



Sağlık, Eğitim, Araştırma
Merkezi

FİYATI: 12.5 YTL

Anadolu Böbrek Vakfı Yayın Organı

Renaliz

30

ISSN 1305 - 8011
Yıl: 8, Sayı:30 1 Temmuz 2008-1 Ekim 2008

Yaşamının güzel, yaşatabilmenin ise ondan daha güzel bir duygu olduğuna inanıyoruz.



10. ULUSLARARASI BÖBREK VAKIFLARI TOPLANTISI 17-21 MAYIS 2009-İSTANBUL



SAĞLIK BAKANLIĞI 2007

KRONİK BÖBREK HASTALIKLARI TEDAVİ VERİLERİ



Prof. Dr. Ayla SAN

Anadolu Böbrek Vakfı Bşk.
Ufuk Üniv. Tıp Fak. Nefroloji BD Bşk.

Tedavi Kayıtlarımızdan Ortaya Çıkan Tabloya Bakış

Bu seneki tedavi kayıt sonuçlarımıza göz atacak olursak; bir senede 125 hemodiyaliz, 44 periton diyaliz merkezinin açılmış olduğunu görüyoruz. Çoğu ülkeler bizim bir yılda ulaştığımız bu sayılara bile henüz ulaşamamıştır. Hasta sayısı hemodiyaliz de 3215 periton diyaliz merkezlerinde 737 hasta artmıştır. Bu hasta sayıları içinde Sağlık Bakanlığının merkez sayısı 386 iken ikinci sıraya özel diyaliz merkezler gelmekte olup bu sayı 354 dür. Üniversiteler de ise merkez sayısı 52 nı göstermektedir. Hasta sayılarıyla mukayese edildiğinde %24.2 si Sağlık Bakanlığının %6.6 Üniversite %69.2 si Özel merkezlerdir. Burdan çıkan sonuç merkez sayısı en fazla Sağlık Bakanlığı iken en fazla hasta sayısı özel merkezler de olduğu görülmektedir. Üniversite cihaz ve hasta sayıları ise çok düşük seviyelerde görülmektedir. Bu da ayrı bir değerlendirme konusu olmalıdır.

Ülkemiz de halen erişkin nefrolog sayısı 250, pediatrik nefrolog 80 iken 721 sertifikalı uzman pratisyen 2183 Hemşire 6314 periton bembşiresi 317 dir. Yukarıdaki rakamlar yanında personel açığının ne kadar yetersiz kaldığı dikkati çekmektedir. Yapılması istenen resertifikasyon henüz yapılamamıştır. Tıbbi denetimler ise henüz gerektiği gibi değildir. Bu durumda kaliteyi yakalayabildiğimiz maalesef söylenemez.

Bunun yanında transplantasyonun geçen seneki 949 iken bu sene 1302 olmasına rağmen yüzdeleşmeye koyulduğu zaman tedavi yöntemleri içinde geçen sene 2,18 iken bu sene genel toplamı 1,37' de kalmıştır. Transplantasyon merkez sayısı 38'e yükselmesine rağmen hasta sayısında artışlar istenilen seviyeye erişmediğini göstermektedir.

Bir taraftan enflasyon artışı ve 4 seneden beri diyaliz fiyatlarının artmaması 100 e yakın diyaliz merkezlerinin kapanmak üzere olduğu söylenilmektedir.

Bir taraftan erken tanı ve teşhis üzerinde çalışmalar yapılırken kronik böbrek hastalıkları tedavilerinde bu sonuçların doğması oldukça düşündürücüdür.

Her sorunun çözümünde eğitimin yattığı bilinmeli, gereken tedbir alınmalı çözüm önerilerini göz önünde bulundurarak hareket etmeliyiz.

Yanlışların üzerine giderek doğruları bulmak bedelimiz olmalıdır.

A. San

ÜLKEMİZDE HEMODİYALİZ MERKEZLERİ KAYITLARI (2007)

Kurum Adı	Merkez		Cihaz		Hasta Sayısı	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Sağlık Bakanlığı	386	48,7	3753	31,0	9895	24,2
Üniversite	52	6,6	1082	8,9	2697	6,6
Özel	354	44,7	7286	60,1	28289	69,2
Toplam	792	100	12121	100	40881	100

ÜLKEMİZDE PERİTON DİYALİZİ MERKEZLERİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ (2007)

Kurum Adı	Merkez		Toplam		S.A.P.D		A.P.D	
	Sayı	%	Hasta	%	Sayı	%	Sayı	%
Sağlık Bakanlığı	51	38,6	2056	36,5	1563	76,0	493	24,0
Üniversite	69	52,3	3080	54,7	2259	73,3	821	26,7
Özel	12	9,1	491	8,7	422	85,9	69	14,1
Toplam	132	100	5627	100	4244	75,4	1383	24,6

ÜLKEMİZDE 2007 YILI KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA UYGULANAN TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Kurum Adı	Toplam Hasta	Hemodiyaliz		Periton Diyalizi	
		Sayı	%	Sayı	%
Sağlık Bakanlığı	11951	9895	82,2	2056	17,2
Üniversite	5777	2697	46,7	3080	53,3
Özel	28780	28289	98,3	491	1,7
Toplam	46508	40881	87,9	5627	12,1

ÜLKEMİZDE KRONİK BÖBREK HASTALARINDA UYGULANAN TEDAVİ YÖNTEMLERİ (2007)

Kurum Adı	Toplam Hasta	Hemodiyaliz		Periton		Transplantasyon	
		Hasta	%	Hasta	%	Hasta	%
Sağlık Bakanlığı	12.155	9895	79.16	2056	16.91	204	1.67
Üniversite	6.694	2697	38.52	3080	44.00	917	13.1
Özel	28.961	28289	113	491	1.96	181	0.72
Toplam	47810	40881	93.95	5627	16.55	1302	1.37

-2006 yılında toplam hasta sayısı: 43509 iken, 2007 yılında 47810 olmuştur. **Artış oranı %9,8**
-2006 yılında hemodiyaliz hasta sayısı 37666 iken 2007'de 40881 olmuştur. **Artış oranı %8,5**
-2006 yılında periton hasta sayısı 4896 iken 2007'de 5627 olmuştur. **Artış oranı %14,9**
-2006 yılında transplantasyon hasta sayısı, 947 iken 2007'de 1302 olmuştur. **Artış oranı %37,4**
-Transplantasyon hasta sayısı 2006 yılına göre %37,4 artış olmasına rağmen, hemodiyaliz ve periton diyaliz tedavi oranları karşısında hala %1,37 gibi düşük değerlerde kalmıştır.

Beni Türk Hekimlerine Emanet Ediniz.

A. San



Yeni Çıkan Kitaplarımız



✎ Editör(ler) :
Prof. Dr. NuroI ARIK, Prof.Dr. Kenan ATEŞ, Prof. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR, Prof. Dr. H. Zeki TONBUL, Prof. Dr. Süleyman TÜRK, Prof. Dr. Alaattin YILDIZ

HEKİMLER İÇİN HEMODİYALİZ KAYNAK KİTABI
2008 BASKI

T.C. Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü İle Türk Nefroloji Derneği'nin İşbirliği Ve Diyaliz Bilimsel Danışma Kurulu Üyelerinin Editörlüğünde Hazırlanmıştır.



✎ EDITÖR :
Prof. Dr. ALİ BAŞCI

T.C. Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü İle Türk Nefroloji Derneği'nin İşbirliği ve Diyaliz Bilimsel Danışma Kurulu Üyelerine yaptıkları katkıdan dolayı teşekkürlerimizi sunuyoruz.

Renaliz

Prof. Dr. Ali BAŞCI'ya ülkemiz nefrolojisi için yaptığı katkıdan dolayı teşekkürlerimizi sunuyoruz.

Renaliz

Birinci Nefroloji Yeterlilik Sınavı

- ✎ 20 Kasım 2008 tarihinde TND 25. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi sırasında Antalya'da yapılacaktır.
- ✎ TND Yönetim Kurulu Üyesi Dr. Kenan Ateş in ilettiği bilgilere göre Nefroloji uzmanlarının yanısıra ihtisasının 2.5 yılını tamamlanmış nefroloji yan dal araştırma görevlilerinin de iştirak edebileceği yeterlilik sınavına katılmalarını ve katılımlarının teşvik edilmesini istemiştir.
- ✎ Sınava Nefroloji uzmanları ve uzmanlık eğitim süresinin 2.5 yılını tamamlamış olan Nefroloji yan dal araştırma görevlileri katılabileceğini eğitim kurumlarında halen eğitici durumunda çalışan Nefroloji uzmanlarının (Profesör, Doçent, Klinik Şefi, Klinik Şef Yardımcısı) yeterlilik sınavına girmelerine gerek olmadığını dile getirmiştir.

Katılımcılara başarılar dileriz. Renaliz

Uluslararası Ödülümüz



14. Böbrek Hastalıklarında Uluslararası BESLENME VE METEBOLİZMA Kongresi'nde 11 Haziran 2008 tarihinde Marsilya-Fransa'da Uluslararası Renal Hastalıklarda Metabolizma ve Beslenme Kongresi'nde Prof. Dr. Tevfik Ecder Ketosteril Araştırma Ödülü kazanmıştır. Başvurular Prof.Denis Fouque başkanlığında Dr. Philippe Chauveau, Prof. Michel Aparicio, Prof. William Mitch, Prof.



Vladimir Teplan ve Prof. Shanyan Lin tarafından değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonunda ödülü Türkiye'den Sn.Prof. Dr. Tevfik Ecder kazanmış ve projesi büyük övgü almıştır.

Prof. Dr. Tevfik Ecder "Ketoanalog Katkılı Çok Düşük Protein Diyetinin, Kronik Böbrek Hastalarında, Endotelial Disfonksiyon ve Koroner Akış Hızı Rezervi Üzerine Etkileri" konulu çalışma ile ödül almıştır.

Kendisini ve üniversitesini kutlar. Daba birçok başarılarla imza atmasını dileriz. Renaliz



42(ESPN), Avrupa Pediatrik Nefroloji Derneğinin Senelik Toplantısı (42nd Annual Meeting European Society for Paediatric Nephrology) 11-14 Eylül 2008, tarihleri arasında Fransa'da Lyon şehrinde yapılmıştır

Toplam katılan ülke sayısı 65, toplam katılımcı sayısı 720, Türkiye'den toplam katılımcı 28 kişi idi . Türkiye 75 bildiri ile birinci sıradaydı. Dört oral sunum yapıldı. Bunların 3'ü Türkiye'de yapılan çalışmalar olup Türk bilim insanları tarafından sunulmuştur. Bir çalışma uluslar arası çok merkezli çalışma olup araştırmacılar arasında Türkler de vardır ancak sunum çalışma koordinatörü tarafından yapılmıştır.

Verilen konferanslar:

- 1- Renal vasculitis-Prof. Dr. Ayşin Bakkaloğlu, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Ünitesi
- 2- Common and stil challenging issues about vasculitis. The nephrologist's news on an old problem- Prof. Dr. Oğuz Söylemezoğlu, "Gazi Üniv. Tıp Fak. Pediatrik Nefroloji BD."
- 3- Henoch-Schönlein purpura: can we prevent nephritis and progression?- Prof. Ayşe Öner, Trakya Üniv. Tıp Fak. Pediatrik Nefroloji BD.

