

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TURGUT ÖZAL TIP MERKEZİ

SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ NEDENİ İLE
PERİTON DİYALİZİ ALAN HASTA GRUBUNDA
HİPERTANSİF RETİNOPATİ İLE PLAZMA NT-PROBNP
DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. TUĞBA KANDİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. TURĞUT YILMAZ

MALATYA-2013

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında,
Eğitim hayatım süresince her türlü fedakârlıktan kaçınmayan ve bana sonsuz destek veren; anne ve babama...

Uzmanlık eğitimim sürecinde önyargısız ve insancıl yaklaşımı ile mesleğime olan özgüvenimi daha da arttıran, tıp etiğine uygun hasta yaklaşımı, adil ve hoşgörülü idareci kimliği ile klinik bilgi ve deneyimlerini en güzel şekilde aktaran saygıdeğer hocam Prof. Dr. Turğut Yılmaz'a...

Sayırsız iyi niyetli destekleri ile bana oftalmolojiyi öğreten sayın hocalarım Doç. Dr. Tongabay Cumurcu, Yrd. Doç. Dr. Soner Demirel, Yrd. Doç. Dr. Penpegül Fırat, Yrd.Doç.Dr. Abuzer Gündüz ve Yrd.Doç.Dr. Oğuzhan Genç'e...

Değerli katkılarını esirgemeyen Prof.Dr. Hülya Taşkapan, Prof. Dr. Çağatay Taşkapan ve Prof. Dr. Saim Yoloğlu' na...

Sevecen yaklaşımları ile periton diyalizi hemşireleri ve biyokimya laboratuvar çalışanlarına...

Her türlü yardımları için asistan arkadaşlarıma...

Sonsuz saygı ile teşekkürlerimi sunarım...

TUĞBA KANDİ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği	3
2.1.1. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tanı	4
2.1.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Klinik	4
2.1.3. KBY Tedavisinde Genel Prensipler	8
2.1.3.1. Periton Diyalizi	10
2.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Oküler Bulgular	12
2.3. Retinal Sirkülasyon	13
2.3.1. Retinal arterler	14
2.3.2. Retinal venler	14
2.3.3. Retinal kapillerler	15
2.4. Hipertansiyon	15
2.4.1. Kan basıncı fizyolojisi ve hipertansiyon	16
2.4.1.1. Natriüretik Peptidler	18
2.4.2. Hipertansiyon Oluşum Mekanizmaları	20
2.4.3. Hipertansiyonun Kliniği	21
2.4.4. Hipertansiyonun böbreğe olan etkileri	22
2.4.5. Malign Hipertansiyon	23
2.4.6. Hipertansiyon Tedavisi	23
2.5. Hipertansiyon ve Göz	24
2.5.1. Hipertansif Retinopati	24
2.5.2. Malign hipertansif retinopati	29
2.5.3. Aterosklerozis ve Göz	31
2.5.4. Hipertansif Retinopati Tedavi	32

3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	33
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	38
ÖZET	42
SUMMARY	44
KAYNAKÇA.....	46

KISALTMALAR

KBY	: kronik böbrek yetmezliği
GFR	: glomerüler filtrasyon hızı
SDBY	: son dönem böbrek yetmezliği
DM	: diabetes mellitus
HT	: hipertansiyon
HD	: hemodiyaliz
PD	: periton diyalizi
SAPD	: sürekli ayaktan periton diyalizi
BNP	: brain natriüretik peptit
SRA	: santral retinal arter
ACE	: anjiotensin konverting enzim
Anj	: anjiotensin
ACTH	: adrenokortikotropik hormon
ANP	: atriyal natriüretik peptit
NO	: nitrik oksit
RAAS	: renin-anjiotensin-aldesteron sistemi
KKY	: konjestif kalp yetmezliği

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1	Hipertansif retinopatideki fundus bulguları.....	25
Şekil 2	Hipertansif retinopatide makula yıldızı görünümü	26
Şekil 3.	Grade I hipertansif retinopati.....	28
Şekil 4.	Grade II hipertansif retinopati.....	28
Şekil 5.	Grade III Hipertansif retinopati	29
Şekil 6.	Grade IV Hipertansif retinopati	29

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Ülkemizde 1997 yılında saptanan yeni kronik böbrek yetmezliği olgularının nedenleri	3
Tablo 2. Kronik böbrek yetmezliği evreleri.....	5
Tablo 4. JNC 6'ya göre 18 yaş ve üzeri erişkinlerde kan basıncı sınıflaması	22
Tablo 5. Keith, Wagener, and Barker hipertansif retinopati sınıflaması.....	27
Tablo 6. KBY etyolojik sınıflaması	35
Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunda yaş, cinsiyet ve pro-BNP değerleri karşılaştırması.....	36
Tablo 8. Periton diyalizi hastalarının demografik özellikleri	37

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), glomerüler filtrasyon hızında (GFR) progressif ve irreversibl azalmanın olduğu, sıvı-elektrolit dengesinin ayarlanamadığı ve böbreğin metabolik-endokrin fonksiyonlarını yerine getiremediği kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Üremi, KBY'ye bağlı anormallik gösteren tüm klinik ve laboratuvar parametrelerini içeren bir terminolojidir. Türkiye'de yaklaşık 25000'in üzerinde son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nedeni ile diyaliz programında olan hasta olduğu tahmin edilmektedir. KBY, hastaları sosyoekonomik bakımdan kısıtlayan ve psikolojik durumlarını da etkileyen, morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Etiyolojide birçok hastalık bulunmakla beraber en sık karşılaşılan nedenler diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), glomerulonefrit, polikistik böbrek hastalığı, kronik interstisyel nefritler, renal amiloidoz ve obstrüktif idrar yolu hastalıklarıdır. Bunlar arasında DM (%22.8) ve HT (%18.1) ülkemizde KBY etyolojisinde yüksek oranda rol alan sistemik hastalıklardır.^[1]

KBY sıvı-elektrolit dengesinin ayarlanamaması ve vücutta üremik toksinlerin birikmesine yol açarak, tüm organ ve sistemleri ilgilendiren şikayet ve bulgulara neden olur. Yorgunluk, uyku bozukluğu, depresyon, gastrointestinal sistem rahatsızlıkları, üremik akciğer, periferik nöropati, göz tutulumu, kardiyolojik, hematolojik ve endokrin bozukluklar görülebilir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda oküler komplikasyonlar ile sıkça karşılaşılır; göz tutulumunun nedenleri multifaktöriyel olup geniş bir yelpazede incelenirler. İskemik optik nöropati, psödötümör serebri, üremik amarozis, eksternal oftalmopleji, hipertansif retinopati ve koroidopatiler oküler komplikasyonlar arasında yer almaktadırlar. Okülopati KBY ile direkt ilişkili olabileceği gibi, altta yatan primer hastalıklara bağlı da gelişebilir. Bunların yanında diyaliz tedavisinin de oküler tutulumuna neden olabileceği bilinmektedir. Özellikle KBY etyolojisinde yer alan ve aynı zamanda KBY'nin bir

komplikasyonu olarak karşımıza çıkan HT, oküler tutulumda ciddi rol alan sistemik bir hastalıktır. HT'un göze olan etkisi direkt veya indirekt yol ile olabilmektedir. Direkt olarak hipertansif retinopati, koroidopati ve optik nöropati tabloları ile etkilerken, indirekt olarak diyabetik retinopatinin kötüleşmesi, retinal ven ve arter tıkanıkları, iskemik optik nöropati ve retinal arter makroanevrizmasına neden olabilir.

Komplikasyonların önlenmesi, yaşam süresi ve kalitesinin artırılması amacı ile KBY hastalarında uzun süreli renal replasman tedavisi olarak hemodiyaliz (HD) ve periton diyalizleri (PD) uygulanmaktadır. Diyaliz, yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişiminin esas alındığı bir tedavi rejimidir. HD ve PD olmak üzere iki şekilde uygulanmaktadır. HD ile osmotik aktif maddeler diffüzyon yolu ile vücuttan elimine edilmektedirler. Bu durum total vücut sıvısında azalmaya ve kan osmolalitesinde düşmeye neden olur. HD esnasında ve sonrasında sıvı dinamiğinde ani değişimler olmaktadır. PD'de ise yarı geçirgen membran olarak periton zarı görev almakta, kan ve diyalizat arasında solütlerin diffüzyonu gerçekleşmektedir. Bilinmektedir ki, uzun yıllar diyaliz tedavisi alan hastalarda kornea ve konjonktiva kalsifikasyonları, kuru göz, refraktif değişiklikler, band keratopati, lentiküler opasiteler, göz içi basıncında dalgalanmalar ile karşılaşılabilir.^[1,2]

Retina tabakasının beslenmesi, retina ve koroidde yer alan geniş kapiller damar ağı ile gerçekleşmektedir. Ultrastrüktürel yapısı birbirinden farklı özelliklerdeki fonksiyonel hücrelerce oldukça zengin olan retina, oksijen eksikliğine aşırı duyarlı bir dokudur. Bu nedenle HT ve DM gibi vasküler tutulumlu hastalıklar retinayı direkt etkileyebilmektedirler. Çalışmamızda, SDBY nedeni ile periton diyalizi alan hastalarda mevcut HT'un retinada oluşturduğu değişiklikleri araştırdık. Bunun yanında hastalarımızın kan örneklerinde böbrek klirensinde önemli rol oynayan ve renal tübüler fonksiyonlar için bir belirteç olan, N-Terminal pro-beyin natriüretik peptit (NT-pro-BNP) düzeylerini de değerlendirdik. Bu çalışmamızda SDBY nedeni ile periton diyalizi alan hastalarda NT-pro-BNP düzeyleri ile HT'a bağlı gelişen retinopati düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği

KBY, GFR değerinde azalma ile beraber sıvı-solüt homeostasisinin bozulduğu, metabolik-endokrin disfonksiyon ile karakterize olan kronik ve progressif bir hastalık olarak tanımlanabilir. Klinik olarak, böbrek fonksiyonlarında asemptomatik azalma ile başlayan ve son evrede üremik toksinlerin birikimi ile tüm organ ve sistemleri etkileyen, ilerleyici bir hastalıktır. Türkiye’de KBY sıklığı kesin olarak bilinmemektedir; 1997 yılı Türk Nefroloji Derneği verilerine göre ülkemizde yaklaşık 25000’in üzerinde diyaliz tedavisi gören hasta olduğu bilinmektedir. KBY birçok nedenle gelişebilir; bu nedenlerin sıklığı ülkelere göre değişmektedir. Türkiye’de SDBY nedenleri ile ilgili en sağlıklı veriler Türk Nefroloji Derneği tarafından düzenlenmiştir (Tablo 1).^[3,4]

Tablo 1. Ülkemizde 1997 yılında saptanan yeni kronik böbrek yetmezliği olgularının nedenleri

ETYOLOJİ	%	HASTA SAYISI
Kronik glomerulonefrit	23.29	2768
Diyabetik nefropati	13.06	1579
Hipertansiyon-nefroskleroz	9.6	1107
Ürolojik	8.9	1034
Kistik böbrek hastalıkları	4.1	471
Kronik interstisyel nefrit	6.6	764
Diğer nedenler	9.9	2711
Bilinmeyen	23.4	11581

2.1.1. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tanı

GFR azalması böbrek yetmezliğinin karakteristiğidir. GFR, genellikle yıllar içinde giderek azalmakta ve bu azalma altta yatan nedene göre değişiklik göstermektedir. GFR'nin azalmasına bağlı olarak kan üre azotu ve kreatinin düzeylerindeki yükselme veya kreatinin klirensindeki azalma ile böbrek yetmezliği tanısı konulabilmektedir. Akut ve kronik böbrek yetmezliği ayırıcı tanısı, klinik uygulamada önem arz etmektedir. Üç aydan uzun süren azotemi, uzun süreli üremik belirti ve bulgular, renal osteodistrofi belirti ve bulguları, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, idrar sedimentinde geniş silendirler ve radyolojik incelemelerde bilateral küçük böbrekler kronik hastalığın göstergeleridir. Bu kriterler değerlendirilerek KBY, akut böbrek yetmezliğinden ayrılır. KBY tanısında radyolojik olarak böbreklerin normalden daha küçük olması destekleyici bir bulgu olabilir. Fakat amiloidoz, diyabetik nefropati ve böbreğin infiltratif hastalıkları gibi durumlarda böbrek boyutları radyolojik olarak küçük olmayabilir. Tanı ve ayırıcı tanıda biyopsinin yeri kısıtlıdır. Biyopsi amiloidoz ve infiltratif hastalıklar gibi sınırlı durumlarda tanıya yardımcı olabilmektedir.

2.1.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Klinik

KBY, asemptomatik böbrek fonksiyonu azalmasından üremik sendroma kadar uzanan spektrum içerisinde çeşitli evrelerde değerlendirilebilir (Tablo 2). Fakat klinik pratikte bu evreler sıklıkla iç içe geçmiş durumda gözlemlenirler. KBY'nin erken evresinde, sadece böbreğin fonksiyonel rezervinde azalma vardır. GFR 35-50 ml/dk'nın altına inmez. Böbreğin ekskresyon ve regülatuar fonksiyonları korunmuştur. Erken evrede klinik bulgu ve semptomlar yoktur. Böbrek yetersizliği olarak tanımlanan orta evrede azotemi ortaya çıkar. Hastalığın ilk semptomları noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir. GFR 20-25 ml/dk olunca hastada üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Böbreğin ekskresyon ve regülatuar fonksiyonları yüksek oranda bozulmuş olup belirgin klinik belirti ve bulgular gözlemlenir. Klinik özellikler Tablo 3'de belirtilmiştir. SDBY'de böbrek fonksiyonları ileri derecede bozulmuş olup GFR 5-10 ml/dk'ya inmiştir. Azoteminin

derinleşmesi ile tüm organ ve sistemleri ilgilendiren belirti ve bulgular ortaya çıkar. Kronik böbrek yetmezliğinin terminal evresinde ortaya çıkan bu tablo üremik sendrom olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalarda renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Tablo 2. Kronik böbrek yetmezliği evreleri

KBY evreleri		GFR ml/dk
ERKEN	Böbrek rezervinin azalması	50-80
ORTA	Böbrek yetersizliği	25-50
İLERİ	Böbrek yetmezliği	5-25
SON	Üremi	<5

GFR'nin azalması ile beraber böbreğin idrarı konsantre etme yeteneği azalır. Beraberinde diurnal ritim de bozulur. Dolayısı ile hastalarda ilk semtumlardan biri olan noktüri görülür. Aynı zamanda sıvı-elektrolit dengesindeki bozukluklar belirmeye başlamıştır. KBY hastalarında, SDBY'de belirgin semptomlara yol açan su, sodyum ve potasyum dengesi erken evrelerde korunmuş olup, biyokimyasal analizlerde alt ve üst sınır limitlerinde azalma olduğu tespit edilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek fonksiyonları azalmış olmasından ötürü fazla sıvı vücuttan atılamaz ve bu durum hipervolemi ile sonuçlanır. Benzer şekilde idrar ile tuz kaybı anormal şekilde artmıştır ve kısa sürede hiponatremiye neden olur. Hiperpotasemi de enfeksiyon, hemoliz veya kan transfüzyonlarına bağlı olarak kolaylıkla gelişebilmektedir. Sağlıklı bir insanda distal tübül ve kolonda, aldosteron ve diğer faktörlerin etkisi ile potasyum dengesi korunmaya çalışılır. GFR 5 ml/dk'nın üzerinde iken hiperpotasemi nadiren gelişir. Hastalarda hiperpotaseminin belirmesi ileri evrenin bir bulgusudur. Kan magnezyum düzeyi SDBY olan hastalarda yükselir. Hiperürisemi GFR 25-30 ml/dk'nın altına inince ortaya çıkar.

