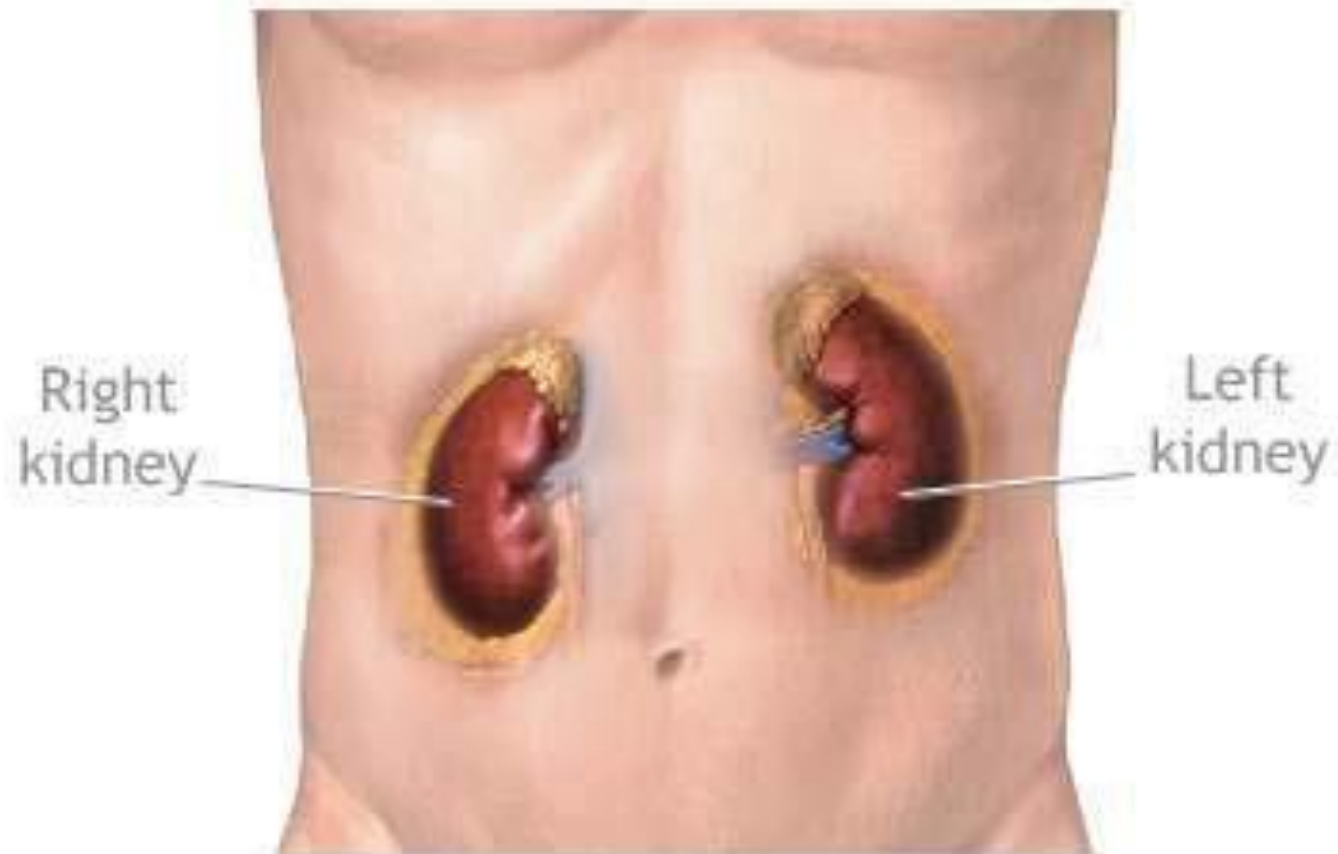
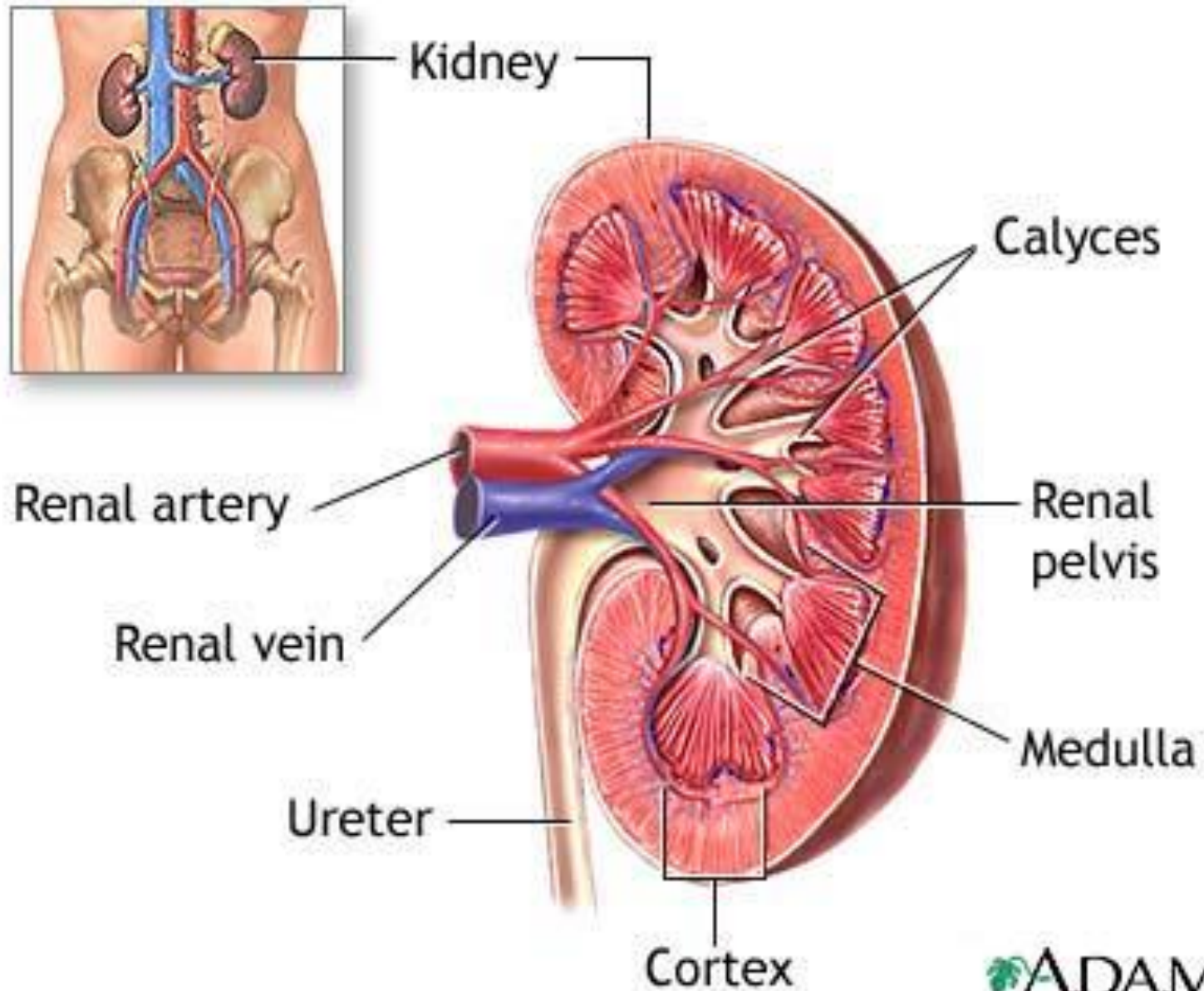
