

Renal Yetmezliğin İlerlemesinin Önlenmesinde Kan Basıncı Kontrolünün Önemi

Emel Akoğlu

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

Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2004;13 (2) 38-40

Kan basıncı seviyesinin, uzun süredir, böbrek hastalıklarının ilerlemesinin önlenmesinde rolü olan bir faktör olduğu bilinmektedir. Uzun ömürlü olan kişilerin kan basıncının (KB) genellikle 120/ 80 mmHg ve altında olduğu bilinen bir gerçektir. Dünya Sağlık Örgütü 130/85 mmHg değeri yüksek normal olarak kabul etmiştir. Kişi evine gidip istirahat ettikten yarım saat sonra bakılan KB, 120/80-110/70 mmHg olmalıdır. Eğer hastada herhangi bir nedene bağlı olarak proteinüri varsa, diyastolik KB 70 mmHg ve altında tutulmalıdır.

Normal insan yaşamında 25 yaşından sonra glomerül filtrasyon hızında ortalama 1 ml/dk/yıl civarında azalma olmaktadır. Hipertansif hastalarda bu düşüş daha fazla olup, birçok araştırmada ortalama 2.5-3 ml/dk/yıl olduğu bildirilmektedir.

Bir böbrek hastasında böbrekteki hasarın ilerlemesinde rol alan faktörler şunlardır:

- Hipertansiyon
- Proteinüri
- Hiperglisemi
- Fazla protein alınması
- Fazla tuz tüketimi
- Hiperlipidemi
- Sigara kullanımı
- Homosistein yüksekliği

Normal şartlarda sistemik kan basıncı belli bir oranda glomerül kapiller basıncı (GKB) etkiler. Böbrekteki otoregülasyon sistemi sayesinde normal fizyolojik mekanizma ile GKB 60-150 mmHg arasında tutulmaktadır. Bu iki ayrı mekanizma ile oluşmaktadır (Tablo 1):

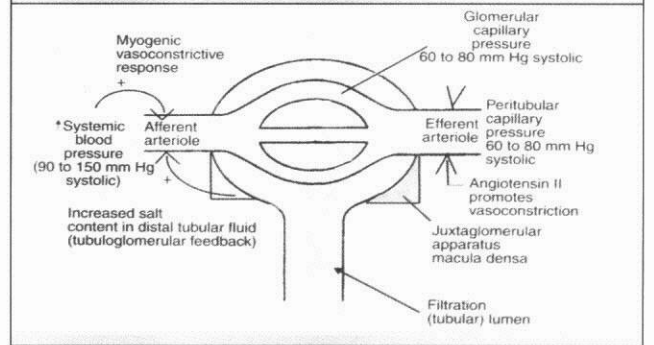
1. Aferent arteriyol vazokonstriksiyonu

Sistemik KB'nin arttığı durumlarda aferent arteriyoldeki miyojenik refleks stimüle olarak aferent arteriyoldeki düz kaslarında kasılma olur. Bu refleks vazokonstriksiyon ile böbrek kan akımı azalır, distal nefrona gelen NaCl miktarı artması ile tübüloglomerüler *feedback* mekanizması stimüle olur ve periglomerüler vazokonstriksiyon oluşarak sistemik kan basıncının glomerül içine iletilmesi engellenerek glomerül kapiller basınç belli sınırlar içinde korunur.