Tablo 3. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Klinik Özellikleri

<u>SIVI-ELEKTROLİT BOZUKLUKLARI</u> Hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermagnezemi
<u>SİNİR SİSTEMİ</u> Stupor, koma, konuşma bozuklukları, uyku bozuklukları, demans, konvülsiyon, polinöropati, baş ağrısı, sersemlik, irritabilite, kramp, konsantrasyon bozuklukları, yorgunluk, meningizm, huzursuz bacak (restless leg) sendromu, tik, tremor, myoklonus, ter fonksiyonlarında bozulma, ruhsal bozukluklar
<u>GASTROİNTESTİNAL SİSTEM</u> Hıçkırık, parotit, gastrit, iştahsızlık, stomatit, pankreatit, ülser, bulantı, kusma, gastrointestinal kanama, kronik hepatit, motilite bozuklukları, özafajit (kandida, herpes...), intestinal obstrüksiyon, perforasyon, asit
<u>HEMATOLOJİ-İMMÜNOLOJİ</u> Normokrom normositer anemi, eritrosit fragilitesinde artış, kanama, lenfopeni, enfeksiyonlara yatkınlık, immün hastalıkların yatışması, kanser, mikrositik anemi (alüminyuma bağlı), aşıyla sağlanan immünitede azalma, tüberkülin gibi tanısal testlerde bozulma
<u>KARDİYOYASKÜLER SİSTEM</u> Perikardit, ödem, hipertansiyon, kardiyomyopati, hızlanmış ateroskleroz, aritmi, kapak hastalığı
<u>PULMONER SİSTEM</u> Plevral sıvı, üremik akciğer, pulmoner ödem
<u>CİLT</u> Kaşıntı, gecikmiş yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon, üremik döküntü, ülserasyon, nekroz
<u>METABOLİK-ENDOKRİN SİSTEM</u> Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, büyüme geriliği, hipogonadizm, impotans, libido azalması, hiperürisemi, malnütrisyon, hiperprolaktinemi
<u>KEMİK</u> Üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi, amiloidoz ,D vitamini metabolizması
<u>DİĞER</u> Susuzluk, kilo kaybı, hipotermi, üremik ağız kokusu, miyopati, yumuşak doku kalsifikasyonu, akkiz renal kistik hastalık, karpal tünel sendromu, noktüri

KBY’de böbrek dokusunda azalma olduğu zaman geri kalan nefronlarda bir adaptasyon meydana gelir. Böbrek fonksiyon kaybı minimal iken (<%60), fizyolojik adaptasyon tamdır. Canlılarda böbrek dokusundan amonyum sentezi yapılmaktadır. KBY’ de ise nefron sayısı azaldığı için sentezlenen amonyum miktarı azalmaktadır ki bu durum metabolik asidoz ile sonuçlanır. GFR’nin 20 ml/dk’nın altına inmesi durumunda anyon açığı artmış metabolik asidoz gelişir. GFR değeri 30 ml/dk’nın üzerinde iken kompensatuar mekanizmalar ile metabolik asidoz ortaya çıkmayacaktır. [3,4,5]

KBY’de azalan nefron sayısı ile beraber nefron başına düşen fosfat miktarı da artış gösterir. Böylece fosfat retansiyonuna yatkınlık ortaya çıkar. Fosfat retansiyonu sekonder hiperparatiroidizm ile kompanze edilmeye çalışılır. GFR’nin 25-30 ml/dk düzeylerine düşmesi sonucunda, sekonder hiperparatiroidizm ile kompanze edilen fosfor düzeylerinde dengesizlik ortaya çıkar. Neticede kan fosfor düzeyleri artış gösterir. Artan fosfora bağlı olarak böbrek tübüllerinden atılan kalsiyum miktarı artar ve bu durum hipokalsemi ile sonuçlanır. Hipokalsemi ile kemik, kas ve eklem ağrıları görülebilir fakat kırık oluşumu sık değildir. Serum kalsiyum ve fosfor değerlerinin çarpımı yüksek ise şiddetli kaşıntı, metastatik kalsifikasyonlar, deri nekrozu gözlenebilir. Osteomalazik kemik hastalığı daha nadir görülür. Osteomalazik kemik hastalığının D vitamini eksikliği, malabsorbsiyon, 1-alfa hidroksilaz aktivitesindeki azalma ve proteinüri nedeniyle D vitamini bağlayan proteinin kaybı gibi nedenlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca D vitamini eksikliğine bağlı miyopati sıklığı da artmıştır.

Alüminyum klirensinin azalması, fosfor bağlayıcı ilaçların alüminyum içermesi ve özellikle diyalizat ile yüksek alüminyum transferi, KBY olan hastalarda alüminyum birikimine yol açar. Bu durum eritropoietine dirençli anemi, diyaliz demansı ve yüksek dönüşüm hızlı kemik hastalığına neden olur. Hastalar yaygın kemik ve eklem ağrılarından yakınır; kas güçsüzlüğü ve spontan kırıklar görülebilir. KBY seyrinde görülen metabolik kemik hastalığı için üremik kemik hastalığı terimi kullanılmaktadır. [6,7]

KBY hastalarının günlük yaşam kalitelerini kısıtlayan en önemli nedenlerden biri de anemidir. Genellikle GFR 30-35 ml/dk'nın altına inince hematokrit azalır ve anemik semptomlar görülebilir. Anemi ile beraber ortaya çıkan trombosit fonksiyon bozukluğu, kanama eğilimi ortaya çıkarır. ^[8]

KBY ile birlikte olan hipertansiyon, progressif renal hasarda önemli rol oynamaktadır. HT oluşumundaki temel faktör Anj-II ve NO düzeylerindeki artışın neden olduğu sempatik sinir sistemi aktivasyonudur. Sistemik kan basıncı artışı zaman içerisinde irreversibl renal hasar ile sonuçlanır.

KBY hastaları lökositoz ve ateş olmaksızın ortaya çıkan ciddi enfeksiyonlar bakımından risk altındadırlar. Hastalardaki glukoz intoleransı ve insülin salınımdaki azalmaya rağmen, insülin yıkımındaki azalma nedeni ile insülin ihtiyacı azalır. Konjestif kalp yetmezliği (KKY), kardiyomiyopati, perikardiyal tamponad bu hastalarda mortalitenin en önemli nedenleridir. Üst gastrointestinal sistem kanamaları, anjiodisplazi ve pankreatit sıklığı artmıştır. Hipernefroma, prostat kanseri, multipl myeloma ve uterus kanseri riski artmıştır. ^[4,9]

2.1.3. KBY Tedavisinde Genel Prensipler

KBY sürecindeki hastalarda hastalığın ilerleme sürecini durdurmak ve hasta yaşam kalitesini düzeltmek amacı ile konservatif tedaviler uygulanmaktadır. Terminal dönemdeki hastalarda ise konservatif yaklaşımların yanı sıra renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyulmaktadır.

KBY sürecindeki bir hastaya klinik yaklaşım aşağıdaki unsurları kapsamaktadır:

1. Böbreklerin fonksiyonel rezervinin belirlenmesi
2. Reversibl faktörlerin düzeltilmesi
3. İlerlemenin durdurulması veya yavaşlatılması
4. Üremik komplikasyonların önlenmesi
5. Altta yatan hastalığın tedavisi

Klinik pratikte glomerüler filtrasyon değerini saptamak için kreatinin klirensi kullanılır. Kreatinin klirensi böbreğin fonksiyonel rezervi hakkında bilgi verir. Renal arter darlığı, ekstrasellüler sıvı hacminde azalma, kalp yetmezliği, üriner tıkanma, reflü, HT, hiperürisemi, nefrotoksik ilaç kullanımı, sekonder enfeksiyonlar ve hiperkalsemi gibi faktörler araştırılmalı ve tedavi edilmelidir. Böbrek hasarını azaltmak amacı ile proteinden kısıtlı diyet uygulanmalı, kan basıncı kontrol altına alınmalı ve hiperlipidemi düzeltilmelidir. Sıvı- elektrolit bozuklukları KBY’de yaşamsal önemi olan komplikasyonlara neden olabilmektedir. Tedavide sıvı- elektrolit dengesinin sağlanması temel yaklaşım olmaktadır. Hastalarda solüt birikiminin önlenmesi amacı ile hidrasyon uygulanmalı ve aldığı-çıkarttığı sıvı takibi yapılmalıdır.

Üremik kanamalarda mevcut anemi düzeltilmelidir. Desmopressin, kriyopresipitat veya östrojen koagülatif bozukluklarda kullanılabilirler. Hiperürisemi, kan ürik asit düzeyi 13 mg/dl’yi geçtiğinde tedavi edilmelidir. Hipermağnezemi ve karbonhidrat intoleransı için genellikle tedavi gerekmez.

SDBY ortaya çıktığında konservatif tedaviler yetersiz kalmakta, böbreğin görevini üstlenecek tedaviler, yani renal replasman tedavilerinden faydalanılmaktadır. Bu amaçla PD, HD ve renal transplantasyon uygulanmaktadır.

Diyaliz, yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişiminin esas alındığı bir tedavi rejimidir. HD’de osmotik aktif maddeler difüzyon yolu ile vücuttan elimine edilmektedirler. HD, bir makine aracılığı ile hastanın kanının özel bir filtreden süzdürüldüğü ve içindeki solütlerin temizlendiği tedavi şeklidir. Bu amaca yönelik olarak süzgeç görevi yapabilecek suni zarlar üretilmiştir. PD’de ise yarı geçirgen membran olarak periton zarı görev almakta, kan ve diyalizat arasında solütlerin difüzyonu gerçekleşmektedir. PD uygulaması için özel olarak hazırlanmış diyaliz sıvıları kateter ile hastanın karnına verilir. Diyaliz sıvısının karında kaldığı süre içinde kandaki osmotik aktif maddeler periton zarından süzülür ve diyaliz sıvısının içine

geçerler. Bir süre sonra bu sıvı yine özel borusu ile vücut dışına boşaltılır. Böylece kandaki solütlerin bir kısmı vücut dışına atılmış olur.

Böbrek transplantasyonu da renal replasman tedavisi adı altında uygulanan bir yöntemdir. Transplantasyon sonrası başarı oranları oldukça yüksek olup, ameliyattan 5 yıl sonra nakledilmiş böbreklerin ortalama %70 ile %80'i çalışmaya devam etmektedir. Red sonrası hastalar tekrar hemodiyaliz veya periton diyalizi alabilmektedirler. [4,10]

2.1.3.1. Periton Diyalizi

PD, terminal dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda alternatif bir tedavi yöntemi olarak, son yıllarda ülkemizde giderek artan sayıda hastaya uygulanmaktadır. Periton kapillerlerindeki kan ile diyalizat arasında solütlerin difüzyonu ve hipertonic solüsyonların periton boşluğuna ultrafiltrasyonu gerçekleşmektedir. PD temel olarak, peritona giriş sağlayan bir kateter ile periton boşluğuna diyalizatın verilmesi, bir süre burada tutulması ve bu süre sonunda boşaltılması şeklinde olmaktadır. Periton boşluğunda bekleme sürecinde, kanda yüksek konsantrasyonda bulunan üre gibi azotlu maddeler ve diğer üremik toksinler difüzyon ile diyalizata geçerler. Konsantrasyon farkının yüksek olduğu başlangıç döneminde solütlerin difüzyonu en hızlıdır. Diyalizat ve kan arasındaki konsantrasyon farkı azaldıkça difüzyon hızı azalır ve konsantrasyonlar dengelendiğinde difüzyon durur. Ultrafiltrasyon diyalizat içindeki glukoz gibi osmotik maddelerin oluşturduğu osmotik basınç farkı sayesinde gerçekleşir. Osmotik eşitlik sağlanıncaya dek kapillerlerdeki kandan periton boşluğuna su geçişi olur. Osmotik farkın en fazla olduğu erken dönemde ultrafiltrasyon en fazla iken, osmotik eşitlik sağlandığında durur. Ultrafiltrasyon ile hastaya verilen diyalizattan daha fazla sıvıyı geri almak mümkün olabilmektedir. Periton boşluğundaki sıvı hareketlerinde rol oynayan bir faktör de subdiyafragmatik lenfatiklerdir. Periton boşluğundaki sıvının bir kısmı bu lenfatikler ile sistemik dolaşıma dönerler.

Periton diyalizi çeşitleri

1) Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD):

Bu sistemde diyalizat periton boşluğunda sürekli olarak bulunmaktadır. Sıvı, hasta tarafından günde 3-4 kez dışarı boşaltılır ve yeni diyalizat periton boşluğuna verilir. Diyalizat bir sonraki değişime kadar periton boşluğunda bekler. SAPD diyalizat akım hızının düşük olmasına karşın basit, kullanışlı ve etkili bir sistemdir. Standart SAPD tekniğinde, erişkinler için şeffaf ve yumuşak plastik torbalardaki 2000-3000 ml hacminde diyalizatlar kullanılmaktadır. Hasta kateter ile bağlantıyı sağladıktan sonra diyalizatı periton boşluğuna akıtır. Diyalizat boşaldıktan sonra bağlantı üzerindeki set, klemp ile kapatılır. Hasta bir sonraki değişim işlemine kadar torbayı yanında taşır.