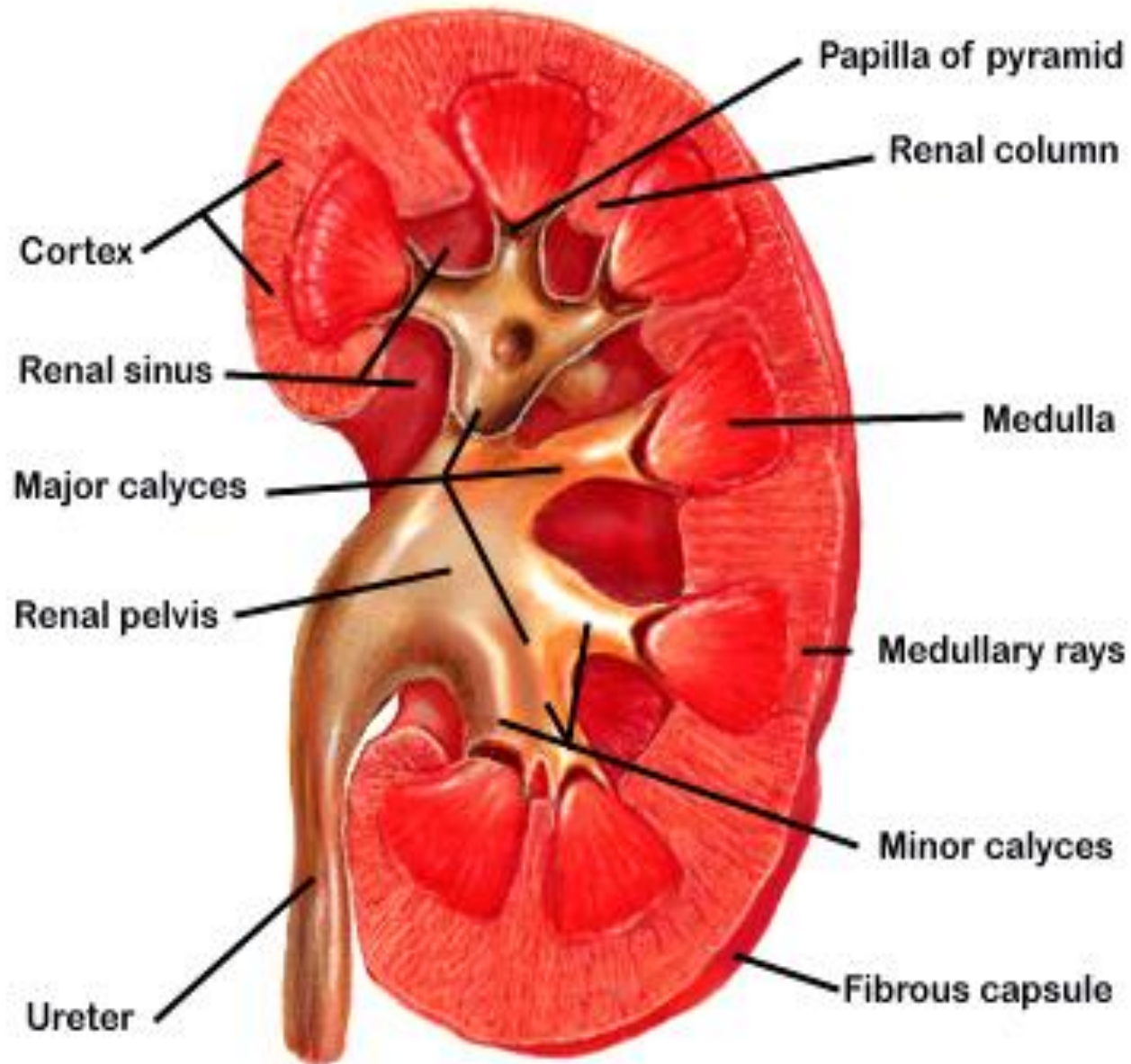