2. Eferent arteriyoldeki vazokonstriksiyon

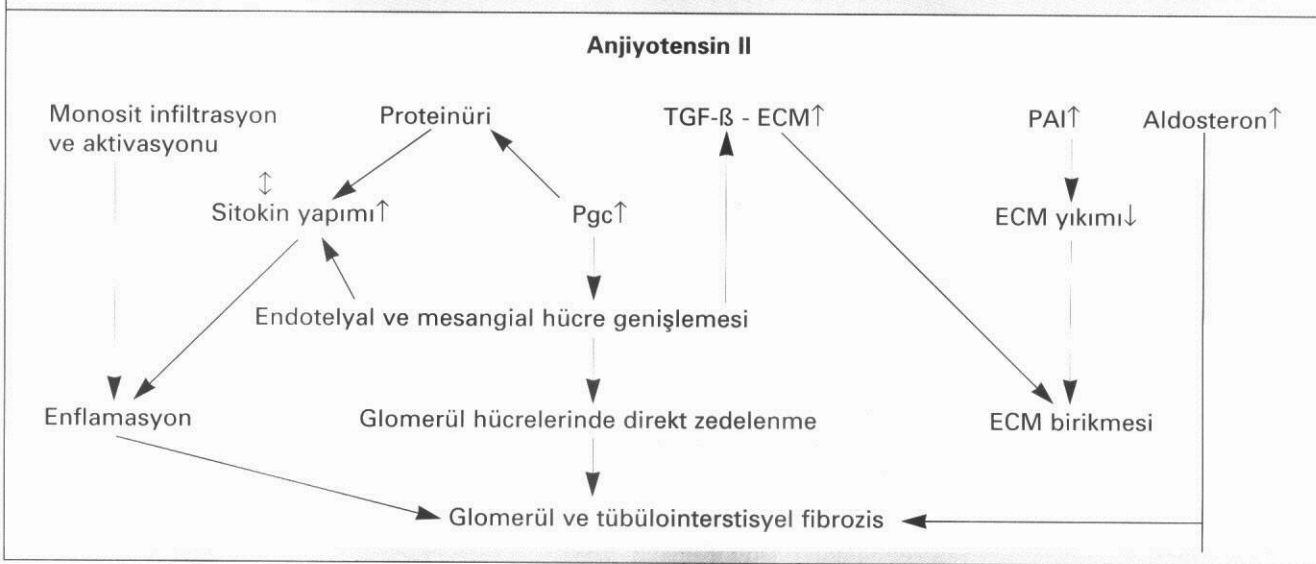
Sistemik KB'nin arttığı durumlarda renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu ile, eferent glomerül arteriyolde vazokonstriksiyon olur. Bu şekilde GKB belli değerlerde tutularak, glomerül filtrasyonu idame ettirecek şekilde tutulmaya çalışılır.

Tablo 1.



İlk olarak, 1982 yılında Brenner, Meyers ve Hostetter, böbrek hastalarında renal fonksiyondaki ilerleyici bozulmaya, mevcut nefron kaybına cevap olarak gelişen kompensatuar glomerül hemodinamik değişikliklerin neden olduğunu iddia ettiler. Deneysel olarak böbrek kitlesi azaldığı zaman, sağlam nefronlarda bir hipertrofi oluşmakta, arteriyollerdeki rezistans azalmakta ve glomerül kan akımında artma olmaktadır. Aferent arteriyoldeki rezistans e-

Yazışma adresi: Prof. Dr. Emel Akoğlu
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Nefroloji Bilim Dalı, Altunizade, İstanbul
Tel: (0216) 327 10 10
Faks: (0216) 326 22 51
E-posta: eakoglu@marmara.edu.tr

Tablo 2. Anjiyotensin II'nin ilerleyici böbrek zedelenmesindeki etki mekanizmaları

Pgc: Glomerül kapiller basıncı; **ECM:** Ekstrasellüler matriks; **PAI:** Plasminogen aktivatör inhibitör; **TGF-β:** Transforme edici büyüme faktörü beta

ferent arteriyole göre daha fazla azaldığı için, tek nefron başına düşen intraglomerüler basınç ve glomerül filtratında artma olmaktadır. Anjiyotensin II'nin (A II) hem aferent hem de eferent arteriyoldeki vasküler rezistansı artırdığı ve glomerül kapiller içi basıncı ve GF R'yi etkilediği bilinmektedir. A II'nin esas olarak eferent arteriyoller üzerinde vazokonstriktör etkisi vardır. Bu şekilde glomerüler kapiller basınç daha fazla artacağından, glomerül membrandaki minik delikler normalden daha fazla açılarak membranın *size-selective* fonksiyonunu bozar.

A II'nin bu hemodinamik değişikliklerinin dışında morfojenik etkileri de vardır. Bu etkileri ile glomerül kapiller yumaktaki ve interstisyel sahadaki hücrelerin çoğalmasına, fibrozise neden olmaktadır. Bu etkiler **Tablo 2'**de özetlenmiştir. Yapılan deneysel çalışmalarda A II'nin Bowman mesafesindeki konsantrasyonunun damar içindekine göre 1000 katı daha fazla olduğu tespit edilmiştir. A II bu etkilerini Tip II reseptörler yolu ile yapmaktadır. *Transforming* büyüme faktörü β 1 (TGF- β 1) tübül hücrelerde hipertrofiye neden olmakta, aşırı kollajen sentezi oluştuğu için de ekstrasellüler matrikste ve interstisyel alanda fibrozis gelişmektedir.

