17-19).

2.6. Hipotermi

Kazara veya uyarılmış hipotermi, potasyumun hücrelere girmesine neden olabilir ve serum potasyum konsantrasyonunu 3,0 ila 3,5 mEq/L veya daha düşük bir seviyeye düşürebilir (20,21).

2.7. Baryum Zehirlenmesi

Genellikle kontamine gıdaların tüketilmesinden veya intihar girişiminden kaynaklanan baryum zehirlenmesi, normalde hücresel potasyumun hücre dışı sıvıya yayılmasına izin veren hücre zarındaki potasyum kanallarını bloke ederek hipokalemiye neden olabilir (22).

2.8. Klorokin İntoksikasyonu

Şiddetli vakalarda serum potasyum konsantrasyonunun 2,0 mEq/L'nin altına düşmesiyle oluşan hipokalemi, akut klorokin intoksikasyonunda yaygın bir bulgudur. Bu etkiye muhtemelen hücre içine potasyum akımı aracılık eder (7).

2.9. Antipsikotik İlaçlar

Hipokalemi, risperidon ve ketiapin gibi antipsikotik ilaçlarla tedavinin nadir bir komplikasyonudur (23).

3. Gastrointestinal Sistem Kayıpları

Herhangi bir nedenden dolayı (kusma, ishal, laksatifler veya tüp drenajı) mide veya bağırsak sekresyonlarının kaybı hipokalemiye neden olabilir (18)

3.1. Üst Gastrointestinal Kayıplar

Mide salgılarındaki potasyum konsantrasyonu yalnızca 5 ila 10 mEq/L'dir; dolayısıyla bu ortamda potasyum tükenmesi esas olarak artan idrar kayıplarından kaynaklanmaktadır (18).

Mide asidinin uzaklaştırılmasıyla idrarla potasyum kaybı meydana gelir. İlişkili metabolik alkaloz ve plazma bikarbonat konsantrasyonundaki artış, filtrelenen bikarbonat yükünü yeniden emilim eşiğinin üzerine çıkarır. Sonuç olarak distal potasyum salgılama bölgesine daha fazla sodyum bikarbonat ve su iletilir. Aldosteron salınımında hipovolemiye bağlı artışla birlikte net etki, artan potasyum salgılanması ve potansiyel olarak idrar potasyum kaybıdır. Mide salgılarının kaybıyla birlikte görülen idrarla potasyum kaybı tipik olarak ilk birkaç günde en belirgindir; daha sonra bikarbonat yeniden emilim kapasitesi artar ve bu da idrardaki sodyum, bikarbonat ve potasyum kayıplarında belirgin bir azalmaya yol açar. Bu sırada idrar pH'ı 7,0'ın üstünden (bikarbonat israfına bağlı olarak) 6,0'ın altına düşer (18).

3.2. Alt Gastrointestinal Kayıplar

Mide salgılarının aksine, alt gastrointestinal kayıplarındaki potasyum konsantrasyonu çoğu durumda nispeten yüksektir (20 ila 50 mEq/L). Ek olarak, alt gastrointestinal sistem kayıplarına (genellikle ishale bağlı) bağlı hipokalemi, üst gastrointestinal kayıplarla gözlenen metabolik alkalozdan ziyade tipik olarak bikarbonat kaybı ve hiperkloremik metabolik asidoz ile ilişkilidir (24-26).

Alt gastrointestinal kayıplardan kaynaklanan hipokalemi, villöz adenom, vazoaktif bağırsak peptidi salgılayan tümör (VIPoma) veya kalıcı enfeksiyöz ishal gibi kayıplar uzun bir süre boyunca meydana geldiğinde en yaygın olanıdır(24-26). Çoğu durumda artan dışkı kayıpları potasyum açığının tamamını açıklayamaz. Çoğu insan günde ortalama 80 mEq potasyum aldığından ve hipokalemi varlığında idrarla potasyum atılımının 15 ila 25 mEq/gün'ün altına düşmesi gerektiğinden, dışkı kayıpları (normalde yaklaşık 10 mEq/gündür) 55 mEq'i aşmalıdır. Doğrudan hipokalemiyi tetiklemek için 65 mEq/gün'e kadar artan bir kayıp olması gerekmektedir. Bununla birlikte, hipokalemik hale gelen ishalleri birçok hastada dışkıda potasyum atılımı bu seviyenin altındadır; bu durum, alımın azalması ve aldosteron aktivitesinin artmasıyla birlikte hacim azalması gibi diğer faktörlerin de katkıda bulunduğunu göstermektedir (25).

4. İdrarda Potasyum Kayıplarında Artış

İdrarla potasyum atılımı çoğunlukla distal nefronda ve kortikal toplayıcı tübüldeki ana hücreler tarafından potasyumun salgılanmasından elde edilir (5,27). Artan idrar kayıplarına bağlı hipokalemi temel olarak iki faktörden kaynaklanmaktadır (18,28).

Artan mineralokortikoid aktivitesi; aldosteron esas olarak epitelyal sodyum kanalı (ENaC) yoluyla sodyumun yeniden emilimini uyararak etki eder. Katyonik sodyumun yeniden emilmesi, lümeni nispeten elektronegatif hale getirir, böylece lümen zarındaki potasyum kanalları (örn. ROMK) yoluyla tübül hücreden lümene pasif potasyum salgılanmasına neden olur (5).

Sodyum ve suyun distal iletiminin artması; potasyum sekresyonunun artması, özellikle klorür yerine yeniden emilemeyen anyonların eşlik etmesi halinde, toplayıcı tübüle artan sodyum iletiminden kaynaklanabilir (5,27). Bu iki mekanizma üzerinden, İdrarla potasyum kaybına bağlı hipokaleminin en yaygın nedenleri arasında diüretik kullanımı, mineralokortikoid aktivitesinde artış, emilemeyen anyonların distal dağılımının artması ve mide salgılarının kaybı yer alır (18).

4.1. Diüretikler

Potasyum salgılama bölgesinin proksimalinde etki eden herhangi bir diüretik (karbonik anhidraz inhibitörleri (örn:asetozamid), loop diüretikler ve tiazid tipi diüretikler) hem distal iletimi artıracak hem de hacim azalmasının induksiyonu yoluyla renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini aktive edecektir. Sonuç olarak, idrarla potasyum atılımı artacak ve idrarla kaybedilen miktar alımdan fazlaysa hipokalemiye yol açacaktır. Hipokaleminin görülme sıklığı

ve şiddetidiüretik dozuna bağımlıdır ve düşük dozlarda çok daha az sıklıkta ortaya çıkar (30,31,32). Genel olarak, hipokalemi, daha az güçlü bir natriüretik etkiye sahip olmasına rağmen, tiyazid diüretiklerinde loop diüretiklerine göre daha sık görülür (5,33,34). Bu durum kalsiyum atılımı üzerindeki farklı etkiden kaynaklanmaktadır. Tiazid diüretikler kalsiyum atılımını azaltırken, kıvrım diüretikleri kalsiyum atılımında önemli bir artışa yol açar (35,27). Loop diüretikleri tarafından distal nefronda üretilen daha yüksek luminal kalsiyum konsantrasyonu, potasyum atılımı için lümen-negatif itici gücü azaltır, böylece loop diüretiklerinin potasyum atıcı etkisi azalır (36,37).