KRONİK BÖBREK HASTALIĞI (KBH) FİZYOPATOLOJİSİ

Prof. Dr. Aydın ECE
Dicle Üniv. Tıp Fak. Çocuk Nefrolojisi BD





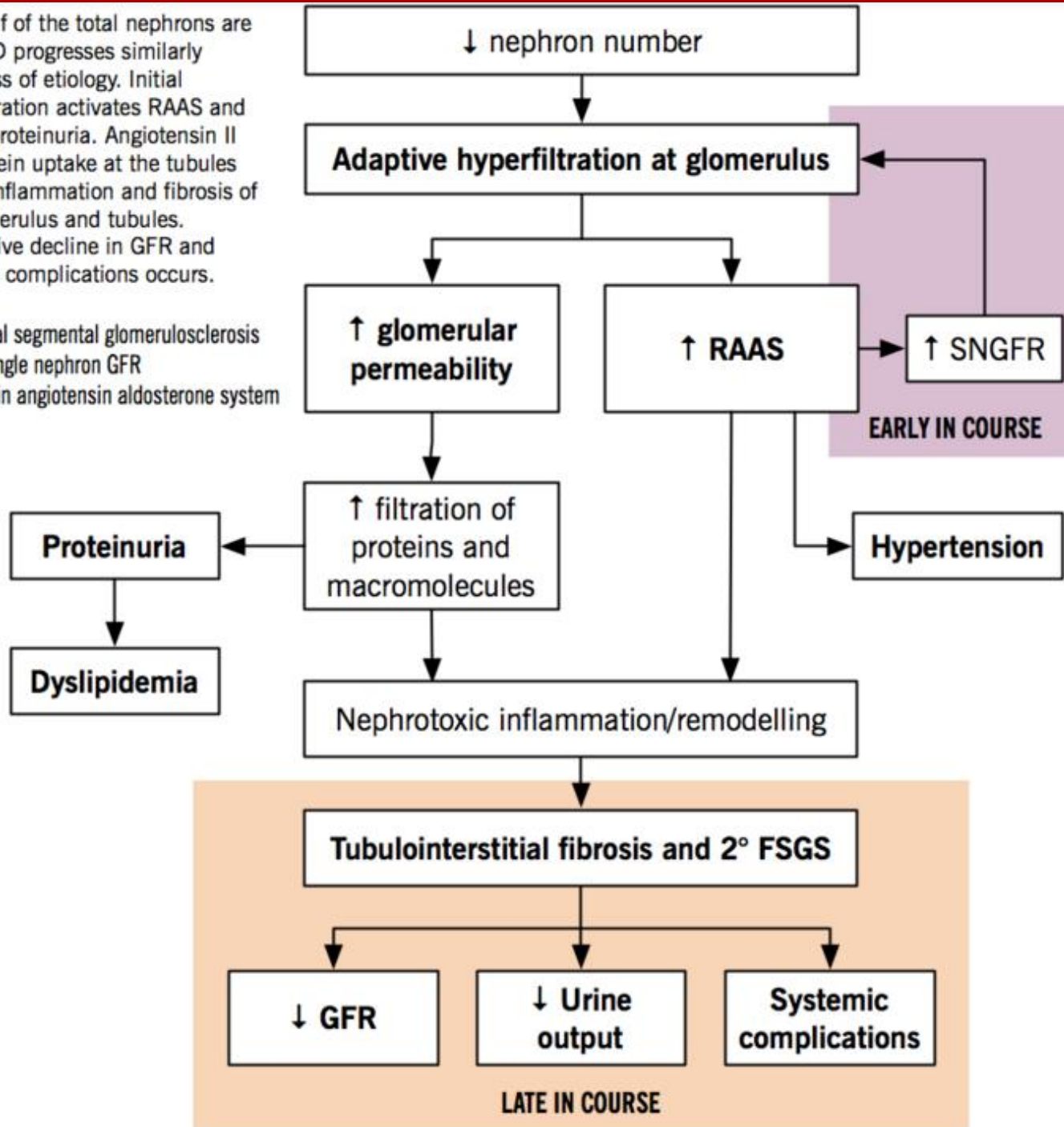






Once half of the total nephrons are lost, CKD progresses similarly regardless of etiology. Initial hyperfiltration activates RAAS and causes proteinuria. Angiotensin II and protein uptake at the tubules causes inflammation and fibrosis of the glomerulus and tubules. Progressive decline in GFR and systemic complications occurs.

FSGS Focal segmental glomerulosclerosis
SNGFR Single nephron GFR
RAAS Renin angiotensin aldosterone system



PATOGENEZ

- Böbrekte hasar yapan neden ne olursa olsun bir kere kritik renal fonksiyon bozukluğu eşiği aşıldıktan sonra son dönem böbrek yetmezliğine gidiş kaçınılmazdır

Tanımlamalar

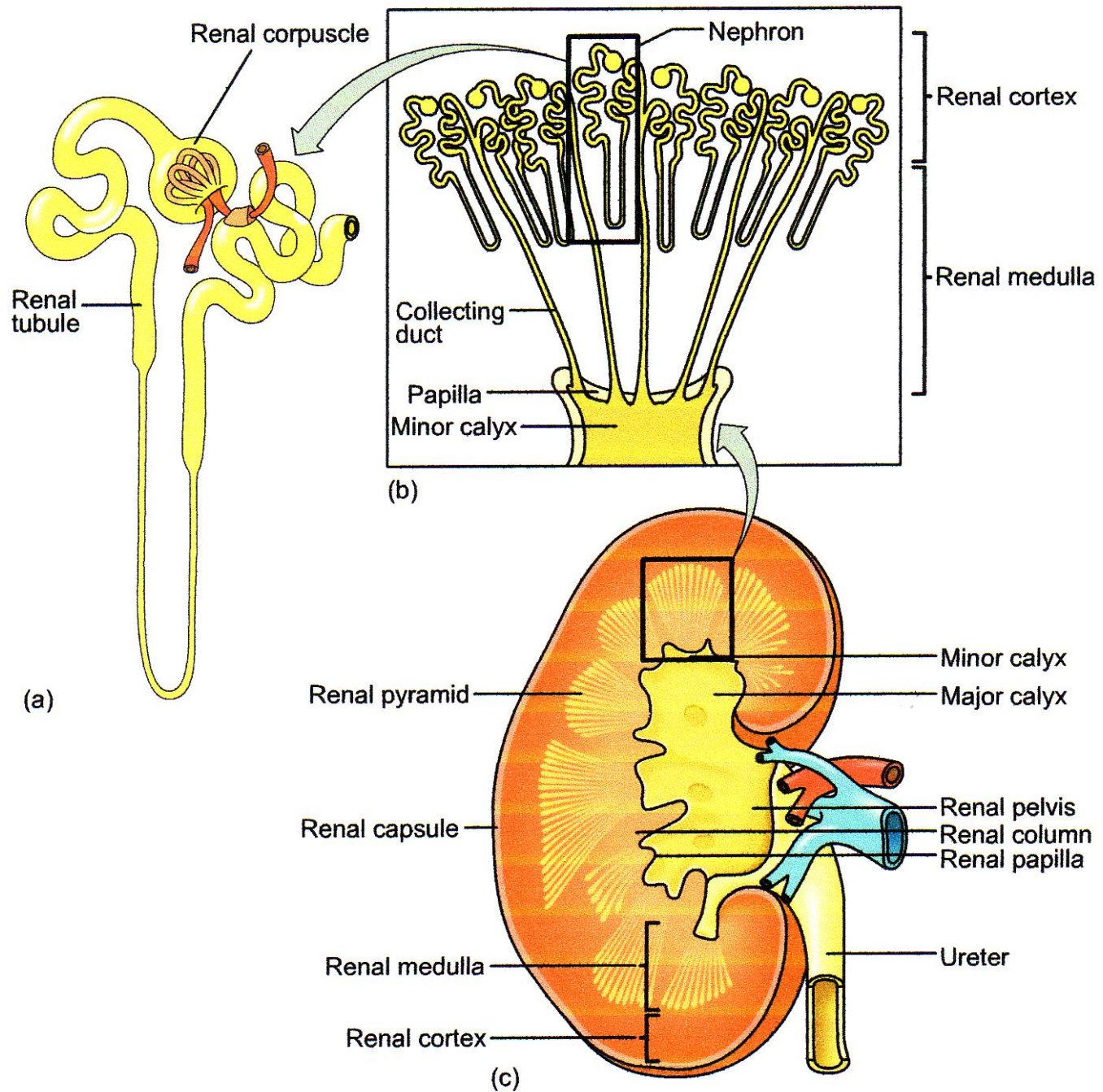
- **KBH**- Kronik Böbrek Hastalığı - Kalıcı Nefron kaybı ve kalıcı böbrek fonksiyon kaybı
- **Eritropoetin** - Böbrekte üretilen ve eritrosit yapımını uyaran hormon
- **Filtrat** - Nefrona geçen sıvı
- **Filtrasyon** - Sıvının glomerül kapiller duvardan nefrona süzülmesi
- **GFR** (Glomerular Filtration Rate)- Bir dakikada glomerülden süzülen miktar