Böbrek hastalıklarının çoğunda primer patolojiye eşlik eden hipertansiyon da bulunmaktadır. Hipertansiyon oluşmasında volüm fazlalığının rolü olmakla birlikte, renin-anjiyotensin mekanizmasının da rolü oldukça fazladır.

Arteriyel HT olan olgularda periglomerüler arter ve arteriyollerde daralma olmakta ve glomerüler kan akımı azalmaktadır. Ayrıca yüksek olan damar içi basıncı, aferent

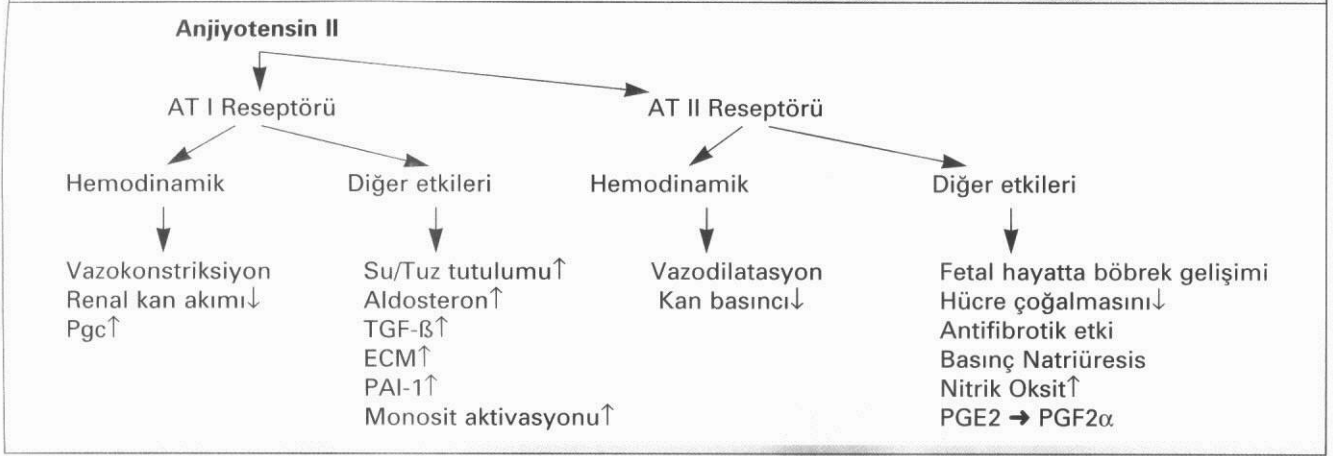
arteriyoldeki koruma mekanizması olan vazokonstriksiyon yeterli olmadığı zaman glomerül içine iletilmekte ve bu şekilde GKB artmaktadır. Bu durumda glomerüler hiperperfüzyon ve glomerüler iskemi oluşarak, glomerül kapillerinden kaçan albümin miktarında artma olmaya başlayacaktır. Bu başlangıçta mikroalbuminüri şeklinde olacak, sonra aşikâr proteinüriye çevrilecektir.

İntratübüler bölgeye normalden daha fazla miktarda gelen protein bir miktar reabsorbe olarak böbrek interstisyel sahasında enflamatuar mediyatörlerin artmasına ve fibrozise, böbrekteki hasarın artmasına ve GFR'deki yıllık düşüşün daha fazla olmasına sebep olacaktır.

Yapılan deneysel çalışmaların çoğunda sistolik KB >150 mmHg'yi geçtiği zaman veya böbrek otonöregülasyon sistemi kontrolünün bozulduğu zamanlarda, *diabetes mellitus* (aferent arteriyolde vazodilatasyon artıyor), HT-Vasküler hastalıklarda ve fazla proteinli diyet almında GKB, kapillerlerde ve mesangial hücrelerde mekanik stres arttığı gösterilmiştir. Bütün bu olaylar zincirinin sonucunda hücre zedelenmesi ve onarımı ile fibrojenik sitokinler ve anjiyotensin II de artarak, enflamatuar olayları tetikler. Sonuçta oluşan fibrozis ve enflamasyon glomerüllerde sklerozun oluşmasına ve artmasına neden olur. Bütün bu olayların sonucunda RENAL FONKSİYON KAYBI görülür.

