

## AKUT RENAL YETMEZLİK

### ACUTE RENAL FAILURE

Zerrin Bicik, Sibel Ersan

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıklar Anabilim Dalı, BOLU

#### ÖZET

*Akut renal yetmezlik sıklıkla yoğun bakım ünitesi hastalarında toksik ya da iskemik zararlanmaya bağlı olarak glomerül filtrasyon hızında ani düşüşle seyreden klinik tablo olarak tanımlanır.*

*Son bilgiler akut renal yetmezlik gelişiminde rol oynayan faktörlerin glomerüler kapiller geçirgenlikte azalma, glomerül filtratında geri akım, tübüler tıkanma ve intrarenal vasokonstriksiyon olduğunu söylemektedir.*

*Bu patogenetik mekanizmaları bilmemiz renal fonksiyonların düzeltilmesini hedefleyen tedavi yaklaşımları geliştirmemize yardım edecektir.*

#### SUMMARY

*Acute renal failure is defined as the abrupt decline in glomerular filtration rate resulting from ischemic or toxic injury and observed mostly in the critical care units.*

*The most important factors playing role in the initiation and maintenance of acute renal failure according to recent data are decrease of glomerular capillary permeability, back-leak of glomerular filtrate, tubular obstruction and intra renal vasoconstriction.*

*If we know the pathogenesis of this injury; therapeutic maneuvers can be easily targeted to restore renal functions.*

**Anahtar Kelimeler:** Akut Renal Yetmezlik, Tanım, Patogenez

**Key Words:** Acute Renal Failure, Definition, Pathogenesis

#### AKUT RENAL YETMEZLİK

Akut renal yetmezlik (ARY) glomerül filtrasyon hızının ( GFR ) saatlerden günlere kadar uzanabilen sürede giderek azalması ve kanda nitrojen yıkım ürünlerinin artması tablosudur<sup>(1)</sup> Hastane başvurularının % 5'i, yoğun bakıma alınanların % 30'unda görülen ARY nin sıklıkla ilk bulgusu oligüri (idrar miktarı 400 cc / gün ), seyrek olarak da anüridir.

ARY etyopatogenezine göre ;

1. Böbreğin intrinsik olarak normal olduğu , hipoperfüzyona bağlı prerenal azotemi
2. Renal parenkimin etkilendiği intrinsik akut renal yetmezlik
3. İdrar yollarının ani obstrüksiyonu ile seyreden postrenal azotemi olarak üç grupta incelenir.

#### ETİYOLOJİ ve PATOFİZYOLOJİ

Etyoloji ve patofizyoloji birbiriyle doğrudan ilişkili olduğundan birlikte incelenmiştir.

**1) Prerenal azotemi:** % 50 olgu bu grup içindedir. Renal hipoperfüzyona verilen fonksiyonel cevaptır ve parenkim yapısı bozulmadığı için renal kan akımı normale döndüğünde hızla düzelir. Etyolojik sınıflama<sup>(1,2)</sup>;

- a) Hipovolemi (Kanama, yanık, dehidratasyon, gastrointestinal sistem kayıpları, diüretik kullanımı, osmotik diürez)
- b) Düşük kardiyak out-put (Myokard, perikard, kapak hastalıkları, aritmiler, pulmoner hipertansiyon, pulmoner emboli)
- c) Renal / sistemik vasküler rezistans oranında artışla seyreden durumlar:

*Sistemik vazodilatasyon* (Sepsis, antihipertansif kullanımı, ard yükü düşürücü ilaçlar, anestezi, anaflaksi)

*Renal vazokonstriksiyon* (Hiperkalsemi, norepinefrin, siklosporin, amfoterisin)

- d) Renal otoregulator cevap bozukluğu yapan durumlar: Siklooksijenaz inhibitörleri ( COX-1), angiotensin konverting enzim inhibitörleri (ACE-1)
- e) Hiperviskozite sendromları: Multipl myelom, makroglobulinemiler, polisitemi