4.2. Artan Mineralokortikoid Aktivitesi

İdrarla potasyum kaybı, aldosteron üreten adrenal adenomda olduğu gibi, mineralokortikoidin aşırı salgılanmasıyla ilişkili herhangi bir durumun karakteristiğidir. Bu hastalar genellikle hipertansiftir (38,39).

4.3. Emilemeyen Anyonlar

Kortikal toplayıcı tübülde sodyumun yeniden emilmesiyle oluşturulan lümen-negatif elektriksel gradyan, klorürün yeniden emilmesiyle kısmen zayıflatılır. Bununla birlikte, kusma veya proksimal renal tübüler asidoz da bikarbonat, diyabetik ketoasidozda beta-hidroksibutirat, toluen kullanımını takiben oluşan hippurat dahil olmak üzere, sodyumun distal nefrona nispeten büyük miktarlarda emilemeyen bir anyonla birlikte ulaştığı bir dizi klinik durum vardır. Bu durumlarda, iletilen sodyumun daha fazlası potasyum karşılığında yeniden emilecek ve bu da potasyum atılımında potansiyel olarak belirgin bir artışa yol açacaktır (40,41).

4.4. Mide Sekresyonlarının Kaybı

Mide sekresyonlarının kaybının idrarla potasyum kaybına neden olduğu mekanizma yukarıda açıklanmıştır (Üst Gastrointestinal Sistem Kayıpları)

4.5. İdrarla Potasyum Kaybının Daha Az Yaygın Nedenleri

4.5.1. Poliüri

Potasyum eksikliği olan kişiler normalde idrardaki potasyum konsantrasyonunu minimum 5 ila 10 mEq/L'ye düşürebilir (4). Ancak idrar çıkışı 5 ila 10 L/gün'ün üzerindeyse, potasyum kaybı günde 50 ila 100 mEq'i aşabilir. Bu problemin, idrar çıkışının uzun bir süre

boyunca artabileceği çoğunlukla psikojenik polidipside ortaya çıkması muhtemeldir. Arginin vazopressin eksikliğinde de (önceden santral diyabet insipidus olarak adlandırılan) eşdeğer derecede poliüri ortaya çıkabilir (42).

4.5.2. Renal Tübüler Asidoz

Hem distal (tip 1) hem de proksimal (tip 2) renal tübüler asidozda potasyum kaybı meydana gelebilir. Bu bozuklukların her birinde, potasyum düşüklüğünün derecesi, asidozun da eşlik etmesinden dolayı potasyumun hücrelerden dışarı çıkmasını tetikler ve hipokaleminin derinliği maskelenebilir. Bu nedenle serum potasyum konsantrasyonu, olması gerekenden daha yüksek tespit edilir. Bazı hastalarda serum potasyum konsantrasyonu normal veya hatta yüksektir, ancak asidemini düzeltilmesi potasyum düzeyinin gerçek durumunu ortaya çıkaracaktır. Bikarbonat tedavisinden önce proksimal renal tübüler asidozu olan hastalarda genellikle başlangıçtaki hiperaldosteronizm nedeniyle hafif hipokalemi görülür. Bununla birlikte, asidemi düzeltmek için uygulanan sodyum bikarbonat edavisi, distal tübüler sodyum ve bikarbonat dağıtımını artırır, bu da renal potasyum itrahında belirgin bir artışa neden olur (43).

4.5.3. Hipomagnezemi

Hipokalemili hastaların yüzde 40'ında hipomagnezemi mevcuttur (44). Magnezyum açık potasyum kanallarının sayısındaki artışı içeren belirsiz bir mekanizma yoluyla idrarda potasyum kaybının artmasına yol açabilir (45,46). Hipomagnezeminin mevcut olup olmadığının belirlenmesi klinik olarak önemlidir çünkü hipokalemi sıklıkla magnezyum eksikliği tersine çevrilene kadar düzeltilemez (44).

4.5.4. Amfoterisin-B

Amfoterisin B ile tedavi edilen hastaların yarısından fazlasında hipokalemi görülür. Amfoterisin, membran sterollerini etkileşime girerek, membran geçirgenliğinde bir artışa yol açarak, lümen zarı boyunca potasyum salgılanmasını artırır (47).

4.5.5. Tuz Kaybına Neden Olan Nefropatiler

Proksimal, loop veya distal sodyum yeniden emiliminin azalmasıyla ilişkili bu hastalıklar, diüretiklerin neden olduğu mekanizmaya benzer bir mekanizma yoluyla nadiren hipokalemiye yol açabilir. Bartter veya Gitelman sendromunda, tübülointerstisyel hastalıklarda, hiperkalsemi, sisplatin gibi ilaçlara bağlı tübüler hasarda görülebilir (5,18,48).

4.5.5.1. Liddle Sendromu: Liddle sendromlu hastalarda, ENaC'deki otozomal dominant, fonksiyon kazanımı mutasyonu kalıtsal hipokalemiye ve hipertansiyona yol açarak mineralokortikoid fazlalığı sendromunu taklit eder (49).

4.5.5.2. Bartter ve Gitelman Sendromları: Çeşitli tübüler taşıma proteinlerindeki mutasyonlar, loop diüretikleri (Bartter sendromu) veya tiyazid diüretikleri (Gitelman sendromu) ile yapılan kronik tedavinin etkilerini taklit edebilir ve hipokalemi ve metabolik alkalozla sonuçlanabilir (18,48)

5. Düşük Kalorili Diyetler

Düşük kalorili diyetler (200 ve 800 kcal/gün) özellikle ilave potasyum tüketmeyen veya primer aldosteronizm gibi renal potasyum kaybına altta yatan bir yatkınlığı olan hastalarda hipokalemi ile sonuçlanabilir (50-52). Genellikle hızlı kilo vermeye dayalı diyetleri içerir. Hipokaleminin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Obezite hastalarında aç kalmanın veya düşük karbonhidratlı diyet almanın ilk iki haftasında belirgin bir kaliürezis ortaya çıkması nedeniyle idrarla potasyum kaybının önemli olduğu düşünülmektedir (53). Kaliürez, karbonhidrat alımındaki azalmadan kaynaklanan ketogeneze bağlı olabilir. Ketoasit anyonlarının idrarla atılımının artması idrarla potasyum atılımını artırabilir. (Emilemeyen anyonlar bölümünde anlatılmıştır.)

6. Diğer Nedenler

6.1. Ter Kaybı

Hacmin düşük olması ve potasyum konsantrasyonunun yalnızca 5 ila 10 mEq/L olması nedeniyle günlük ter kayıpları normalde ihmal edilebilir düzeydedir. Bununla birlikte, sıcak iklimde egzersiz yapan kişiler günde 10 L veya daha fazla ter üretebilir ve bu kayıplar telafi edilmezse hipokalemiye yol açabilir (54). Kistik fibrozda terde önemli miktarda potasyum kaybı meydana gelebilir (55). Egzersizle aldosteron salınımı arttığından (katekolamin kaynaklı renin salgılanması yoluyla) idrarla potasyum atılımı, artan ter kaybıyla ilişkili hipokalemiye katkıda bulunabilir (54-56).

