

# Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Prediyalitik Dönemde Takip ve Tedavi Uygulamaları

## *Follow-up and Treatment of Patients With Renal Failure in Predialytic Period*

Murat Demir<sup>1</sup>, Ali Kutlucan<sup>2</sup>, Mehmet Tuğrul Sezer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, Isparta

<sup>2</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Isparta

### ÖZET

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) bulunan hastaların %40'ının, bir nefroloji ünitesine refere edilmesinden sonra, altı aydan daha kısa bir sürede renal replasman tedavisine (RRT) başladığı bilinmektedir. Bu nedenle hastaların çoğu prediyalitik dönemde nefrolojik takipten yoksun olarak RRT'ye başlamaktadır. Geç refere edilen hastalar, bugün KBY'li hastalar için önemli olan optimal tedavilerden yararlanamamaktadırlar. Prediyalitik KBY hastalarının tedavisi kompleksdir; optimal etki ve yarar elde etmek için bir nefrologun yönlendirmesini gerektirmektedir. Prediyalitik KBY hastalarının optimal tedavisi etkin ve yeterli kan basıncı kontrolünü, üremik kemik hastalığının tedavisini, son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) gidişin yavaşlatılmasını, aneminin ve dislipideminin tedavisi ile birlikte hastanın RRT'ye hazırlanmasını içermektedir. Hastaların erken refere edilmesi ve nefrolojik takibi ile KBY hastalarının SDBY'ye ulaştığında kardiyovasküler açıdan ve beslenme bakımından daha iyi olması umulabilir.

**Anahtar sözcükler:** prediyaliz, prediyalitik tanı ve tedavi

### ABSTRACT

It is known that up to 40% of patients suffering from chronic renal failure (CRF) begin renal replacement therapy (RRT) less than 6 months after being referred to a renal unit. So, most of the patients begin RRT without having benefited from early nephrological care in the predialytic period. Late referred patients do not benefit from the basis of optimal therapy of CRF patients today. Management of predialysis CRF patients is complex and requires guidance by a nephrologist to achieve optimal efficacy and safety. Optimal management of predialytic CRF patients involves effective and adequate control of blood pressure, treatment of uremic bone disease, slowing down the progression of renal disease, treatment of anaemia and dyslipidemia with preparation of patients to RRT. Thus, early referral and regular nephrological care of patients with CRF might be expected to result in improved cardiovascular and nutritional condition at the time of reaching ESRD.

**Keywords:** predialysis, predialytic diagnosis and treatment

2007;16 (1) 3-7

### Giriş

Kronik böbrek yetmezliği birçok nedene bağlı olarak gelişebilen, böbrek fonksiyonlarının geri dönüşsüz kaybının olduğu ve tedavisinde pahalı replasman tedavilerine ihtiyaç duyulan sistemik bir hastalıktır (1). 2005 United States Renal Data System (USRDS) verilerine göre Amerika'da 450 000'den fazla hastaya renal replasman tedavisi (RRT) uygulanırken (2), prediyalitik hasta sayısının ise RRT gören

nüfusun yaklaşık 5.5 katı olduğu öngörülmektedir. Ülkemizde ise 2003 Türk Nefroloji Derneği Registry raporuna göre 22.500 kişi RRT görmektedir (3). USRDS verilerine benzer bir oran kabul edildiğinde ise Türkiye'de 125.000'e yakın böbrek yetmezliği olan ve henüz RRT almayan hasta olacağı öngörülmektedir. Böbrek yetmezliği olan ve halen RRT almayan hastaların prediyalitik dönemde tespit edilmesi ve bu hastaların takip ve tedavi edilmesi oldukça önemlidir.

Diabetes mellitus (DM) ve HT gibi kronik sistemik hastalıklarda böbrek yetmezlik gelişme süresi, RRT başlandıktan sonra ölüme kadar geçen süre ile karşılaştırıldığında oldukça uzundur. Bu nedenle prediyalitik hastaların takip ve tedavisi oldukça önem kazanmaktadır. Çünkü prediyalitik dönemde

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Murat Demir  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Çünür, Isparta  
Tel: 0 (246) 211 28 86  
Faks: 0 (246) 237 17 62  
E-posta: dmruratdemir@yahoo.com

düzenli takip edilen böbrek yetmezlikli hastalarda, primer böbrek hastalıklarının tespiti ve geri dönüşlü olanların tedavisi mümkün olabilmektedir (4). Ayrıca bu dönemde hastaların medikal tedavisinin sağlanması, mümkün olduğunca hastaların diyalize başlama süresinin uzatılması, hastanın hastalığı ve tedavi metodları hakkında bilgilendirilmesi, tedavi seçiminin planlanması ve hastaların elektif şartlarda diyalize alınması mümkün olmaktadır (5-7).