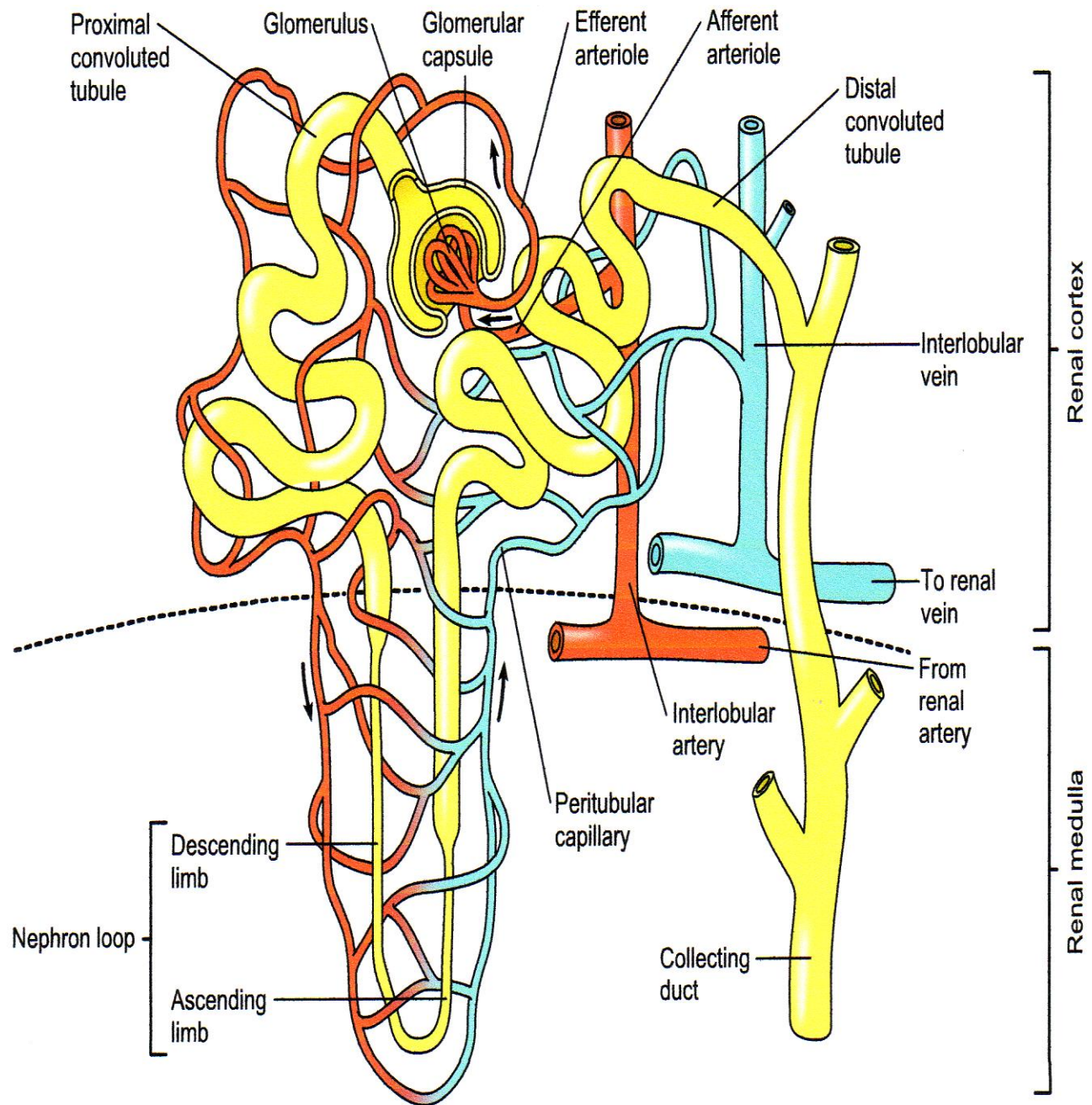
Tanımlamalar

- Lizozom - Hücre içinde membran bağlı organeller, hidrolitik enzimler içerir, intra- ve ekstraselüler sindirim yapar
- Mezanjiyel hücreler
- Nefron – Böbreğin fonksiyon gören birimi
- Reabsorpsiyon – Geri emilim
- Sekresyon- Solutlerin nefrona aktif transportu

KBH'de yapısal değişiklikler

- Epitelyal hasar
- Glomerül ve pariyetal bazal membran hasarı
- Arteriol ve kapiller damar duvarı kalınlaşması ve lumen daralması
- Glomerüllerde, tübülüslerde ve membranlarda skleroz
- GFR'de azalma
- Nefronların tahribi





Böbreğin fizyolojik görevleri

- Sıvı-Elektrolit dengesini kontrol eder
- Kandan metabolik atıkları uzaklaştırır
- Kan basıncını düzenler
- Kalsiyum iyon absorpsiyonunda önemli
- Kan hacmi kompozisyonu ve pH'ını kontrol eder
(Asit-baz dengesini düzenler)
- Eritrosit yapımını düzenler