6.2. Diyaliz

Her ne kadar son dönem böbrek hastalığı olan hastalar tipik olarak potasyum tutsa ve hafif hiperkalemik olma eğiliminde olsalar da, bazı hastalarda diyaliz ile hipokalemi meydana

gelebilir. Örnek olarak kronik periton diyalizi hastalarında diyalizde potasyum kayıpları günde 30 mEq'e ulaşabilmektedir. Eğer alım azalır veya eş zamanlı gastrointestinal kayıplar varsa bu durum klinik açıdan önemli hale gelebilir (57). Bununla birlikte, hemodiyaliz seansının hemen ardından hafif hipokalemi beklenir. Hemodiyaliz tedavisi gören ve altta yatan potasyum eksikliği olan hastalarda farklı bir mekanizma etkili olabilir. Bu ortamda, böbrek yetmezliğinin neden olduğu metabolik asidoz, potasyumun hücrelerden dışarı taşınması nedeniyle diyaliz öncesi serum potasyum konsantrasyonunun nispeten normal olmasına neden olabilir. Bununla birlikte, hemodiyaliz sırasında elde edilen yüksek akışlar, asidemiye hızla düzeltilir, hücrelere potasyum girişine ve serum potasyum konsantrasyonunda potansiyel olarak büyük bir azalmaya yol açabilir (58).

6.3. Plazmaferez

Plazmaferez, plazmadaki ile aynı konsantrasyondaki potasyumu uzaklaştırır. Bununla birlikte, replasman sıvısı olarak albümin kullanılırsa, seyreltme yoluyla geçici hipokalemi oluşturulabilir. Verilen albümin solüsyonunun her 1 litresine 4 mEq potasyum ilave edilerek bu problemin önüne geçilebilir (59).


Kaynakça

1. Brenner and Rector's. The Kidney. 10. baskı.
2. Gumz ML, Rabinowitz L, Wingo CS: An integrated view of potassium homeostasis. N Engl J Med 373: 60–72, 2023 PubMed
3. Hayes J, Kalantar-Zadeh K. Nephron Clin Pract 120: c8–c16, 2012. Goyal A. JAMA 307: 157–164, 2012
4. Relation of ionic intakes to the renal conservation of potassium. J Clin Invest 1959; 38:1134.
5. Clausen T. Hormonal and pharmacological modification of plasma potassium homeostasis. Fundam Clin Pharmacol 2010; 24:595.
6. Adrogue HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknoyan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. Medicine (Baltimore) 1986; 65:163.
7. Bradberry SM, Vale JA. Disturbances of potassium homeostasis in poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 1995; 33:295.

8. Clausen T, Everts ME. Regulation of the Na,K-pump in skeletal muscle. *Kidney Int* 1989; 35:1.
9. Gosmanov AR, Wong JA, Thomason DB. Duality of G protein-coupled mechanisms for beta-adrenergic activation of NKCC activity in skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 283:C1025.
10. Struthers AD, Whitesmith R, Reid JL. Prior thiazide diuretic treatment increases adrenaline-induced hypokalaemia. *Lancet* 1983; 1:1358.
11. Morgan DB, Young RM. Acute transient hypokalaemia: new interpretation of a common event. *Lancet* 1982; 2:751.
12. Schaefer M, Link J, Hannemann L, Rudolph KH. Excessive hypokalemia and hyperkalemia following head injury. *Intensive Care Med* 1995; 21:235.
13. Shannon M, Lovejoy FH Jr. Hypokalemia after theophylline intoxication. The effects of acute vs chronic poisoning. *Arch Intern Med* 1989; 149:2725.
14. Adrogué HJ, Madias NE. Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. *Am J Med* 1981; 71:456.
15. Lin SH, Lin YF, Chen DT, et al. Laboratory tests to determine the cause of hypokalemia and paralysis. *Arch Intern Med* 2004; 164:1561.
16. Shiang JC, Cheng CJ, Tsai MK, et al. Therapeutic analysis in Chinese patients with thyrotoxic periodic paralysis over 6 years. *Eur J Endocrinol* 2009; 161:911.
17. Sung CC, Cheng CJ, Chiang WF, et al. Etiologic and therapeutic analysis in patients with hypokalemic nonperiodic paralysis. *Am J Med* 2015; 128:289.
18. Rose BD, Post TW. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 5th ed, McGraw-Hill, New York 2001. p.836.
19. Viens P, Thyss A, Garnier G, et al. GM-CSF treatment and hypokalemia. *Ann Intern Med* 1989; 111:263.
20. Schaller MD, Fischer AP, Perret CH. Hyperkalemia. A prognostic factor during acute severe hypothermia. *JAMA* 1990; 264:1842.
21. Sique G, Gamble L, Pelitere M, et al. From profound hypokalemia to life-threatening hyperkalemia: a case of barium sulfide poisoning. *Arch Intern Med* 2000; 160:548.

22. Ahlawat SK, Sachdev A. Hypokalaemic paralysis. *Postgrad Med J* 1999; 75:193.
23. Malik AR, Wolf PK, Ravasia S. Hypokalemia from risperidone and quetiapine overdose. *Can J Psychiatry* 2005; 50:76.
24. Older J, Older P, Colker J, Brown R. Secretory villous adenomas that cause depletion syndrome. *Arch Intern Med* 1999; 159:879.
25. Agarwal R, Afzalpurkar R, Fordtran JS. Pathophysiology of potassium absorption and secretion by the human intestine. *Gastroenterology* 1994; 107:548.
26. Sitprijia V. Altered fluid, electrolyte and mineral status in tropical disease, with an emphasis on malaria and leptospirosis. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4:91.
27. Suki WN, Yium JJ, Von Minden M, et al. Acute treatment of hypercalcemia with furosemide. *N Engl J Med* 1970; 283:836.
28. Okusa MD, Velázquez H, Ellison DH, Wright FS. Luminal calcium regulates potassium transport by the renal distal tubule. *Am J Physiol* 1990; 258:F423.
29. Babilonia E, Wei Y, Sterling H, et al. Superoxide anions are involved in mediating the effect of low K intake on c-Src expression and renal K secretion in the cortical collecting duct. *J Biol Chem* 2005; 280:10790.
30. Papademetriou V. Diuretics, hypokalemia, and cardiac arrhythmia: a 20-year controversy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8:86.
31. Schmieder RE, Rockstroh JK. Efficacy and tolerance of low-dose loop diuretics in hypertension. *Cardiology* 1994; 84 Suppl 2:36.
32. Carlsen JE, Køber L, Torp-Pedersen C, Johansen P. Relation between dose of bendrofluazide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. *BMJ* 1990; 300:975.
33. Kaplan NM, Carnegie A, Raskin P, et al. Potassium supplementation in hypertensive patients with diuretic-induced hypokalemia. *N Engl J Med* 1985; 312:746.
34. Schnaper HW, Freis ED, Friedman RG, et al. Potassium restoration in hypertensive patients made hypokalemic by hydrochlorothiazide. *Arch Intern Med* 1989; 149:2677.
35. Bettinelli A, Bianchetti MG, Girardin E, et al. Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis: Bartter and Gitelman syndromes. *J Pediatr* 1992; 120:38.