Efektif arteriel volümün azaldığı durumlarda nörohümorale yolla (karotik sinüs, atrial reseptörler) sempatik sinir sistemi ve renin anjiyotensin aldosteron sistemi aktive olur, sonucunda vasopressin ve endotelin salgılanır. Norepinefrin, anjiyotensin II (ang II), vasopressin ve endotelin muskulokutanöz ve splanknik vasküler yatakta vazokonstriksiyona, ter bezleri ve renal yolla su ve tuz retansiyonuna sebep olurlar. Sonuçta serebral ve kardiyak perfüzyon korunmaya çalışılır<sup>(3)</sup>

Glomerüler afferent arteriollerdeki gerilme reseptörlerinin uyarılması ile arterioller düz kas relaksasyonu sağlanır ve vasodilatasyon gelişir (renal otoregülasyon). Aynı anda renal prostaglandin (PG) ve nitrik oksit (NO) salınımı da uyarılır. İlaveten ang II (muhtemelen ang II reseptör sayısı artırılarak<sup>(5)</sup>) efferent arteriollerde vazokonstriksiyona sebep olur ve intraglomerüler basınç korunmaya çalışılır. Hipoperfüzyonun şiddet ve süresi uzadıkça bu mekanizmalar böbrek perfüzyonunu korumada yetersiz olmaya başlar ve ARY gelişimi başlar.

**2) İntrinsik Renal Azotemi:** Renal parenkimi etkileyen hastalık, ilaç kullanımı gibi durumlarda gelişir. İskemi (hipoperfüzyon) ya da nefrotoksik ajanlara bağlı olarak tübüler epitel hücre nekrozu ile sonuçlanan olaylar zinciri patofizyolojiyi oluşturur. Bu nedenle sıklıkla Akut Tübüler Nekroz (ATN) olarak isimlendirilir. Ancak ATN olmaksızın parenkim hastalıklarına (vaskulit, glomerulonefrit, interstisyel nefrit, vs.) bağlı ARY durumlarını ifade etmekte yetersiz kaldığı için artık kullanılmamaktadır. Ayrıca iskemik ve toksik ARY'lerin de % 20-30'unda tubuler nekroz olaya eşlik etmeyebilir<sup>(4,5)</sup>.

*İskemik ARY:* Mekanizma; 1) Glomerüler perfüzyon ve filtrasyon azalması, 2) iskemik tübül epitelinden oluşan döküntü silendirleri ve tübül epitel hücreleri ile lümen obstrüksiyonu sonucunda üriner akımın durması 3) filtratın bozulmuş epitelden interstisyuma kaçması şeklinde özetlenebilir. Renal damar duvarlarında nötrofil aktivasyonu ve nötrofil kaynaklı hücre zararlanması da olaya eklenir<sup>(1,3,4)</sup>.

Azalmış GFR ve vazokonstriksiyon renal oksijenasyonu bozar ve iskemik renal kan akımı ve GFR'yi daha da azaltır, endotel kaynaklı vazodilatörlerin (NO ve prostasiklin) sentezi bloke olurken, vazokonstriktör (endotelin) salınımı artar<sup>(7)</sup>.

Sağlıklı böbrekteki counter-current vasküler - filtrat akımı nedeniyle en az O<sub>2</sub> alan dış medüller ve kortikomedüller alanlarda yer alan proksimal tübül (pars rekta) ve Henle'nin çıkan kalın kolu hipoperfüzyondan en çok etkilenen glomerül kısımlarıdır. Aynı zamanda bu alan aktif (ATP'ye bağımlı) Na transportundan sorumlu olduğu için O<sub>2</sub> ihtiyacı en fazla olan glomerül bölgesidir<sup>(1,4)</sup>.

İskemi, hücrenin enerji mekanizmasını, ion transportunu ve hücre içi volüm regülasyonunu bozar, bunun sonucunda hücre iskeleti deforme olur. Hücre içinde Ca birikir, fosfolipid metabolizması bozulur, serbest radikal formasyonu başlar, membran lipidlerinin peroksidasyonu sonucunda hücre nekroza uğrar.