Tip 1 DM hastalarının yaklaşık %40'ında ve tip 2 DM hastalarının yaklaşık %5-10'unda diyabetik nefropati gelişmektedir (8). Bu nedenle böbrek yetmezlikli hastaların ne zaman ve ne kadar sıklıkla takip edileceği hakkında değişik kılavuzlarda öneriler bulunmaktadır. K/DOQI kılavuzu hastaların tedavi edilebilen obezite, sigara, sedanter yaşam vb. gibi risk faktörlerinin önlenmesini, ayrıca hastaların kreatinin klirensi (KrKl) 30 mL/dk altında indiğinde nefroloğa yönlendirilmesini önermektedir (9). European Best Practice Guidelines on Hemodialysis (EBPGOH) kılavuzunda ise KrKl 60 mL/dk altında izlem önerilmekte, KrKl 30 mL/dk altında ise düzenli nefrolog takibini zorunlu kılmaktadır (10). Ifudu ve arkadaşları (11) yaptıkları bir çalışmada nefrolog tarafından takibi yapılan hastalarda, nefrolog tarafından takibi yapılmayan hastalara göre daha düşük serum kreatinin düzeyinde RRT'ye başladığını bildirmiştir. Bunun olası nedeni ise nefrolog tarafından takip edilmeyen hastaların SDBY geliştiğinde daha sıklıkla acil hemodiyaliz ihtiyacı ile başvurmaları olabilir. Aynı çalışmada nefrolog tarafından takip edilen hastaların sadece üçte birine acil santral venöz kateterizasyon gerekirken, herhangi bir hekim tarafından takip edilmeyen hastaların tümüne acil venöz kateterizasyon gerektiği tespit edilmiştir. Kessler ve arkadaşları (12) ise diyaliz öncesi düzenli takip edilen hastaların sağkalım sürelerinin diyaliz öncesi takip süresi ile ilişkili olarak belirgin şekilde uzadığını ifade etmişlerdir. Tüm bunlar, prediyalitik dönemde hastaların takip ve etkin tedavi edilmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Prediyalitik dönemde hastaların takibindeki uygulamaların amacı; progresyonun yavaşlatılması, üremik komplikasyonların tedavisi, komorbid durumların tedavisi ve RRT'ye hazırlık olmalıdır. Tablo 1'de prediyalitik dönemde yapılabilecek uygulamalar şematize edilmiştir.

### **Progresyonun yavaşlatılması**

Son dönem böbrek yetmezliğine neden olan hastalıkların başında gelen kronik sistemik hasta-

lıklarda (DM, HT vb.) asemptomatik uzun bir dönem mevcuttur. Bu dönem sonunda hastalarda SDBY gelişmesi çevresel, genetik, kan basıncı kontrolü vb. faktörlere bağlıdır. Yüksek ve kontrolsüz KB böbrek yetmezlikli hastalarda, son döneme ulaşılmasına ve RRT başlanmasına kadar geçen sürenin azalmasına neden olan önemli bir risk faktörüdür. JNC-7 raporunda GFR<60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olunca, serum kreatinin düzeyi 1.5 mg/dL'yi geçince veya albüminüri >300 mg/gün olunca SDBY'ye gidişin yavaşlatılması için daha etkin KB kontrolü önerilmektedir (13). Fakat unutulmamalıdır ki, her dönemde KB kontrolü büyük önem taşımaktadır. Çoğu zaman tek ilaç kullanımıyla istenen KB değerlerine ulaşmak mümkün olmamaktadır. Hedef kan basıncı olan 130/80 mmHg'ya ulaşmak için sıklıkla 2-3'lü antihipertansif ilaç kombinasyonu gerekmektedir. Prediyalitik dönemdeki kontrolsüz KB, SDBY'ye gidişi hızlandırmaktadır. Ayrıca SDBY hastalarında başlıca morbidite ve mortaliteden sorumlu aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların hızlı gelişmesine, sol ventrikül hipertrofi sıklığının ve konjestif kalp yetmezliğinin sıklığının artmasına neden olmaktadır (14).