Oral sunumlar;

- 1- Antimicrobial resistance and risk factors of urinary tract infection caused by extended-spectrum beta lactamase producing bacteria in children (Sunum: Prof. Dr. Rezan Topaloğlu-Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji)
- 2- Renal functions of 27 children with methyl malonic acidemia: is there a good marker? (Sunum Doç. Dr. Ali Düzova-Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji)



3- TRPC6 gene mutations in children with sporadic and familial steroid resistant nephrotic syndrome (SRNS) originating from Turkey (Sunum: Dr. Önder Yavaşcan-Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji)

4- F Schaefer, D Borzych, S Testa, M Cantwell, M Lipka, F Ozaltin, AR Watson, G Klaus, E Verrina, S Bakkaloglu, N Aksu, BA Warrady, International Pediatric PD Network (IPPN). Are the pediatric K/DOQI bone guidelines appropriate for children on chronic

peritoneal dialysis? Are the pediatric K/DOQI bone guidelines appropriate for children on chronic peritoneal dialysis (Sunum: Franz Schaefer-Heidelberg Üniversitesi Pediatrik Nefroloji)

Doç. Dr. Ali DÜZOVA



Renaliz

ANADOLU BÖBREK VAKFI adına Sahibi ve Genel Yayın Yönetmeni Prof. Dr. Ayla SAN

Yayının Adı : Renaliz Gazetesi
Yayının Türü : Yerel, Süreli Yayın
Yayın Şekli : 3 Aylık Türkçe **Baskı Tarihi** : 12.11.2008

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü : Mutlu GÜRLER
Yayın İdare Merkezimiz : Emek 57. Sok. Köşe Apt. 9-1 ANKARA
Tel : 0312 213 98 80-213 53 85
Faks : 0312 213 79 02
e-mail : aylasan@anadolubv.org.tr, ayla.san@hotmail.com
www.anadolubv.org.tr

Web Sitesi Güncelleştirme : Adnan ŞENEL

Tasarım : **Hangar Marka İletişimi ve Reklam Hizmetleri**
Cevizlidere Mahallesi 7. Sokak 2/5 Balgat / ANKARA

Tel : 0312 472 07 90
Faks : 0312 472 00 58

www.hangarreklam.com

Baskı : **Öncü Basımevi**
Kazım Karabekir Cad. Ali Kabakçı İşhanı
No: 85/2 İskitler / ANKARA

Tel : 0312 384 31 20 (pbx)
Faks : 0312 384 31 19

www.uncubasimevi.com

Gazetemiz Basın İlkelerine Uymayı TAAHHÜT EDER.





AKUT RENAL YETMEZLİKTE (ARY) KÖK HÜCRE NAKLİ YARARLI OLABİLİR Mİ?

Takashi Yokoo

Jikei Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji ve Hipertansiyon Bölümü, Tokyo-Japonya
Kidney International vol:74.issue: 7 october(1)2008,
847-849, doi:10.1038/ki.2008.327

Düzenleyen; A. San, A. Karaman-Ufuk Üniv. Nefroloji Bilim Dalı

Erişkin böbrek hücrelerinin diferansiasyonu yoluyla elde edilen çeşitli tip hücreler sistemik ilavesinden sonra böbrek onarımı mümkün olacağı rapor edilmiştir. Chen ve arkadaşları raporlarında adult fare böbreklerinden lokal mezenşial kök hücrelerinin elde edilmesidiğer hücre kaynakları ile benzer oranlardadır. Buna rağmen bu hücreler endotelial hücre tiplerine diferansiye olma potansiyeline sahiptir, onların iskemik böbrekte terapötik faydaları renoprotektif faktörlerin üretimi yoluyla esastır. Akut böbrek yetmezliği en çok renal tübül epiteli hücrelerinin hasarına yol açar. Bir süre sonra hasarlı tübüller hücre proliferasyonu yoluyla yenilenir. Ancak hasarlı nefronda çoğalan bu hücrelerin kaynağı net değildir.

Doku yenilenmesi; yaşayan farklılaşmamış hücrelerden, böbrek içinde bulunup rejenerasyon bölgesine göç eden hücrelerden veya hasarlı epitele girip olgun hücrelere farklılaşan kemik iliği hücrelerinden kaynaklanabilir.

Birçok solid organın hem endojen hem de ekzojen kök hücrelere sahip olduğu düşünülmektedir.

Doku hasarından sonra endojen kök hücreler hasarlı dokuyu savunmanın ilk hattı olarak yeniler. Endojen kök hücreler tükenirse dolaşımdaki ekzojen kök hücreler havuzu doldurmak için uyarılır ve doku onarımına katılarak kurtarma sisteminin geri safhasını oluştururlar.

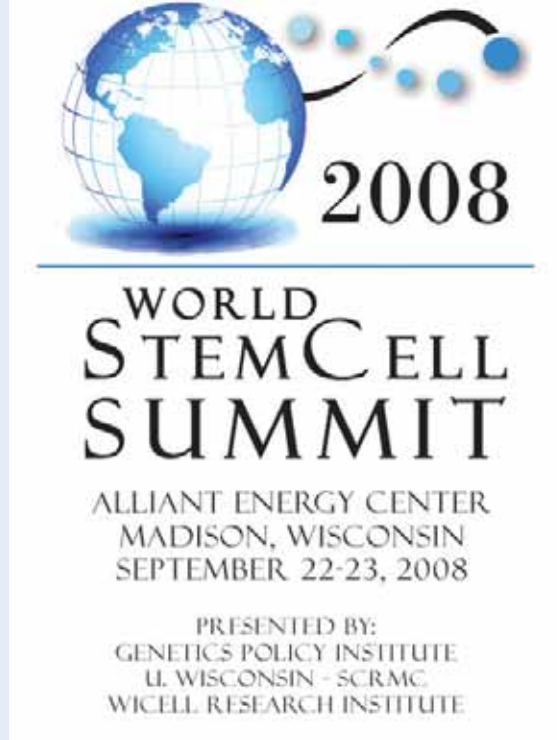
Kadın böbrek donörlerinden yapılan transplantlarda ABY iyileşmesi sonrası Y kromozom pozitif tübül hücrelerinin bulunması, bazı renal kök hücrelerinin kemik iliğinde bulunduğu ve kemik iliğinden mobilize olduğu yönünde bir hipotez doğurmuştur.

LacZ, yeşil florasan protein veya bir genetik marker ile işaretlenmiş kemik iliği hücrelerinin transplantasyonu ve renal hasarın indüklenmesi sonrası bu hücrelerin böbrekte tespitine yönelik birkaç çalışma bildirilmiştir.

Bu işaretleri taşıyan renal tübül hücrelerin tespiti kemik iliği hücrelerinin bazı fraksiyonlarının (hematopoetik kök hücreler, mezenkimal kök hücreler...) deneysel ABY sonrası böbrek tamirine katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Buna rağmen Duffield ve arkadaşları son zamanlarda gösterdi ki ilk yapılan çalışmalarda bu işaretleyicileri tespit için kullanılan tüm sistemler yanlış pozitif sonuçlar üretebilmektedir ve kemik iliği hücrelerinin renal tamire katkısını abartmış olabilir. Yetişkin böbrekten kök hücre izole etmek için birkaç girişim olmuştur.

Bu çalışmalarda evrensel olarak eksprese edilen hücre yüzey belirteçlerinin(CD133, Nestin, CD 24) tespitine yönelik tetkikler; mikrodiseksiyon, sınırlı dilüsyon metodları; hücrelerin yan populasyonlarının Hoechst 33342 boyama ve florasan aktif hücre tasnifi ile tespitine yönelik metodlar kullanılmıştır. Ek olarak varsayım temelinde doku kök hücrelerinin devri oldukça yavaştır ve doku dönüşümünde yalnızca gerektiğinde farklılaşırlar.



Plotkin ve Glorsky tarafından önceki yayınlarda yetişkin fare böbreğinin embriyonik stromal karakteristik gösteren mezenkimal kök hücre içerdiği ifade edilmiştir. Chen ve arkadaşları da güncel olan çalışmalarında lokal mezenkimal kök hücrelerin endotelial hücrelere farklılaşma yeteneğine sahip olduğunu ve daha çok vasküler endotelial büyüme faktörü üretirek mikrovasküler ayrılmanın önlenmesi ile renal onarımı katıldığını bildirmiştir.

Daha önceki çalışmalarda da kemik iliğinden derive edilen mezenkimal kök hücrelerin endotelial hücrelere farklılaşabildiği ve iskemik böbrek yetmezliğinde tedavide kullanımlarının diferansiyasyon bağımsız mekanizmalarla koruyucu olabileceği Chen ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir.

Chen ve arkadaşları ABY sonrası doku rejenerasyonu için hücre tedavisinde lokal MSC'lerin kullanışlı araçlar olarak benzersiz karakteristiklerine ışık tutmuşlardır. Ancak çözümsüz kalan bir konu lokal MSC'lerin yetişkin böbreğinde fizyolojik olarak fonksiyonel olup olmadığıdır. Çünkü Chen ve arkadaşları yerleşik hücre davranışlarının yerini tutmak üzere in vitro olarak çoğaltılan klonlanmış MSC'ler kullanmıştır.

Lokal MSC'lerin yetişkin böbreğindeki sayıları ile bu

populasyonun hücre dönüşümü ve ABY iyileşmesinde yeterli olup olmadığı belirsiz kalmıştır.

Çoğaltılmış klon hücrelerinin fizyolojik koşulları ne ölçüde yansıttığı net değildir.

Yerleşik doku kök hücrelerinin bir organın total hücre sayının yalnızca küçük bir yüzdesini oluşturduğu bilinmektedir. Doku spesifik kök hücrelerin normal koşullarda daha önemsiz olduğu ve sayılarının yetersiz olduğu önerilerine göre doku hasarı sonrası terapötik rejenerasyon için ya in vivo çoğalıyor ya da sirkülasyondan ihtiyaç halinde destekleniyor olmalıydı.

Bu bilgilere göre lokal MSC'ler ABY sonrası doku rejenerasyonu için hücre tedavisinde kullanışlı araçlar olabilirler.

Böbrekte kök hücrelerin papilla ve tübüllerde bulunduğu kadar korteks, interstisyumunda da lokalize olduğu ileri sürülmüştür. Daha önceki bir çalışmaya göre yetişkin böbreğinde lokal MSC'lerin perivasküler olduğu ihtimali öne sürülmüştür.

Bu bilgiler yetişkin böbreğinde renal kök hücrelerin birkaç kaynağı olduğunu önerir ancak herhangi bir yerde lokalize oldukları yada mobilize oldukları olasılığına açıklık getirmeyiz. Öyleyse aynı tip kök hücreler farklı populasyonlar olarak saptanabilirler.

Güncel kanıtlar gösteriyor ki karaciğer progenitor hücreleri (oval hücreler) hepatositlere veya biliyer epitel hücrelerine transdiferansiye olurlar ve yalnızca terminal safra duktusunun periportal hepatositlerle bulunduğu noktadan köken almaz, kemik iliğinden de köken alabilirler.

Böbreği de içeren diğer kök hücre kaynaklarının da tek bölgeye sınırlı kalmayıp hasarın yeri, derecesi ve süresine bağlı olarak farklı kaynaklardan desteklenmesi de eşit olarak muhtemeldir.

Bu durumda ABY'nin hücre tedavisinde hangi hücrenin en iyi olduğu sorusu doğmaktadır.

Muazzam terapötik potansiyel barındıran kök hücrelerinin keşfi böbrekte rejeneratif tıp alanında yoğun çalışmaları getirmiştir.

Genel iyimserliğe karşın bu terapilerin uygulanabilirliğine yönelik tartışmalar hala devam etmektedir.

Renal kök hücrelerin böbrekten ve kemik iliğinden keşfi ve ABY'de terapötik potansiyeline ilişkin yapılmış birçok yayın kök hücre kullanılarak rejenerasyonun mümkün olabilirliğini göstermektedir.

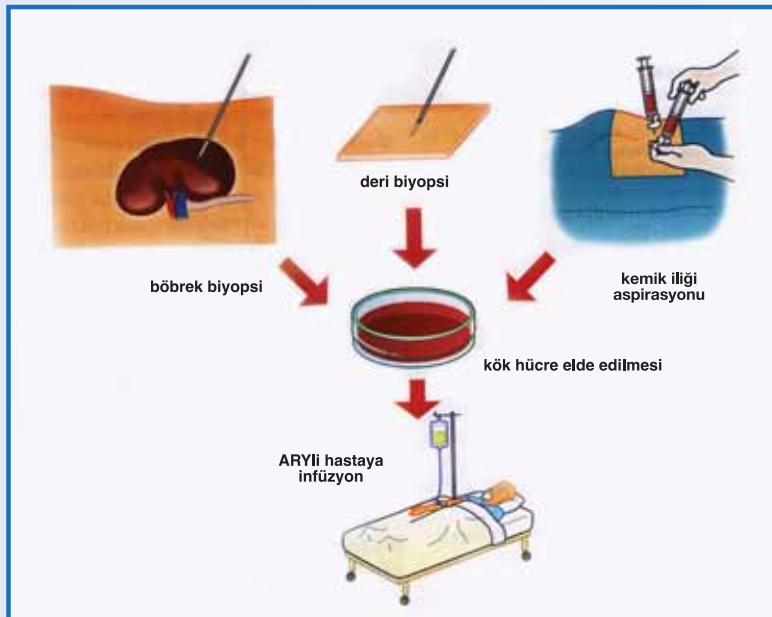
Günümüzde pluripotent embriyonik kök hücre benzeri hücrelerin (inducing pluripotent stem cell-IPS) pluripotens ilişkili Ocr3/4, Sox2, Klf4 genlerinin retroviral transferi yoluyla somatik hücre kültürlerinden üretilbildiği bildirilmiştir.