Renal Hormon düzenlemesi

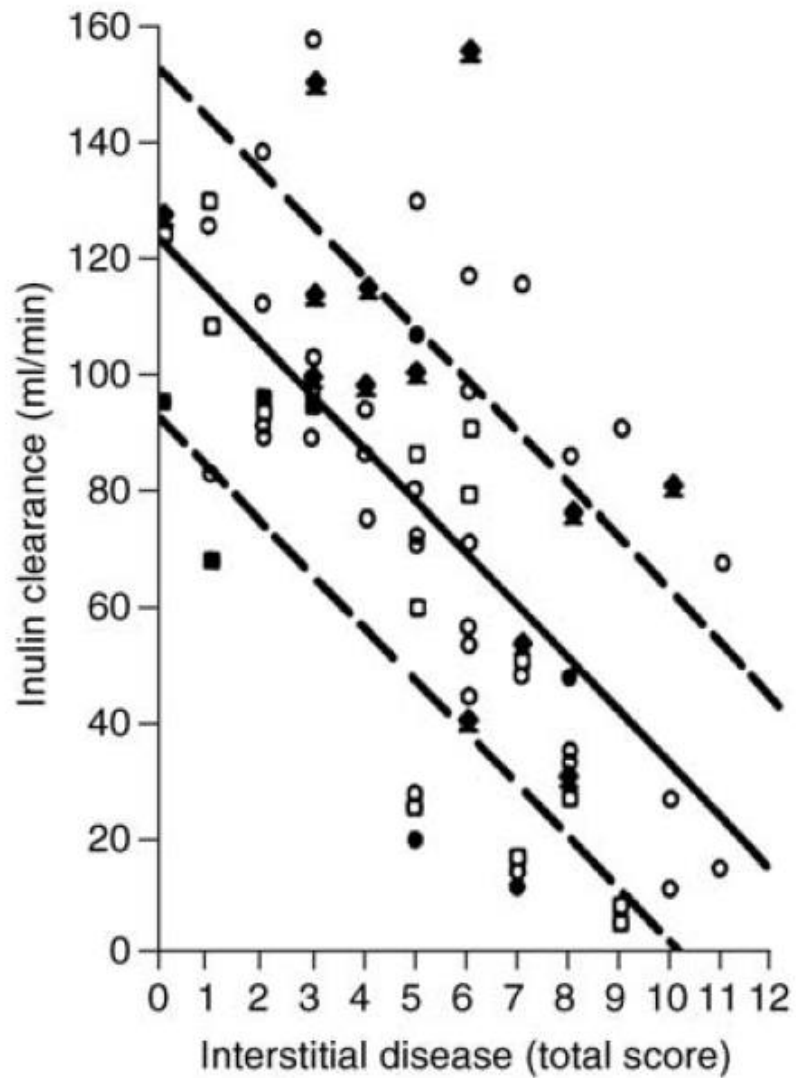
- Sentez- Aktivasyon
 - Aktif D vitamini
 - Eritropoetin
- Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi - Renal kan akımını düzenler

KBH Risk Faktörleri

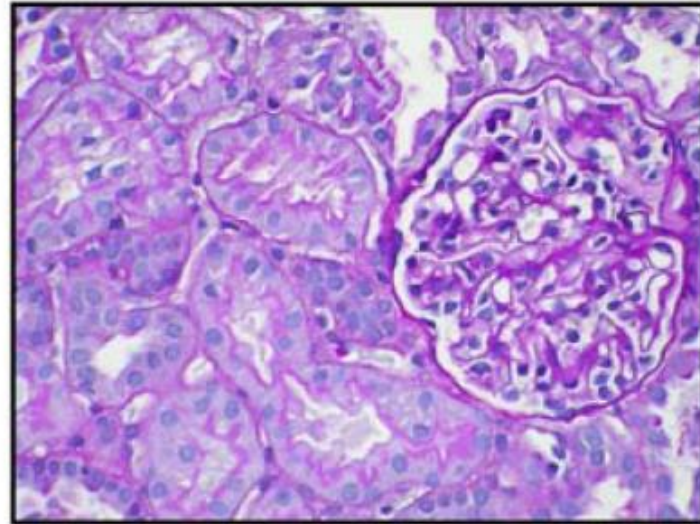
- Yaş > 60
- Irk ve etnik yapı (Siyah, İspanyol, Yerli, Asyalı)
- Kimyasal madde / Toksin maruziyeti (Sigara, ağır metaller)
- Kronik böbrek hastalığı aile öyküsü
- ABH - Ani başlangıç, potansiyel olarak geri dönebilir
- KBH - 3 ayda ilerler, Nefronların kalıcı-geri dönüşümsüz hasarı

KBH Patofizyolojisi

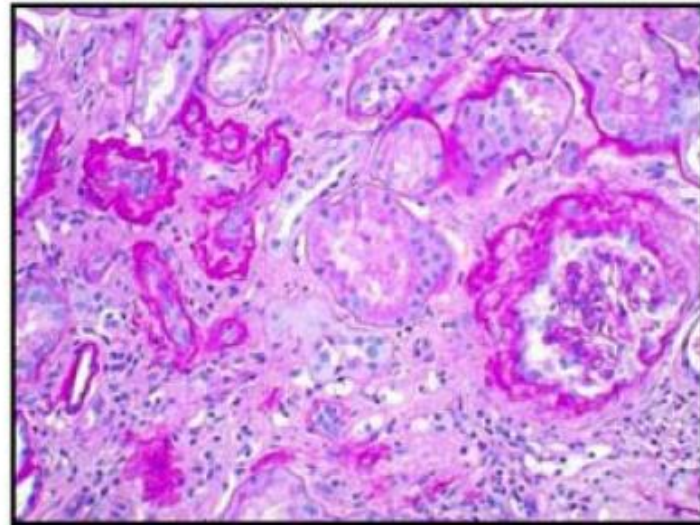
- Nefronların ilerleyici kaybı
- Azalmış GFR, azalmış tübüler reabsorpsiyon ve eksik renal hormon düzenlemesi
- Kalan nefronlar kompanse etmeye çalışır
- Fonksiyonel ve yapısal değişiklikler oluşur
- İnflamatuvar cevap tetiklenir
- Sağlıklı glomerüller aşırı yüklenince glomerüler skleroz ve nekroz gelişir