Nekrotik hücre hem üre, kreatinin gibi artık ürünlerin tübüler transportunu yapamaz, hem de lümeni tıkayarak daha önce oluşmuş ultrafiltratın akışını engeller ve interstisyuma geçişine sebep olur. Kısr döngü ile olay ilerler<sup>(1,2,4)</sup>.

*Nefrotoksik ARY:* Böbrekler yüksek kan akımı (kardiyak out-put'un % 25M) nedeniyle yüksek miktarda toksik maddeye maruz kalma riskine sahiptirler.

Aminoglikozidler % 10-30 oranında ARY'e sebep olurlar. Glomerüler bariyerden filtre edilip, proksimal tübülde birikirler. Tübül hücresinin fosfolipid metabolizmasını bozarak hücre membranının bütünlüğünü bozarlar. Sisplatin de proksimal tübülde birikir ancak mitokondrial zararlanma yaparak ve ATP'az aktivitesini inhibe ederek solut transportunun bozar. Bunların oluşturduğu ARY'de idrarı konsantre etme yeteneği bozulmuştur ve nonoligürik seyredir<sup>(3,4)</sup>.

Kontrast madde nefropatisi ve siklosporin A toksisitesinde sebep akut intrarenal vazokonstriksiyondur<sup>(8)</sup>. Orta şiddetteki olgular GFR'de minimal azalma ve normal idrar sedimenti ile seyredeler ve prerenal azotemiden ayırmak zordur. Ancak ciddi olgularda tübüler nekroz olaya eklenir. İyonik yüksek ozmolariteli ve noniyonik düşük ozmolariteli kontrast maddeler aynı oranda nefrotoksiktirler. Önce vazokonstriksiyon ve iskemik, bunun sonucunda endotelin salgılanır ve artmış vazokonstriksiyon olur, buna direkt tübüler toksisite eklenir ve intralümenar protein ve ürik asit presipitasyonu başlar. Siklosporinde bu mekanizmaya mezenjyal hücre kontraksiyonu ve filtrasyon yüzey

alanında azalma da eklenir .

Amfoterisin de doza bağımlı olarak aynı mekanizma ile ARY yapar. Yüksek doz , hipovolemi, toksine sürekli maruz kalma ve ileri yaş predispozan faktörlerdir

'Crush sendromu', kas basısı, kokain 'over dose', epileptik nöbetler, aşırı egzersiz, sıcak şoku ve malign hipertermi, alkolizm, bazı enfeksiyonlar sonucunda oluşabilecek rabdomiyoliz ve hemoliz de ARY'e sebep olurlar. Bu mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Çünkü miyogloblin ve hemoglobin primer olarak nefrotoksik değildir. Ancak tübüler obstrüksiyon ve silindir oluşturdukları ve direkt tübüler epitel hücre sine toksik etki yaptıklarına inanılır<sup>(1,2)</sup>.

Plasma hücre diskrazilerinde Ig hafif zinciri, diğer idrar proteinleri (Tamm- Horsfall)'nin oluşturduğu tübüler silindirler obstrüktif rol oynarlar.

Hiperürikozüri, hiperoksalüri, İ.V metotoraksate, asiklovir, sulfonamidlerin kullanıldığı durumlarda da benzer mekanizma ile ARY gelişir.

**Patoloji:** İskemik ARY'nin karakteristik bulgusu tübül epitelinde fokal nekroz, tübül lümeninde intakt ya da dejenere epitel hücrelerinden oluşan silindir yapıları, hücre sel debrıs, Tamm-Horsfall mukoprotein ve pigmentler görülür.

Proksimal tübül (pars rekta) ve medüller kalın çıkan Henle kolu en sık etkilenmiş alanlardır.