36. Okusa MD, Velázquez H, Ellison DH, Wright FS. Luminal calcium regulates potassium transport by the renal distal tubule. *Am J Physiol* 1990; 258:F423.
37. Sands JM, Naruse M, Baum M, et al. Apical extracellular calcium/polyvalent cation-sensing receptor regulates vasopressin-elicited water permeability in rat kidney inner medullary collecting duct. *J Clin Invest* 1997; 99:1399.
38. Beck KR, Bächler M, Vuorinen A, et al. Inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 by the fungicides itraconazole and posaconazole. *Biochem Pharmacol* 2017; 130:93.
39. Hoffmann WJ, McHardy I, Thompson GR 3rd. Itraconazole induced hypertension and hypokalemia: Mechanistic evaluation. *Mycoses* 2018; 61:337.
40. Mohr JA, Clark RM, Waack TC, Whang R. Nafcillin-associated hypokalemia. *JAMA* 1979; 242:544.
41. Carlisle EJ, Donnelly SM, Ethier JH, et al. Modulation of the secretion of potassium by accompanying anions in humans. *Kidney Int* 1991; 39:1206.
42. Hariprasad MK, Eisinger RP, Nadler IM, et al. Hyponatremia in psychogenic polydipsia. *Arch Intern Med* 1980; 140:1639.
43. Sebastian A, McSherry E, Morris RC Jr. On the mechanism of renal potassium wasting in renal tubular acidosis associated with the Fanconi syndrome (type 2 RTA). *J Clin Invest* 1971; 50:231.
44. Whang R, Whang DD, Ryan MP. Refractory potassium repletion. A consequence of magnesium deficiency. *Arch Intern Med* 1992; 152:40.
45. Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2649.
46. Yang L, Frindt G, Palmer LG. Magnesium modulates ROMK channel-mediated potassium secretion. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:2109.
47. Douglas JB, Healy JK. Nephrotoxic effects of amphotericin B, including renal tubular acidosis. *Am J Med* 1969; 46:154.
48. Seyberth HW, Weber S, Komhoff M. Bartter's and Gitelman's syndrome: review. *Curr Opin Pediatr* 2017;29:179–86.

- 
49. Cui Y, Tong A, Jiang J, Wang F, Li C. Liddle syndrome: clinical and genetic profiles [Internet]. *J Clin Hypertens*. 2017;524–529. doi: 10.1111/jch.12949
50. Liu T, Nagami GT, Everett ML, Levine BS. Very low calorie diets and hypokalaemia: the importance of ammonium excretion. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:642.
51. Singh BN, Gaarder TD, Kanegae T, et al. Liquid protein diets and torsade de pointes. *JAMA* 1978; 240:115.
52. Advani A, Taylor R. Life-threatening hypokalaemia on a low-carbohydrate diet associated with previously undiagnosed primary hyperaldosteronism [corrected]. *Diabet Med* 2005; 22:1605.
53. Rabast U, Vornberger KH, Ehl M. Loss of weight, sodium and water in obese persons consuming a high- or low-carbohydrate diet. *Ann Nutr Metab* 1981; 25:341.
54. Knochel JP, Dotin LN, Hamburger RJ. Pathophysiology of intense physical conditioning in a hot climate. I. Mechanisms of potassium depletion. *J Clin Invest* 1972; 51:242.
55. Davé S, Honney S, Raymond J, Flume PA. An unusual presentation of cystic fibrosis in an adult. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:e41.
56. Kosunen KJ, Pakarinen AJ. Plasma renin, angiotensin II, and plasma and urinary aldosterone in running exercise. *J Appl Physiol* 1976; 41:26.
57. Rostand SG. Profound hypokalemia in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Arch Intern Med* 1983; 143:377.
58. Wiegand CF, Davin TD, Raji L, Kjellstrand CM. Severe hypokalemia induced by hemodialysis. *Arch Intern Med* 1981; 141:167.
59. Levy J, Pusey CD: Plasma Exchange. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ (eds), *Comprehensive Clinical Nephrology* (4th edition). USA: Elsevier, 2010;1108-1116

BÖLÜM 7

SUBAKUT TİROİDİT

Rıfat BOZKUŞ

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

ORCID:0000-0003-1179-0653

Tiroiditler

Tiroiditler genel olarak tiroid bezinin iltihaplanması olarak tanımlanır. Tiroiditler farklı sebeplere bağlı olarak değişik klinik manifestasyonlarla ortaya çıkabilmektedir. Tiroiditler azalmış, artmış ve normal tiroid fonksiyonları ile seyredebilir. Tiroiditler semptomların ortaya çıkış süresi, etyoloji ve hastada ağrı olup olmadığına göre sınıflandırılır. Ağrılı tiroiditte etyolojide tipik olarak enfeksiyonlar, radyasyon ve travma rol oynar. Ağrısız tiroiditlere ise esas olarak ilaçlar ve otoimmün tiroidit (hashimoto) neden olmaktadır. Ağrılı tiroidit ayrıca subakut granülomatöz (de Quervain) tiroidit, süpüratif tiroidit ve radyasyon/travmanın neden olduğu tiroidit olarak ayrılabilir. Ağrısız tiroidit, Hashimoto tiroiditi, doğum sonrası tiroiditi, subakut lenfositik tiroiditi, ilaca bağlı (amiodaron, interferon-alfa, interlekin 2, lityum) tiroiditi ve Riedel (fibrozis) tiroiditi olarak alt gruplara ayrılabilir. Tiroiditler etyolojik, ağrılı olup olmaması, klinik, histolojik ve semptomların ortaya çıkış süresine göre genel olarak tablo 1 deki gibi sınıflandırılır (1,2,3).

Subakut Tiroidit

Subakut tiroidit viral bir üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası gelişen ağrıyla seyreden en sık ağrılı tiroidit tipi olarak tanımlanmaktadır. Subakut tiroidit ayrıca subakut granülomatöz tiroidit, dev hücreli tiroidit, de Quervain tiroiditi olarakta isimlendirilir. Tiroid bezinin bir lobundan başlasa da genel olarak bezin tamamı tutulur. Tiroid bezindeki iltihaplanma genelde haftalar bazen aylarca sürebilir ve zamanla tekrarlayabilir. Kadınlarda erkeklerden 4 kat daha fazla görülür. En sık 40-50 yaşlar arasında ortaya çıkar. Mevsimsel olarak daha çok yaz aylarında artış gösterebilir (2,4).

Etyoloji ve Patogenezi

Subakut tiroiditin viral bir enfeksiyondan veya postviral bir inflamatuvar süreçten kaynaklandığı üzerinde durulmaktadır. Çoğu hastada hastalığın başlamasından 2-8 hafta önce bir üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü bulunur. Hastalık yıl boyunca görülmekle

birlikte daha çok yaz aylarında görüldüğü saptanmıştır. Başta coxsackie virüs, influenza, Epstein-Barr, kabakulak, echo virüsler, kızamık, adenovirüs, SARS-CoV-2 ve diğer viral enfeksiyonlarla ilişkili vakalar sıklıkla bildirilmiştir (4,5).