Peritonit, periton diyalizinin en önemli komplikasyonudur. Gelişmekte olan yenilikler ile peritonit sıklığı azalmaya devam etmektedir. Fakat SAPD hastalarında peritonit halen sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Peritonit dışında SAPD hastalarında görülebilen diğer komplikasyonlar: sıvı dengesi ile ilgili bozukluklar, protein malnütrisyonu, obezite ve karın duvarı ile ilgili komplikasyonlardır.

2) Devamlı devirli periton diyalizi (CCPD):

SAPD'ye alternatif olarak geliştirilen bir sistemdir. Hasta gece yatarken 3 veya 5 diyalizat değişimi yapılır. Gündüz ise periton boşluğunda diyalizat bekletilir. CCPD'nde diyaliz etkinliği SAPD kadar olup, peritonit daha az karşılaşılan bir komplikasyondur.

3) Gece periton diyalizi (NPD):

CCPD gibi gece makine aracılığı ile 8-10 değişim yapılır. Diğer sistemlere göre kullanılan diyalizat miktarı daha fazladır. Bu sistem, periton geçirgenliği yüksek olan hastalarda ve peritonda 2-3 litre diyalizat taşıyamayacak hastalarda tercih edilebilir.

4) Tidal periton diyalizi (TDN):

Bu sistemde periton boşluğundaki diyalizat hiçbir zaman tam olarak boşaltılmaz. Rezidüel bir sıvı volümü periton boşluğunda sürekli olarak vardır.

Belirli bir miktar diyalizat makine aracılığı ile verilir, bekletilir ve alınır. Dezavantajları, volüm kontrollü cihaz gerektirmesi ve fazla diyalizat kullanılmasıdır. Küçük solut klirensinin SAPD'ye göre daha yüksek olması ise avantajı olarak bilinmektedir. ^[11,12]

2.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Oküler Bulgular

KBY'de ortaya çıkan metabolik bozukluklar neticesinde bir takım moleküllerin birikimi çeşitli organlarda toksik etki ile sonuçlanır. KBY sonucunda direkt veya indirekt olarak etkilenen bu organlardan birisi de gözdür. Bu güne dek yapılan çalışmalarda KBY'de çeşitli göz bulguları saptanmış ve tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları, göz yaşı salgısında azalma, konjonktiva ve korneada kalsifikasyon, göz içi basıncı değişiklikleri, retinal patolojiler (makülada pigmentasyon, koryoretinal atrofi, vasküler retinopati vb.) ve optik sinir patolojileridir (optik nöropati, papil ödemi). Medikal destek tedavisindeki ilerlemeler, diyaliz tekniklerindeki gelişmeler ve renal trasplantasyon cerrahisindeki başarılar, KBY hastalarının yaşam süresini uzatmakta ve hastalığa bağlı gelişen komplikasyonları azaltmaktadır. Örneğin önceleri sıkça karşılaşılan eksudatif retina dekolmanı artık oldukça azalmıştır. Bununla birlikte KBY'nin seyri sırasında gözün direkt ve indirekt etkilenimi devam etmektedir. ^[11]

KBY'li hastalarda, konjonktiva ve korneada kalsiyum birikimi oldukça sık izlenen bir bulgudur. Hastalarda kalsiyum ve inorganik fosfat birikiminin yüksek olduğu bulunmuş ve bu birikimin kırmızı göz kliniğinden sorumlu olduğu düşünülmüştür. ^[12] Yaşa bağlı katarakt gelişiminde KBY bir risk faktörüdür. DM, glokom ve HT gibi patolojiler de bu riski artırmaktadırlar. KBY olan hastalarda arka kapsüler kataraktın daha sık olduğu bildirilmiştir. Ayrıca makülada irregüler pigmentasyon ve fokal koryoretinal atrofik alanların varlığının renal retinopati veya koroidopatiye bağlı pigment epitelyum değişikliklerinin bir sonucu olabileceği bildirilmiştir. KBY'de hipotansiyon, ciddi anemi ve yaygın aterosklerozun sorumlu tutulduğu iskemiye bağlı optik sinir patolojileri de ortaya çıkabilmektedir. Olguların

büyük bir kısmında mevcut olan DM ve HT, KBY etyolojisinde önemli yer tutmaktadır. KBY nedeni ile HD tedavisi gören diyabet hastalarında sıvı retansiyonu, HT, anemi ve diğer hemodinamik değişiklikler maküler ödem gelişmesine neden olabilir. Hemodiyaliz ile metabolik patolojilerin düzelmesi, maküla ödeminde fotokoagülasyon veya vitrektomi gibi tedavileri gerektirmeksizin iyileşmeye yol açabilir. KBY’de böbrek fonksiyon testlerinin bozuk olması, anemi, lipid profilindeki bozukluklar, proliferatif diyabetik retinopatide laser fotokoagülasyon tedavisine rağmen gerilemeyen neovaskülarizasyonlara neden olmaktadır. Renal transplantasyon sonrası ise laser tedavisine yanıtın arttığı bildirilmiştir.^[11,12]

HT, KBY etyolojisinde sıkça karşılaşılan bir hastalıktır. Aynı zamanda KBY’nin kendisinin veya tedavinin bir komplikasyonu olarak da ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle olgularda hipertansif retinopati sıklıkla izlenmektedir. KBY olan hastalarda hipertansif retinopatinin varlığı ve derecesi ile diyastolik kan basıncı arasında korelasyon olduğu bilinmektedir. Olgularda akut hipertansif retinopati atağı da sıkça karşılaşılan bir bulgudur. Ani kan basıncı değişiklikleri sonucu subkonjonktival ve retinal kanamalar izlenebilmektedir. Ayrıca glokom ve retinal ven tıkanıklıkları gibi göz patolojileri için de hipertansiyon bir risk faktörüdür.^[11]

2.3. Retinal Sirkülasyon

Retinal sirkülasyon anastomozların olmadığı bir end-arteriyel sistemdir. Retinanın damarlanması fetal hayatın 4. ayında başlamakta, bu sürece kadar retinanın beslenmesi koroidden sağlanmaktadır. Gestasyonun 6. ayında optik diskten periferiye uzanan hyaloid arter belirmeye başlar. Gebeliğin 16. haftasında retina damarlanması optik sinirden başlar ve her iki gözde simetrik olarak periferiye doğru ilerler. Damarlar 32. haftada nazal ora serrataya ulaşırlar. Temporal kadrandaki vaskülarizasyon doğum sonrası 36-40 haftaya kadar devam etmektedir.^[13]

2.3.1. Retinal arterler

Orbitayı internal karotis arterin ilk dalı olan oftalmik arter besler. Oftalmik arter orbitanın süperomedial duvarına doğru seyreder. Santral retinal arter (SRA) optik sinirin inferior kesiminde oftalmik arterden ayrılan bir terminal arterdir. Koryokapillaris ile beslenen fotoreseptörler dışındaki nöral retinayı besler. SRA globun yaklaşık 10-15 mm arkasından optik sinire girer ve optik diske doğru sinirin santral kesiminde seyreder. Optik disk üzerinde ilk olarak alt ve üst, sonra da nazal ve temporal olmak üzere dallara ayrılarak retinaya yayılır. SRA anatomik olarak 3 tabakaya ayrılmaktadır. İntima, en iç kısımdır ve tek sıra endotelyumdan oluşur. Lamina media esas olarak düz kas tabakasından oluşmaktadır. İnternal elastik lamina, intima ile media arasında yer alan iç kısımdır. En dış kısımda ise gevşek bağ dokusu yapısından oluşan adventisya bulunmaktadır. SRA lamina cribrosayı geçerken duvar kalınlığı %50 oranında azalır. İç elastik lamina kaybolur ve musküler tabaka incelir. Böylece üst ve alt ana papiller damarlar da dahil olmak üzere retinada gözlenen SRA'nın tüm dallanmaları arterioldür. Retinal arterioller duvarlarında düz kas içerirler fakat internal elastik lamina tabakası yoktur.

Silioretinal arter koroidden gelen papilla çevresindeki Zinn arter çemberinden kaynaklanır. Papilla temporal kenarından ayrılarak maküla bölgesini sular. Silioretinal arter bazı olgularda bulunmayıp %6-20 sıklıkta görülebilir.^[13,14,15]

2.3.2. Retinal venler

Retinal venler esas olarak arterlerin dağılımını izlerler. Retinal venler ve venüller retinal kapillerlerden kanı direne ederler. Küçük venüller yapısal olarak kapillerlere benzerdirler. Az miktarda bağ doku ile desteklenen bir endotel katından oluşmaktadırlar. Büyük venüller düz kas içerirler ve birleşerek venleri oluştururlar. Venler duvarlarında az miktarda düz kas ve elastik doku içerirler. Göreceli olarak esnektirler. Papilla üzerinde bir araya gelerek santral retinal veni oluştururlar. Santral retinal vene doğru çap olarak büyürler. Santral retinal ven optik siniri SRA'nın

girdiği yerden terk eder. Subaraknoid aralıkta seyrederek orbitaya geçer ve oftalmik vene katılır. Bu ven aracılığıyla da sinüs kavernoza dökülür.^[13,14]

2.3.3. Retinal kapillerler

Retinal kapillerler retinal arterioller ve venüller arasında yer alırlar. Koryokapillarisin duvarlarında geniş fenestrasyonlar bulunmasına rağmen retinal kapillerlerin duvarları sızdırmazlar. Retinanın kapiller sistemi endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar ile iç kan retina bariyerini oluşturmaktadır. Arka polde yüzeyel kapiller pleksus, sinir lifi tabakası ve dış pleksiform tabaka seviyesinde iken intraretinal ağ periferde, iç nükleer tabakada yer alır. HT gibi arteriyel hastalıklar daha çok yüzeyel pleksusu etkilemektedirler. Arterioller çevresinde ve foveada kapiller free zon alanları bulunmaktadır. Retina kapillerleri dış pleksiform tabakaya kadar olan retinanın iç 2/3 kısmının kan akımını sağlarlar, dış 1/3 retina tabakası koryokapillaris tarafından beslenir.

Retinal kapillerlerde düz kas ve elastik doku bulunmamaktadır. En içte zonula okludensler ile birbirine bağlı tek katlı endotel tabakası yer alır. Endotel hücreleri bazal membran üzerinde sıralanırlar. Psödopolipoidal yapıda olan perisitler endotel hücrelerini dışarıdan çevrelerler. Her bir endotel hücrelerine bir perisit karşılık gelmektedir. Perisitler kontraktıl özellikte hücrelerdir. Retinal sirkülasyonda perisitlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir.^[13,14,15]

2.4. Hipertansiyon

Organizmanın homeostasisini sürdürmek için sabit tutmaya çalıştığı faktörlerden birisi de kan basıncıdır. Kan basıncının belirli sınırlar içinde tutulması, kapiller düzeyde alışverişin sürdürülmesi ve böbreklerde filtrasyonun gerçekleşmesi gibi yaşamsal önemi olan işlevlerin devamı için şarttır. Bu nedenle kan basıncı endokrin sistem, otonom sinir sistemi ve lokal olarak salgılanan düzenleyici maddeler aracılığı ile sabit sınırlarda tutulur.

2.4.1. Kan basıncı fizyolojisi ve hipertansiyon

Kan damarları, kanı kalpten dokulara, dokulardan da tekrar kalbe taşıyan bir kapalı borular sistemine benzetilebilir. Her ventrikül sistolünde aorta ve büyük arterlerde basınç yaklaşık 120 mmHg'ya kadar yükselir ve diyastolde ortalama 70 mmHg'ya düşer. Kapiller düzeyde madde transportu veziküler transport, difüzyon ve filtrasyon ile sağlanır. Filtrasyon, kan ve hücrelerarası sıvı arasındaki hidrostatik ve onkotik basınçlar arası farka göre gerçekleşir. Kapillerlerden filtre olan sıvının büyük kısmı kana geri alınırken, kalanı lenfatik dolaşım ile venöz sisteme katılır. Sol ventrikülden her sistolde atılan kan, basınç farkı ile diyastolde sağ atriuma dönüş yapar. Kalbin pompa gücünün yanı sıra damarların elastikiyeti, kasların kasılma esnasında venlere uyguladığı basınç ve solunum esnasında toraksta gelişen negatif basınç da kanın hareketinde etkilidir.

Kan basıncı, kanın damar çeperine uyguladığı basınçtır. Bileşenleri kardiyak çıktı ve periferik dirençtir. Kardiyak çıktı atım volümü ve kardiyak frekansın bir fonksiyonudur. Atım volümü kalbin bir defada attığı kan miktarıdır. Kalbin dakikadaki atım sayısı (frekansı) normalde sabittir, otonom ve sempatik sinir sistemleri ile kontrol edilir. Periferik direnç ise kanın vizkozitesi ile doğru, damar yarıçapı ile ters orantılı bir parametredir. Otonom sinir sistemi, çeşitli endokrin ve parakrin ajanlar damar düz kasını etkileyerek periferik direnci değiştirebilirler.^[16]

Kapillerler dışındaki bütün damarlar sempatik sinirler ile innerve edilirler. Sempatik noradrenajik lifler kas tabakasını innerve ederek kasılmaya neden olurlar. Sempatik sistemin kolinerjik lifleri ise damarlarda gevşemeye yol açar. Kan ile gelen hormonlar, hücrelerden interstisyel alana çıkan metabolik ürünler, endotel kaynaklı kimyasal maddeler de kasılma ve gevşemeye neden olarak damar çapını değiştirirler.

Damar duvarı en içte endotel, ortada düz kas ve en dışta bağ dokusundan oluşur. Arteriollerde büyük damarlara oranla elastik lif oranı azdır ve kas tabakası kalındır. Bu nedenle kan akımına dirençte en büyük rolü arterioller alırlar ve direnç damarları olarak tanımlanırlar. Prekapiller sfinkterler de lokal olarak salgılanan veya kan ile gelen maddelere yanıt verirler. Küçük damarlarda kan basıncı düştüğünde,

doku basıncı damar içi basıncını aşar ve damarlar kapanırlar. İnaktif dokularda prekapiller sfinkterler kapalıdır, metarterioller kasılıdır ve kan akımı durmuştur. Aktif dokularda ise vazodilatör metabolitler ile metarterioller ve prekapiller sfinkterler genişlerler; kan basıncı artar; kapillerler açılır; ve kan akışı sağlanır. Kapillerler ve postkapiller venüllerin etrafı kasılabilir özellikteki perisitler ile çevrilidir ve çeşitli vazoaaktif maddeler salgırlar. Duvarlarında düz kas oranı az olan venler, arterlere göre daha ince çeperli ve genişleyebilir özelliktedirler. Elastik duvar yapıları ile çok miktarda kanı depolayabilirler ve kapasitans damarları olarak tanımlanırlar. Venler noradrenarjik sinirler ve dolaşımdaki bazı maddelerle kasılabilirler.