Normal

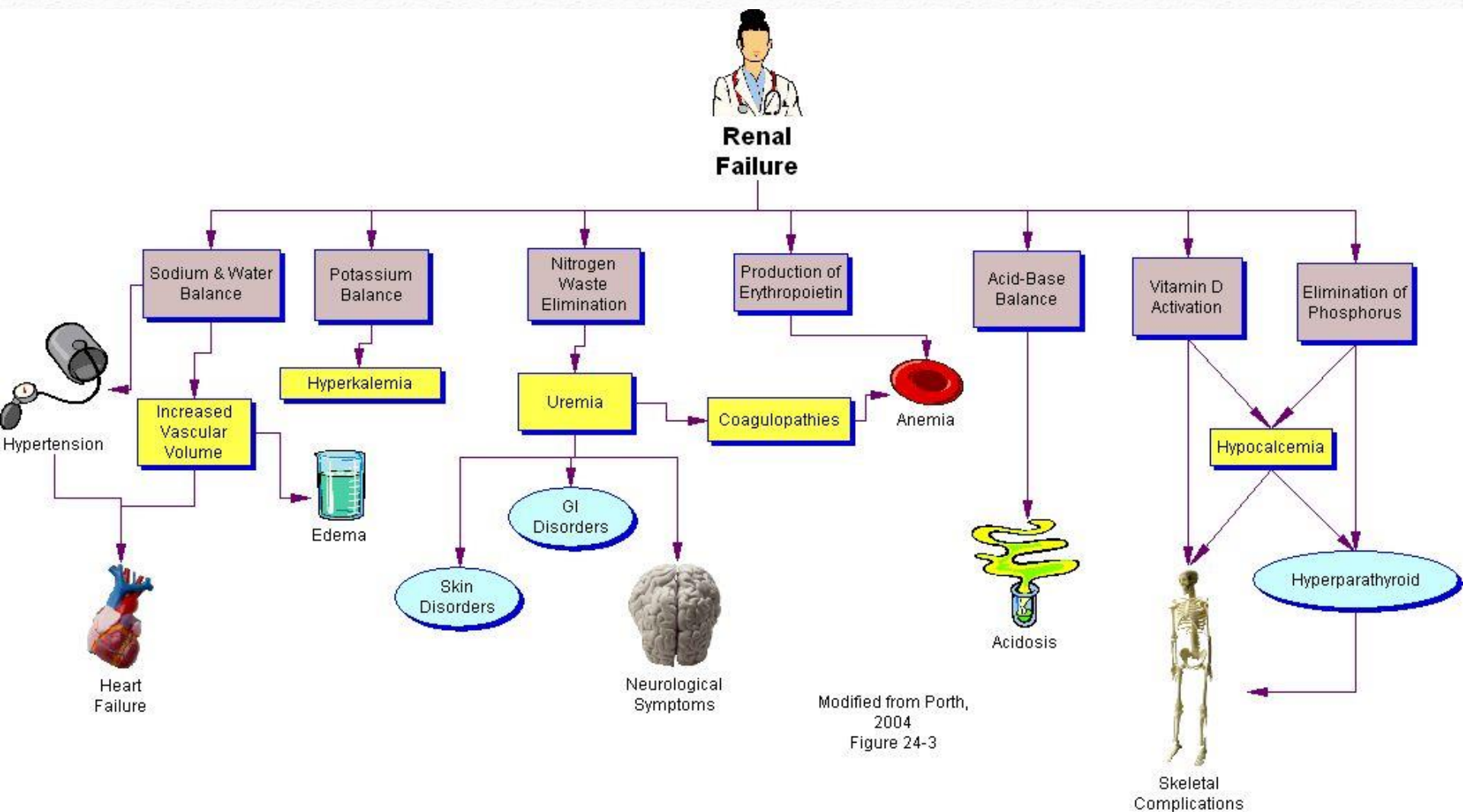


Chronic kidney disease (CKD)

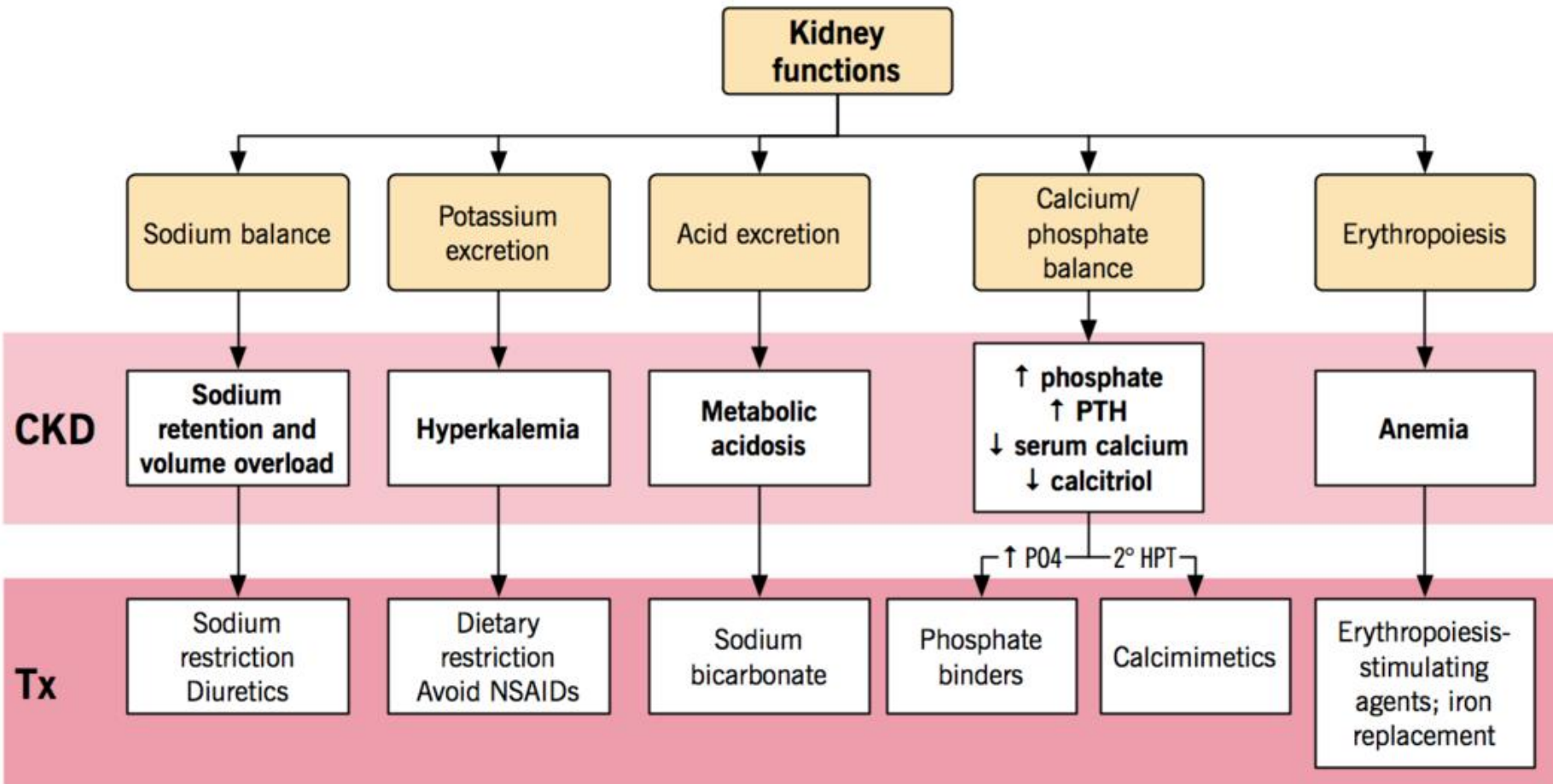


KBH'de fonksiyonel değişiklikler

- Böbrekler aşağıdaki fonksiyonları artık yapamaz:
 - Sıvı-Elektrolit dengesi
 - Sıvı hacmi ve RAAS sistemini dengeleyemez
 - Kan basıncı kontrolü
 - Nitrojen ve diğer artıkların uzaklaştırılması
 - Eritropoetin yapımı
 - Serum kalsiyum ve fosfat düzenlemesi