Sistolik KB değerlerinin diyastolik KB değerlerine göre GFR üzerinde daha etkili olduğu bildirilmektedir. Anjiyotensin II'nin böbrek üzerindeki etkileri nedeniyle hipertansiyon tedavisinde ACE inhibitörleri ve reseptör blokerleri, KB düşürmenin yanında proteinüriyi azaltarak renal

Tablo 3. Anjiyotensin II'nin reseptör düzeyinde etkileri



zedelenmenin yavaşlatılmasını diğer antihipertansiflere göre daha fazla temin ederler (Tablo 3).

ACE'ler sadece anjiyotensin II yapımını bloke etmez, aynı zamanda bradikininin de dolaşımında birikmesine neden olurlar. Bradikinin kuvvetli bir vazodilatatördür; bu etkisini prostasiklin, nitrik oksit ve endotel kaynaklı vazodilatatör faktörlerin salınmasını artırarak yapmaktadır. Anjiyotensin II sadece ACE yolu ile değil, kimazlar yolu ile de yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda sağlıklı insanlarda anjiyotensinin 1/3'ünün rutin yolun dışında diğer yol ile yapıldığı gösterilmiştir. Bu nedenle, anjiyotensin reseptör blokerlerinin de tedavide tek başına veya ACEİ ile birlikte kullanılmasının gerekli olduğunu savunan yayınlar bulunmaktadır.

Normal şartlarda glomerül kapiller duvar proteinlerin kandan Bowman boşluğuna geçişini engeller. Bu proteinin moleküler ağırlığı, elektrik yükü ve proteinin konfigürasyonuna bağlıdır. Büyük ve negatif yüklü proteinler, küçük ve elektrik yükü nötral olanlara göre daha az süzülür. Herhangi bir böbrek hastalığı olan kişilerde idrarda çıkan protein miktarı arttıkça GFR'deki düşme de daha fazla olmaktadır. Yapılan birçok çalışmada hipertansiyon +Proteinüri > 3 g/gün ise GFR'de düşme 7-14 ml/yıl civarında olmaktadır.

Hipertansif hastalarda KBY ilerlemesini engellemek için önerilenler

KB	< 120/70 mmHg tutulmalı
Proteinüri	< 0.3 g/gün
LDL	< 100 mg/dl
LDL+VLDL	< 130 mg/dl
Hb A1c	< %7.5 (Diyabetikler) olmalı
Sigara içilmemelidir.	

Kronik nefropatili olan hastalarda böbrek fonksiyon kaybını azaltmak için yapılması gerekli olan tedavi rejimleri şu şekilde sıralanabilir:

- Primer hastalığın tedavisi
- Düşük sodyumlu ve proteinli diyet
- Düşük doz ACEİ ve/veya ARB başlayıp dozu yavaş yavaş titre ederek yükseltmek ve ideal kan basıncı değerini yakalamak
- Diüretik ilave edilmesi (gerekirse)
- Diğer antiproteinürik ve antihipertansif ilaç ilavesi:
- Non-dihidropiridin grubu verapamil-diltiazem
- Lipid düşürücü ilaçlar vermek
- Sigara içilmesine engel olmak

Kaynaklar

1. Hebert LA, Wilmer WA, Falkenhain ME, et al. Renoprotection: One or many therapies? *Kidney Int* 2001;59:1211-1226.
2. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 2001;60:1131-1140.
3. Andersen S, Tamow L, Rossing P, Hansen BV, Parving HH. Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000;57(2):601-606.
4. D'Amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int* 2003;63:809-825.
5. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982;307:652-659.
6. Schieppati A, Remuzzi G. The future of renoprotection: frustration and promises. *Kidney Int* 2003;64:1947-1955.
7. Taal MW, Brenner BM. Achieving maximal renal protection in non-diabetic chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001;38(6):1365-1371.