Periferik dirençte endotel hücreleri önemli işleve sahiptir. Kan basıncındaki artışın erken dönemlerinde endotel, artmış vasküler rezistansı vazodilatör otokrin/parakrin mekanizmalarla (NO salınımında artış gibi) dengelemeye çalışır. Kan basıncı yüksekliğinin kalıcı veya şiddetli olması halinde endotelial kompensatuar vazodilatör cevap yetersiz kalabilir; endotelial dekompanseasyon ve daha fazla kan basıncı yükselmesi ile endotelial hasar meydana gelebilir. Endotel fonksiyon kaybının hücresel mekanizmaları kesin olarak bilinmemekle beraber, rolü olduğu düşünülen muhtemel olaylar; mekanik gerilmeye bağlı proinflatuar yanıt (örneğin; sitokin salınımı ve monosit kemotaktik protein I salınımı), endotel hücre içi sitozolik kalsiyum konsantrasyonunda artış, vazokonstrüktör endotelin I salınımı, endotel adezyon moleküllerini sentez eden genlerin up-regülasyonudur. Özetlenen mekanizmalar neticesinde endotelial hücrelerde lokal inflamasyon meydana gelmekte ve nihai olarak endotel hücresi geçirgenliği artmakta, endotelial fibrinolitik aktivite azalmakta ve koagülasyon kaskadı aktive olmaktadır. Hasarlı endotel üzerinde trombosit agregasyonu ve degranülasyonu, inflamasyon, trombozis, vazokonstrüksiyon kısır döngüsünü daha belirgin hale getirebilir.

Kan basıncının düzenlenmesinde bir takım hormonal mekanizmalar da önemli yer tutmaktadır. Hormonal sistemler, damar yarıçapına ve dolayısı ile periferik damar direncine olan etkileri ile kan basıncı regülasyonunda rol oynarlar.

Renin-anjiotensin-aldesteron sistemi (RAAS), arteriyel basınç, doku perfüzyonu ve ekstrasellüler volümün homeostatik kontrolünde rol oynayan bir hormonal kaskaddir. Kardiyovasküler hastalıklar ve böbrek hastalıklarının patogeneğinde yer alır. Renin kaskadı başlatan hormondur. Plazmada bulunan anjiotensinojeni Anj- I'e dönüştürür. Anj-I, anjiotensin converting enzim (ACE) ile Anj-II ve III'e dönüştürülür. Anj-III' den Anj-IV ve Anj-H'den Anj (1,7) oluşur. ACE'nin enzimatik etkinliği ile damar daralmasında artma, damar genişlemesinde azalma ortaya çıkar. Anj-II sentezi ACTH, noradrenalin, endotelin ve serotonin ile de uyarılır, atriyal natriüretik peptit (ANP) ve NO ile inhibe edilir. Anj-II güçlü bir vazokonstrüktördür, arterioller ve prekapiller sfinkterleri kasar, periferik direnci artırır ve kan basıncını yükseltir. Anj-II ve Anj-III adrenal bezlerden aldesteron salınımını sağlarlar. Aldesteron böbrek tübüllerinde sodyum ile potasyumu değiştirir ve bu elektrolitlerin dengesinde rol oynar. Sodyum geri emilimi ile su çekilir ve plazma hacmi artar. Anj-IV ise beyinde etkilidir. Kan basıncını arttırıcı etkidedir. Anj (1,7) ise vazodilatatör, natriüretik, antiproliferatif ve kalp koruyucu etkileri ile Anj-II'nin fizyolojik antagonisti gibi davranır.^[16,17]

Natriüretik peptitlerin (NP) ANP, BNP, C ve D tipi NP tipleri vardır. Kalpte diyastolde ortaya çıkan gerilim, endotelin I ve Anj-II ile uyarılma ANP sentezini artırır. Sodyum ve su idrarla atılır, renin salgılanması baskılanır ve aldesteron, vazopressin salgılanması azalır. Vazodilatatör etkilidirler ve sonuç olarak kan basıncını düşürürler.^[18]

Kan basıncının düzenlenmesinde rol alan diğer maddeler arasında kallikrein-kinin, üretensin II, endotelinler, NO, prostaglandinler, hidrojen sülfür ve karbonmonoksit yer almaktadır.

2.4.1.1. Natriüretik Peptidler

Natriüretik peptitler kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volümünü regüle eden bir hormon sınıfıdır. Bu ailenin üyeleri Atrial/A tipi Natriüretik Peptid (ANP), Brain/B tipi Natriüretik Peptid (BNP), C tipi Natriüretik Peptid (CNP) ve D

tipi Natriüretik (DNP) peptiddir. Öncül prohormonların her biri ayrı genler tarafından kodlanırlar. BNP'nin Brain Natriüretik Peptid olarak isimlendirilmesi yanıltıcı olabilir. Bunun nedeni, BNP'nin ilk olarak domuz beyin dokusundan izole edilmiş olmasıdır. Fakat, BNP öncelikli olarak kalp kaynaklıdır ve miyokardda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Vazorelaksan, diüretik ve natriüretik etkileriyle volüm yüklenmesi ve hipertansiyonda vücudu koruyucu görev üstlenen NP'ler, prohormon olarak sentezlenirler. Plazmada C-terminal aktif peptit ve N-terminal prohormon fragmanlar şeklinde bulunurlar.^[19]

Brain natriüretik peptit (BNP)

BNP, RAAS'nin doğal bir antagonistidir. Mineralokortikoid ve tuz uyarımlı HT ve volüm yüklenmesine karşı vücudun savunmasında yer alarak kan basıncı, kan volümü ve sodyum dengesinin düzenlenmesinde rol oynar. Aşırı su ve tuz tutulmasını engeller; vazokonstriktör peptitlerin sentezini azaltır; ve sempatik aktiviteyi inhibe ederek damar gevşemesine katkıda bulunur. RAAS'de, vazopressin ve sempatik sinir sistemi, sodyum ve su tutulumunu arttırarak kan basıncını yükseltirler. BNP, kan basıncı yükseldiğinde aktive olur. Merkezi sinir sisteminde ACTH salınımını ve sempatik sinir sistemini inhibe eder; periferde ise glomerül filtrasyon hızı, diürez ve natriürezi arttırıp, sistemik vasküler direnci ve plazma volümünü düşürerek akut volüm yüklenmelerinden kalbi korur. Böbrek üzerinde natriüretik ve diüretik etkilidir. BNP özellikle primer olarak glomerül ve toplayıcı kanallardan etki yapar. Glomerülde afferent arteriyol dilatasyonu ve efferent arteriyol konstriksiyonu oluşturarak GFR'yi arttırır. Toplayıcı kanalda ise sodyumun reabsorbsiyonunu azaltarak, atılımını arttırır. Aynı zamanda renin, Anj-II ve aldosteron düzeylerini baskılar.

BNP, 32 aminoasit içeren bir polipeptiddir. Plazmadaki BNP'nin kaynağı ventrikülleridir. Miyosit içinde sentez edilen prepro-BNP 134 aminoasitten oluşmaktadır. Pro-BNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. Salınım, ventrikül genişlemesi ve basınç yükü ile doğru orantılı olarak artar . Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda Pro-BNP kana salınır ve

fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metabolit olan N-terminal BNP'ye parçalanır. NT-proBNP'nin işlevi kesin olarak bilinmemektedir. BNP sentez ve salgılanımı, gen düzeyinde düzenlenir. İnsanda BNP geni, 1.kromozomda yerleşmiştir ve bir prohormon olan 108 amino asitlik pro-BNP'yi kodlar.

BNP düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklarda olduğu gibi SDBY'de de artış gösterdiği bilinmektedir. Üremi nedenli kronik diyaliz bağımlısı hastalarındaki yüksek plazma BNP düzeyleri nedenleri: hücre dışı sıvı artışı, beraber seyreden kardiyak hastalık, azalmış renal natriüretik peptit klirensi olarak sayılabilir. HD hastalarında serum BNP düzeyi artışına ilişkin yayınlar mevcut iken, SAPD hastalarında serum BNP düzeyi artışına ilişkin yeterli bilgi bulunmamaktadır.^[20]

2.4.2. Hipertansiyon Oluşum Mekanizmaları

Sistemik arteriyel basıncın uzun süreli yüksek bulunması HT olarak tanımlanır, hipertansiyon primer (esansiyel) ve sekonder nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Kan basıncı artışına neden olabilecek faktörler aşağıda sınıflandırılarak açıklanmıştır.

1 - Diyetle aşırı sodyum alınması, böbrek hastalıkları nedeni ile nefron sayısındaki azalma, filtrasyon yüzeyinin azalması gibi durumlara bağlı olarak sodyumun atılamaması, uygunsuz aldesteron salınımı ile sodyum tutulumu sıvı volümünü arttırarak kan basıncını arttırır.

2- Stres, sempatik sinir sistemi ve RAAS'ı uyarak HT gelişimine neden olur. Sempatik sinir sisteminin uyarılması ile ortaya çıkan vazokonstriksiyon periferik damar direncini artırır. Kalp atım sayısı ve gücünün artışı da kardiyak çıktıyı arttıracaktır. Feokromasitomada olduğu gibi katekolamin salınımının artışı HT'a neden olur.

3- RAAS regülasyonunun bozukluğu bazı hipertansif hastalıkların patogenezinde yer alabilir. Böbrek içi RAAS sisteminin aşırı uyarılması HT ve KKY gibi sodyum tutucu durumlara neden olabilir. Ayrıca renal arter daralması da RAAS'ı aktive etmektedir.

4- NO yıkımındaki artış ve oksidan hasarlara bağılı olarak ortaya çıkan endotelyal disfonksiyon, HT patogeneğinde rol oynayan önemli bir faktördür.

5- Sigara sempatik sinir sistemini uyararak ve oksidan stres oluşturarak endotelyal disfonksiyon, vasküler hasar ve plak gelişimi ile arter duvarında sertleşmeye neden olur. HT için güçlü bir risk faktörüdür.

6- Yapısal hipertrofiye neden olan genetik etkiler, obezite, hiperinsülinemi de HT gelişimine katkıda bulunan durumlardır.^[21]

2.4.3. Hipertansiyonun Kliniğı

HT ile en sık birlikteliğı olan semptom baş ağrısıdır. HT'a bağılı baş ağrısı oksipital bölgede hissedilir ve zonklayıcı karakterdedir. Hipertansif olgulardaki baş ağrısının kan basıncının düzeyi ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir. Baş ağrısının dışında diğere semptomları baş dönmesi, yorgunluk, çarpıntı, göğüste rahatsızlık hissi şeklinde sıralamak mümkündür. Ancak bu semptomların direkt olarak hipertansiyona işaret etme ihtimalleri zayıftır. Noktüri de HT'da sıkça karşılaşılan bir semptomdur ve prostatizm ile karıştırılmaması gereklidir. Ayrıca HT'a neden olan hastalık ile ilişkili semptomlar ile de karşılaşılabılır. Altta yatan hastalık olarak HT'da sıklıkla renal nedenler akla gelmektedir. Kronik böbrek hastalıklarında HT bulunma oranı oldukça yüksek olmasının yanısıra HT'un kendisinin de renal hastalık yaptığı unutulmamalıdır.

Günümüzde HT sınırı olarak sistolik için 140 mmHg, diyastolik için 90 mmHg olduğu kabul edilmektedir. Amerikan kaynaklı olan Joint National Committee' nin 7. ve son raporunda kan basıncının < 120/80 mmHg olması normal değerler olarak kabul edilirken, kan basıncının sistolik 120-139 mmHg ve diyastolik 80-89 mmHg değerleri prehipertansiyon olarak değerlendirilmektedir (Tablo 4).^[22]

Tablo 4. JNC 6'ya göre 18 yaş ve üzeri erişkinlerde kan basıncı sınıflaması

<i>Kategori</i>	<i>Sistolik (mmHg)</i>	<i>Diyastolik (mmHg)</i>
Optimal	< 120 ve	< 80
Normal	< 130 ve	< 85
Yüksek normal	130 - 139 veya	85 - 89
Evre 1	140 - 159 veya	90 - 99
Evre 2	159 - 179 veya	100 - 109
Evre 3	180 ve üzeri veya	110 ve üzeri

*Antihipertansif tedavi alamayan hastalar için, sistolik ve diyastolik değerler farklı evrelere düşüyorsa üst basamakta olan kabul edilir.

2.4.4. Hipertansiyonun böbreğe olan etkileri

Hipertansif nefropatide bozulmuş olan arterioller ve arterler böbrek yerleşimi gözetirler. Arteriollerden başlayan ve glomerülleri de içeren hiyalinizasyon, tübülüs atrofisi ve çevreleyen stromanın artışı ile özgüdür. Sonuç olarak böbrekte makroskopik olarak yer yer segmenter atrofi alanları izlenir; nefron kaybı hafif düzeydedir; ve HT'da böbrek hafifçe küçülür. Daha ilerlemiş evrelerde yani malign fazda renal arteriol ve küçük arterlerde soğan kabuğu şeklinde aterosklerotik kalınlaşmalar ve bağ dokusu artışı ile nefroskleroz ortaya çıkar. Ayrıca atrofik glomerüller içine kanamalar ve glomerüler lümenin tam nekrozu ile kortikal tübülüslerin dilatasyonu gözlemlenebilir. Bu anatomik değişikliklerin derecesine göre böbrek kan akımı, GFR'nin azalması, kanda üre ve kreatinin artışı, üre ve kreatinin klirens düşüklükleri gibi laboratuvar bulgularıyla zamanla böbrek yetersizliği ortaya çıkar.^[22,23]

HT'un böbrek hastalığının bir sonucu mu yoksa bir sebebi mi olduğu yıllarca tartışılmıştır. Güncel bilgiler dahilinde böbrek hastalığının kan basıncını yükselttiği gibi HT'un da böbrek hasarının ilerleme hızını arttırdığı veya hasarı başlatabildiği bilinmektedir.^[23]

2.4.5. Malign Hipertansiyon

Malign HT'lular genelde daha önceden HT' u olan 30-40 yaşlarında kişilerdir. Erkeklerde ve zencilerde insidansı daha yüksektir. Özellikle diyastolik kan basıncındaki belirgin yükselme ve akut yaygın arteriol hasarı ile karakterize bir durumdur. Malign HT'un klinikte olmazsa olmaz bulgusu hipertansif nöroretinopatidir. En sık başvuru yakınmaları baş ağrısı ve bulanık görmedir. Şuur bozukluğu ve fokal jeneralize nöbetler tabloya eşlik edebilir. Hastaların çoğunda diyastolik kan basıncı 120-130 mmHg'nın üzerindedir. Fakat malign HT'un ortaya çıkması için mutlak bir kan basıncı düzeyi yoktur.