Subakut tiroiditin etyolojisinde ana sorunun otoimmünite olmadığı savunulmaktadır. Ancak yapılan bazı çalışmalarda birçok etnik grupta HLA –B35 ile güçlü bir birliktelik olduğu saptanmıştır. Buradan yola çıkılarak viral enfeksiyonlar sırasında ve sonrasında oluşan inflamasyonla birlikte antijen-HLA-B35 kompleksinin sitotoksik T lenfositlerini uyardığı ve hücrel immünitedeki bu aktivasyonun antijen benzerliği nedeniyle tiroid folliküler hücrelerine karşı saldırıya sebep olduğu düşünülmektedir. Otoimmün tiroiditlerden farklı olarak tiroid folliküler hücrelerine karşı yapılan bu bağışıklık reaksiyonu kendini sınırlar ve otoimmün hastalığın aksine süreç sınırlı seyredir. Yapılan çalışmalarda subakut tiroiditin HLA-B35 dışında HLA-B18:01, HLA-DRB1:01 ve HLA-C:04:01 ile ilişkili olduğu ayrıca Kafkasyalılarda HLA-C04:01, HLA-B35:01/02/03 ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu genetik allellere sahip kişilerde genetik olarak subakut tiroidite duyarlılık olduğu saptanmıştır (5,6,7).

Tablo 1. Tiroiditlerin Sınıflandırması.

Tip	Etyoloji	Semptom süresi	Tiroid fonksiyonu	RAIU	Anti-TPO	Prevelans veya İnsidans	
Ağrılı							
Subakut Granümatöz	Enfeksiyon (viral)	Subakut	Hiper, hipo, veya her ikisi, sonra normal	< %5	Negatif veya düşük titrede pozitif	4-5/100,000	
Süpüratif	Enfeksiyon (virüs dışı)	Akut (Bakteri dışıysa subakut olabilir)	Normal	Normal	Negatif	Nadir	
Radyasyon veya travma	Tiroid dokusunda yıkım	Akut	Hiper, hipo veya normal	< %5	<u>Negatif</u>	Graves için RAI tedavisi alanlarda %1.	
Ağrısız							
Hashimoto Hastalığı	Otoimmün	Kronik	Normal veya hipo,	Normal veya düşük	Yüksek titrede ve kalıcı	%5-10	
Postpartum	Otoimmün	Subakut	Hiper, hipo, veya her ikisi, sonra normal	<% 5	Yüksek titrede ve kalıcı	%5-7 postpartum kadınlarda	
Subakut Lenfositik	Otoimmune	Subakut	Hiper, hipo, veya her ikisi, sonra normal	< %5	Kalıcı	10 -15/ 100,000 kişide	
İlaç ilişkili							
	Amiodarone	İnflamasyon	Akut/subakut	Hiper/ hipo	düşük	yok	%10
	Interferon-alfa	İnflamasyon	Akut/subakut	Hiper/ hipo	düşük	%5 -10 pozitif	%10 -15
	Interleukin-2	İnflamasyon	Akut/ subakut	Hiper/ hipo	düşük	< %10 pozitif	Undetermined
	Lithium	Otoimmün	Akut/ subakut	Hiper sonra normal veya hipo	düşük	%33 pozitif	13/100,000 kişide
	Riedel's	Fibrozis	kronik	Normal veya düşük	Negatif veya düşük titrede

RAIU = radioactive iodine uptake; TPO = thyroid peroxidase antikorları; hiper = hipertiroidi; hipo = hipotiroidi.

Pandemi (SARS-CoV-2) sürecinde subakut tiroidit vakalarında ciddi artış olduğu gözlemlendi. SARS-CoV-2 ACE (Angiotensin Converting Enzim) reseptörleri aracılığıyla birçok dokuya tropizm gösterdiği gibi ACE reseptörleri açısından zengin olan tiroid folliküler hücrelerinede zarar vererek subakut tiroidite yol açmaktadır. Bu nedenlerle subakut tiroidit açısından SARS-CoV-2 'nin önemli bir etyolojik ajan olduğu gözönünde bulundurulmalıdır. Öte yandan günümüzde kullanımı artan immün modülatuar tedavi ajanları olan TNF inhibitörleri (adalimumab, ifliksimab, etanercept) ile subakut tiroidit vakaları görüldüğü akılda tutulmalıdır. TNF inhibisyonu ile plazmasitoid dendritik hücrelerde IFN- α üretiminin arttığı. IFN artışı ile beraber lenfosit göçünün ve inflamatuvar reaksiyonu arttığı saptanmıştır. TNF inhibitörleri ile tetiklenen mekanizmanın sitokin dengesizliği ile ilgili olabileceği de öne sürülmüştür (5,8,9,10).

Subakut tiroiditte tiroid bezi genelde orta derecede büyümüştür. Yapılan biyopsilerde nötrofiller, lenfositler, histiyositler ve dev hücreler yaygın olarak saptanır. Tiroid folliküllerinin bu inflamatuvar süreçle birlikte parçalandığı ve hücre nekrozunun olduğu göze çarpar. Takipte bir miktar fibrozis gelişse de genelde bez histolojisi zaman içinde normale döner (5,6,11).

Subakut tiroiditte neden ne olursa olsun inflamasyon başladıktan sonra tiroid bezindeki folliküller zarar görüp burada depolanan tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) hormonları dolaşıma aşırı miktarda salınmaktadır. Bu hormonların kontrolsüz salınımı sonrasında hipertiroidizm belirtileri ortaya çıkar. Bu durum tiroid follikülleri tükenene kadar ya da inflamasyon kendini sınırlayana kadar devam eder. Aynı zamanda artan serum T3 ve T4 nedeniyle TSH baskılanması sonucu yeni tiroid hormon sentezide azalmaktadır. İnflamasyonun sınırlanmasıyla birlikte tiroid follikülleri ve hormon sentezi yeniden artmaktadır. Seyir genel olarak hipertiroidizm sonrası ötiroidizm sonrasında ise hipotiroidizme doğru evrilir. Yeterli tiroid hormonu üretimiyle birlikte tekrar ötiroid hale gelir. Bu aşamalar kişiden kişiye değişebilmekle beraber genel olarak her bir aşama 2-8 hafta kadar sürmektedir. Şekil 1.(4,12)



Şekil 1. Subakut Tiroiditte TSH, St₄ ve Radyoaktif İyot Uptake seyri.