Böylece renal biyopsi ve kemik iliği aspirasyonundan çok daha az bir fiziksel stresle yetişkin deri fibroblastlarından indüklenebilirler.

Bu hücreler ABY'nin hücre tedavisinde diğer bir aday olabilirler.

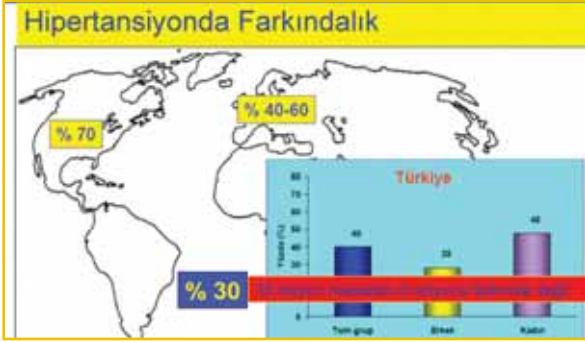
Renal hastalıklarda IPS (indüklenmiş pluripotent kök hücreler) hücrelerinin kullanılabilirliğine yönelik birçok çalışma başlatıldığı gözlenmektedir.

Dolayısıyla şimdi klinik ABY'de rejeneratif tıbbın gerçekten kullanışlı ve pratik olup olmadığının; eğer öyleyse hangi hücre populasyonunun bu amaca en uygun olduğunun söylenmesi gerekiyor.



YENİ KLAVUZLAR IŞIĞINDA HİPERTANSİYONDA DOĞRULAR VE YANLIŞLAR

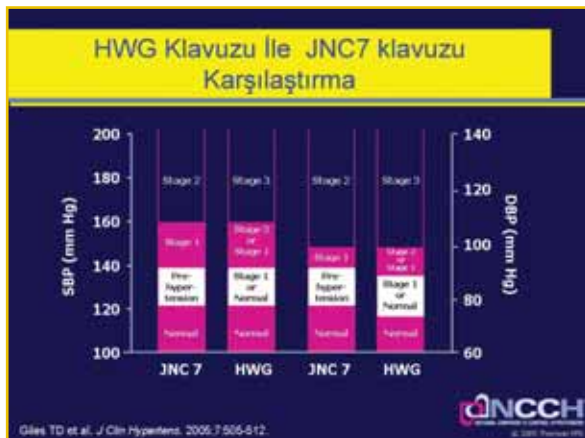
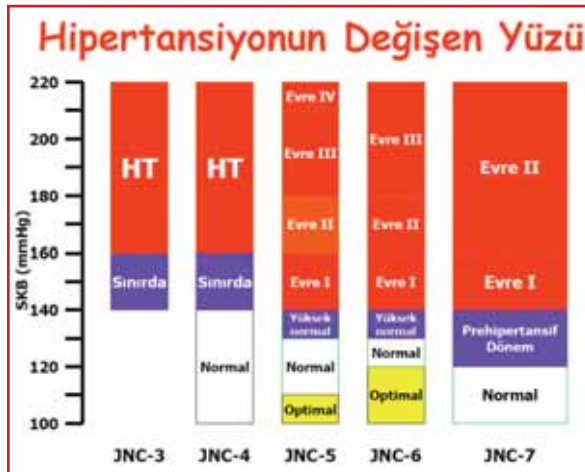
Prof. Dr. Ekrem DOĞAN
Sütçü İmam Üniversitesi
Tıp Fakültesi Nefroloji BD



Hipertansiyonda Tanı ve Sınıflandırma

“Normal” Nedir?

“Yüksek kan basıncı için kesin bir sınır yoktur. Arter basıncı ile mortalite arasındaki ilişki kantitatif, basınç yükseldikçe prognoz kötüleşir.” Sir Thomas Pickering, 1972



Tansiyon Ölçülürken...

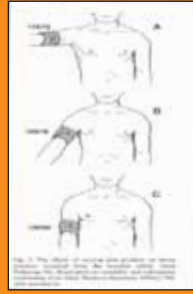
2007 yılı ESH/ESC Kılavuzu'nda en belirgin farklılık, HT tanısı için uygun biçimde kan basıncı ölçümü



Hatalar



İlk muayenedeki ölçümler her iki koldan yapılmalı, yüksek olan koldaki kan basıncı hastanın kan basıncı olarak kabul edilmelidir. İzlemelerdeki kan basıncı ölçümleri tercihen sağ koldan yapılmalıdır.



Evde Ölçüm

Ev ölçümleri daha düşüktür.
PAMELA ölçülen 140/90 mmHg'lık KB
Ev'de SKB 121-132 ve DKB 75-81 mm Hg

- Ev ölçümlerinde kan basıncı değerlerinin üst sınırını 140/90 mmHg değil, en fazla 135/85 mmHg olarak kabul edilmelidir.

Hipertansiyonda Laboratuvar

AKŞ
Kreatinin
Kolesterol
Trigliserit
Tam İdrar
EKG
TELE

Mikroalbuminüri GFR

Ekokardiografi
Fundoskopi
Karotis-femoral nabız dalgı hızı (> 12 m/sn)
Ayak bileği-brakiyal kan basıncı indeksi (<0.9).

Hipertansiyonda Laboratuvar

Serum kreatinin düzeyleri
Kreatinin klerensi
Mikroalbuminüri

Avrupa Hipertansiyon Tedavi Klavuzu 2007

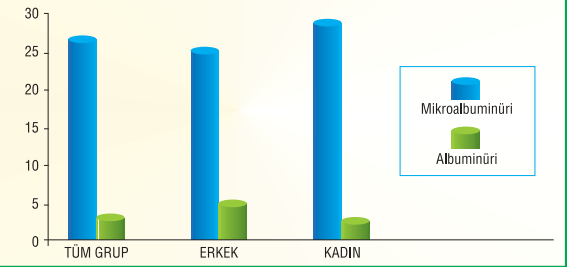
Normal : sistolik 120-129 ve/veya diyastolik 80-84
Yüksek normal: sistolik 130-139 ve/veya diyastolik 85-89

Düşük DKB ilave bir risk "vasküler stiffness" in bir göstergesi, yani subklinik bir organ hasarını gösterir

Hipertansiyon:

Grade 1: sistolik 140-159 ve/veya diyastolik 90-99
Grade 2: sistolik 160-179 ve/veya diyastolik 100-109
Grade 3: sistolik ≥180 ve/veya diyastolik ≥110
İzole sistolik hipertansiyon: sistolik ≥140 ve <90

Hipertansiflerde-Mikroalbuminüri



Hastaları Değerlendirmede Amaç...

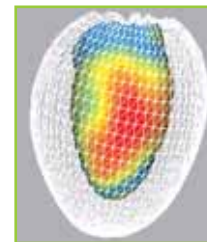
Tanı Doğru mu?

Sekonder veya tedavi edilebilir bir neden?

Cost-effektif

Kardiyovasküler riski?

End organ hasarı var mı?

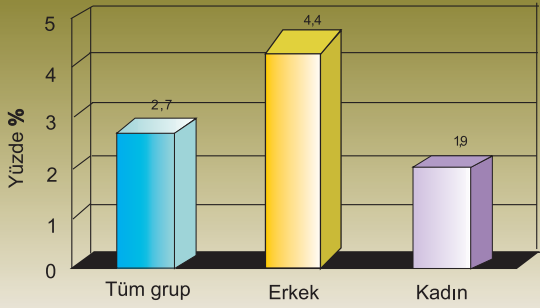


Hipertansiyonda Tedavi

Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Değişiklik	Yaklaşık SKB Azalma
DASH Diyeti	5-20 mmHg/10kg
Sodyum Kısıtlama	8-14 mmHg
Fiziksel Aktivite	2-8 mmHg
Alkolü Azaltma	2-4 mmHg

Hipertansiflerde Serum Kreatinin Yüksekliği



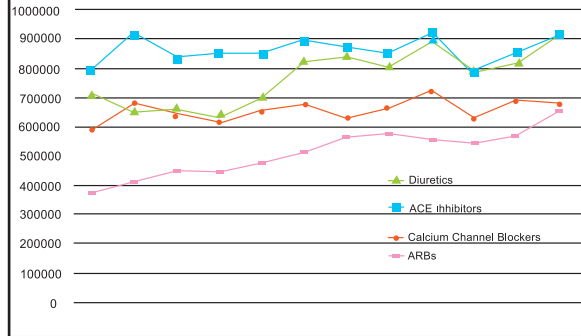
Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Değişiklik	Yaklaşık SKB azalma
Zayıflama	5-20 mmHg / 10 kg
DASH diyeti	8-14 mmHg
Sodyum kısıtlama	2-8 mmHg
Fiziksel Aktivite	4-9 mmHg
Alkolü azaltma	2-4 mmHg

Zorunlu Endikasyonlar

Zorunlu Endikasyon	Başlangıç Tedavi Seçeneği
Kalp yetmezliği	THIAZ, BB, ACEI, ARB, ALDO ANT
Post myocardial infarction	BB, ACZEI, ALDO ANT
Artmış KHV Risk	THIAZ, BB, ACEI, CCB
Diabet	THIAZ, BB, ACEI, ARB, CCB
KBY	ACEI, ARB
Tekrarlaya srtoke koruma	THIAZ, ACEI

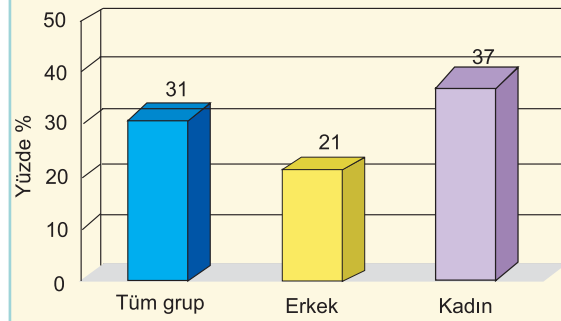
Hipertansiyon İlaç Kullanımı



GERÇEKLER

- 50 yaşın üzerinde SKB KHV ilişkin çok daha önemli.
- 20 / 10 mmHg'lık yükselme ile KHV riski 2 kat
- 55 yaşındaki kişilerde hipertansiyon gelişme riski %90
- Kilolu yüksek-normal KB olanlarda çoğu 4 yıl içinde HT

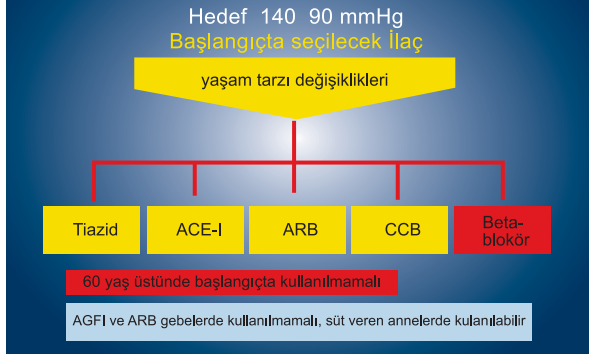
Antihipertansif İlaç Alanlar



Avrupa Hipertansiyon Tedavi Klavuzu 2007

- Tedavi "Esnek Eşik"
- Beta blokörler ilk basamak tedavide kullanılabilir
- Hedefe ulaşmak için çoğunlukla kombinasyon gerekir
- ACE+ARB kombinasyon mekanistik bilinmezliğini sürdürmekle birlikte devam eden klinik çalışmalar sonuçlanıncaya dek kullanılması tavsiye edilmemektedir.
- İskemik inme sonrası erken KB düşürme henüz net değildir.(ACCESS)
- Yaşlılarda sık karşılaşılan postural hipotansiyon yanı sıra, yatariken hipertansiyon durumunda da nasıl bir tedavi stratejisi.
- Metabolik sendroma sahip yüksek normal KB'li kişilerde tedavisi için henüz yeterli kanıt olmadığı.