Hastalar minimal düzeyde albuminüriden başlayıp SDBY'ye kadar uzanan geniş bir spektrumda böbrek tutulumu ile başvurabilirler. Böbrek bozukluğunun bulgusu olarak serum kreatininde hızlı yükselme, hematüri, proteinüri, idrar sedimentinde eritrosit ve lökosit silindirleri görülebilir. Tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilen hastalarda SDBY'ye doğru progresif bir bozulma görülür.^[24]

2.4.6. Hipertansiyon Tedavisi

Hipertansif aciller için optimum tedaviyi araştıran büyük randomize çalışmalar yoktur. Tedavi konusundaki tavsiyeler genellikle uzman görüşlerinden oluşur. Tedavi her hasta için ayrı ayrı planlanmalı ve sadece mutlak kan basıncı değerine göre değil uç organ hasarının bulunup bulunmamasına göre de davranılmalıdır. Hipertansif yarı-acil durumlar oral antihipertansiflerle tedavi edilebilir. Kısa bir süre monitörizasyon sonrası bu hastalara yakın poliklinik takibi altında tedavi düzenlenmelidir. Hipertansif acil tablosunda başvuran bir hastanın yoğun bakım ünitesine yatırılması, kan basıncının yakın ve doğru takibi için intraarteryel bir yol açılması ve bu yolla kan basıncı monitörizasyonu gereklidir. Süratle ve genellikle intravenöz antihipertansifler başlanır. Hastalar bazen bir veya daha fazla uç organ hasarı ile başvurabilirler. Bu durumda farklı hedef organ hasarı varlığına göre bazı tedaviler avantajlı veya dezavantajlı olabilir. Kan basıncı düşürülmesinde tavsiye edilen hedefler ortalama kan basıncı değerlerinde dakikalar-

iki saat tedavi aralığında %20-25'i aşmayacak şekilde düşme veya diyastolik kan basıncının dakikalar saatler içinde 100-110 mmHg aralığına çekilmesi olarak özetlenebilir. Daha hızlı kan basıncı düşmesi önlenmelidir, çünkü hedef organ fonksiyonları bozulabilir.^[25]

2.5. Hipertansiyon ve Göz

HT'un göze olan etkisi direkt veya indirekt yol ile olabilmektedir. Direkt olarak hipertansif retinopati, koroidopati ve optik nöropati tabloları ile etkilerken, indirekt olarak diyabetik retinopatinin kötüleşmesi, retinal ven ve arter tıkanıkları, iskemik optik nöropati ve retinal arter makroanevrizmasına neden olabilir.

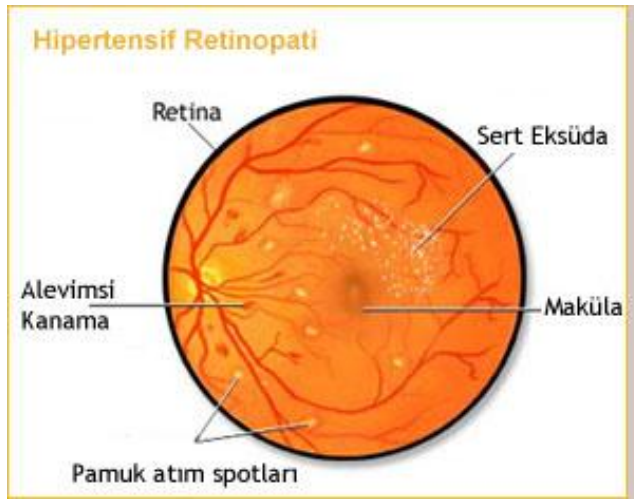
2.5.1. Hipertansif Retinopati

Hipertansif fundus değişiklikleri ilk kez Liebreich tarafından "albumin uritic retinitis" adıyla 1859 yılında tanımlanmıştır.^[26] Daha sonra 1898'da Marcus Gunn, HT ve böbrek hastalıkları bulunan hastalarda yaygın ve fokal arteriyoller daralma, arteriovenöz çentiklenme, mum alevi ve leke tarzında kanamalar, yumuşak eksuda ve optik disk başı şişmesi tarif etmiştir.^[27] Keith ve ark. 1939 yılında hipertansif hastalarda retinopatinin mortaliteyi arttıran bir faktör olduğunu belirtmişlerdir.^[28]

Hipertansif retinopati genellikle asemptomatik seyirlidir. Hipertansif bir hastada fundus görüntüsü retinal arterlerin durumu, sistemik kan basıncı seviyesi ve artış hızı ile ilintilidir. Her ne kadar arter sertleşmesi kronik HT'un bir bulgusu olsa da normal yaşlanmada da görülebilmektedir. 40 yaş üzeri diyabeti olmayan erişkinlerde hipertansif retinopati %2 ile %14 arasında görülür.^[29] Nadiren tek taraflı olarak bildirilmiş olsa da kural olarak bilateral seyreder. Siyah ırkta beyaz ırktan daha fazla görülür. Sigara ile hipertansif retinopati derecesi korelasyon göstermektedir.^[30] ACE ve apolipoprotein E geninde oluşan bir mutasyonun, hipertansif retinopati gelişiminde risk faktörü olduğu kabul edilmiştir.^[31]

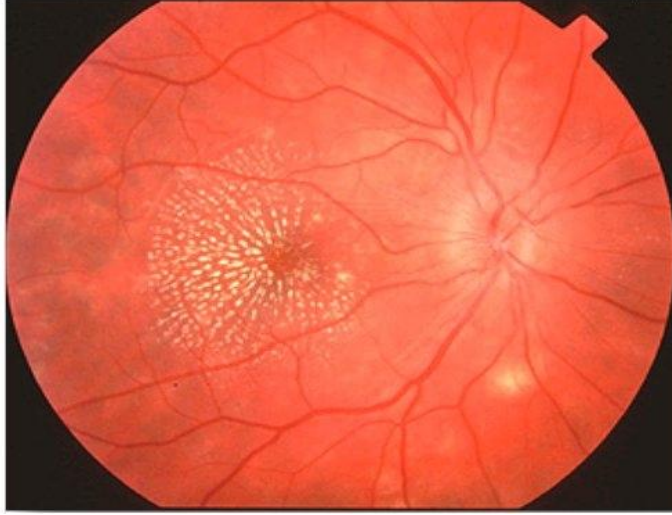
Hipertansif retinopati patofizyolojisi şu şekilde açıklanabilir: Artmış kan basıncı vazospazm ve vazomotor tonusta artışa ve beraberinde kan-retina bariyerinin bozulmasına sebep olur. Mikroskobik incelemelerde erken dönemlerde arteriyol

duvarlarında kalınlaşma ve luminal açıklıkta daralma vardır. Kronik arter sertleşmesi neticesinde intima tabakasında kalınlaşma ve hyalin dejenerasyonu ortaya çıkar. Bu durum kliniğe retinal arteriollerde yaygın ve fokal daralma, dilatasyon, kıvrımlanma artışı, arteriyolden yansıyan ışıktaki artış, arter içi kan sütunlarında azalmış saydamlık, arteriyol duvarında beyazlaşma (bakır ya da gümüş tel manzarası), advensiyel noktalarında arter ven bası arazı, lipid ve kolesterol birikimine bağlı sert eksüdalar ile sinir lifi tabakası iskemisine bağlı yumuşak eksüdalar şeklinde yansır (Şekil 1,2,3).^[29]



Şekil 1 Hipertansif retinopatideki fundus bulguları ^[32]

HT'un ileri evrelerinde bu bulgular daha belirgin hale gelir. Koroid damarlarındaki arteriyoller kalınlaşma retinal damarlarındakinden daha belirgindir. Radyal peripapiller kapiller dağılımında yerleşen sinir lifi kanamaları dot blot tarzı kanamalardan daha fazla görülmektedir. Sert eksüdalar arka kutupta halka ve maküla yıldızı tarzlarında görülebilirler (Şekil 2).^[33,34]



Şekil 2 Hipertansif retinopatide makula yıldızı görünümü ^[35]

Özellikle retinal iskemi alanlarından ve makülayı çevreleyen kapillerlerden artmış plazma transudasyonuna bağlı olarak sekonder maküler ödem görülür. Yumuşak eksüdalar, akut iç retina iskemi alanlarıdır. Dört-altı hafta sonra bu küçük beyaz odaklar kaybolur ve arkasında sinir lifi tabakası eksikliği bırakırlar.

Anatomik olarak bulundukları yere göre gözün damarları kan basıncı yükselmesine farklı cevaplar verirler. Retinal arteriyoller ve kılcal damarlar oto-kontrol mekanizmaları ve sıkı bağlantılar ile kan-göz bariyerini idame ettirirler. Koroidal damarlarda hem oto-kontrol mekanizması hem de fenestrasyonların olmasından dolayı kan-göz bariyeri bulunmaz. Arter-ven bası arazı kronik HT'a spesifik bir bulgudur. Retinada arterler ve venler çaprazlaşma noktalarında ortak adventisyal kılıfı paylaşırlar. Arter-ven basısı klinikte ven, basının tek tarafında veya her iki tarafında görünür hale geldiği zaman fark edilir. Venin yönü değişip dikleşebilir. Eğer vendeki kan akışına bir direnç söz konusu ise daralma bölgesinin distalinde ven koyu renkli, dilate ve kıvrımlı görünür. Retinal kanamalar, maküler ödem ve yumuşak eksüdalar dirençte artış olduğuna işaret ederler. Venöz-venöz kollateraller görülebilir.^[33]

Hipertansif retinopatinin sınıflandırılması için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Günümüzde hafif hipertansif retinopati arteriyoller daralma ve arter-ven basısı; orta

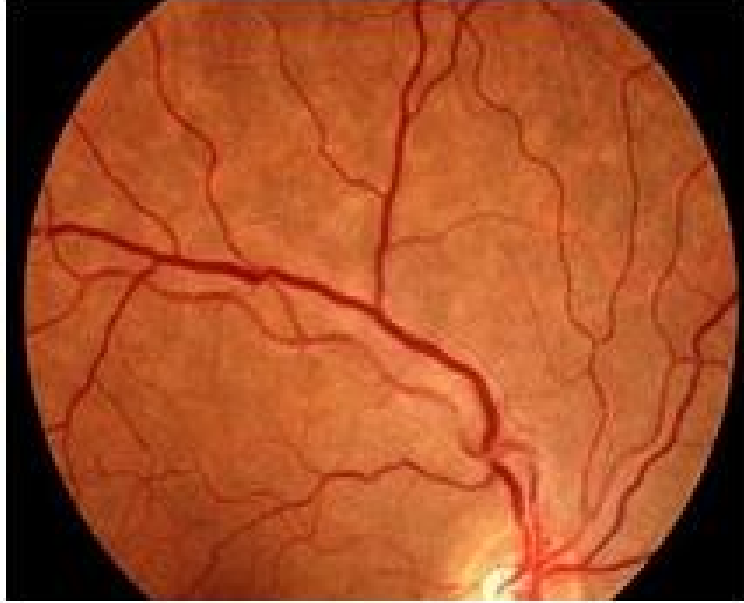
hipertansif retinopati kanama, yumuşak eksüda ve/veya sert eksüdalar; ve malign hipertansif retinopati orta hipertansif bulgularına ek olarak optik sinir şişmesi bulguları için kullanılır.^[36] Çok sayıda hipertansif retinopati sınıflandırması mevcuttur. Keith Wagener-Barker ve Scheie sınıflandırmaları en çok kullanılan iki sınıflandırmadır. Keith-Wagener-Barker sınıflandırmasında (Tablo 5), klinik bulgular ve aterosklerozisi birlikte değerdendirilir (şekil 3,4,5,6). Scheie sınıflandırmasında ise hastalık ayrı ayrı sınıflandırılır.^[37]

Tablo 5. Keith, Wagener, and Barker hipertansif retinopati sınıflaması

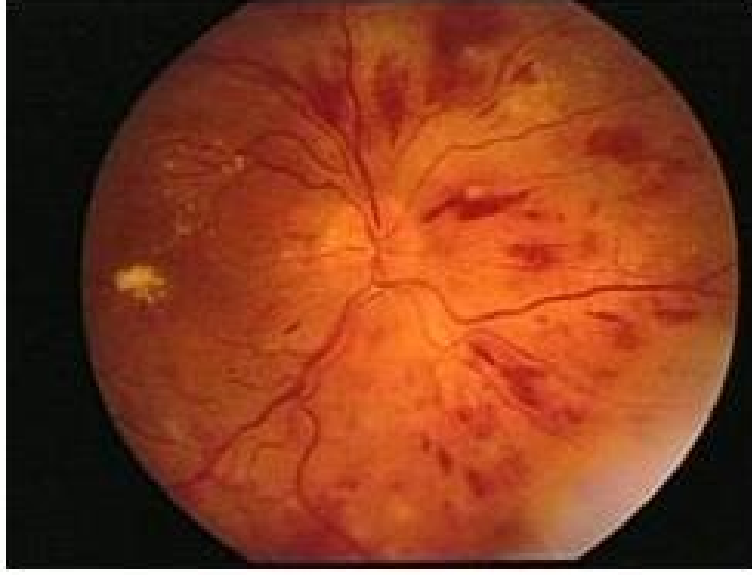
- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">* Grade I: Retinal arteriollerde jeneralize, orta dereceli daralma* Grade II: Arterioler daralmanın belirginleşmesi, damar boyunca lokal daralmalar, arter-ven çaprazlaşma bölgelerinde arterin altındaki venin yön değıştirmesi(salus belirtisi)* Grade III: Arter-ven çaprazlaşma bölgelerinde altta kalan venin ezilmesi (gunn arazı), distaldeki venin genişlemesi (bonnet belirtisi), retina yüzeyine yayılmış hemorajiler, yumuşak eksüdalar* Grade IV: retinal bulgulara ek olarak optik diskte belirgin ödem |
|---|