Kan basıncı kontrolünde özellikle, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE inh.), anjiyotensin-1 reseptör (AT-1) antagonistleri ve nondihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri tercih edilmektedir. Kan basıncı kontrolünün özellikle ACE inh. ile yapılmasının diyabetik ve diyabetik olmayan böbrek yetmezlikli hastalarda diyaliz tedavi ihtiyacını geciktirdiği bildirilmiştir (15,16). Son dönem böbrek yetmezliğine gidişi yavaşlatmada, KB kontrolünün mü, yoksa kullanılan antihipertansif ajanın mı etkili olduğu konusu tartışmalıdır. Rein (17) ve Rein-2 (18) çalışmalarında, ACE inhibitörlerinin kan basıncı kontrolünden bağımsız olarak böbrek koruyucu etkileri belirlenmiştir. Ancak, son dönemde yayımlanan bir metaanalizde (19) ise bu bağımsız yararlı etki gösterilememiştir.

Diyabetik nefropati gelişiminde plazma glukoz düzeyi kontrolünün ve HbA<sub>1c</sub>'nin önemli etkileri mevcuttur. Gerek tip 1 DM hastalarda yapılan The Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) (20) çalışmasında, gerekse tip 2 DM hastalarda yapılan The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (21) çalışmasında diyabetik nefropati gelişimi açısından plazma glukoz kontrolünün önemi ortaya konmuştur. Wu ve arkadaşları (22) yaptıkları bir çalışmada diyaliz öncesi altı aylık dönemdeki kö-

tü plazma glukoz kontrolünün, HD tedavisine başlanılan hastalarda 5 yıllık sağkalmı kötü etkilediğini bildirmişlerdir. Ayrıca, aynı çalışmada glisemik kontrolü kötü olan grupta, diyaliz sonrası görülen diyabetik komplikasyonların (konjestif kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, proliferatif retinopati ve gastro-intestinal kanama) daha yüksek oranda olduğunu tespit etmişlerdir.

Tip 2 diyabetik hastalarda oral antidiyabetik ajan kullanımı ile insülin kullanımının diyabetik nefropati gelişimi yönünden karşılaştırıldığı, rasgele yöntemli, kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Fakat DCCT ve UKPDS çalışmalarında, yoğun insülin tedavisi ile tip 1 ve 2 diyabetik hastalarda diyabetik nefropati gelişiminin önlenebileceği bildirilmiştir. Ueda ve arkadaşları (23) tip 2 diyabetik nefropatili 85 hastanın dahil edildiği ve beş yıl takip süreli bir çalışmada insülin tedavisi alan grupta böbrek yetmezliğine gidişin daha yavaş olduğunu bildirmişlerdir. Bunun nedeni olarak, insülinin vazodilatör etkisi nedeniyle böbrek koruyucu etkisi olabileceğini veya üremik hastalarda artan tümör nekroz faktör- $\alpha$ 'nın (TNF- $\alpha$ ) neden olduğu insülin direncinin dışarıdan verilen insülin ile kılınabileceğini ifade etmişlerdir.

Prediyalitik evrede protein kısıtlaması ile fosfor, sodyum ve asit alımı azaltılarak üremik komplikasyonların gelişmesinin azaltılması amaçlanmaktadır (HT, renal osteodistrofi ve elektrolit dengesizliği vb.) Düşük proteinli diyet, KBY'de görülen progresif glomerüloskleroz nedeni olan, glomerül kapiller basıncı artışının etkilerinden ve glomerül kapiller basıncı artışı sonucu gelişen renin-angiotensin aldosteron sisteminin aktivasyonundan korunur (24,25). Bununla birlikte, proteinden zengin diyetin progresif interstisyel nefrit yapıcı etkisi olduğu da gösterilmiştir (26).