Klinik Belirtiler

Subakut tiroidit karakteristik belirti ve bulgularla seyreden bir inflamatuvar hastalıktır. Suabakut tiroiditte tanı klinik olarak konur. Hastalarda genellikle yakınmaların başlamasından 2-8 hafta önce geçirilen bir üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardır. Tipik subakut tiroidit olguları boyunda ağrı ve şişlikle başvururlar. Bu ağrı çeneye ve kulağa yayılım gösterir ve ağrı yutkunma, esneme ve çene hareketleri ile artabilir. Ses tellerinde geçici felce bağlı olarak ses kısıklığı eşik edebilir. Nadiren tek tiroid lobunda olabilmekle beraber çoğunlukla tiroid bezinin tamamında şişlik, ağrı ve hassasiyet olur. Atipik şekilde ağrısız seyreden subakut tiroidit vakaları gözden kaçırılmamalıdır. Hastalarda genel olarak yorgunluk, kas ağrıları, eklem ağrıları, ateş, grip benzeri yakınmalar olmaktadır. Bazı hastalarda bu yakınmalar 3-4 günde artıp sonrasında 1 hafta içine yatışmaya başlayabilmektedir. Ancak çoğunlukla hastalarda ki bu yakınmalar birkaç hafta ile 3-6 aya kadar devam eder. Subakut tiroiditte tiroid bezi boyutları artmış ve bez dokunmakla pürüzsüz, hassas, ağrılı ve serttir. İnflamasyonun akut döneminde tiroid follüküllerindeki yıkım nedeniyle hastaların yarısından fazlasında ilk haftadan itibaren hipertiroidiye bağlı yakınmalar ortaya çıkar. Çarpıntı, tremor, terleme, sinirlilik, sıcak intoleransı gibi semptomlar sıklıkla görülmektedir. Ateş bazı vakalarda 40 dereceye kadar varabilir. Tirotoksikoza bağlı yakınmalar genel olarak 3-6 hafta kadar sürer. Takipte hipertiroidi sonrası 1-3 hafta asemptomatik dönem olur. Vakaların dörtte birinde geçici hipotiroidi meydana gelirken, tiroid fonksiyonları genellikle normale döner. Subakut tiroidite bağlı olarak hastaların %10 kadarında kalıcı hipotiroidi gelişmektedir (4,13,14,15).

Labaratuar ve Görüntüleme Bulguları

Subakut trioiditte tanı hastanın kliniği ile beraber konulur ancak tanının laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri ile teyit edilmesi gerekir. Hastaların yüzde 50'sinden fazlasında başlangıç döneminde tiroid bezinde oluşan harabiyete bağlı olarak tirotoksik fazı saptanır. Tirotoksik faz hastadan hastaya göre süre ve şiddet olarak farklı seyredebilir. Serum TSH seviyesi baskılı, sT4 ve sT3 seviyeleri yüksek saptanır. sT4 seviyeleri sT3'e göre daha yüksek saptanabilir. Hastalarda düşük titrelerde antitiroid antikörleri saptanabilir. Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein yüksek saptanırken lökosit sayımı hafif yüksek saptanabilir. Tiroglobulin yüksek saptanabilir ancak tanıda yeri yoktur. Anemi, hiperglobulinemi ve karaciğer enzimleri (AST ve ALT) yüksekliği saptanabilir (13,16,17,18,19,20).

Tiroid ultrasonografisinde diffüz veya lokal heterojenite, fokal veya genel hipoekoik alanlar ve dopler ultrasonografide kanlanmada azalma ya da kanlanma görülmeyebilir. Tiroid sintigrafisi tanıda şart değildir ancak gerekli durumlarda yapılırsa Radyoaktif İyot uptake düşük saptanır. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile tanı zorluğu yaşanan durumlarda yapılacak olan biyopside granümatöz infiltrat ve dev hücreler tanı koydurur. Tiroid elastografide yapılan incelemelerde subakut tiroiditli hastalarda tiroid bezi normalden daha sert saptanır. Tam iyileşme ile seyreden hastalarda tiroid bezi izoekoik duruma gelir ve kanlanması normale gelir (19,21,22,23,24,25,26).

Tirotoksik faz çoğunlukla 3-6 hafta sürer ve hastaların bir kısmı ötiroid hale geçerken yaklaşık %30 kadarı hipotiroidi fazına geçer. Bu hastalarda TSH yüksek saptanırken, sT4 ve sT3 seviyeleri düşük veya alt sınıra yakın seyreder. Tiroid lojundaki ağrı geçmiş olup, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein düzeyleri normale gelmiştir. Hastaların çoğunluğunda hastalar 6-12 ay içinde ötiroid hale gelirken yaklaşık %5-25'inde kalıcı hipotiroidi gelişir. Hastalarda %1-4 oranında nüks gelişebileceği unutulmamalıdır (1,13,16).

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Subakut tiroiditin başlangıç evresinde öyküde 2-8 hafta önce geçirilen üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası gelişen boyun ağrısı, fizik muayenede tiroid lojunda hassasiyet ve şişlik subakut tiroiditi düşündürür. Yapılan tetkiklerde düşük TSH, yüksek sT3, yüksek sT4, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği subakut tanısını çoğu zaman teyit eder. Başlangıç dönemindeki hipertiroidizm geçicidir, 2 ila 8 hafta sürer, ardından geçici, semptomsuz veya bazen hipotiroidizm dönemi gelir. Bu nedenlerle laboratuvar sonuçlarının

yorumu detaylı öykü ve muayene bulgularına dayandırılmalıdır. Tirotoksik hastalarda ayırıcı tanı özellikleri için tablo 2 (4,9,13,17).

Tirotoksik Hastalarda Ayırıcı Tanı

	Subakut tiroidit	Postpartum Tiroidit	Graves
Boyun ağrısı	Evet	Hayır	Hayır
Üst solunum yolu enfeksiyonu	Evet	Hayır	Hayır
Sistemik semptomlar	Evet	Hayır	Hayır
Gebelik öyküsü	Hayır	Evet	Hayır
Tiroide bağlı semptomlar	Evet	Evet	Evet
Eritrosit sedimentasyon hızı	Yüksek	Normal	Normal
CRP	Yüksek	Normal	Normal
TSH	↑/ ↓/ Normal	↑/ ↓/ Normal	Baskılı
sT4	↑/ ↓/ Normal	↑/ ↓/ Normal	Normal/↑
sT3	↑/ ↓/ Normal	↑/ ↓/ Normal	Normal/ ↑
T3/T4	< 20	< 20	> 20
Tiroglobulin	Yüksek	Yüksek	Yüksek
TPO-ab	Negatif	+/-, Pozitif	+/-, Pozitif
Tg-ab	Negatif	+/-, Pozitif	+/-, Pozitif
TSHR-ab	Negatif	Negatif	Pozitif
RAIU görüntüleme	Düşük	Düşük	Yüksek/diffüz
Ultrasonografi	Hipo-ekoik	Hipo-ekoik	Hipo-ekoik
Kanlanma ultrasonografi) (dopler	Azalmış	Azalmış	Artmış

Tiroid bezinde ağrı ve şişlikle seyreden akut süpüratif tiroidit ve tiroid nodülüne kanama ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken hastalıklardır. Akut enfeksiyöz tiroiditte genellikle tiroid bezinin tek tarafında anormallik gözlenir ve komşu dokularda inflamatuvar bulgular gözlenir. Hastalarda subakut tiroidite göre daha yüksek ateş ve genel durum bozukluğu göze çarpar. Lökositöz sayımı belirgin olarak subakut tiroidite göre daha yüksektir. Ultrasonografide kistik alanlar ve abse formasyonları tipik olup ince iğne aspirasyon biyopsisi tanıyı destekler. Tiroid fonksiyonları genelde normaldir ayrıca tiroid RAIU normal saptanır. Tiroid nodülüne kanama durumunda nodül boyutundaki artış ultrasonografi ile saptanabilir (3,6,13,27).

Kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi) veya Graves hastalığı olan bazı hastalarda boyun ağrısı ve hassasiyet görülebilir. Ancak, her iki durumdaki ağrı da subakut tiroiditte olduğundan çok daha hafif olup, tiroid fonksiyon bozukluğu daha ciddi seyreder.