Şekil 3. Grade I hipertansif retinopati ^[38]



Şekil 4. Grade II hipertansif retinopati ^[38]



Şekil 5. Grade III Hipertansif retinopati ^[38]



Şekil 6. Grade IV Hipertansif retinopati ^[38]

2.5.2. Malign hipertansif retinopati

Malign HT'da göz bulguları sıkça görülür. Baş ağrısı, skotomlar, diplopi, görmede azalma ve fotopsi en yaygın şikayetlerdir. Malign HT'da göz bulgularını üç

gruba ayırabiliriz: Hipertansif retinopati, hipertansif koroidopati ve hipertansif optik nöropati. Dolaşımda artan katekolaminlerin vasküler yatakta daralma yapması ile arterler tıkanır ve bu durum kan retina bariyerinin bozulmasına neden olur. Akut malign hipertansif retinopatide fokal arteriyoller daralma, yumuşak eksüdalar, retina içi transüdalar, maküler ödem ve retinal kanamalar görülebilmektedir. Retinal kanamalar genellikle çizgiseldir ve peripapiller alanda görülürler. Kistoid maküler ödem, lipid birikimi ve arteriyoller değişiklikler, yumuşak eksüdalar, mikroanevrizmalar ve fokal enfarktlar kronik malign hipertansiyonun karakteristikleridir.^[33,39]

Terminal retinal arteriyol tıkanmaları nedeniyle oluşan yumuşak eksüdalar tüy gibi, kabarık, beyaz retina alanlarıdır ve optik diske yakın yerleşimdedirler. İç retina iskemi lekesi olarak tanımlanmışlardır. Daha çok arka kutupta sinir lifi tabakasında radyal peripapiller damar hattında tüysü beyaz lezyonlar olarak görülürler. Kapiller tıkanma ve perfüzyon bozukluğundan dolayı anjiyografide hipofloresan görülürler. Yaklaşık 3-6 hafta boyunca sebat ederler. Kirli beyaz retinal lezyonlar olan periarteriyoller retina içi transüdalar, arteriyol yakınlarında görülürler. Çeyrek disk büyüklüğünde ve genellikle yakınındaki lezyon ile birleşme eğilimindedirler. Anjiyografide sızıntı vardır ve hiperfloresandırlar. Bu lezyonlar retinal hasar bırakmaksızın, 2-3 hafta içerisinde gerilerler. Malign HT'da arteriyoller kalınlaşır ve arteriyol duvarında nekroz ve fibrinoid depolanma izlenir. Ayrıca elektron mikroskopik incelemelerde izlenen endotel kaybı, yağ ve fibrin birikimi arteriyol lümen genişlemesine neden olur. HT'un akut fazında ana retinal arteriyollerden ziyade terminal retinal arteriyoller etkilenirler. Ana retinal arteriyollerdeki değişiklikler daha çok kronik HT'da görülmektedir. Hipertansif koroidal değişikliklerin kan-retina bariyerini bozması ve RPE'yi etkilemesi ile maküler ödem oluşabilir. Koryokapillaris ve RPE tabakasındaki akut iskemi değişiklikler akut fokal pigment epitel lezyonlarına sebep olur. RPE seviyesindeki fokal beyaz spotlar fokal retina içi periarteriyoller transüdalara benzerler. Daha çok

maküler bölgeyi etkileyen seröz retina dekolmanları, nörosensoriyel retina dekolmanı ve kistoid maküla ödeme sebepleri olurlar. [39]

2.5.3. Aterosklerozis ve Göz

Arteriyosklerotik değişiklikler sistemik HT'a bağlı gelişen kronik değişikliklerdir. Arteriyosklerozis, arterlerin sertleşmesi ve kalınlaşmasıdır. İntima tabakasının hasarlanması (atherosklerozis), medial sklerozis ve arteriosklerozisden oluşur. Retinada atherosklerozis ve arteriyosklerozis görülür. Atherosklerozis intimal elastik lamina ve endotel arasında atheromanın bulunmasıdır. Arteriyosklerozis ise intimal hiyalinizasyon, medial hipertrofi ve endotel hiperplazisinin bulunmasıdır.

Retinal damarların normal ışık refleksi kan sütunları ile damar duvarı arasındaki ara yüzden oluşur. Artmış damar duvar kalınlığı ışık reflesinin dağınık ve parlaklığının az olmasına neden olur. Sertleşme ve hiyalinizasyon arttıkça refle daha dağınık ve kırmızı-kahverengi görünür (bakır tel manzarası). İleri sertlik damar duvarında optik yoğunluk izlenimi verir ve fundus muayenesinde damar kılıflanması şeklinde görünür. Eğer kılıflanma çepeçevre ilerlerse gümüş tel manzarası oluşur.

Vazospazma bağlı olarak arteriyollerde genel incelmeye oluşur. Retinal arteriyol ya da SRA içinde artmış intraluminal basınç, arteriyollerde daralmaya neden olur. Vasküler kas spazmının olduğu yerlerde fokal daralmalar oluşur. Damar duvarında veya içinde ödem ya da damar spazmı fokal daralmalara, bu da kalıcı fibroze neden olur. Bunlar sistemik HT'un kroniklik bulgularıdır. [37,40]

Çaprazlaşan noktaların periferinde venler dilate olurlar .Bu noktaların her iki yanında saat camı daralmaları ve anevrizma benzeri kabarıklıklar oluşur. Arteriyel daralma ve sertleşme retinal arteriyollerde kısılma veya uzama yapabilir. Bu da dallarının sapmasına neden olur. Boydaki bu değişiklik veni yolundan saptırır (Salus bulgusu). [37] Mikroanevrizmalar en iyi anjiyografi de görülür ve kılcal damarların en zayıf olduğu noktalarda izlenirler. Mikroanevrizmalar kılcal damarlarda dolaşımın yavaşlaması veya durması nedeniyle oluşan anoksiye ve yetersiz beslenmeye bağlı ortaya çıkarlar. Endotel bütünlüğünün kaybı damar dışına sızıntıya ve kanamaya

neden olur. Çizgisel kanamalar sinir lifi tabakası içindeyken nokta kanamalar dış pleksiform tabakası düzeyindedir.

Retina ödeminin plazma bileşeni emildikten sonra protein birikimi görülür. Histolojik olarak ödem bakiyesi ve lipid içermiş makrofajlar izlenir. Maküler yıldız görünümü en sık olanı olsa da bu birikimler retinanın herhangi bir yerinde herhangi bir şekilde görülebilirler. Maküla yıldız görünümü anatomik olarak Henle'nin sinir lifi tabakasının ışınal biçimde olmasından dolayıdır.

Hipertansif retinopati tanısı sistemik arteriyel hipertansif bir hastada fundus muayenesinde karakteristik fundus bulgularının varlığıyla konur. Tanı için anjiyografi şart değildir. Anjiyografik bulgular malign HT'da yaygındır. Benzer klinik bulgular ile seyreden hastalıkların ayırımı için sistemik kan basıncı değerinin bilinmesi gerekir.^[37,40]

2.5.4. Hipertansif Retinopati Tedavi

Kronik hipertansif retinopati nadir olarak ciddi görme kaybına sebep olur. Sistemik HT tedavi edilirse retinal değişiklikler geri dönebilir. Ancak arteriyoller daralma ve arter-ven bası arazı kalıcıdır. Malign hipertansif retinopati, koroidopati ve optik nöropatinin tedavisi kan basıncının düşürülmesidir. Kan basıncı düşürülmesi kontrollü ve yavaş bir şekilde olmalıdır. Hızlı düşürülmesi beyin, optik sinir başı ve diğer önemli organlarda kalıcı hasar oluşturabilir. Malign hipertansif kriz bir acil medikal durumdur. Tedavi edilmemesi durumunda ölüm oranı 2 ayda %50 ve 1 yılda %90 kadardır.^[41] Nadiren de olsa retina dekolmanına sekonder retinal pigment epitelyum değişiklikleri ya da uzamış papil ödeme sekonder optik atrofi görme kaybı sebepleridir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Üniversitemiz Araştırma Kurulu etik kurul onayı alınarak 2012-11 nolu BAP araştırma projesi kapsamında yürütüldü. Çalışma Helsinki Deklarasyonu 2008 prensiplerine uygun olarak yapıldı. Çalışmaya katılan tüm hastalara onam formu okutuldu, yapılacak işlemler detaylı olarak anlatıldı ve onam formu imzalatıldı. Prospektif olarak İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Periton Diyalizi Ünitesinde Kasım 2012 ve Mayıs 2013 tarihleri arasında KBY nedeni ile periton diyalizi tedavisi alan 29 hasta ve kontrol grubu olan 29 hasta çalışma kapsamına alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) Bir yıldan fazla süredir SDBY tanısı ile periton PD tedavisi alıyor olmak.
- 2) Göz cerrahisi geçirmemiş olmak.
- 3) Son üç ay içinde göze topikal ilaç kullanmamış olmak.
- 4) Yaşın 20 ile 80 arasında olması.
- 5) Göz muayenesinde diyabetik retinopati ve hipertansif retinopati bulunmamak.
- 6) Sistemik ilaç kullanmıyor olmak.
- 7) Kontrol grubundaki hastalar için 1.şık hariç diğer kriterler geçerlidir.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, diyalize girdikleri süre, KBY süresi, sistolik ve diyastolik kan basınçları, idrar miktarı kaydedildi. Tüm hastaların görme keskinliği, göz içi basınç değerleri ve fundus muayeneleri yapıldı. Fundus muayenesinde Keith, Wagener and Barker sınıflamasına göre hipertansif retinopati değerlendirildi.

Ek olarak kan örneklerinde NT-proBNP düzeyleri değerlendirildi. Her hastadan alınan kanın 1 cc'lik serumu ayrıldı ve NT-proBNP bakılması için -18°C'de saklandı. Toplama sürecinin sonunda serumlar çözüldü, tüm serumlar aynı gün içerisinde İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında

Siemens İmmulite 2000 hormon analizör cihazında çalışıldı. Yöntem olarak, immunoassey yöntemlerden olan kemiluminesans kullanıldı. Siemens firmasına ait İmmulite 2000 kiti ile çalışıldı.

4. BULGULAR

Ortalama yaşları $53 \pm 15,7$ olan SDBY nedeni ile PD alan 29 hasta değerlendirildi. Ortalama 5 yıl (3-20 yıl) süre ile KBY tanısıyla takip edilen hastalar ortalama 4 yıldır (7 ay-14 yıl) kronik böbrek yetmezliği nedeni ile PD tedavisi görmekteydiler. Ortalama idrar miktarı 400cc (0-1500cc) idi. Ayrıca hasta grubunda ortalama sistolik kan basıncı 140 ± 24 mmHg ve diyastolik kan basıncı 80 ± 13 mmHg olarak değerlendirildi.

Böbrek yetmezliği etyolojisinde 9 hastada hipertansif nefropati (%31) , 6 hastada diabetes mellitus (%20,7) , 3 hastada kr. glomerulonefrit (%10,3) , 9 hastada KBY'ye neden olan diğer patolojiler(%31) saptanmış ve 2 hastada böbrek yetmezliğine ait etyolojik neden saptanmamıştır (Tablo 6).

Tablo 6. KBY etyolojik sınıflaması

Etyoloji	sayı	%
Diyabetik nefropati	6	20,7
Hipertansif nefropati	9	31
Kr.glomerulonefrit	3	10,3
Polikistik böbrek hastalığı	-	-
Diğer	9	31
Bilinmeyen	2	6,9

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet bakımından anlamlı fark yoktu. Hasta grubunun ortalama yaşı $52 \pm 14,5$ kontrol grubunun ise $53 \pm 15,7$ idi.

NT-proBNP düzeyleri bakımından hasta ve kontrol grubu arasında

istatistiksel anlamlı fark tespit edildi. Kontrol grubunda NT-proBNP ortalama 42,80 (20-468) pg/ml iken periton diyalizi hastalarında ortalama 5921 (300-35000) pg/ml olarak değerlendirildi (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunda yaş, cinsiyet ve pro-BNP değerleri karşılaştırması

	kontrol grubu	hasta grubu	p-değeri
Yaş , <i>ort±SD</i>	52±14,5	53±15,7	0,705
Cinsiyet, <i>n(K/E)</i>	29(13/16)	29 (14/15)	0,151
NT-proBNP <i>median (min-max)</i> (pg/ml)	42,80 (20-468)	5921 (300-35000)	0,0001

Çalışmaya dahil edilen 29 periton diyalizi hastasının 58 gözü hipertansif retinopati açısından 3 gruba ayrıldı:

- 1.Grup, hipertansif retinopatisi olmayan 5 periton diyalizi hastasının 10 gözünden,
- 2.Grup, grade I hipertansif retinopatisi olan 11 hastanın 22 gözünden,
- 3.Grup, grade II hipertansif retinopatisi olan 13 hastanın 26 gözünden oluşmaktaydı.

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet bakımından anlamlı fark yoktu. Grup 1 ,2 ve 3’de sırası ile KBY süresi 8±5 yıl , 9±5 yıl , 6±4 yıl idi. Gruplar arasında KBY süresi bakımından anlamlı fark bulunmamaktaydı (p>0.05).

Her bir grubun ortalama idrar miktarı sırası ile 300 cc, 500 cc, 400 cc idi. İdrar miktarları değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (p>0.05).

Grup 1 ,2 ve 3’de sırası ile diyaliz süresi 6±4 yıl, 5±4 yıl, 3±2 yıl idi. Grup1’de diyaliz süresi en uzun iken grup 3’de diyaliz süresi en kısa tespit edildi. Diyaliz süresi bakımından grup 1 ile 3 ve grup 2 ile 3 arasında anlamlı fark vardı (p<0.05).

Ortalama sistolik kan basınçları değerlendirildiğinde, grup 1’de 128±27

mmHg, grup 2’de 132±25 mmHg ve grup 3’de 145±21 mmHg idi. Grup1’de sistolik kan basıncı en düşük ve grup 3’de sistolik kan basıncı en yüksek bulundu. Fakat gruplar arasında istatistiksel fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Grupların diyastolik kan basınçları ise sırası ile 76±11 mmHg , 77±11 mmHg, 90±14 mmHg idi. Diyastolik kan basınçları bakımından grup 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ($p<0.05$).