Sistolik / Diyastolik Hipertansiyon Eşlik Eden Durum Yok



Yaşam Tarzımız İlaçlar

- A** ACE İnhibitörleri veya Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
- B** Beta Blokerler
- C** Calcium-kalsiyum kanal blokerleri
- D** Diüretikler

GÜNÜMÜZDE HEMODİYALİZ, PERİTON DİYALİZ, TRANSPLANTASYON TEDAVİSİNDE EN UZUN YAŞAYANLAR

2000 YILINDA YAPTIĞIMIZ ÇALIŞMADA EN UZUN YAŞAYANLAR



Sema ALAGÖZ 23 yıl 7 ay
Hacettepe üniversitesinde
26.01.1976 diyalize girdiği tarih.
İstanbul Transmed'de devam
etmiştir. Renaliz 1999 sayı: 2 tesbit
edilerek ödül verilmiştir .

Sema Alagöz **23 YIL**

HEMODİYALİZ 2008

Sema ALAGÖZ

2008'de **32** Yılıni doldurmak üzeredir.

Halen Samatya Devlet hastanesinde tedavisi devam etmektedir.

Türk Böbrek Vakfı Ahmet Ermiş
Diyaliz Merkezi'nde en uzun yaşayan
NERİMAN ÇELİK 1983'ten beri

diyalize girerek **25** yılını doldurmuştur.

19 Mayıs Üniversitesi'nde en uzun yaşayan

Hülya Aztupal : **24** yıl
Yusuf Çakır : **23** yıl Ömer Acat : **23** yıl

Daba nice yıllara Renaliz



SAPD ile yaşayan
hastalarımız ise Lütfiye ACAR
(7 yıl) 1992 de periton
diyalizi. Renaliz 1999 sayı:2
2002 yılında vefat etmiş .

Afife AK, (7 yıl)

1992 den beri periton diyalizi yapıyor. Ege Üniversitesi, Tıp
Fakültesi hemşire Betül Unal .2002 yılında vefat ettiği öğrenilmiştir.
Renaliz sayı:6 2001

7 YIL

PERİTON DİYALİZ 2008

Selma KAÇAN 15 yıl

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Periton diyaliz
Ünitesi'nde tedavi gören PD hastamız
Selma Kaçan, PD ye 24.1.1993 tarihinde başladı.
1974 doğumludur. 15 yıldır devam etmektedir.

Neslihan Kavuncu 13 yıl

Erçiyas Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji
Ünitesinde en uzun süreyle şu anda takipte olan
hasta Neslihan Kavuncu adında kız çocuğu
hastamız. (20 yaşında) ve 27.12.1995 tarihinden
beri periton diyalizi ile takip ediliyor.

Mehtap Devrenoğlu 13 yıl

19 Mayıs Üniversitesi'nde 13 yıldır periton diyalizi
ile tedavi ediliyor.

Not: Periton diyalizi yeni gelen veriler içinden seçilmiştir. Bundan daha fazla
yaşayanlar varsa bildirilmesini önemle rica ederiz.

Daba nice yıllara Renaliz

Mehmet ŞAHAN (20 yıl)

1986 yılından beri Akdeniz Böbrek hastalıkları ve
organ nakli derneğini kurmuş. Akdeniz üniversitesi
Tıp Fakültesi Prof. Dr. Tuncer Karpuzoğlu.
Renaliz 1999 sayı:2
Halen yaşamakta ve çalışmalarını sürdürmektedir
28 yıl olmuştur.



Daha sonra ise ondan daha uzun yaşayan
bulunmuştur Buna ise henüz ulaşamamıştır.
Transplant hastası
Ahmet Kuşaksız (23 yıl 10 ay)
27.01.1976 Tarafından PROF.DR . Mehmet
Haberal tarafından yapılmış. Renaliz Sayı:3

TRANSPLANTASYON 2008

Ülkemizde en uzun yaşayan Transplantasyon hastası **33 YIL**



GANİ AYAZ
1949 Diyarbakır doğumluyum. Türkiye'de ilk ikinci böbrek nakli ameliyatı olan bir hastayım. 24
Aralık 1975 tarihinde Sn. Mehmet Haberal tarafından ameliyatım gerçekleştirildi. Çok başarılı bir
ameliyat oldu. Evli ve iki çocuk babasıyım. 1976 doğumlu Derya adlı bir kızım, 1978 doğumlu Deniz
isimli bir oğlum var. 2002 yılından beri emekliyim.

Daba nice yıllara Renaliz

GLOMERÜLER HASTALIKLAR VE GENETİK



Doç. Dr. Fatih Özaltın

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Nefroloji Ünitesi

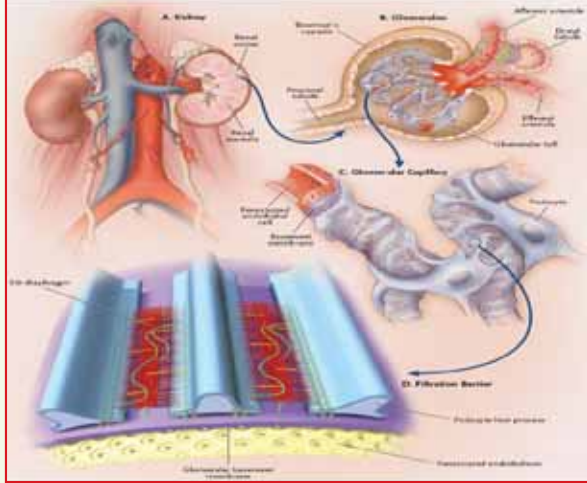
Glomerüler hastalıkların çoğunluğu glomerüler filtrasyon bariyerini oluşturan yapılarıdaki anormalliklerden kaynaklanmaktadır. Glomerüler filtrasyon bariyeri, üzerinde çok sayıda porlar bulunan kapiller endotel hücreleri, bunu dışarıdan destekleyen glomerüler bazal membran (GBM) ve visseral epitel hücrelerinden (podosit) ibarettir (Şekil 1,2). Burada glomerüler filtrasyon bariyerini oluşturan proteinlerin konjenital herediter bozuklukları tartışılmaktadır.

Glomerüler filtrasyon bariyerini oluşturan proteinlerin yapısal anormalliklerine neden olan genetik nedenler, son 10 yıl içinde bağıntı analizleri ve pozisyonel klonlama yaklaşımlarıyla tanımlanmaya başlanmıştır. Bu genlerin ekspresyonlarındaki anormalliklerin tanımlanması son yıllarda glomerüler hastalıkların bir kısmının patofizyolojisinin anlaşılmasına büyük katkı sağlamıştır. Bugüne kadar tanımlanmış genetik defektlerin tamamı gen transkripsiyonu ya da "slit diafram", aktin temelli hücre iskeleti ve adezyon kompleksleri dahil kritik podosit fonksiyonel yapılarının normal işleyişini ve düzenini etkiler. Bu genler içerisinde resesif nefrin (NPHS1), podosin (NPHS2), fosfolipaz C epsilon 1 (PLCE1), dominant Wilms tümör geni (WT1), alfa-aktinin-4 (ACTN4), "transient receptor potential cation 6" (TRPC6), CD2-assosiyasyon protein (CD2AP) bulunmaktadır (Tablo 1) (Şekil 1-3).

Konjenital nefrotik sendrom

Hayatın ilk 3 ayı içerisinde başlayan nefrotik sendromlara konjenital nefrotik sendrom, 3 aydan sonra başlayanlara ise infantil nefrotik sendrom denilmektedir.

Şekil 1. Glomerüler filtrasyon bariyerinin ultrastrüktürel yapısı



(Tryggvason K, et al. N Engl J Med 2006;354:1387-401)

Bu tanımlar sadece epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmak üzere önerilmiş keyfi tanımlamalardır.

Konjenital nefrotik sendromun prototipi Fin tipi konjenital nefrotik sendromdur (OMIM 256300). Hastalık yoğun proteinüri ile karakterize olup intrauterin hayatta başlar doğumdan kısa süre sonra da nefrotik sendrom (NS) gelişir. Bu bebekler genellikle prematüre doğarlar ve plasentanın ağırlığı doğum ağırlığının %25'inden daha fazladır. Bu hastalıkta slit diaframın yokluğu ya da fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanan fonksiyonel nefrin molekülünün yokluğu söz konusudur. Nefrin (NPHS1) geni 19.kromozom üzerinde 29 ekzondan oluşmakta ve podositlerin ayakçı çıkıntıları arasındaki "slit aralığı" kapatan nefrin proteinini kodlamaktadır. Fonksiyonel olarak nefrin podositin hücre iskeletini diğer proteinlerle etkileşerek kontrol eder (Şekil 2, 3).

Fin tipi konjenital nefrotik sendrom Finlandiya'da sık (8200 doğumda 1) olmakla birlikte diğer ırklarda da görülmektedir. Finlandiya'da en sık 2 mutasyon; Fin-major (L41fsX90) (2bp del ex2) ve Fin-minor (R1109X) (nonsense ex 26) tüm mutasyonların %94'ünden fazlasından sorumludur. Dünya üzerinde 70'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Finlandiya dışındaki ülkelerde mutasyonların çoğunluğu "missense" olmakla birlikte "nonsense", "splice", "delesyon" ve "insersiyon" tipi mutasyonlar da gösterilmiştir. "Missense" mutasyonların bazılarının konjenital NS fenotipinden ziyade hafif fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) fenotipi göstermesi doğru tanıyı koymak için genetik analizin şart olduğunu işaret etmektedir. Yapılan çalışmalar konjenital NS'da nefrin yanı sıra podosin

mutasyonlarının da hastalığın sorumlu olabileceğini ortaya koymuştur. Podosin mutasyonu ile ilişkili olan konjenital NS'lu vakalar genellikle FSGS histolojisi göstermekte ve 6 yaş civarında SDBY'ne ilerlemektedir. Nefrin mutasyonu ile ilişkili olanlar ise minimal lezyon, diffüz mezangial skleroz, FSGS histolojileri göstermekte ve 3 yaş civarında SDBY'ne ilerleme göstermektedir. Fin tipi konjenital NS steroid ve immunosupresif tedavilere dirençlidir. Bu hastalarda tek şans böbrek naklidir. Bununla birlikte daha hafif mutasyonlar immunosupresif tedavilere yanıt verebilir. Bu hastalarda transplantasyon başarıları yüksektir. Transplantasyon sonrası en büyük tehlike nefrotik sendromun rekürrensidir. Hastaların en az yarısında rekürrens nedeni muhtemelen rekürrenste patojenik rolü olabileceği düşünülen dolaşımdaki anti-nefrin antikorlardır.

Konjenital NS'da prenatal tanı önemlidir. Nefrin geni bulunmadan önce prenatal tanı yüksek alfa-feto protein (AFP) ile yapılyordu. Ancak nefrin mutasyonunu heterozigot olarak taşıyan fetusların annelerinde de AFP'nin yüksek olabileceği bilinmektedir. Bu durumda sadece AFP'ye bakılırsa gebelik gereksiz yere sonlandırılabilir. Nefrin geninde nefrin mutasyon analizi faydalı olabilir. **Steroid rezistan nefrotik sendrom (SRNS)** Pozisyonel klonlama yaklaşımıyla podosini kodlayan NPHS2'nin (1.kromozom üzerinde 8 ekzonlu) FSGS dahil otozomal resesif steroid rezistan nefrotik sendrom (SRNS)'a neden olduğu gösterilmiştir.