Proteinden fakir diyet denince üç farklı diyet rejimi tanımlanmıştır. Birincisi 0.6 g/kg/gün protein içerikli diyet, ikincisi 0.3 g/kg/gün protein içerikli diyet ya da çok düşük protein içerikli diyet (ÇDPD) ve üçüncüsü ise ÇDPD + esansiyel amino asit içerikli veya ÇDPD + bitkisel protein içerikli diyettir. Bu diyet rejimlerinin karşılaştırıldığı çalışmalar yapılmıştır (27). The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) çalışmasında, 2.2 yıllık takipte KrKl 25-55 mL/dk olan 585 hastaya 0.6-1.3 g/kg/gün proteinli diyet verilmiş ve KrKl 13-24 mL/dk olan ve 0.3-0.6 g/kg/gün proteinli diyet verilen 255 hasta ile böbrek fonksiyonlarındaki progresyon yönünden karşılaştırılmıştır. Sonuçta, ilk 4 ay düşük proteinle beslenen

grupta glomerüler filtrasyon hızında (GFR) hızlı azalma olsa da, ortalama 2.2 yıllık takipte progresyonun yavaşladığı tespit edilmiştir (28). Fakat protein kısıtlaması ile malnütrisyonun gelişebileceği unutulmamalıdır.

### **Üremik komplikasyonların tedavisi**

Üreminin önemli bir komplikasyonu aneminin gelişmesidir. Anemi GFR 60 mL/dk'nın altına düşüncü veya serum kreatinin düzeyi 2 mg/dL'yi geçince anemi ortaya çıkmaktadır (29). Aneminin gelişmesi böbrek yetmezliğinin semptomlarından, komplikasyonlarından, kardiyovasküler hastalıklardan ve artmış morbidite ve mortaliteden sorumludur (30). Seksen hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hemodiyalize başlanmadan 6-8 ay öncesinden eritropoetin tedavisine başlanan hastalarda, hemodiyalize başlandığında eritropoetin tedavisine başlanan hastalara göre sol ventrikül hipertrofi sıklığının, konjestif kalp yetmezliği sıklığının ve koroner arter hastalık sıklığının daha az olduğu bildirilmiştir. Ayrıca beş yıllık sağkalm oranı prediyalitik dönemde eritropoetin başlanan hastalarda %50 oranında yüksek bulunmuştur (31).

Yayımlanan bir metaanalizde KrKl 25-60 mL/dk olan hastalarda serum parathormon düzeylerine göre günlük 0.25-0.5 mikrogram kalsitriol veya alfakalsidiol kullanımıyla renal osteodistrofinin tedavi edilebileceği bildirilmiştir. Tedaviye özellikle KrKl 25 mL/dk üzerinde başlanırsa daha olumlu yanıt alınacağı bildirilmiştir. Ayrıca, aralıklı yüksek doz D vitamini uygulaması dahil, tüm tedavi protokollerinde, kontrol grubuna göre kemik mineral dansitometresinde düzelme tespit edilmiştir. Uygulanan tüm tedavi protokollerinde böbrek yetmezliğine gidiste olumsuz bir etki gözlenmemiştir (32).

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda hem prediyalitik dönemde hem RRT sırasında malnütrisyon vardır. GFR 30-35 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> altına inince spontan olarak protein kalori alımı azalmaktadır; fakat bu hastaların normal aktiviteli bir iş için alması gereken kalori 35-38 kcal/kg/gün'dür. Bu kadar yüksek kalori ihtiyacına karşın, bulantı kusma gibi üremik semptomların varlığı, diyet kısıtlaması, metabolik asidoz ve artmış bazal katabolizma hızı vb nedenlerden dolayı hastalarda malnütrisyon gelişmektedir. Hastaya diyet eğitiminin verilmesi ve uyumunun sağlanması, ayrıca hastanın malnütrisyonun sonuçları hakkında bilgilendirilmesi malnütrisyon tedavisinin temelini oluşturmaktadır.