Grup 1,2 ve 3’de NT-proBNP değerleri sırası ile 1854, 2775, 10565 pg/ml idi. Grup 1’de NT-proBNP değeri en düşük iken grup 3’de en yüksek değer tespit edildi. NT-proBNP değerleri bakımından gruplar arası istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 8. Periton diyalizi hastalarının demografik özellikleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Tümü
Hasta sayısı, n(%)	5(%17)	11(%38)	13(%45)	29(%100)
Göz sayısı, n(%)	10	22	26	58
Yaş, yıl (ort±SD)	52±9	52±15	45±18	53±15
Cinsiyet, n (E/K)	5(1/4)	11(5/6)	13(9/4)	29(16/15)
KBY süresi, yıl	8±5	9±5	6±4	7±5
Diyaliz süresi, yıl	6±4	5±4	3±2	5±3
Sistolik kan basıncı, mmHg	128±27	132±25	145±21	137±24
Diastolik kan basıncı, mmHg	76±11	77±11	90±14	82±13
İdrar miktarı, cc	300 (0-1000)	500 (0-1000)	400 (0-1500)	400 (0-1500)
NT-proBNP, pg/ml median(min-max)	1854 (785±23775)	2775 (300±35000)	10565 (1093±35000)	5921 (3003-5000)

E: erkek, K: kadın, KBY: kronik böbrek yetmezliği

5. TARTIŞMA

HT, KBY'nin oluşumunda ve progresyonunda önemli bir faktördür. Böbrek hasarını başlatan sebepten bağımsız olarak renal fonksiyon kaybını etkileyen major belirleyicinin HT olduğu halen tartışılan bir konudur. HT prevalansı KBY hastalarında prediyaliz dönemde %80'in üzerinde^[42], diyaliz tedavisi başlandıktan sonra ise %75-90 arasındadır.^[43-44] Diyaliz seçeneklerine göre HT sıklığı farklılık göstermektedir. HD'de %60, SAPD'de %30'un üzerinde HT saptanmaktadır.^[42] Bundan başka, KBY'ye neden olan diyaliz hastalarında görülen HT, normal popülasyondan farklı etyolojisi, kan basıncı hedefleri ve tedavi önceliklerine sahip olması nedeniyle ayrı inceleme gerektirmektedir.

HT ile böbrek hasarı arasındaki ilişkiyi gösteren oldukça kuvvetli epidemiyolojik veriler mevcuttur. Çalışmamızda periton diyalizi hastalarında %31 oranında hipertansif nefropatinin varlığını tespit ettik. Bir çalışmada 11.912 yetişkin erkek 15 yıl süre ile izlenmiş, tedavi öncesi kan basıncı değerleri ile SDBY gelişimi arasında kuvvetli bir ilişki saptanmış ve sistolik kan basıncının belirleyicilik derecesinin diyastolik kan basıncından daha fazla olduğu bulunmuştur. Kan basıncında tedavi ile sağlanan düşüş miktarının da SDBY insidansını azalttığı aynı çalışmada gözlenmiştir.^[45] 332.544 yetişkin erkeğin tarandığı ve 16 yıl süre ile izlendiği MRFIT çalışmasında da optimal kan basıncına sahip grupla kıyaslandığında hipertansiyonun derecesi ile orantılı olarak SDBY insidansının arttığı gözlenmiştir. Sistolik kan basıncı 210 mmHg veya diyastolik kan basıncı 120 mmHg olanlarda insidans artışı 2 yıl gibi kısa bir sürede ortaya çıkarken, kan basıncı daha düşük olan gruplarda SDBY insidansında artış daha uzun sürede gelişmiştir. Çok yüksek kan basıncı grubunda gözlenen insidans artışı daha önceden var olan böbrek hastalığına işaret edebilir.

KBY'de ortaya çıkan metabolik bozukluklar neticesinde bir takım moleküllerin birikimi çeşitli organlarda toksik etki ile sonuçlanır. KBY sonucunda direkt veya indirekt olarak etkilenen bu organlardan birisi de gözdür. Bu güne dek

yapılan çalışmalarda KBY’de çeşitli göz bulguları saptanmış ve tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları, göz yaşı salgısında azalma, konjonktiva ve korneada kalsifikasyon, göz içi basıncı değişiklikleri, retinal patolojiler (maküлада pigmentasyon, koryoretinal atrofi, vasküler retinopati vb.) ve optik sinir patolojileridir (optik nöropati, papil ödemi). Medikal destek tedavisindeki ilerlemeler, diyaliz tekniklerindeki gelişmeler ve renal trasplantasyon cerrahisindeki başarılar KBY hastalarının yaşam süre ve kalitesini artırmakta ve hastalığa bağlı gelişen komplikasyonları azaltmaktadır.

HT, kronik böbrek hastalarında, böbrek işlevlerindeki azalma ile sıklığı artan ve hem böbrek yetmezliğinin ilerlemesine hem de hipertansif retinopatinin gelişimine neden olan önemli bir komplikasyondur. Ayrıca HT, oluşturduğu uç organ hasarı ile KBY’ye neden olabildiği gibi, KBY tedavisinin bir komplikasyonu olarak da ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle olgularda hipertansif retinopati sıklıkla izlenmektedir. Retina vücuttaki kan damarlarının çıplak göz ile direkt olarak gözlenebileceği tek bölgedir. HT’a bağlı gelişen vasküler değişikliklerin değerlendirilmesi amacı ile fundoskopik inceleme önemli bir muayene yöntemidir. Ek olarak fundus anjiyografisi ile hipertansif retinopati olgularında vasküler yapılar detaylı analiz edilebilmektedir. Çalışmamızda hipertansif retinopati bulgularını direkt oftalmoskopik inceleme ile değerlendirdik. Yapılan çalışmalarda direkt oftalmoskopik incelemenin retinal anjiyografi kadar hassas olmasa da yeterli bir inceleme olduğu kabul edilmiştir.

Çalışmamızda SDBY nedeni ile PD alan hastalarda %83 oranında hipertansif retinopatinin varlığını tespit ettik. Bu hastalardan %38’inde grade I hipertansif retinopati, %45’inde ise grade II hipertansif retinopati mevcut idi. Ayrıca hipertansif retinopatinin derecesi artan sistolik basınç ile korele izlenmekle beraber istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Fakat diastolik kan basıncı, grade II hipertansif retinopati grubunda grade I hipertansif retinopati grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bajhacharya L. ve ark. 119 KBY hastası ile yaptığı çalışmada hipertansif retinopati %47.1 oranında tespit edilmiştir.^[46] Jalel T. ve ark. yaptığı çalışmada 31 PD tedavisi alan KBY hastasında hipertansif retinopati hastaların 21(%68)’inde saptanmıştır.^[47] Hachache T. ve ark. yaptığı retrospektif çalışmada diyaliz tedavisi alan KBY hastalarında 81 hastanın 36’sında retinopati, 26’sında

korneokonjonktival değişiklikler, 19 katarakt, 6 vasküler tromboz, 4 glokom , 1 oküler motor paralizi, tespit edilmiştir. Oküler bulgular ile yaş, cinsiyet, diyaliz tipi, diyaliz süresi, nefropati etyolojisi, hipertansiyon hikayesi arasında ilişki saptanmamıştır.^[48] Çalışmamızda ise grade II hipertansif retinopatisi olan grubun, grade I hipertansif retinopatisi olan ve hipertansif retinopatisi olmayan gruplara kıyasla diyaliz sürelerinin daha uzun olduğunu tespit ettik.

Rezidüel böbrek işlevi azalan tüm diyaliz hastalarında sıvı birikimi olmaktadır. Sıvı birikimi hücre dışı volüm ve onunla birlikte değişim gösteren kan volümünün artmasına neden olur. Bu hastalarda fazla sıvının ultrafiltrasyon ile uzaklaştırılması gerekir. Kan basıncının ultrafiltrasyon ile kontrol edilemediği olgularda RAAS sisteminin aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır. RAAS’de, vazopressin ve sempatik sinir sistemi, sodyum ve su tutulumunu arttırarak kan basıncını yükseltirler. BNP, kan basıncı yükseldiğinde aktive olur. Volüm yüklenmesine karşı vücudun savunmasında yer alarak kan basıncı, kan volümü ve sodyum dengesinin düzenlenmesinde rol oynar. Na retansiyonu ile birlikte giden HT olguları ile ilgili yapılan araştırmalar, gerek deney hayvanlarında, gerekse insanlarda plazmada natriüretik, sodyum transport inhibitörü bir maddenin varlığını göstermiştir. Bütün bu çalışmaların sonuçları ve natriüretik hormon ile ilgili veriler bir arada ele alındığında bu tip hipertansiyon ile natriüretik hormon arasındaki bağlantı görülmektedir.^[49-50] Çalışmamızda SDBY nedeni ile periton diyalizi alan hastalarda serum NT-proBNP düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda yüksek tespit ettik. Bu sonuç daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak, KBY bulunan diyaliz hastalarında görülen serum BNP düzeyi artışını desteklemektedir.

KBY olan hastalar, KKY dahil olmak üzere yüksek oranda kardiyovasküler hastalıkların tehdidi altındadırlar. Amerikan Renal Veri Sistemi’ne göre diyaliz endikasyonu almış hastaların %40’ı halihazırda KKY tanısı da almış bulunmaktadır. Bu hastalar incelendiğinde sol ventrikül patolojileri öncelik göstermektedir.^[51-52-53] Plazma natriüretik peptit düzeylerinin KBY’de olduğu gibi kardiyovasküler hastalıklarda da artış gösterdiği bilinmektedir.^[54-55] KKY’de sol ventrikül sistolik fonksiyonu genellikle korunur. Bununla beraber diastolik fonksiyon bozukluğu KKY hastalarının %30-40’ında görülmektedir. Bu nedenle KBY hastalarında artmış volüm yükü nedeni görülen KKY’nin altta yatan esas nedeni sol

ventrikül diastolik disfonksiyonudur. Iwashima ve ark, diyaliz hastalarında yüksek plazma BNP düzeylerinin sol ventrikül diastolik disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu saptamış, ventriküler basınç ve gerilime yanıt olarak ventriküler miyositlerden yüksek düzeyde salınan BNP düzeylerini, bu hastalardaki artmış sol ventrikül dolum yükü ve diastol sonu basınçları ile açıklamışlardır.^[56]

SDBY olan hastalarda HT'a bağlı retinal arterlerde daralma meydana gelir. Bu durum sistemik kan basıncına karşı koruyucu bir otoregülatuar cevaptır. Fakat HT'un şiddeti arttıkça bu otoregülatuar cevap bozulmakta, fundusta hemorajiler hatta papil ödemine; kalpte KKY'ne kadar giden tablolar gelişmektedir. Minör değişikliklerin saptanması hipertansif hastaları değerlendirmede önem taşımaktadır. Fundus görünümü hipertansif vasküler hasarın en iyi bulgularından biridir. Bu görünüm HT derecesi ve sol ventrikül hipertrofisi ile korelasyon göstermektedir.^[57] SDBY hastalarında artmış volüm yükü ve mevcut hipertansiyona sekonder gelişen sol ventrikül hipertrofisi serum BNP düzeylerinde artış ile sonuçlanmaktadır. Çalışmamızda SDBY nedeni ile PD alan hastalarda artmış serum NT-proBNP düzeylerinin hipertansiyona bağlı gelişen retinopati ile ilişkisini değerlendirmeyi hedefledik. PD grubunda kontrol grubuna oranla serum NT-proBNP düzeyleri yüksekti. Ayrıca serum NT-proBNP düzeyleri artan hipertansif retinopati derecesi ile artış gösteriyordu, fakat istatistiksel anlamlılığı tespit edilmedi.

SDBY hastalarında KKY morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Prevalansının hipertansif retinopati ile korele olduğu düşünülürse, bu hasta grubunda fundoskopik muayenenin erken dönemde, HT'un derecesi ve end-organ hasarını belirlemede büyük önem taşıdığı anlaşılmaktadır. Ayrıca non-invaziv bir yöntem olan serum BNP düzeyi ölçümünün kardiyorenal hastalıkların değerlendirilmesinde yeni bir bakış açısı kazandıracağı, tanısal değerine ilişkin daha detaylı çalışmalarla klinik tanı koymada yararlı bilgi sağlayacağı kanısındayız.

ÖZET

SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ NEDENİ İLE PERİTON DİYALİZİ ALAN HASTA GRUBUNDA HİPERTANSİF RETİNOPATİ İLE PLAZMA BNP DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ

AMAÇ: SDBY nedeni ile periton diyalizi alan hasta grubunda hipertansif retinopati ile plazma BNP düzeylerinin ilişkisini araştırmak.

GEREÇ ve YÖNTEM: SDBY nedeni ile PD uygulanan 29 hasta ve kontrol grubu olan 29 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, diyalize girdikleri süre, KBY süresi, sistolik ve diyastolik kan basınçları, idrar miktarı kaydedildi. Tüm hastaların görme keskinliği, göz içi basınç değerleri ve fundus muayeneleri yapıldı. Fundus muayenesinde Keith, Wagener and Barker sınıflamasına göre hipertansif retinopati değerlendirildi. Ek olarak kan örneklerinde NT-proBNP düzeyleri değerlendirildi. NT-proBNP düzeyleri İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında İmmulite 2000 hormon analizör cihazında çalışıldı. Yöntem olarak, immunoassey yöntemlerden olan kemiluminesans kullanıldı.