Graves hipertiroidizminde eksoftalmus ve pretibial miksödem klinik tanıda önemlidir. Ayrıca Graves hastalığında dopler ultrasonografide vaskülarite artışı belirgin olarak artmış ve radyoaktif iyot alımı yüksektir. TRAB antikor yüksek titrede saptanması graves hipertiroidizmi teyit eder. Kronik otoimmün tiroiditte (Hashimoto tiroiditi) tiroid otoantikörleri yüksek titrede pozitif saptanır. Ağrısız (sessiz, postpartum) tiroidit , tiroid fonksiyonunda subakut tiroidite benzer değişikliklere neden olabilir ve düşük radyoaktif iyot alımı ile ilişkilidir, ancak tiroid bezi veya boyun hassasiyeti bulunmaz (3,5,17,28,29,30).

Lenfoma, solid organ tümörleri ve tiroid kanserleri diffüz tiroid infiltrasyonu ile psödotiroidit denilen bir duruma yol açabilir. Ayrıca anaplastik tiroid karsinomuda tiroidde aniden büyüme ve ağrı ile subakut tiroiditle karışabilir. Bu gibi durumlarda ayırıcı tanıda tiroid ince aspirasyon biyopsisi yapılması gerekmektedir (1,5,31,32,33).

Tedavi ve Takip

Subakut tiroidit tedavisinde amaç ağrıyı hafifletmek ve semptomları kontrol altına almaktır. Subakut tiroidit tanısı alan bazı hastaların yakınmaları hafif olduğu için tedavi gerekmez. Ancak birçok hastada nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve steroidlerle tedavi ihtiyacı olmaktadır. Boyun ağrısı ve sistemik yakınmaları hafif ve orta düzeyde olan hastalarda ibuprofen günde 1200-3200 mg veya naproksen günde 500-1000 mg veya asetilsalisilik asit günde 2000-3000 mg şeklinde başlanabilir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar veya asetilsalisilik asite 2-3 günde yanıt vermeyen hastalarda prednizon (günde 40 mg) başlanmalıdır. Eğer boyundaki rahatsızlık, ağrı hissi ve sistemik yakınmaları ciddi düzeyde ise bu hastalarda başlangıç tedavisi olarak prednizon (günde 40 mg) başlamak daha doğru olacaktır. Hastanın yakınmalarının 2-3 günde hafiflemesi gerekir eğer yakınmaları azalmazsa teşhis sorgulanmalıdır. Prednizon tedavisine yanıt alınan hastalarda 5-7 günde bir doz 5-10 mg azaltılarak hastanın ağrısı olmadığı sürece doz azaltılarak kesilmesi önerilir. Ağrı tekrarlarsa prednizon dozu önceki doza artırılarak yaklaşık 2 hafta o doza devam edilmeli ardından tekrar doz azaltılabilir. Hastadan hastaya değişimle beraber genelde prednizon tedavisi 4-8 hafta kadar kullanılır. Prednizon tedavisi semptomatik tedavide yararlı olurken tiroid fonksiyon bozukluğu üzerinde etkili olmadığı bilinmelidir (13,34,35,36,37,38,39,40).

Hafif ve geçici hipertiroidizm belirtileri olan hastalarda çoğunlukla tedavi gerekmez. Ancak çarpıntı, anksiyete ve tremor gibi yakınmaları olan hastalarda propranolol veya atenolol tedavide başlanabilir. Subakut tiroiditin hipertiroidizm tedavisinde tiyamidler ve radyoaktif I tedavide kullanılmaz. Subakut tiroidit genellikle 3-4 ay içinde ötiroid hale gelerek

sonlanır. Hastaların yaklaşık %10-25 'inde geçici veya kalıcı hipotiroidi gelişebileceği akılda tutulmalıdır. TSH değeri 10 mikroIU/L'den yüksek olan ve hipotiroidizm belirtileri olan hastalarda 6-8 hafta kadar levotiroksin tedavisi başlanmalıdır. Takipte hipotiroidinin kalıcı olup olmadığı levotiroksin tedavisi kesilerek 1 ay sonra tiroid fonksiyon testleri ile kontrol edilmelidir (4,31,34,35,36,41).

Kaynakça

1. Bindra A, Braunstein GD. Thyroiditis. *Am Fam Physician*. 2006 May 15;73(10):1769-76. PMID: 16734054.
2. Fariduddin MM, Singh G. Thyroiditis. 2023 Jan 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32310435.
3. Slatosky J, Shipton B, Wahba H. Thyroiditis: differential diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2000 Feb 15;61(4):1047-52, 1054. Erratum in: *Am Fam Physician* 2000 Jul 15;62(2):318. PMID: 10706157.
4. Tabassom, Ayesha, Venu Chippa, and Mary Ann Edens. "De quervain thyroiditis." (2018).
5. Stasiak, Magdalena, and Andrzej Lewiński. "New aspects in the pathogenesis and management of subacute thyroiditis." *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 22.4 (2021): 1027-1039.
5. Kobayashi N, Tamai H, Nagai K, et al. [Studies on the pathogenesis of subacute thyroiditis]. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi*. 1985 Jul 20;61(7):737-43. Japanese. doi: 10.1507/endocrine1927.61.7_737. PMID: 2998895.
6. Burman Kenneth D., Douglas S. Ross, and Mulder Jean E. "Overview of thyroiditis." *UpToDate. Topic 7824* (2021)
7. Ohsako N, Tamai H, Sudo T, et al. Clinical characteristics of subacute thyroiditis classified according to human leukocyte antigen typing. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Dec;80(12):3653-6. doi: 10.1210/jcem.80.12.8530615. PMID: 8530615.
8. Brancatella A, Ricci D, Cappellani D, et al. Is Subacute Thyroiditis an Underestimated Manifestation of SARS-CoV-2 Infection? Insights From a Case Series. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Oct 1;105(10):dgaa537. doi: 10.1210/clinem/dgaa537. PMID: 32780854; PMCID: PMC7454668.

9. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.
10. Nakagawa J, Fujikawa K, Akagi M, et al. Subacute thyroiditis in a patient with psoriatic arthritis switched from secukinumab to adalimumab: a case report and literature review. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2021 Jan;5(1):36-39. doi: 10.1080/24725625.2020.1741116. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32731788.)
11. Vural Ç, Paksoy N, Gök ND, et al. Subacute granulomatous (De Quervain's) thyroiditis: Fine-needle aspiration cytology and ultrasonographic characteristics of 21 cases. *Cytojournal*. 2015 May 21;12:9. doi: 10.4103/1742-6413.157479. PMID: 26085833; PMCID: PMC4453108.
12. Cengiz Ecemiş G, Çolak R. Tiroiditler. *J. Exp. Clin. Med*. May 2013;29(4S):321-327. doi:10.5835/jecm.omu.29.s4.020
13. Hennessey JV. Subacute Thyroiditis. 2018 Jun 12. In: *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905310.
14. Samuels MH. Subacute, silent, and postpartum thyroiditis. *Med Clin North Am*. 2012 Mar;96(2):223-33. doi: 10.1016/j.mcna.2012.01.003. Epub 2012 Feb 4. PMID: 22443972.
15. Erdem N, Erdogan M, Ozbek M, et al. Demographic and clinical features of patients with subacute thyroiditis: results of 169 patients from a single university center in Turkey. *J Endocrinol Invest*. 2007 Jul-Aug;30(7):546-50. doi: 10.1007/BF03346347. PMID: 17848836.
16. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct;26(10):1343-1421. doi: 10.1089/thy.2016.0229. Erratum in: *Thyroid*. 2017 Nov;27(11):1462. PMID: 27521067.
17. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med*. 2003 Jun 26;348(26):2646-55. doi: 10.1056/NEJMra021194. Erratum in: *N Engl J Med*. 2003 Aug 7;349(6):620. PMID: 12826640.