Complications of CKD



- Kronik GN'ler
- Diyabetik Nefropati
- Polikistik böbrek hastalığı

- Altta yatan hastalık çoğu zaman düzeltilemez
- KBH ilerlemesi (kötüleşmesi) esas primer hastalık nedeniyle olmayıp, sekonder faktörler dolayısıylaadır

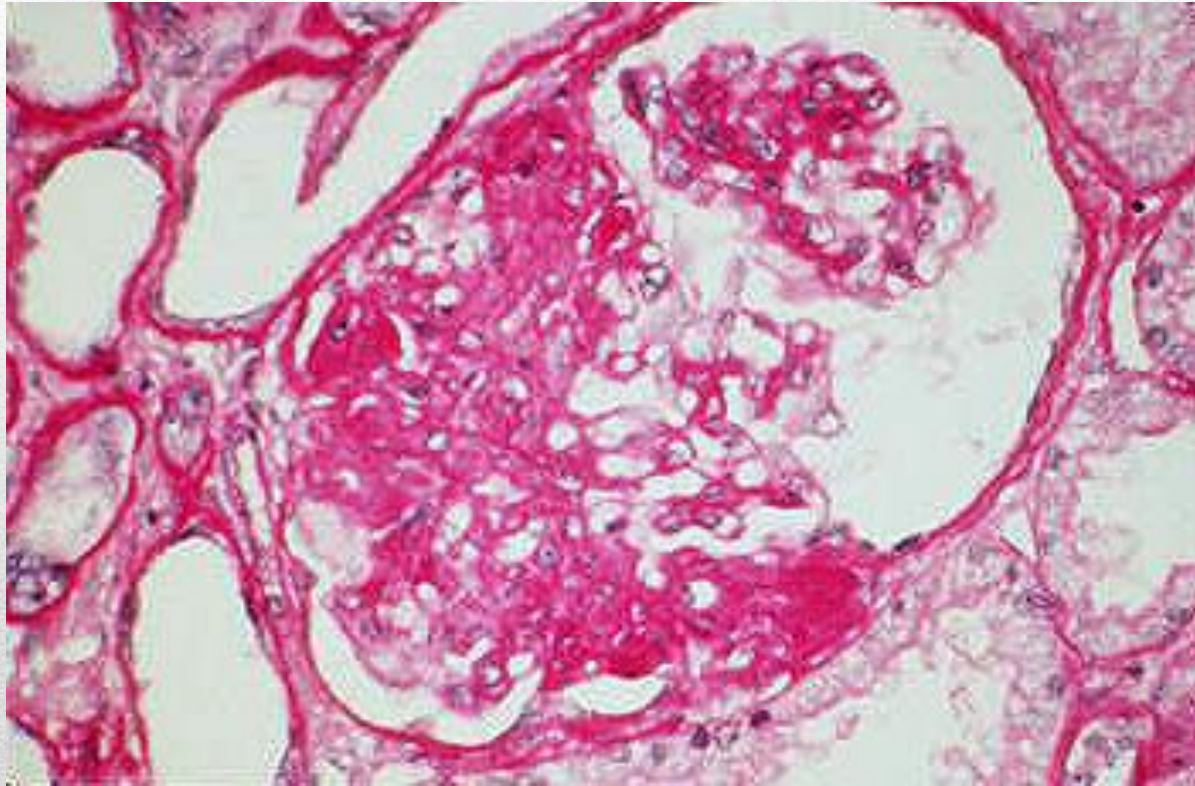
SDBY'ye giden Kronik böbrek hastalıkları (KBH'lar)

22

- İntraglomerüler hipertansiyon (HT)
- Sistemik HT
- İntrarenal Ca-Fosfat çökmesi
- Hiperlipidemi
- Prostanoid metabolizmasındaki değişiklikler
- Sekonder nedenlerin oluşturduğu ana histolojik görünüm FSGS'dir
- Sekonder FSGS, glomerüler hasar ve proteinüriye yol açar
- (Burada ACE inhibitörleri veya Ang II reseptör antagonistleri yararlı olabilir)

Sekonder Faktörler

23



- Ağır proteinüri
- Yüksek kan basıncı
- Siyah ırk
- Düşük serum HDL düzeyi
- Düşük serum transferrini
- Diğerleri:
 - Kurşun zehirlenmesi
 - Sigara
 - Diyabet
 - Metabolik sendrom

**Hızla SDBY'ye ilerleyişin
klinik öngördürücüleri**

25

- Sistemik HT veya glomerüler spesifik süreçler nedeniyle olur
- Nefron kaybına kompanseuar cevap olarak
- Total GFR'yi korumak için sağlam kalan glomerüllerden aşırı süzme (Hiperfiltrasyon) olur
- Primer renal vazodilatasyon
- Glomerül kapiller duvarda (GKD) küçük solütler ve suya geçirgenliğin azaltılması (adaptasyon amaçlı)
- Glomerül boyutlarında büyüme: GKD'a baskı artar

İntraglomerüler hipertansiyon ve Glomerüler hipertrofi

26

- Direkt endotel hücre hasarı (Sistemik HT'dakine benzer)
- Artmış GKD basıncı ve artmış glomerül boyutu, glomerül epitel hücrelerinin GKD'dan ayrılmasına yol açabilir
- Bu ayrılma alanlarında daha fazla su ve solüt atılımına yol açar
- Ancak dolaşan makromoleküller (IgM, Fibrinojen, Kompleman metabolitleri) GKD'yi geçemez ve endotel altında birikir
- Bu hiyalin birikimleri kapiller lümeni daraltır
 Glomerül perfüzyonu ve GFR'yi azaltır

Glomerüler HT ve hipertrofinin glomerül hasarına yol açması

27

- Mezenjiyal hücrelere artan baskı onlardan sitokin (TGF-beta ve PDGF vb.) ve ekstraselüler matriks üretimini uyarabilir  Glomerül hasarı
- **Deneyssel çalışmalar:**
- TGF-beta mezenjiyel matriks yapımında rol alıyor olabilir ve glomerüloskleroza yol açar
- ACE inhibisyonu sitokin gen ekspresyonunu önleyerek glomerüloskleroza yavaşlatabilir

- Glomerüleri etkileyen hastalık süreçlerinde **sekonder tübülointerstisyel hasar** da sıklıkla birlikte görülür
- GFR ve KBH'nın **uzun dönem prognozu** glomerüler hasardan daha çok **tübülointerstisyel hasarın derecesi** ile ilişkilidir