Hemolitik üremik sendrom (HUS), trombotik trombositopenik purpura (TTP), yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) sendromu, gebelik toksemisi, sistemik lupus eritematozis (SLE), radyasyon nefriti, skleroderma gibi renal damarlar, glomerül ve intersitisyumun tutulduğu sistemik hastalıklarda da ARY gelişebilir. Burada damar duvarının immün ya da fizik travması ile mikroanjyopatik patoloji söz konusudur<sup>\*23+4</sup>.

**3. Post renal azotemi:** ARY'nin % 5'ini oluşturur. Alt üriner sistemde taş, pıhtı, papiller nekroz, kanser, eksternal kompresyon, prostatik hiperplazi, strüktür gibi nedenlerle meydana gelir.

## KLİNİK VE AYIRICI TANI

Azotemili bir hastada ilk yapılması gereken; yetmezliğin akut ya da kronik olduğunu ayırmaktır. Kronik renal yetmezlikte anemi, osteodistrofi, ciltte pigmentasyon, nöropati ve küçülmüş böbrekler bulunur. İstisna olarak; polikistik hastalık, amiloid ve diabetik nefropatide böbrekler büyümüş olarak bulunur/<sup>12></sup>

Klinik olarak etyolojide düşünülen hastalığa yönelik bulgular (ilaç alımı, hemoraji, hipotansiyon,

septik şok bulguları, dehidratasyon, alerji) tespit edilir<sup>(1,2)</sup>.

Oligüri ödem, hipertansiyon, aktif idrar sedimenti nefritik sendrom düşündürür.

Post renal azotemide, ağrı, dizüri, noktüri ön plandaki bulgulardır.

## TANI<sup>(1,2)</sup>

İdrar analizi: İdrar miktarı değişkendir. Anüri varsa sıklıkla obstrüktif üropati düşünülür. İdrar sedimenti: Prerenal azotemide asellüler, hyalin silindirler bulunur. Hyalin silindirler benign bulgular olup, normal fonksiyonu olan tübülden salınan Tamm-Horsfall proteini ile oluşur.

Tübül nekrozu gelişen olgularda kahverengi granüler silindirler ve tübül epiteli bulunur. Genellikle mikroskopik hematüri ve tübüler proteinüri (Igr/ dL) vardır. Eritrositlerin varlığı glomerül hasarını gösterir. Bunlar dismorfik eritrositlerdir ancak eritrosit silindirlerinden daha az spesifiktir. HUS, TTP, ateroembolik hastalık, vaskülit gibi preglomerüler damarların katıldığı hastalıkların idrar sediment anomalileri çeşitlilik gösterir. Lökosit ve non pigmente g müler silindirler intersitisyel nefriti destekler.

Hansel boyası ile gözlenen eozinofilüri ilaca bağlı alerjik intersitisyel nefrit belirteçidir.

Proteinüri; Igr/ dL boyutlarında iskemik ARY belirtisi iken, >Igr/ dL olursa bariyer hasarını ya da myeloma hafif zincir hastalığını düşündürür.

Hemoglobinüri; sedimentte eritrosit yokken, stikle bakıldığında hemoglobin (+) ve idrar renginin pembe olması ile tanınır.

Serum kreatinini hemodinamik değişmelere paralel dalgalanmalar gösterir. Genellikle; kontrast nefropatide 3-5 günde en yüksek, 5-7 günde normal, iskemik nefropatide 7-10 günde en yüksek 7-14 günde normale ulaşırken ateroembolik nefropatide 7-10 günde en yüksek değere ulaşır ve irreversibl olarak yüksek seyredir.

Sıklıkla hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi ve ürik asit yüksek bulunur. LDH yüksekliği urat nefropatisini, CPK-MM yüksekliği rabdomiyolizi destekler.

Radyoloji, postrenal ARY nedenlerini ve KRY - ARY ayırımında kullanılır.

Biyopsi, pre- ve postrenal ARY de yapılmaz. Glomerül ya da intrinsik hasara göre tedavi protokolünün değişebileceği akut olgularda yapılır.