18. Nishihara E, Ohye H, Amino N, et al. Clinical characteristics of 852 patients with subacute thyroiditis before treatment. *Intern Med.* 2008;47(8):725-9. doi: 10.2169/internalmedicine.47.0740. Epub 2008 Apr 16. PMID: 18421188.
19. Omori N, Omori K, Takano K. Association of the ultrasonographic findings of subacute thyroiditis with thyroid pain and laboratory findings. *Endocr J.* 2008 Jul;55(3):583-8. doi: 10.1507/endocrj.k07e-163. Epub 2008 May 20. PMID: 18490832.
20. Nishihara E, Amino N, Kudo T, et al. Moderate Frequency of Anti-Thyroglobulin Antibodies in the Early Phase of Subacute Thyroiditis. *Eur Thyroid J.* 2019 Oct;8(5):268-272. doi: 10.1159/000501033. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31768338; PMCID: PMC6873036.)
21. Bennedbaek FN, Hegedüs L. The value of ultrasonography in the diagnosis and follow-up of subacute thyroiditis. *Thyroid.* 1997 Feb;7(1):45-50. doi: 10.1089/thy.1997.7.45. PMID: 9086570.
22. Park SY, Kim EK, Kim MJ, et al. Ultrasonographic characteristics of subacute granulomatous thyroiditis. *Korean J Radiol.* 2006 Oct-Dec;7(4):229-34. doi: 10.3348/kjr.2006.7.4.229. PMID: 17143025; PMCID: PMC2667608.
23. Hiromatsu Y, Ishibashi M, Miyake I, et al. Color Doppler ultrasonography in patients with subacute thyroiditis. *Thyroid.* 1999 Dec;9(12):1189-93. doi: 10.1089/thy.1999.9.1189. PMID: 10646657.
24. Kunz A, Blank W, Braun B. De Quervain's subacute thyroiditis -- colour Doppler sonography findings. *Ultraschall Med.* 2005 Apr;26(2):102-6. doi: 10.1055/s-2005-858120. PMID: 15852172.
25. Ruchala M, Szczepanek E, Sowinski J. Sonoelastography in de Quervain thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;96(2):289-90. doi: 10.1210/jc.2010-1595. PMID: 21296992.
26. Pan FS, Wang W, Wang Y, et al. Sonographic features of thyroid nodules that may help distinguish clinically atypical subacute thyroiditis from thyroid malignancy. *J Ultrasound Med.* 2015 Apr;34(4):689-96. doi: 10.7863/ultra.34.4.689. PMID: 25792585.
27. Farwell AP. "Subacute thyroiditis and acute infectious thyroiditis. U: Bravermann LE, Utiger RD, ur. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9. izd." (2005): 536-47.

28. Intenzo CM, Park CH, Kim SM, et al. Clinical, laboratory, and scintigraphic manifestations of subacute and chronic thyroiditis. *Clin Nucl Med*. 1993 Apr;18(4):302-6. doi: 10.1097/00003072-199304000-00007. PMID: 8386991.
29. Singer PA. Thyroiditis. Acute, subacute, and chronic. *Med Clin North Am*. 1991 Jan;75(1):61-77. doi: 10.1016/s0025-7125(16)30472-2. PMID: 1987447.
30. Hamburger JI. The various presentations of thyroiditis. Diagnostic considerations. *Ann Intern Med*. 1986 Feb;104(2):219-24. doi: 10.7326/0003-4819-104-2-219. PMID: 3511814.
31. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/202305120904-2023tbl_kilavuz.pdf, erişim tarihi:05.12.2023.
32. Gül N, Üzüm AK, Selçukbiricik ÖS, et al. Prevalence of papillary thyroid cancer in subacute thyroiditis patients may be higher than it is presumed: retrospective analysis of 137 patients. *Radiol Oncol*. 2018 Sep 11;52(3):257-262. doi: 10.2478/raon-2018-0027. PMID: 30210035; PMCID: PMC6137358.
33. Ranganath R, Shaha MA, Xu B, et al. de Quervain's thyroiditis: A review of experience with surgery. *Am J Otolaryngol*. 2016 Nov-Dec;37(6):534-537. doi: 10.1016/j.amjoto.2016.08.006. Epub 2016 Aug 18. PMID: 27686396; PMCID: PMC5574176..
35. Mizukoshi T, Noguchi S, Murakami T, et al. Evaluation of recurrence in 36 subacute thyroiditis patients managed with prednisolone. *Intern Med*. 2001 Apr;40(4):292-5. doi: 10.2169/internalmedicine.40.292. PMID: 11334386.
35. Sato J, Uchida T, Komiya K, et al. Comparison of the therapeutic effects of prednisolone and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with subacute thyroiditis. *Endocrine*. 2017 Jan;55(1):209-214. doi: 10.1007/s12020-016-1122-3. Epub 2016 Sep 29. PMID: 27688010.
36. Fatourehchi V, Aniszewski JP, Fatourehchi GZ, et al. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 May;88(5):2100-5. doi: 10.1210/jc.2002-021799. PMID: 12727961.
37. Martinez Quintero B, Yazbeck C, Sweeney LB. Thyroiditis: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician*. 2021 Dec 1;104(6):609-617. PMID: 34913664.

38. Benbassat CA, Olchovsky D, Tsvetov G, et al. Subacute thyroiditis: clinical characteristics and treatment outcome in fifty-six consecutive patients diagnosed between 1999 and 2005. *J Endocrinol Invest.* 2007 Sep;30(8):631-5. doi: 10.1007/BF03347442. PMID: 17923793.
39. Duan L, Feng X, Zhang R, et al. Short-Term Versus 6-Week Prednisone In The Treatment Of Subacute Thyroiditis: A Randomized Controlled Trial. *Endocr Pract.* 2020 Aug;26(8):900-908. doi: 10.4158/EP-2020-0096. PMID: 33471681.
40. Arao T, Okada Y, Torimoto K, et al. Prednisolone Dosing Regimen for Treatment of Subacute Thyroiditis. *J UOEH.* 2015 Jun 1;37(2):103-10. doi: 10.7888/juoeh.37.103. PMID: 26073499.
41. G6rges J, Ulrich J, Keck C, et al. Long-term Outcome of Subacute Thyroiditis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2020 Nov;128(11):703-708. doi: 10.1055/a-0998-8035. Epub 2019 Sep 23. Erratum in: *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2020 Nov;128(11):e1. PMID: 31546269.

BAP ACADEMY

<https://bapacademy.com>
iletisim@bapacademy.com