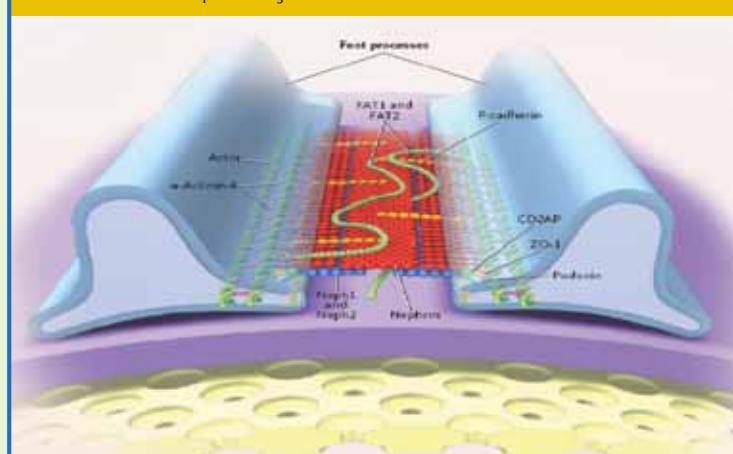
Podosin nefrin ve CD2AP ile ilişkilidir; nefrinin, görev gördüğü slit diaframa geçmesi için gereklidir. Ailesel otozomal resesif SRNS (OMIM 604766), çocuklukta erken başlangıçlı proteinüri, immunosupresif tedavilere birinci direnç ve son dönem böbrek yetmezliğine hızlı ilerleme ile karakterizedir. İlk tanımlandığında tüm SRNS vakalarının %26'sından, ailesel SRNS vakalarının %43'ünden, sporadik SRNS vakalarının ise %20-30'undan sorumlu olduğu bildirilmiş ve bunlarda posttransplant rekürrensini olmadığı ileri sürülmüştür. Sonraki çalışmalarda podosin mutasyonlarının ailevi ve sporadik SRNS yanı sıra, konjenital NS'lu bazı vakalar ve ailesel geç başlangıçlı FSGS'de de olabileceği bildirilmiştir. Podosin mutasyonunun neden olduğu nefropatiler steroid tedavisine dirençlidir. Sporadik ve ailevi SRNS vakalarında podosin mutasyonu saptanma oranı toplumlara göre değişiklik gösterebilir. Farklı oranlar değişik toplumlardaki farklı genetik zemin ya da çalışılan hasta sayılarındaki yetersizlikten kaynaklanabilir. Posttransplant rekürrens FSGS'li hastalarda sıklıkla görülmekte ve graft kaybına neden olmaktadır. Podosin geni ilk tanımlandığında bu gende mutasyon olan hastalarda posttransplant rekürrensini olmadığı ileri sürülmüştür. Ancak sonraki çalışmalarda posttransplant rekürrensini podosin mutasyonu olan hastalarda (%8) olmayanlara (%35) oranla daha az olsa da görülebileceği gösterilmiştir.

Bu nedenle canlı donörden transplantasyon podosin mutasyonu olanlarda daha düşük rekürrens riski nedeniyle düşünülebilir. Tüm bu verilerin ışığında hastanın tedavi planını etkileyebileceğinden, eğer aile izin verirse, standart steroid tedavisi ile eş zamanlı olarak podosin mutasyon analizi yapılmalıdır. Biz de ünitemizde anne-baba arasında akrabalık olup ailesel olabileceği düşünülen, erken başlangıçlı ve steroid rezistan nefrotik sendromlu hastalarımız ile sporadik olup steroidle direnç gösteren FSGS'li hastalarımıza rutin olarak podosin mutasyon analizi yapıyoruz. Bunlardan "homozigot" ya da "compund heterozigot" mutasyon taşıyan hastalara immunosupresif tedavileri kesip konservatif tedavilerle izliyoruz.

Kuzey Avrupa'da en yaygın mutasyon R138Q olup muhtemelen bu toplumlardaki "founder" etkiye bağlıdır. R229Q varyantı ise Avrupa popülasyonunda %4 oranında bulunmakta ve artmış mikroalbüminüri riski ile ilişkilidir. Türk toplumuna ait epidemiyolojik veri henüz mevcut değildir.

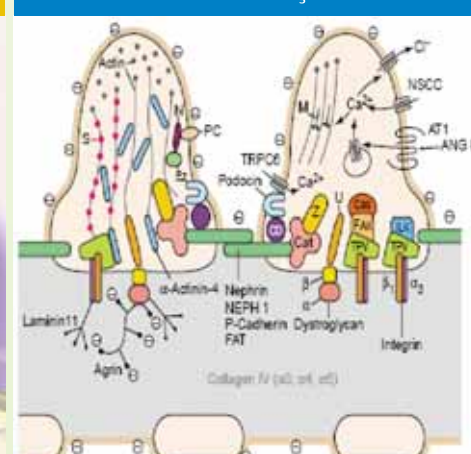
SRNS WT1 mutasyonu ile de ilişkili olabilir. WT1 geni 11. kromozomda 10 ekzonlu olup bir transkripsiyon faktörü kodlar. Alternatif "splicing" ile 4 farklı transkript oluşturur. Ürogenital sistemin normal gelişimi için gereklidir. WT1 mutasyonu Denys-Drash (DDS; OMIM 194080) ve Frasier (FS; OMIM 136680) sendromlarından sorumlu olup izole SRNS ile de ilişkili olabilir. DDS'de Wilms

Şekil 2. Slit aralık ve slit diafram. Bu diafram başlıca nefrin molekülü ile kapatılmıştır.



(Tryggvason K, et al. N Engl J Med 2006;354:1387-401)

Şekil 3. Filtrasyon bariyerini oluşturan moleküller arasındaki ilişki



(Kriz W. TRENDS in Molecular Medicine 2005; 11: 527-530)

tümörüne eğilim varken, FS'de gonadoblastoma için artmış risk söz konusudur. DDS'de nefropati infant döneminde başlar ve 3 yaşına gelmeden SDBY'ne ilerler. Karakteristik glomerüler lezyon diffüz mezangial sklerozis (DMS)'dir. Oysa Frasier sendromunda nefropati geç çocukluk döneminde FSGS olarak başlar ve 2 ya da 3.dekada SDBY'ne ulaşır. Heriki nefropati de medikal tedaviye dirençli olup tek çare böbrek transplantasyonudur. Bu sendromlar Wilms' tümör geni WT1 'nın dominant mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. FS'li hastalarda WT1 geninin 9.intronunda "donor splice site" mutasyon varken DDS'de gen üzerinde dağılmış farklı mutasyonlar bildirilmiştir. Buna karşın WT1 mutasyonuna bağlı izole SRNS'li vakalarda mutasyonlar sadece 8 ve 9.ekzonlarda görülmekte ve bu ekzonların taranması yeterli olmaktadır. SRNS'lu olup podosin mutasyonu olmayan tüm 46XX kız fenotipli hastalar ile özellikle ürogenital anomalisi olan renal US ile yılda 2 kez Wilms' tümörü açısından tarama yapılmalı; mutasyonu saptanan hastalar SDBY'ne ulaştığında nefrektomi yapılmalı; FS ve ambiguus genitalyaları olan erkek çocuklarda gonadoblastoma riski arttığından yakın takip ve gonadektomi planlanmalıdır.

SRNS'un LAMB2 mutasyonu ile ilişkisi ilk kez Pierson sendromundan (OMIM 150325) LAMB2 mutasyonunun sorumlu olmasının gösterilmesiyle anlaşılmıştır. Pierson sendromu konjenital NS'un nadir, letal, otozomal resesif bir tipi olup diffüz mezangial sklerozis, değişik göz bulguları (mikrokori, anormal lens şekli ve katarakt, retinal anormallikler) ve gelişme geriliği ve körlük ile karakterizedir. Bu hastalarda doğumda yoğun proteinüri olup hızla son dönem böbrek yetmezliğine ilerler. LAMB2 ilişkili hastalıklarda göz bulgusu olmadan konjenital NS ve normal gelişim; izole konjenital NS; Pierson sendromunda tanımlanandan daha hafif göz bulgularının olduğu vakalara bildirilmiştir. Fenotipik farklılıklar muhtemelen spesifik genotiplerin bir sonucudur.

Çok yakında yaptığımız bir çalışmada ilk 1 yaş içerisinde saptanan nefrotik sendromların 2/3'ünün 4 genetik (NPHS1, NPHS2, WT1 ve LAMB2) mutasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla ilk 1 yaş içerisinde vakaların 2/3'üne genetik tanı koymak ve tedaviyi buna göre planlamak olası gözükmektedir. Hastaların 1/3'ünde ise aynı fenotipten sorumlu ilave gen ya da genlerin olabileceği düşünülmektedir. Bunu destekleyen bir gözlem fosfolipaz C epsilon1 geninin keşfidir. PLCE1 hücre içi sinyal iletiminde rol alan bir enzimdir. Genin tanımlandığı ailelerden birisi tarafımızdan tanımlanmış ve steroidle remisyon sağlanmıştır. Diğer ailede siklosporinle remisyon sağlanmış, tedavi edilmemiş diğer hastalar son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemişlerdir. Bu genetik podositopatilerin bazılarının düşünülen aksine steroidle duyarlı olabileceğini göstermiştir. Bu nedenle ilk 1 yaş içerisinde saptanan diffüz mezangial sklerozis ve FSGS'li vakalarda steroid ve/veya siklosporin A denenmesi düşünülebilir.

Otozomal dominant FSGS

Otozomal dominant FSGS adolesan ya da erken erişkin dönemde hafif proteinüri ve SDBY'ne yavaş ilerleyiş ile karakterizedir. FSGS tip 1 (OMIM 603278) $\pm$ aktinin-4'ü kodlayan ACTN4 genindeki mutasyonlarına bağlıdır. Alfa aktinin-4 podositlerde yüksek oranda eksprese olup ayakçı çıkıntılarında F-aktin filamanlarıyla çapraz bağ oluşturur. Hastalığa neden olan mutasyonlar alfa-aktinin-4'ün F aktine olan ilgisini arttıracığından glomerüler podositlerdeki aktin filamanlarının normal düzenini bozarak glomerüler seçici geçirgenliği etkiler.

"Transient receptor potential cation channel 6" yı kodlayan TRPC6 genindeki mutasyonlar da otozomal dominant FSGS tip 2'de tanımlanmıştır. TRPC6, G protein ile ilişkili reseptörler ile reseptör tirozin kinazların aktivasyonundan sonra hücre için kalsiyum konsantrasyon artışını sağlayan bir kalsiyum kanalıdır. TRPC6 podosit slit por ile ilişkili olup muhtemelen "slit diafram" sinyal olaylarına katılmaktadır. Her iki gene ait pediatrik data henüz yoktur.

Alport sendromu(AS)

Alport sendromu (AS) kollajen tip IV'ü oluşturan zincirlerdeki mutasyonlarla ilişkilidir. Vakaların %85'i X'e bağlı kalıtım gösterirken. %10'u otozomal resesif, %5'i otozomal dominant kalıtım gösterir. X'e bağlı Alport sendromunda tip IV kollajenin alfa5 zincirinde (COL4A5; 51 ekzonlu) defekt varken, otozomal resesifte alfa 3 (COL4A3) ve alfa 4 (COL4A4) zincirleri bozuktur. Otozomal dominantta da alfa3 ve alfa 4 zincirleri etkilenir ancak daha hafif fenotip ve son dönem böbrek yetmezliğine daha yavaş bir gidiş söz konusudur. Otozomal resesifin özelliği ise genellikle aralarında akrabalık bulunan normal ebeveynler ve erkek ve kızlarda erken ve ağır başlangıçtır. Ancak heterozigot COL4A3 veya COL4A4 bireyler

tamamen asemptomatik olabilecekleri gibi mikroskopik hematüri gösterip son dönem böbrek yetmezliğine yavaş bir ilerleme sergileyebilirler. Alport sendromunda genetik neden önemlidir? Yakın akrabalarından canlı donör seçimiinde Alport sendromunun genetiği ve doğal gidişatı bilinirse son dönem böbrek yetmezliği riski taşıyan aile bireyleri donör olarak seçilmezler. X'e bağlı Alport sendromlu bir çocuğun yakınlarının risk oranları tablo 2'de verilmiştir. Risk oranlarının ışığı altında potansiyel erkek donör yeterince yaşlıysa ve hematüri yoksa hasta değil demektir ve verici olabilir. X'e bağlı AS'lu erkeklerin %50'si 25 yaş; %80'i 40 yaş ve %100'ü 60 yaşından önce SDBY'ne ulaşır; X'e bağlı AS'lu kadınların %12'si 45 yaş; %30'u 60 yaş; %40'ı 80 yaşından önce SDBY'ne ilerler. X'e bağlı AS'lu hastaların yakınları arasında böbrek vericilerinde rölatif risk tablo 3'de verilmiştir. AS'lu hastalarda donör seçimi için moleküler genetik analiz gerekli değildir. Donör seçiminde idrar analizi yeterlidir ancak taşıyıcı durumunun kesin olarak dışlanması için mutasyon analizi ya da COL4 genine bağıntı veren DNA sekanslarının kalıtımının incelenmesi (=bağıntı analizi) gereklidir. Bu yöntemler rutin olarak gerekli değildir ancak seçilmiş vakalarda oldukça bilgi verici olabilir. Hastalar ve aile bireylerine uygun genetik danışma (rekürrens riski, prognoz) verebilmek için kesin tanı şarttır. Eğer hasta klinik olarak semptomatik ve AS'dan şüpheleniyorsa tanıyı koymak için genetik test renal biyopsiye bir alternatif olabilir ancak mutasyon saptama oranı %75-80 olduğundan genetik test negatipse yine biyopsi gerekebilir.