## Prediyalitik Dönem Tedavi Hedefleri

Progresyonunun yavaşlatılması	Üremik komplikasyonların tedavisi	Komorbid durumların tedavisi	Renal replasman tedavisine hazırlık
Kan basıncı kontrolü	Aneminin tedavisi	Hiperlipidemi tedavisi	Hastanın bilgilendirilmesi
ACE inh. kullanımı	Asidozun tedavisi	Kardiyak hast. korunma	RRT modalite seçimi
İyi glisemik kontrol	Osteodistrofinin tedavisi	Vasküler hast. korunma	Tedavi başlangıcını belirle
Protein kısıtlaması	Malnütrisyonun tedavisi	DM komp. korunma	RRT başlanması

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, DM: Diabetes mellitus, RRT: Renal replasman tedavisi

**Tablo I.** Prediyalitik dönem uygulamaları

### Komorbid durumların tedavisi

Hiperlipidemi genel popülasyonda olduğu gibi, KBY hastalarında da önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür; ayrıca glomerüloskleroz ve tübülointerstisyel fibrozis gelişimine neden olmaktadır (9). Bunun yanında kontrolsüz KB ve plazma glukoza gibi hiperlipidemi de böbrek yetmezliğine gidişi hızlandıran bir faktördür. Özellikle plazmada apolipoprotein B içeriği fazla olan lipoprotein düzeylerinin artışı böbrek yetmezliğine gidişi oldukça hızlandırmaktadır (33). Hiperlipidemi tedavisinde sıklıkla statinler kullanılmaktadır. Statin kullanımı ile üremide görülen inflamasyon, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu tedavi edilmektedir.

KBY hastalarında hipervolemiye bağlı konjestif kalp yetmezliği, iskemik ve üremik kardiyomyopati sıklığı, üremik nöropati sıklığı ve periferik arter hastalığı sıklığı artmıştır. Tüm bu komorbid durumlar hastaların yaşam kalitesini azaltmaktadır. Üremide veya primer hastalığın seyrinde gelişebilecek tüm komorbid durumların yeterli ve etkin şekilde tedavisi ile morbidite azalacak ve yaşam kalitesi artacaktır.

### Renal replasman tedavisine hazırlık

Hastalara uygulanacak RRT modelinin planlaması prediyalitik dönemde yapılmalıdır. Uygun olan hastalarda seçilecek ilk RRT modeli böbrek transplantasyonu olmalıdır ("Preemptive" tedavi). Fakat bu durumun gerçekleşmediği ve özellikle rezidü böbrek fonksiyonu olan hastalarda tercih edilecek ilk RRT modeli periton diyalizi olmalıdır. Rezidü böbrek fonksiyonu kaybolduğunda ise HD'ye geçiş yapılması ile daha iyi sonuçlar alınmıştır (6,7). RRT tedavisi-

ne periton diyalizi ile başlayan hastalarda özellikle ilk 5 yıllık sağkalım oranları daha yüksek ve böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda rejeksiyon oranları daha düşük bulunmuştur (34). Bu nedenle, hastanın uygun RRT hakkında bilgilendirilmesi, hastanın yaşam kalitesini ve sağkalımını etkilemektedir. Böbrek yetmezlikli hastalarda diyaliz öncesi uzun bir asemptomatik dönem bulunmaktadır ve çoğu hasta böbrek yetmezliği tanısını üremik komplikasyonların ortaya çıktığı dönemde almaktadır.

Jungers ve arkadaşları (35) prediyalitik izlem dönemi uzun olan hastaların sağkalım oranlarının daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada altı aydan kısa prediyalitik izlem süresi olan hastaların 3 ay, 1 yıl ve 5 yıllık sağkalım oranlarını sırasıyla %91.7, %86.4 ve %57.8 olarak tespit etmişlerdir. Üç yıldan uzun prediyalitik izlem süresi olan hastaların sağkalım oranlarını ise sırasıyla %98.2, %92.8 ve %77.1 olarak tespit etmişlerdir. Sağkalım oranları arasındaki fark özellikle beşinci yıldan sonra belirginleşmektedir.

Sonuç olarak, böbrek yetmezlikli hastaların tanılarının erken konması, tedavilerinin zamanında ve yeterli uygulanması, hastaların sağkalım sürelerinin artmasına ve üremik komplikasyonlardan mümkün olduğunca korunmalarını sağlamaktadır. Böbrek yetmezliği olan, fakat RRT almayan hasta sayısının, RRT alan hasta sayısından oldukça fazla olması prediyalitik tanı ve tedavinin önemini açıkça ortaya koymaktadır.

### Kaynaklar

1. Yenicesu M. Kronik böbrek yetmezliği. Nefroloji 1. baskı. İstanbul 2001; ss 212-224.
2. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, et al. Excerptis from the