ARY'in renal-prerenal oluşu renal yetmezlik indeksiyle **Tablo 1'de** özetlenmiştir.

Tablo 1: ?

	Prerenal	Renal	
$\text{Fe Na \% } \left( \frac{\text{UNa} \times \text{PCr}}{\text{PNa} \times \text{UCr}} \right) \times 100$	< 1	> 1	
UNa	< 10	> 20	
UCr PCr	> 40	< 20	
UÜre PÜre	> 8	< 3	
İdrar dansitesi	> 1018	< 1012	
İdrar Osmolalitesi	> 500	< 350	
$\frac{\text{Plazma BUN}}{\text{Plazma Creatinin}}$	> 20	10-15	
* Renal Failure Index	$\frac{\text{UNa}}{\text{UCr} / \text{PCr}}$	< 1	> 1

### KOMPLİKASYONLAR<sup>0 24)</sup>

İntravasküler volüm yüklenmesi, hiponatremi (dilüsyonel), hipernatremi (prerenal), hiperkalemi (hücreden dışarı K<sup>+</sup> çıkışı, rabdomiyoliz, metabolik asidoz), hiperfosfatemi, hipokalsemi (rabdomiyoliz, akut pankreatit, metabolik asidoz, Ca<sup>++</sup>'un metastatik depozisyonu, parathormon resistansı, vitamin D yetmezliği), hipermağnezemi, metabolik asidoz, anemi (artmış kanama zamanı, azalmış eritropoez, azalmış eritrosit ömrü ve hemodilüsyona bağlıdır), enfeksiyon, solunum yolu ve üriner enfeksiyonlar olup hastane ortamında gelişir.

### TEDAVİ

Tedavide korunma ilk plandadır. Nefrotoksik ilaç kullanımında dikkatli olmak, ilaç monitarizasyonunun yapılması ve hidrasyon sağlanması ile renal fonksiyonların bozulması engellenebilir<sup>02)</sup>.

Prerenal azotemi, volüm replasmanı, postrenal azotemi de obstüksiyon düzeltilerek kolayca reversibl hale getirilebilir. Volüm replasmanı hipovolemiye göre; kan, izotonik veya hipertonic solüsyonlarla yapılır. Günlük sıvı alımı çıkan idrara insensibl kayıp olan 0.2-0.5 kg eklenmesi şeklinde hesaplanır<sup>02)</sup>.

Sıvı replasmanında en çok karşılaşılan problem

kronik karaciğer hastalığının eşlik ettiği ARY durumudur. Bu durumda parasentez + albumin infüzyonu + sıvı replasmanı yakın takiple verilebilir.

Renal azotemi tedavisinde ise ;

- Renal parenkim hasarını minimuma indirmek üzere birçok strateji denenmektedir :

Efektif plazma volümü artırıldıktan sonra, renal kan akımını artırmak üzere; düşük doz dopamin, atrial natriüretik peptid, mannitol, loop diüretikleri,<sup>(910)</sup> tübüler obstüksiyonu açmak üzere; mannitol ve loop diüretikleri, epitel hücresi ödemi azaltmak üzere; mannitol, epitel hücresinde iyon transportu inhibisyonuyla ATP miktarını azaltarak O<sub>2</sub> ihtiyacını azaltmak için loop diüretikleri, serbest O<sub>2</sub> radikalleri oluşumunu önlemek için süperoksid dismutaz, katalaz, mannitol,<sup>00)</sup> intrasellüler Ca<sup>++</sup> birikimini önlemek için kalsiyum kanal blokerleri, hücre rejenerasyonu için aminoasit solüsyonları kullanılmaktadır

Tedavide; zamanında ve yeterli destek sağlanması esastır. Buna yönelik olarak;