TUBULER HASTALIKLAR VE GENETİK

Bartter sendromu (BS) ve Gitelman sendromu(BS)

Temel bozukluk Henle'nin çıkan kalın kolunda klor geri emilimindedir. Sendrom birçok klinik ve laboratuvar kriterleriyle tanı alır. Bunlar, klora dirençli hipokalemi hipokloremik metabolik alkaloz, normotansif hiperreninemik hiperaldosteronizm, jukstaglomerüler apparatus hiperplazisi ve otozomal resesif kalıttır. BS'nin klinik varyantları neonatal (antenatal), klasik Bartter sendromu ile Gitelman sendromundan ibarettir. Neonatal BS'da 3 farklı gende çeşitli mutasyonlar bildirilmiştir. Bu genler (i) NKCC2 (SLC12A1) , (ii) ROMK (KCNJ1), (iii) Barttin. Klasik BS'dan CLCKb mutasyonunun neden olduğu bazolateral klor kanal defekti sorumludur. Gitelman sendromu is tiazid duyarlı NaCl kanal defekine bağlıdır. Bununla yapısal benzerlik yakın zaman önce familial hipomagnezemi ve sekonder hipokalsemiye neden olan TRPM6 geni ile Gitelman sendromu arasında

Tablo 2. X'e bağlı Alport sendromlu bir çocuğun yakınlarının AS risk oranları		
Hasta Erkek Çocuk	Risk oranı	
Baba	%0	
Anne	%85-90 heterozigot (%10-15 yeni mutasyon!)	
Kardeşler	%50 her kardeş için (anne etkilenmişse)	
Hasta Kız Çocuk		
Baba	%50 (teorik olarak)	
Anne	%50 (teorik olarak)	
Kardeşler	%0 (erkek) , %100 kız (baba etkilenmişse) %50 (her kardeş için) (anne etkilenmişse)	

Tablo 3. X'e bağlı AS'lu hastaların yakınları arasında böbrek vericilerinde rölatif risk		
Potansiyel donörün cinsiyeti	Evet	Donörde ilerleyici hastalık riski?
Erkek		
Erkek	Yok	Evet (mutlak kontrendikasyon)
Kadın	Evet	Yok (kontrendikasyon yok)
Kadın	Yok*	Evet (rölatif kontrendikasyon)
		Yok (kontrendikasyon yok)
*Heterozigot kadınların %5-7'sinin asemptomatik olabileceği unutulmamalıdır		

mevcuttur. TRPM6 genindeki mutasyonlar hayatın erken döneminde hipomagnezemik-hipokalsemik tetani ve hipokalsiüriye neden olur. TRPM6 spesifik olarak distal tübülde bulunur ve bu kısımda bulunan apikal magnezyum kanalı ile sıkı bir şekilde kontrol edilir. Kısa bir süre önce hipoparatiroidi ile ilişkili BS'nun 5.varyantı tanımlanmış ve "calcium sensing receptor (CaSR)"deki fonksiyon artışına neden olan "gain-of-function" mutasyonuna bağlanmıştır. CaSR hem paratiroid bezde hem de renal tübüler bazal membranda bulunmaktadır. Bu reseptörün hiperkalsemi ya da fonksiyon artışına neden olan mutasyon ile aktivasyonu ROMK'un etkisini baskılayan bir dizi hücre içi olaylara neden olur ve böylelikle NKCC2 inaktivasyonuna neden olarak hipokalemi hipokloremik metabolik alkaloz geliştirir. Hipomagnezemi ve hiperkalsiüri bu varyantta sıktır. Hipokalsemi varken idrarla kalsiyum kaybı hipoparatiroidizmin diğer tiplerinden ayrımda önemli bir laboratuvar

Tablo 4. Hipokalemi ile ilişkili tubulopatiler					
	Fenotip	Gen	Tutulun segment	Kalıtım	Diğer Özellikler
Normotansif	Neonatal BS	NKCC2	TAL	OR	Polihidramniöz, prematürite, nefrokalsinoz, normal Mg
		ROMK	TAL	OR	
	Klasik BS	Barttin	Distal tübül	OR	Geçici neonatal hiperkalemi, daha sonra minimal hipokalemi Sağlıklı
		ClCKb	TAL	OR	
Hipertansif	Gitelman sendromu	CaSR	TAL	OR	Hiperkalsiürik hiperparatiroidi
		TSC	DKT	OR	
	Liddle	ENaC	KTT	OR	Geç çocukluk/adölesan döneminde başlangıç, hipomagnezemi, hipokalsiüri*
		CYP11B1& CYP11B2	Adrenal	OD	
	GRA	CYP11B1& CYP11B2	Adrenal	OD	Düşük reninli hipertansiyon
	AME	11pHSD2	Böbrek, plasenta	OR	Düşük aldosteron, Spirinolaktona cevap
*BS+Gitelman fenotipini aynı anda gösteren aileler tanımlanmıştır, OR otozomal resesif, OD otozomal dominant, AME apparent mineralokortikoid excess; BS Bartter sendromu, CaSR Calcium sensing receptor, KTT kortikal toplayıcı tübül, DKT distal kıvrımlı tübül, ENaC epitelyal sodyum kanalı, GRA glucorticoid-remediable aldosteronizm, NKCC2 Na-K-2Cl ko-transporter, TAL Henle'nin çıkan kalın kolu, TSC tiazid sensitif NaCl kanalı, 11pHSD 11p-Hidroksisteroid dehidrogenaz					

bulgusudur çünkü hipoparatiroidinin diğer tiplerinde idrarla kalsiyum atılımı düşüktür.

Psödohipoaldosteronizm (PHA)

PHA tip I aldosterona azalmış cevapla ilişkilidir; hiperkalemi metabolik asidozise neden olur. Azalmış cevap ya mineralokortikoid reseptör mutasyonları ya da epitelyal sodyum kanalındadır (ENaC). ENaC'da fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlar tip I PHA'nın otozomal resesif varyantı olup ağır bir fenotip sergiler. Bunlarda hayatın erken dönemlerinde ter bezleri, solunum sistemi ve böbrekler dahil birçok organ etkilenir. **Hipertansiyon ve potasyum ilişkili tubulopatiler** Birincil olarak tuz kaybettirtmesi nedeniyle yukarıda bahsedilen tüm tubulopatiler normal kan basıncıyla birlikteedir. Hipo/hiperkalemi ile birlikte hipertansiyon varlığı primer aldosteronizm, "glukokortikoid remediable aldosteronizm (GRA)" ve "apparent mineralokortikoid excess (AME)"e bağlı primer mineralokortikoid fazlalığı yaratan durumlar dışlandıktan sonra tamamen farklı tubulopatileri düşündürmelidir (Tablo 4,5).

Renal tübüler asidozis (RTA) RTA, böbrekte asit baz dengesinden sorumlu segmentlerdeki primer tübüler defektler sonucu gelişen metabolik asidoz tablosudur. Başlıca distal (tip 1) ve proksimal (tip 2) RTA olmak üzere 2 alt tipi vardır. Distal RTA (dRTA)'da distal nefronda net asit sekresyonu bozukken proksimal RTA (pRTA)'da bikarbonat geri emilimi bozuk olup yoğun alkali kaybı nedeniyle asidoz görülür. Sorumlu genler ile kalıtım şekilleri tablo 6'da verilmiştir. Kazanılmış dRTA Sjögren sendromu gibi otoimmun hastalıklara eşlik edebilir.

Dent Hastalığı ve Lowe Sendromu

Dent hastalığı X'e bağlı resesif geçişli bir tübüler bozukluk olup düşük molekül ağırlıklı proteinüri, hiperkalsiüri ve nefrokalsinozisle ilişkili nefrolithiazis ile karakterizedir ve X kromozomu üzerinde bulunan CLCN5 geni tarafından kodlanan klor kanalında (ClC-5) inaktivasyona neden olan mutasyonlar sonucu gelişir. Renal asidifikasyon anormallikleri uzun süreli nefroklasinozise ikincil tübüler hasar nedeniyle olabilirken metabolik alkaloz ve Bartter sendromu bezeri klinik prezantasyon ilk kez tanıfamızdan bildirilmiştir. Kısa bir süre önce fosfatidil inozitol 4,5 bifosfat 5 fosfatazı kodlayan OCLR1 genindeki mutasyonla ilişkili X'e bağlı Lowe sendromu (okülo-serebro-renal sendrom, MIM 309000)nun Dent hastalığına benzer bir fenotipi gösterebileceği bildirilmiş ve buna Dent2 (MIM 300555) denmiştir. Dent hastalığının karakteristik bulguları düşük molekül ağırlıklı proteinüri ile glikozüri, aminoasidüri, fosfatüri gibi Fankoni sendromunun diğer özellikleri yanı sıra hiperkalsiüri, nefrokalsinozis ve ileri yaşlarda böbrek yetmezliğidir. Okülo-serebro-renal (Lowe) sendromunun klinik özellikleri ise renal Fankoni sendromu, erken çocukluktan itibaren yavaş ilerleyen böbrek yetmezliği bilateral konjenital katarakt, kaslarda hipotoni, bilişsel ve davranışsal bozukluklardır. Diğer özellikleri arasında böbrek fonksiyonlarından bağımsız büyüme geriliği ve erişkin hastaların %50'sinde olan ağır noninfilamatuvar artropatidir. Kısa bir süre önce yapılan bir çalışmada Dent fenotipi olan hastaların yaklaşık %23'ünde OCLR1 geninde mutasyon saptanmış, bu hastalarda ilginç olarak kreatin kinaz ve laktat dehidrogenaz CLCN5 mutasyonu olan Dent hastalarına göre yükselmiş olarak bulunmuştur.

Sendromik ve Üriner Sistem Anomalileriyle Birlikte Olan Böbrek Hastalıkları ve Genetik

Son dönem böbrek yetmezliğinin gelişmiş toplumlarda en sık nedeni renal displazi olup şu anda İngiltere'deki SDBY olan pediatrik popülasyonun %25'inden sorumludur. Prenatal tanıya da imkan verebilecek birçok bilinen genetik mutasyonlar açısından birçok aile taranmaktadır. Yakın zaman önce üroplakin IIIA mutasyonlarının renal hipodisplazilerin bir kısmından sorumlu olabileceği bildirilmiştir. Branchio-oto-renal (BOR) sendromu otozomal dominant kalıtım gösterip brankial kist ya da fistül, eksternal kulak malformasyonları ve/veya preauriküler pit, işitme kaybı renal displazi ya da agenezi dahil böbrek anomalileri ile birlikte olup SIX1, SIX5 ve EYA1 gen mutasyonlarıyla ilişkilidir. PAX-2 mutasyonunun neden olduğu renal-koloboma sendromu nadir bir otozomal dominant sendrom olup optik sinir kolobomu ve böbrek anomalileriyle birlikteidir.

Böbreğin Kistik Hastalıkları ve Genetik

Sorumlu genlere göre herediter kistik hastalıklar tablo 7'da verilmiştir. Renal kistlerle diabetes mellitus gelişimi arasındaki ilişki, glomerulokistik böbrek hastalığı gibi diğer kistik hastalıklarda da sorumlu tutulan hepatosit nükleer faktör 1-beta mutasyonlarının tanımlanmasıyla kanıtlanmıştır. OFD1, diğer bir kalıtsal kistik böbrek hastalığı olan oro-fasial-digital sendrom tip1'den sorumludur.