BULGULAR: Ortalama yaşları $53 \pm 15,7$ olan SDBY nedeni ile PD alan 29 hasta değerlendirildi. Ortalama 5 yıl (3-20 yıl) süre ile KBY tanısıyla takip edilen hastalar ortalama 4 yıldır (7 ay-14 yıl) KBY nedeni ile PD tedavisi görmekteydiler. Ortalama idrar miktarı 400cc (0-1500cc) idi. Ayrıca hasta grubunda ortalama sistolik kan basıncı 140 ± 24 mmHg ve diyastolik kan basıncı 80 ± 13 mmHg olarak değerlendirildi. Hasta ve kontrol gurubu arasında yaş ve cinsiyet bakımından anlamlı fark yoktu. BNP düzeyleri bakımından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi. Kontrol gurubunda ortalama plazma NT-proBNP düzeyi 42,80(20-468) pg/ml iken periton diyalizi hastalarında 5921(300-35000) pg/ml olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 29 periton diyalizi hastasının 58 gözü hipertansif retinopati açısından 3 gruba ayrıldı. 1.Grup, hipertansif retinopatisi olmayan; 2.Grup, grade I hipertansif retinopatisi olan; 3.Grup, grade II hipertansif

retinopatisi olan hastalardan oluşmakta idi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, KBY süresi, idrar miktarı ve sistolik kan basınçları bakımından anlamlı fark tespit edilmedi. Grup 1 ,2 ve 3’de sırası ile diyaliz süresi 6 ± 4 yıl, 5 ± 4 yıl, 3 ± 2 yıl idi. Grup1’de diyaliz süresi en uzun iken grup 3’de diyaliz süresi en kısa tespit edildi. Diyaliz süresi bakımından grup 1 ile 3 ve grup 2 ile 3 arasında anlamlı fark vardı. Grupların diyastolik kan basınçları ise sırası ile 76 ± 11 mmHg , 77 ± 11 mmHg , 90 ± 14 mmHg idi. Diyastolik kan basınçları bakımından grup 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi. Grup 1,2 ve 3’de ortalama NT-proBNP değerleri sırası ile 1854, 2775, 10565 pg/ml idi. Grup 1’de BNP değeri en düşük iken grup 3’de en yüksek değer tespit edildi. BNP değerleri bakımından gruplar arası istatistiksel anlamlı fark izlenmedi.

SONUÇ: SDBY hastalarında artmış volüm yükü nedeni ile ortaya çıkan hipertansiyon ile hipertansiyona sekonder gelişen sol ventrikül hipertrofisi ve azalmış renal NP klirensi plazma BNP düzeylerinde artış ile sonuçlanmaktadır. SDBY nedeni ile periton diyalizi alan hastalarda serum NT-proBNP düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda yüksek tespit ettik. Bu sonuç daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak, KBY bulunan diyaliz hastalarında görülen serum BNP düzeyi artışını desteklemektedir. SDBY hastalarında KKY morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Prevalansının hipertansif retinopati ile korele olduğu düşünülürse, bu hasta grubunda fundoskopik muayenenin erken dönemde, HT’un derecesi ve end organ hasarını belirlemede büyük önem taşıdığı anlaşılmaktadır. Ayrıca non-invaziv bir yöntem olan serum BNP düzeyi ölçümünün kardiyorenal hastalıkların değerlendirilmesinde yeni bir bakış açısı kazandıracağı, tanısal değerine ilişkin daha detaylı çalışmalarla klinik tanı koymada yararlı bilgi sağlayacağı kanısındayız.

SUMMARY

The Relationship Between the Hypertensive Retinopathy and Plasma BNP levels of the Patients receiving Peritoneal Dialysis Because of the End-stage Renal Failure

PURPOSE: To investigate the relationship between hypertensive retinopathy and plasma BNP levels of the ESRD patients receiving peritoneal dialysis.

MATERIALS AND METHODS: 29 patients receiving PD because of ESRD and the 29 patients as the control groups enrolled in the study. Patients' age, gender, dialysis duration, duration of CRF, diastolic and systolic blood pressure, urine output were recorded. All patients' visual acuity, intraocular pressure, and fundus examination was performed. Keith, Wagener and Barker classification of hypertensive retinopathy were evaluated at the fundus examination. In addition, NT-proBNP levels were measured in blood samples. NT-proBNP levels were studied at the Immulite 2000 hormones analyzer device at the Biochemistry Laboratory of Inonu University Medical Faculty Hospital. As the method, the chemiluminescence was used from the immunoassay methods

RESULTS: 29 patients receiving PD due to ESRD, with the mean age $53 \pm 15,7$ years, was evaluated. Average of 5 years (3-20 years) with the diagnosis of chronic renal failure patients were receiving PD treatment for an average of 4 years (7 months to 14 years) because to the CRF. Average amount of urine was 400cc (0-1500cc). Also in the patient group the systolic blood pressure was measured 140 ± 24 mmHg and diastolic blood pressure was measured 80 ± 13 mmHg, respectively. Between patient and control groups did not differ significantly in terms of age and gender. BNP levels were detected significantly different between the patients and the control group. The plasma NT-proBNP levels of the control group was 42.80 (20-468) pg/ml while it was 5921 (300-35000) pg/ml in peritoneal dialysis patients,

respectively. The study included 58 eyes of 29 patients with peritoneal dialysis which were divided into 3 groups according to the hypertensive retinopathy. Group 1, non-hypertensive retinopathy, Group 2, with grade I hypertensive retinopathy, Group 3, was composed of patients with grade II hypertensive retinopathy. There was no significant difference between the groups in age, sex, duration of CRF, the amount of urine, and systolic blood pressures. The dialysis duration of the Group 1, 2 and 3 was 6 ± 4 years, 5 ± 4 years, 3 ± 2 years, respectively. Group 1 had the longest duration of dialysis, , while in group 3 duration of dialysis were the shortest. There was no significant differences between Group 1 and 3 and also between Group 2 and 3 in terms of the duration of dialysis. Groups diastolic blood pressures were 76 ± 11 mmHg, 77 ± 11 mmHg, 90 ± 14 mmHg, respectively. There was statistically significant differences indicated between the diastolic blood pressures of the groups 2 and 3. The BNP levels of the Groups 1,2 and 3 was 1854, 2775 and 10,565, respectively. The BNP level was indicated the lowest in Group 1 and the highest in the group 3. There was no statistically significant difference between the groups in terms of NT-proBNP levels.

CONCLUSION: In ESRD patients with hypertension associated due to increased volume overload, left ventricular hypertrophy secondary to hypertension and decreased renal clearance of NP resulted in an increase of plasma BNP levels. The serum NT-proBNP levels of the ESRD patients receiving peritoneal dialysis were detected significantly higher than the control group. This result is in line with previous studies, supporting the increase in serum BNP level in dialysis patients with chronic renal failure. CHF is a disease with high morbidity and mortality in ESRD patients. Considering that correlated with the prevalence of hypertensive retinopathy, it is understood that the importance of the fundoscopic examination in early stages in this patient group, for determining the degree of end-organ damage and HT. Also as a non-invasive method; measurement of serum BNP level will gain a new perspective on the evaluation of cardiorenal disease and the clinical diagnosis for more detailed studies on the diagnostic value of the opinion that will provide useful information, as our opinion.

KAYNAKÇA

1. Türk Nefroloji Derneği Registry Raporu, 1997.
- 2.Nefroloji El Kitabı, 2. Baskı. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Güzel Sanatlar Matbaası, İstanbul, 1999.
- 3.Jacobson HR. Chronic renal failure: pathophysiology. Lancet 1991; 338: 419-423.
- 4.Akpolat T, Başkol M. Üremik kemik hastalığı. Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı. Akpolat T, Utaş C (eds). Erciyes, Kayseri 1997: 168-186.
- 5.Llach F, Bover J. Renal osteodystrophy. The Kidney. Brenner BM (ed). 5. edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1996: 2187-2274.
- 6.Remuzzi G, Rossi EC. Hematologic consequences of renal failure. The Kidney. Brenner BM (ed). 5. edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1996: 2170-2187.
- 7.Vanholder R, De Smet R, Hsu C, Vogeleere P, Ringoir S. Uremic toxicity: the middle molecule hypothesis revisited. Seminars in Nephrology 1994; 14: 205-218.
- 8.Kopple JD. Nutritional and nondialytic management. Current Therapy in Nephrology and Hypertension, Glasscock RJ (ed), Mosby-Year Book, St. Louis 1993: 297-306.
- 9.Burkart JM, Daeihagh P, Rocco MV. Peritoneal Dialysis. In Brenner BM (ed), Brenner and Rector's The Kidney Saunders, Philadelphia 2004,pp 2625-2695.
- 10.Teitelbaum I , Burkart J. Peritoneal Dialysis.Am J Kidney Dis 2003; 42:1082-1096.
- 11.Easterbrook M, Mortimer CB: Ocular signs in chronic renal failure. Br J Ophthalmol 1970; 54: 724-730.

12. Porter R, and Crombie AL: Corneal and conjunctival calcification in chronic renal failure. Br J Ophthalmol 1973; 57: 339-343.
- 13- Apaydın C. Anatomi. Aydın P, Akova YA. Temel Göz Hastalıkları. Ankara; Güneş kitabevi, 2001; 3-25.
- 14- Schubert H.D. Structure and Function of the neural retina. Yanoff M.and Duker J.S.(eds): Ophthalmology, second edition. Spain; Mosby, 2004,771-5.
- 15- İlhan B, Eldem B, Retina Fizyolojisi. Ret-Vit 1998;6:68-73.
- 16- William F Ganong. Rewiew of Medical Physiology. 21st edition. Lange medical boks/ Mc Graw Hill Companies, international edition, 2003.
- 17- Robert M. Berne, Mathew N. Levy, Bruce M. Koeppen, Bruce A. Stanton. Fizyoloji çeviri TFBD, 5. Baskı. Güneş kitabevi, Ankara, 2008.
- 18- Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Prof. Dr. Oğuz Kayaalp, editör. 12. baskı Ağustos 2009. Pelikan Tıp ve Teknik kitapçılık Tic. Ltd. Şti,Ankara.
- 19- Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. Curr Probl Cardiol. 2004; 29:707-69.
- 20-Davidson NC,Naas AA,Hanson JK, Keneddy NS, Coutie WJ, Struthers AD. Comparision of atrial natriuretic peptide B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. Am J Cardiol. 1996; 77:828-31.
- 21-Harrison's Principels of internal medicine. 14th edition. Part eight, section 4: Vascular disease, 246. Hypertensive Vascular Disease- Gordon H.Williams.
- 22- Kaplan NM. Kaplan's clinical hypertension. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2002.p.136-75.
- 23- Brown MA, Whithworth JA. Hypertension in human renal disease. J Hiypertens 1992; 10:701-12.
- 24- Kaplan NM. Kaplan's clinical hypertension. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2002. p. 136-75.

25- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of The High Blood Pressure. Hypertension 2003;42:1206-52.

26- Liebreich R. Opthalmoskopischer Befund bei Morbus Brightii. Albercht von Grafes Arch Ophthalmol 1859;5(2):265-8.

27-Gunn RM. Opthalmoscopic evidence of (1)arterial changes associated with chronic renal disease and (2) of increased arterial tension. Trans Ophthalmol Soc UK 1892;12:124-5.

28- Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension; their course and prognosis. Am J Med Sci 1939; 197:332-43.

29- Wong T, Mitchell P. The eye in hipertension. Lancet 2007;369(9559):425-35.

30- Bloxham CA, Beevers DG, Walker JM. Malignant hipertension and cigarette smoking. Br Med J 1979;1(6163):581-3.

31- Yılmaz H, Isbir T, Ağaçhan B, Aydın M. Is epsilon4 allele of apolipoprotein E associated with more severe end-organ damage in essential hypertension? Cell Biochem Funct 2001;19(3):191-5.

32- Retina, www.istanbulretina.com (4.8.13)

33- Green WR. Systemic disease with retinal involvement. In: Spencer WH, ed. Ophthalmic Pathology, an Atlas and Textbook. Philadelphia: Saunders; 1985. p. 1034-45.

34- Ashton N. The eye in malignant hypertension. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1972; 76(1):17-40.

35- Türk Nöroloji Derneği, www.noroloji.org.tr (4.8.13)

36- Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. N Engl J Med 2004;351(22):2310-7.

37- Sheie HG. Evaluation of opththalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis. Arch Ophthalmol 1953;49(2):117-38.

38- Retina göz hastanesi, www.bursaretina.com (4.8.13)

- 39- Hareh SS, Servais GE, Virdi PS. Retinal arteriolar changes in malignant arteriolar hypertension. *Ophthalmologica* 1989;198(4):178-96.
- 40- Wolf S, Arend O, Schulte K, Ittel TH, Reim M. Quantification of retinal capillar density and flow velocity in patients with essential hypertension, *Hypertension* 1994;23(4):464-7.
- 41- Kincaid-Smith P, McMichael J, Murphy EA. The clinical course and pathology of hypertension with papilloedema(malignant hypertension). *Q J Med* 1958;27(105):117-53.
- 42-Rahman M, Smith MC. Hypertension in hemodialysis patients. *Curr Hypertens Rep* 2001;3:496-502.
- 43-Chobanian AV, Bakris GL, Black HR,et al. Seventh report of the JOINT National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
- 44-Rocco MV, Yan G, Heyka RJ, et al. Risk factors of hypertension in chronic hemodialysis patients: Baseline data from the HEMO study. *Am J Nephrol* 2001;21:280-8.
- 45- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. For the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) . *Lancet* 1997; 350: 757-64.
- 46- Bajracharya L, Shah DN, Raut KB, Koirala S,et al. Ocular evaluation in patients with chronic renal failure. *Nepal Med Coll J* 2008; 10(4): 209-214.
- 47- Jalel T, Faouzi H,Faten T, Abdellatif A, Mahdouani K. Ocular complications in peritoneal haemodialysis. *Tunis Med.* 2005 Oct;83(10):617-21.
- 48- Hachache T, Guergour M, Gonzalvez B, Bosson JL, Milongo R, Kuentz E, Meftahi H, Forêt M, Maurizi J, Mouillon M, Cordonnier DJ. Ophthalmologic manifestations of dialysis. *Nephrologie* 1996;17(2):117-21.
- 49- Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Parlongo S, Cutrupi S.Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1508-1515.
- 50-. Nakatani T, Naganuma T, Masuda C, Uchida J, Sugimura T, Sugimura K.

Significance of brain natriuretic peptides on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Molec Med* 2002;10:457-461.

51- Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, Benedetto FA, Parlongo S, Cataliotti A, Cutrupi S, Giacone G, Ballanuova I, Stancanelli B, Malatino S. Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. *Kidney Int* 2001;59:1559-1566 .

52- Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003;24:1710-1718.

53- Wahl HG, Graf S, Renz H, Fassbinder W. Elimination of the cardiac natriuretic peptides BNP and NT-proBNP by HD. *Clin Chem* 2004;50:1071-1074.

54- Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Parlongo S, Cutrupi S. Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1508-1515.

55- Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, Benedetto FA, Parlongo S, Cataliotti A, Cutrupi S, Giacone G, Ballanuova I, Stancanelli B, Malatino S. Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. *Kidney Int* 2001;59:1559-1566.

56- Iwashima Y, Horio T, Takami Y, Inenaga T, Nishikimi T, Takishita S, Kawano Y. Effects of the creation of arteriovenous fistula for hemodialysis on cardiac function and natriuretic peptide levels in CRF. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:5.

57- Başer T. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Derg 1995;4:365-8.