- Volüm yüklenmesi için; 1-2gr/güntuz, 1 İt/gün su ölçülerinde sıvı ve tuz kısıtlaması, loop diüretikleri (400mg İV Furosemid, 10mg İV Bumetanid ) ultrafiltrasyon veya diyaliz,
- Hiponatremi için; su alımının kısıtlanması
- Hiperkalemi için;diette K<sup>+</sup>kısıtlaması, K<sup>+</sup>tutan diüretik ve diğer ilaçların kullanılmaması, K<sup>+</sup> bağlayıcı reçineler kullanılması, glukoz (%50'lik solüsyon 50 mi. ) + Kristalize insülin 10 IU, NaHCO<sub>3</sub> 50-100 mmol, kalsiyum glukonat ( 10 mi % 10 'luk), diyaliz
- Metabolik asidoz için; diyetle protein alımının kısıtlanması (0.5 gr /kg /gün ), NaHCO<sub>3</sub> (serum bikarbonat düzeyini 15 mol/lit sürdürecektir şekilde)
- Hiperfosfatemi için; diyetle fosfat alımı kısıtlanır, fosfat bağlayıcılar ( CaCO<sub>3</sub>, Al (OH)<sub>3</sub>, Ca asetat ) kullanılır.
- Hipokalsemi için; semptomatik ise ya da NaHCO<sub>3</sub> veriliyorsa Ca CO<sub>3</sub> , Ca glukonat ( % 10'luk 10-20 mi) verilebilir,
- Hipermağnezemi için; Magnezyum içeren antiasitler kısıtlanır
- Hiperürisemi < 15 mg/dL ise tedavi gerekmez
- Beslenme ; protein kısıtlaması (0.5 gr /kg /gün ), karbonhidrat 100 gr / gün olacak şekilde düzenlenir. Düzeltme fazı uzarsa enteral - parenteral beslenme yapılabilir.

- Diyaliz; klinik üremi tablosunun gelişmesi, düzeltilemeyen hipervolemi bulunması, tıbbi tedaviye cevapsız metabolik asidoz ve hiperkalemi gelişmesi durumunda uygulanır""

#### PROGNOZ

Etyolojiye göre % 15-60 mortalitesi vardır. Kreatinin değeri 3 mg /dL 'nin üstüne çıkmış olgular kronikleşme eğilimindedirler(% 5). Hastaların % 50'si iyileşir, % 45'i minimal parenkim hasarı ile kontrollerle normal yaşam sürdürürler<sup>(1,2)</sup>

#### KAYNAKLAR

1. Brady H.R., Brenner B.M. Acute Renal Failure. In Isselbacher, Braunwald, Wilson et all. Harison's Principles of Internal Medicine. 1997, pp 1265-1274
2. T.Akpolat, N.Ank. Akut Böbrek Yetmezliği, In T.Akpolat, N Ank. Nefroloji El Kitabı,Ankara, 1976,sf 175-186
3. Blantz R.C. Pathophysiology of pre-renal azotemia, Kidney Int. 1998;53:512-523
4. Nissenson, Acute Renal Failure: Definition and Pathogenesis, Kidney Int. 1998;53(66): 7-10
5. Schena F.P. Role of growth factors in acute renal failure, Kidney Int. 1998;53(66): 11-15
6. Bock H.A. Pathophysiology of acute renal failure in septic shock: From prerenal to renal failure, Kidney Int. 1998;53(64):15-18.
7. Breen D, Bihari D. Acute renal failure as a part of multipl organ failure. Kidney Int. 1998;53(66): 25-33
8. R.Solomon, Contrast-medium-induced acute renal failure, Kidney Int. 1998;53:230-242
9. Hammerman MR. Potential role of growth factors in prophylaxis and treatment of acute renal failure, Kidney Int. 1998;53(64): 19-22
10. Conger J. Prophylaxis and treatment of acut renal failure by vasoactive agents. The facts and myths. , Kidney Int. 1998;53(64): 23-26
11. Gretz N, Quintel M, Kranzlin B. Extracorporel therapies in acute renal failure: Different therapeutic options. Kidney Int. 1998;53(64).57-60.