Silya defektleri daha geniş gelişimsel fenotiplere neden olmaktadır. Siliyer proteinlerdeki mutasyonlar Bardet-Biedl sendromu, Alstrom sendromu, Meckel-Gruber sendromu ve nefronofitizis ile ilişkilendirilmiştir. Kistik bir böbrek hastalığı olan nefronofitizis çocuk ve genç erişkinlerde kronik böbrek yetmezliğinin en sık sebebidir. Nefronofitizisin eşlik ettiği Senior-Loken sendromu retinal dejenerasyon; Joubert sendromu retinal dejenerasyon, serebellar vermis aplazisi ve mental retardasyon ile karakterizedir. Birçok ülkeden geniş bir hasta kohortunda yapılan çalışmalarda 435 izole nefronofitizis, 92 Senior-Loken sendromu, 90 Joubert sendromu olan hastalarda 6 resesif gende (NPHP1, NPHP2 (inversin olarak da bilinir), NPHP3, NPHP4, NPHP5 (IQCB1 olarak da bilinir) ve AHI1) mutasyon izole nefronofitizisli hastaların %35'inde, Senior-Loken sendromlu hastaların %21 ve Joubert sendromlu hastaların %1'inde saptanmıştır. Yakın zaman önce CEP290 genindeki mutasyonların Joubert sendromundan sorumlu olduğu gösterilerek bu gene NPHP6 adı verildi. Tüm bu genlerin ürünleri olan proteinlerin silya ve bazal cisimlerde fonksiyon gördüğü, dolayısıyla nefronofitizisin bir silya hastalığı olduğu bilinmektedir.

Polikistik böbrek hastalığı (PBH)

hastalığı (MKBH), otozomal dominant kalıtım gösteren, 4-5.dekadalarda SDBY'ne ulaşan ilerleyici bir tubulointerstisyel nefropatidir. MKBH için 2 gen loküsü tanımlanmıştır: MCKD1 (1q21-q23.1) ve MCKD2 (16p12). MCKD2 için sorumlu gen üromodulin (UMOD) dir ve bu fenotip hiperürisemi ile ilişkilidir (familyal juvenil hiperürisemik nefropati). MCKD1 fenotipinden sorumlu gen henüz bilinmemekle birlikte bu loküs içinde birden fazla genin bu fenotipten sorumlu olabileceği sanılmaktadır.

Tablo 5. Hiperkalemi ile ilişkili tubulopatiler					
	Fenotip	Gen	Tutulun segment	Kalıtım	Diğer özellikler
Normotansif	PHA tip I	ENaC	KTT	OR	Fonksiyon kaybına neden olan mutasyon. Ağır fenotip, multiorgan tutulum
Hipertansif	Gordon sendromu (PHA tip II)	Mineralokortik oid reseptör	KTT	OD	Hafif/geçici fenotip, sadece böbrekte
		WNK4 WNK1	DKT	OD	Düşük renin, normal aldosteron. TSC'de "gain-of-function"a neden olur
OR otozomal resesif; OD otozomal dominant; KTT kortikal toplayıcı tübül; ENaC epitelyumyal sodyum kanalı; PHA psödohipoaldosteronizm; TSC tiazid sensitif NaCl kanalı					

Tablo 6. Renal tübüler asidoz tipleri, temel klinik özellikleri ve sorumlu genler			
	Temel klinik özellikler	Protein	Gen
Distal RTA			
OD dRTA	Komplet/inkomplet dRTA Hiperkalsiüri Hipokalemi Nefrokalsinozis/Böbrek taşı Boy kısalığı Osteomalazi/rickets	AE1	<i>SLC4A1</i>
OR dRTA	Komplet/inkomplet dRTA	H ⁺ -ATPaz (A4 alt ünite) AE1	<i>ATP6V0A4</i> <i>SLC4A1</i>
OR dRTA+ilerleyici sağrıklık	Yukardaki bulgulara ilave olarak sensorinöral sağrıklık	H ⁺ -ATPaz (B1 alt ünite) H ⁺ -ATPaz (A4 alt ünite)	<i>ATP6V1B1</i> <i>ATP6V0A4</i>
Proksimal RTA			
OR pRTA+oküler anormallikler	pRTA, bant keratopati, glokom, katarakt, boy kısalığı, diş mine defektleri, pankreatik, bazal ganglion kalsifikasyonu	NBC1	<i>SLC4A4</i>
OR pRTA+osteopetrozis+ serebral kalsifikasyon (kalıtsal karbonik anhidraz II eksikliği)	pRTA, mental retardasyon, osteopetrozis, serebral kalsifikasyon	CA (II)	<i>CA2</i>
OD pRTA	pRTA, boy kısalığı, osteomalazi	Bilinmiyor	Bilinmiyor
AE1 elektronötral anion exchanger; CA karbonik anhidraz; H-ATPaz elektrojenik proton pompa H-ATPaz; NBC elektrojenik (negatif) sodyum-bikarbonat co-transporter; OD otozomal dominant; OR otozomal resesif			

Tablo 7. Sorumlu gene göre herediter kistik hastalıklar		
Protein	Lokalizasyon	Böbrek dışı bulgular
Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı		
PKD1 Polisistin 1	Primer silya, hücreler arası sıkı ve aderan bileşkeler, desmozomlar, fokal adezyonlar	Karaciğer, seminal kese, pankreas ve araknoid kist, intrakraniyal anevrizmalar, aort kökü genişlemesi ve anevrizma, mitral prolapsus, karın duvarı hernisi Aynı
PKD2 Polisistin 2	Primer silya, sentrozom, ER	Aynı
Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı		
PKHD1 Fibrosistin	Primer silya, apikal membran	Konjenital hepatik fibrozis, Caroli hast
Otozomal dominant polikistik karaciğer hastalığı		
PRKCSH Glikozidaz II beta	ER	Mitral valf anormallikleri, intrakraniyal anevrizma Aynı
SEC63 SEC63	Aynı	Aynı
Tüberöz skleroz kompleksi (otozomal dominant)		
TSC1 Hamartin	Sitoplazmik, mikrozomal, ve hücre iskeleti, tüberinle ilişki	Yüzde anjiofibrom, ciltte yama tarzı lezyonlar, subungual fibromlar, hipomelanotik maküller, kortikal tüberler, subependimal nodüller, dev hücreli astrositom, kardiyal rabdomyom, pulmoner lenfanjiyoleiomyomatozis Aynı
TSC2 Tuberin	Sitoplazmik, mikrozomal, hücre iskelet kompartmanı, polisistin 1 ile ilişki	Aynı
Von Hippel Lindau hastalığı (otozomal dominant)		
VHL pVHL	Sitoplazma, ER	Retinal ve/veya SSS hemanjiyoblastoma, feokromositoma, pankreatik kist ve epididimal kistadenoma
Medüller kistik böbrek (otozomal dominant)		
MCKD1 Bilinmiyor	Bilinmiyor	Gut
MCKD2 Uromodulin	Salgılanan bir protein	Gut
Nefronofitizis (otozomal resesif)		
NPHP1 Nefrosistin 1	Primer silya, sentrozom, aderan bileşke, fokal adezyon	Retinitis pigmentoza (Senior-Loken), oküler motor apraksi (Cogan), konjenital hepatik fibrozis, preferal dizostozis, trunkal serebellar ataksi Situs inversus totalis, VSD
NPHP2 Inversin	Primer silya, sentrozom, aderan bileşke,	Situs inversus totalis, VSD
NPHP2 Inversin	Primer silya, sentrozom, aderan bileşke,	
NPHP3 Nefrosistin 3	Primer silya/sentrozom	NPHP1 gibi NPHP1 gibi
NPHP4 Nefrosistin 4	Primer silya, sentrozom, aderan bileşke,	
NPHP5 Nefrosistin 5	Primer silya	NPHP1 gibi NPHP1 gibi
NPHP6 Nefrosistin 6	Sentrozom	
Joubert sendromu (otozomal resesif)		
JB2 Bilinmiyor	Bilinmiyor	Anormal süperior serebellar pedinkül ile birlikte serebellar vermis hipoplazisi (molar diş işareti), MR, hipotoni, düzensiz solunum ve göz hareketlerinde anormallikler Aynı
NPHP1 Nefrosistin 1	Primer silya, sentrozom, aderan bileşke	Aynı
NPHP6 Nefrosistin 6	Sentrozom	Aynı
Bardet-Biedl sendromu (otozomal resesif)		
BBS1 BBS1 protein	Sentrozom	Pigmenter retinopati, distal ekstremit anormallikleri, obezite, erkekte hipogonadizm, MR Aynı
BBS2 BBS2 protein	Sentrozom	Aynı
BBS3; ARL6 ARL6 protein	Sentrozom	Aynı
BBS4 BBS4 protein	Primer silya, sentrozom	Aynı
BBS5 BBS5 protein	Sentrozom	Aynı
BBS6, MKKS BBS6 şaperon	Sentrozom	Aynı
BBS7 BBS7 protein	Sentrozom	Aynı
BBS8; TTC8 TTC8 protein	Primer silya, sentrozom	Aynı
BBS9; PTHB1 PTHB1 protein	?	Aynı
BBS10 BBS10; C12orf58	?	Aynı
BBS11 TRIM32, E3 ubiquitin ligaz	Hücre iskeleti	Aynı
Meckel-Gruber sendromu (otozomal resesif)		
MKS1 MKS1 protein	Sentrozom	Oksipital ensefalosel, hidrosefali, polidaktili ve fibrokistik karaciğer hastalığı Aynı
MKS3 Meckelin	Sentrozom	Aynı
Orofasiyal digital sendrom tip 1 (X'e bağlı)		
OFD1 OFD1 protein	Sentrozom	Oral (yarık dudak, damak gibi), fasiyal (burun kökü basıklığı gibi) ve parmak anormallikleri
Glomerulokistik böbrek hastalığı (otozomal dominant)		
HNF1β HNF-1β transkripsiyon faktörü	Nükleus	"Maturity-onset diabetes of the young (MODY)" ve genital traktüs anormallikleri

KRONİK BÖBREK HASTALARINDA ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE ASİMETRİK DİMETİL ARJİNİN (ADMA) İLİŞKİSİ

Yrd. Doç. Dr. Mahmut İlker YILMAZ
GATA Nefroloji BD



Endotel Fonksiyon Göstergeleri

Dolaşımdaki Belirteçleri

- 1- ADMA
- 2- vWF
- 3- t-PA
- 4- PAI-1
- 5- ICAM-1
- 6- VCAM-1
- 7- Endotelinler

No'e Bağlı Vazomotor Aktivitenin Bazı Fonksiyonel Testler ile Ölçümü

- 1- İnvaziv Koroner Testi
- 2- İnvaziv Ön Kol Testi: Pletismografi Metodu
- 3- Non-İnvaziv Koroner Testi: PET
- 4- Non-İnvaziv Ultrason Metodu (Akıma Aracılı Vazodilatasyon): FMD

Endotel, damarın iç yüzünü örten endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonları ile vücudun en aktif ve en yaygın dokularından biridir. Endotel dokusunun başlıca fonksiyonları damar tonusunun, geçirgenliğinin düzenlenmesi, lökositlerin ve trombositlerin damar duvarına adezyonun önlenmesi, trombosit agregasyonunun ayarlanması ve vasküler yeniden biçimlenme (remodeling) sürecidir. Çeşitli etkenlerle bu fonksiyonların bozulması vasküler patolojiye yol açmaktadır (1).

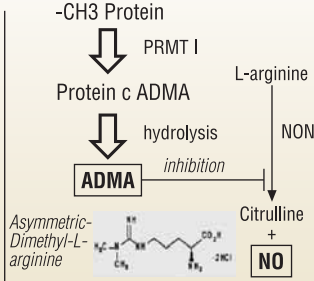
Kronik böbrek hastalarında endotel fonksiyonunun değerlendirilmesi hem dolaşımda hem de bazı fonksiyonel testler ile vazomotor aktivitenin ölçümü ile yapılabilmektedir. Dolaşımdaki ölçümlerden yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilen ADMA ve radyolojik olarak ise non-invaziv ultrason metodu ile ölçülen akıma bağlı vazodilatasyon (FMD) önemli iki parametredir.

ADMA

Nitrik oksit (NO), çok aktif fakat kısa ömürlü bir moleküldür ve endotel hücrelerinden dolaşıma salınır. Normal şartlar altında, NO endotelde, L-arjinini NO ve sitriline çeviren NO sentaz (NOS) enzimi tarafından devamlı bir şekilde üretilir. NO'nin kardiyovasküler sistem için koruyucu bir rolü vardır çünkü, vasküler kas hücresi proliferasyonunu, platelet agregasyonunu ve monositlerin endotele adezyonunu inhibe eder. Bu fonksiyonları nedeniyle NO, bir endojen antiaterosklerotik molekül olarak özetlenebilir. NOS, endojen metilargininler tarafından inhibe edilebilir ve asimetrik dimetilargininin (ADMA), bu endojen NOS inhibitörlerinin en önemlisi gibi görünmektedir. ADMA, doğal olarak ortaya çıkan, plazmada dolaşan, idrar ile atılan ve doku ve hücrelerde bulunan bir amino asittir (2,3). Nitrik oksitin azalmış biyoavailabilitesinin sonucu olarak ortaya çıkan endotelial disfonksiyonun (ED), aterosklerotik vasküler hastalık sürecinde merkezi bir rol oynadığı şimdi yaygın olarak kabul görmektedir (4).

ADMA ve NO

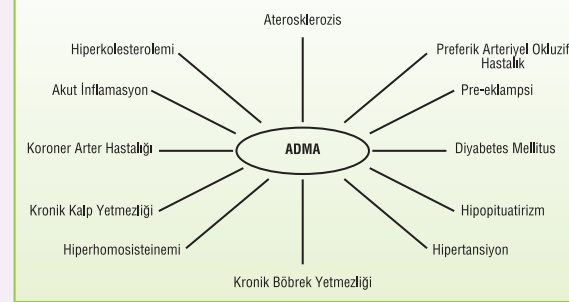
- NOS, endojen metilargininler tarafından inhibe edilebilir ve asimetrik dimetilargininin (ADMA), bu endojen NOS inhibitörlerinin en önemlisi gibi görünmektedir.
- ADMA, doğal olarak ortaya çıkan, plazmada dolaşan, idrar ile atılan ve doku ve hücrelerde bulunan bir amino asittir.



ateroskleroz gelişiminin erken dönemlerinde yükseldiği gözlemi, ADMA'nın vasküler lezyonlar için sadece bir belirteç olarak değil, aynı zamanda bir mediatör olarak potansiyel rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Plazma ADMA seviyeleri ile endotel disfonksiyonu arasında bir ilişki vardır (18) ve hemodiyaliz uygulanan bir hasta grubunda ADMA seviyeleri, gelecekteki kardiyovasküler olaylar ve toplam mortalite için prediktif olduğu gösterilmiştir (19).

ADMA ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri



Non-invaziv ultrason metodu (akıma bağlı vazodilatasyon): FMD

Endotele bağımlı vazomotor fonksiyonun tayininde brakiyal arterden ultrasonografik olarak akım ölçümü ilk kez 1992'de Celermajer ve arkadaşları tarafından tarif edilmiş ve noninvaziv bir yöntem olarak kabul görmektedir. Bu yöntemde göre; brakiyal arterde bir akım uyarını meydana getirmek için, tansiyon aleti manşonu dominant kol antekübital fossa aşağısına sarılır. Brakiyal arter çapı bazal olarak ölçülmüş ve daha sonra manşon sistolik değerin üstünde bir basınçta şişirilip ve 3-5 dakika boyunca kol iskemik kalacak şekilde arteriyel akım engellenir ve oluşan iske mi sonucunda damarda vazodilatasyon gelişmektedir. Takiben vazodilatasyona uyum için kısa süreli bir yüksek akım dönemi (reaktif hiperemi) oluşur. Manşet basıncı indirildikten 60 saniye sonra brakiyal arter çapı tekrar ölçülerek reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan FMD yüzde olarak değerlendirilmektedir:

FMD = % hiperemik akım sonrası ortalama çap - bazal çap / Bazal çap

Endotel den bağımsız dilatasyon, nitrogliserin aracılı dilatasyon (NMD), ölçümü içinse 15 dakika sonra bazal bir ölçüm yapılmasının

ardından sublingual 400 µg glyceryl trinitrate uygulanır ve 3 dakika sonra yeni bir ölçüm yapılır. NMD değeri ise ilaç uygulanması sonrası bulunan ortalama çaptan bazal çapın çıkarılması ve bunun bazal çapa bölünmesiyle % olarak ifade edilmektedir.

Damarda akım etkisiyle oluşan yanıtları ortam sıcaklığı, beslenme, ilaçlar ve sempatik uyarılar gibi pek çok faktörden etkilendiğinden çalışma, sessiz ve sıcaklığı kontrol altında olan bir ortamda yapılmalıdır. Hastaların egzersizden kaçınmış olmasına, son 4-6 saatte kafein, fazla yağlı gıdalar, C vitamini gibi antioksidanlar almamasına dikkat edilmelidir.

Nitrik oksit (NO) yetersizliği kronik böbrek hastalıklı hastalarda görülebilir ve kronik böbrek hastalığı (KBH), hipertansiyon ve

kardiyovasküler komplikasyonların ilerlemesinin hızlanmasına katkıda bulunabilir. Asimetrik dimetil arjinin (ADMA) gibi endojen NO inhibitörlerindeki artış bu süreçte majör bir rol oynuyor gibi gözükmektedir. ADMA kronik böbrek yetmezliğinde belirgin şekilde artar iken hiperlipidemi, diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperhomosisteinemi ve kalp yetmezliğine sahip hastalarda orta düzeyde artmaktadır. Anjiyotensin digestirici enzim inhibitörleri, AT II reseptör blokerleri, vitamin C, E ve östrojenler gibi endotel fonksiyonu ve NO sentezi üzerine yararlı etkiyle katkıda bulunan ve plazma ADMA düzeylerini azaltan birçok tedavi seçenekleri vardır. ADMA kronik böbrek hastalıklı hastalarda yüksek orandaki kardiyovasküler komplikasyonları ve renal yetmezliğin ilerlemesini potansiyel olarak kapsayan yeni bir risk faktörüdür. Buradan hareketle ilk olarak evrelerine göre 5 ayrı kategoriye ayrılmış diabetik olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve gruplar arasında yaş, cinsiyet ve BMI açısından aynı olanlar çalışılmıştır. Bu çalışma ile ilk olarak KBH her evresinde ortaya konan endotel fonksiyon bozukluğunun evre ilerledikçe giderek arttığı ve son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda en üst düzeye ulaştığı gösterilmiştir. Endotel disfonksiyonunun göstergelerinden biri olan endotel bağımlı vazodilatasyonun hem oksidatif stres belirteçleri (MDA ve oxLDL) hem de nitrik oksit metabolizması (ADMA) ile negatif korele olduğu gösterilmiştir. Çok değişkenli regresyon analizi ile de, böbrek hastalarında kardiyovasküler komplikasyonlardan sorumlu olan endotel disfonksiyonun (FMD) ADMA, oxLDL ve SOD ile bağımsız ilişki içinde olduğu gösterilmiştir (20).

Yaptığımız ikinci çalışma ile de amacımız, non-diabetik renal transplant (canlı verici) hastalarında transplant öncesi ve sonrasında endotel disfonksiyonu ile inflamasyon ve nitrik oksit metabolizması arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır. Bu amaçla transplant öncesi ile transplant hemen sonrasında ADMA ve hsCRP (-1, +1, +3, +7, +14 ve +28.ci günler) ile endotel disfonksiyonunun göstergesi olan FMD (-1 ve +28. günler) değerlendirilmiştir. Transplant öncesi yüksek olan ADMA ve hsCRP düzeyleri transplant hemen sonrası glomerüler filtrasyon hızındaki düşmeyle beraber 1. günden başlayarak +3, 7, 14 ve 28. günlerde düşüş göstermiş ve sağlıklı kontrollerde görülen düzeylere inmiştir. Bu düşüşe paralel olarak transplant öncesi bozuk olan endotel disfonksiyonu da 28. günde ki ölçümde anlamlı iyileşme gösterip sağlıklı kontrollerde görülen düzeylere yükselmiştir. Bu sonuçlarla ADMA düzeylerinin endotel fonksiyonu ile hem transplant öncesi hem de

Endothelial Functions Improve with Decrease in Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) Levels after Renal Transplantation

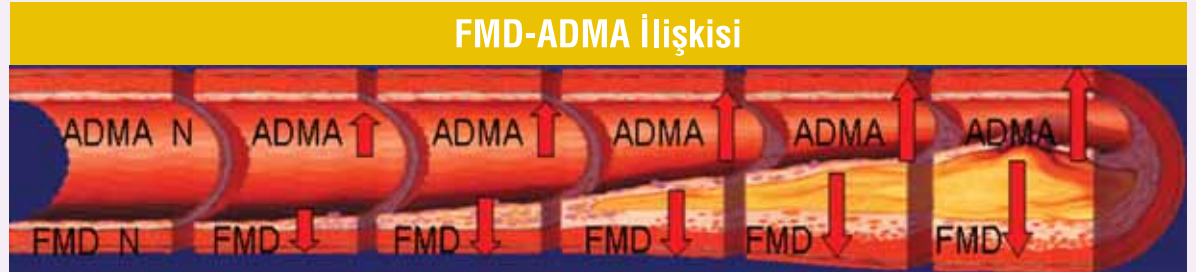
Mahmut İlker Yılmaz,^{1,2} Mithat Seğmen,² Kıyzer Caglar,² Ercan Cakir,³ Taner Oğuz,² Alper Şenmez,² Taylan Eyllen,² Meltem Yenikaya,² Gengizhan Aşık,² Yusuf Ögün,² Ömer Özcan,² Uğur Bozdağ,² Kemal Erbil,² İsmail Adın,² and Abdülgöğür Varış²

Transplantation, 2005 Dec 27;80(12):1660-6.

	Patients	Controls	P-value
Age (years)	29.2±7.5	24.2±7.2	0.001*
Sex (male/female)	17 (43%) / 23 (57%)	12 (49%) / 13 (51%)	0.137*
Body mass index (kg/m ²)	23.85±2.57	24.70±1.99	0.183*
Total cholesterol (mg/dL)	195.22±56.22	185.84±53.25	0.049*
Triglycerides (mg/dL)	127.74±20.06	134.40±12.77	0.151*
LDL cholesterol (mg/dL)	117.96±16.43	127.74±20.06	0.379*
HDL cholesterol (mg/dL)	36.62±6.85	41.37±6.64	0.008*
Total protein (g/dL)	6.97±0.38	7.07±0.28	<0.001*
Albumin (g/dL)	3.84±0.25	4.47±0.27	<0.001*
ADMA (µg/mL)	4.42±1.43	0.74±0.13	<0.001*
hsCRP (mg/L)	36.77±14.23	3.05±5.37	<0.001*
Adiponectin (µg/mL)	17.91±1.17	9.44±1.27	<0.001*
hsCRP (mg/L)	1.53±0.56	1.36±0.38	0.138*
FMD (%)	4.77±0.79	4.97±1.34	<0.001*
NMD (%)	11.81±3.97	13.84±3.88	<0.001*

	Pretransplant	Day 1	Day 3	Day 7	Day 14	Day 28	Controls	P-value
Serum creatinine (mg/dL)	8.75±1.36	5.97±1.43*	5.45±1.36*	1.84±0.43*	1.12±0.26*	1.11±0.17*	0.91±0.18	0.001
ADMA (µg/mL)	4.42±1.43	3.24±1.06*	2.51±0.67*	1.82±0.32*	1.40±0.29*	1.08±0.21*	0.78±0.13	0.001
hsCRP (mg/L)	36.77±14.23	24.48±9.33*	12.79±4.12*	7.33±1.79*	4.09±0.69*	3.44±0.64*	3.05±5.37	0.001
Adiponectin (µg/mL)	17.91±1.17	17.20±1.8*	16.19±1.08*	15.33±1.22*	13.17±1.07*	11.68±0.71*	9.44±1.27	0.001
hsCRP (mg/L)	1.53±0.56							
FMD (%)								
NMD (%)								

FMD-ADMA İlişkisi



Bugüne kadar yükselmiş ADMA konsantrasyonları ile kardiyovasküler hastalık arasında bir ilişki gösteren birçok çalışma mevcuttur. Artmış ADMA konsantrasyonları ile hiperkolesterolemi (5), hiperhomosisteinemi (6), kronik böbrek yetmezliği (7), pre-eklampsia (8), hiperhomosisteinemi (9), diabetes mellitus (10), periferik arteriyel okluzif hastalık (11), hipertansiyon (12), akut inflamasyon (13), hipopituitarizm (14), proteinüri (15), kronik kalp yetmezliği (16) ve koroner arter hastalığı (17) arasında yüksek düzeyde ilişki mevcuttur. Bununla birlikte, ADMA seviyelerinin