- **Proteinüri:** Mezenjiyel matrikste toksisite, tübülüslerle aşırı yüklenme, filtre olan transferrin/demir ve albümine bağlı yağ asitleri gibi maddelerin toksisitesi
- Monosit kemoatraktan protein – 1 (MCP-1) gibi proinflamatuvar moleküllerin ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı
- Bu açıdan diyetle protein kısıtlaması ve ACE inhibitörü kullanmak yararlı olabilir
- **Proteinüriyi azaltabilecek diğer maddeler:**
- Pentoksifilin: Fosofdiesteraz inhibitörü; Anti-inflmatuvar ve immunomodülatör etkileri mevcut
- Tiazilodinedion'lar proteinüriyi azaltır

Diğer sekonder faktörler

30

- Proteinüriye yol açar
- Apoptozis ile podosit kaybı glomerüloskleroz gelişiminde önemli olabilir
- (Primer ve skonder FSGS’de)

Podosit hasarı ve kaybı

- Primer hastalık GN olsa bile, bütün KBH'ları tübülointerstisyel hasar ile birlikte (Tübüler dilatasyon, tübüler atrofi ve interstisyel fibroz)
- Tİ hastalık derecesi GFR'nin en iyi belirtecidir
- İlerleyici kronik glomerüler hastalıklarda (IgA nefropati, membranöz nefropati, MPGN ve lupus nefritinde) uzun dönem prognozu belirleyen şey glomerüllerin hasar derecesi değil, Tİ hastalığın şiddetidir
- Tİ hasar –muhtemelen- tübüler atrofi ve tıkanıklığa yol açarak sonuçta nefron kaybına yol açar

Tübülointerstisyel fibroz

32

- Hipoksi ile peritübüler damarlarda seyrekleşme, tübülüs epitel hücresinde proinflamatuvar sitokin salınımı
- Bu sitokinler inflamatuvar hücre ve fibroblastların böbrekte birikimine yol açar
- Böbreği makrofaj ve T lenfositleri infiltre eder
- TGF-beta ve diğer profibrotik sitokinler upregüle olur
- Böbrek interstisyumuna Ca-fosfat depolanması
- Metabolik asidoz ve interstisyuma sekonder amonyum birikimi

Tübülointerstisyel fibroz gelişim mekanizmaları

33

- **Ang II'nin hemodinamik olmayan etkileri:**
- Glomerüller Ang II tip I reseptörlerine bağlanarak Tİ fibrozda rol alıyor olabilir
- Profibrotik TGF-beta, EGF ve diğer kemokinlerin oluşumuna yol açarak bu etkiyi yapar
- Ayrıca **Renin**, anjiyotensinden bağımsız olarak TGF-beta'yı artırabilir

Anjiotensin II (Ang II)

34

- Sitokin salınımı (ICAM-1): T hücre adhezyonu ve interstisyuma göçüne neden olabilir
- Deneysel nefrit modellerinde; albumin ve Ig'lerin proksimal tübülüste birikimi inflamatuvar lezyona yol açıyor
- Osteopontin, kemokinler ve PDGF inflamasyonda etkili olabilir
- ACE inhibitörleri + Mikofenolat mofetil bu protein birikimini engelleyerek interstisyel inflamasyonu hafifletebilir

İmmunolojik süreçler

35

- Hiperlipidemi KBH'da özellikle NS'da sıklıkla birlikte bulunur
- Hiperlipidemi sistemik aterosklerozun yanında böbrek hastalığının daha da bozulmasına yol açar
- **Hayvan deneylerinde:**
- Kolesterol yüklenmesinin glomerüler hasarı artırdığı, statin gibi lipid düşürücü bir ilaç ile ilerleyici böbrek hasarını yavaşladığı gösterilmiş

Hiperlipidemi

36

- Hiperlipidemi mezenjiyel hücreleri (LDL reseptörleri taşıyor) aktive ederek mezenjiyel hücre proliferasyonu ve artmış makrofaj kemotaktik faktörleri, fibronektin, tip IV kollajen, plazminojen aktivatör-1 ve SOR oluşumuna yol açar
- Bütün bu değişiklikler glomerüler hasarda rol alır
- Bu bulgular **deneysel hayvan modellerinden** elde edilmiş olup, benzer mekanizmalar insanlarda ne oranda etkilidir bilinmiyor

Hiperlipidemi

37

- GFR düşmeye başlayınca fosfat da serumda artma eğilimine girer
- Fosfat birikimi kemik hastalığını kötüleştirirken, KBH'yı da ilerletir
- **Olası mekanizması:** Ca-Fosfatın böbrek interstisyumunda presipite olması  İnflamatuvar reaksiyon  Fibroz + Tübüler atrofi gelişimidir

Fosfat birikimi

38

- Mineralokortikoid reseptörleri (MKR) stimüle ederek ilerleyici renal hasarda rol alır
- Hayvanlarda MKR stimülasyonu vasküler hasar ve renal fibroza yol açmış
- Ayrıca Aldosteron glomerüler hiperfiltrasyonda etkilidir

Aldosteron

39

- Glomerüler hastalıklarda glomerüler prostaglandin üretimi artma eğilimindedir
- Bu cevap altta yatan hastalıktan dolayı azalmış glomerül kapiller geçirgenliği düzelterek GFR'yi korumaya yöneliktir
- NSAID ile prostaglandin sentezi azaltılırsa renal vazokonstriksiyon ve intraglomerüler basınçta azalma gelirken GFR düşer
- KBH'li hastalarda NSAID kullanımı hiperpotasemi ve GFR'de belirgin düşmeye yol açar

Değişmiş prostanoid metabolizması

40

- Fonksiyon gören nefronlar azaldıkça kalan nefronlar daha fazla asit (amonyum) ekskrete eder
- Amonyumun lokal birikimi komplemanı direkt aktive eder ve sekonder Tİ hasar yol açar (Deneysel Bulgu)
- Asidozun alkali ile tamponlanması amonyum yapımını ve böbrek hasarını azaltır

Metabolik asidoz ve artmış amonyum yapımı

41

- KBH'da idrar atılımındaki azalma nedeniyle hiperürisemi gelişebilir
- Hiperürisemi  Aferent arteriyol düz kas hücre proliferasyonunu stimüle ederek renal perfüzyonu azaltır
- Epidemiyolojik çalışmalar normal böbrek fonksiyonlarına sahip insanlarda yüksek ürik asit düzeyi ile KBH gelişimi arasında bir bağıntı olduğunu göstermiştir

Hiperürisemi

42

- Genetik faktörler (Tek nükleotid polimorfizmi ve modifiye edici genler) immun cevabı, inflamasyon, fibroz ve ateroskleroz gelişimini etkileyerek KBH ilerlemesinde rol alabilir
- **İndirekt kanıt:** SDBY nedeniyle diyaliz tedavisi alan hastalardan 1/4'ünün akrabalarında SDBY mevcuttur
- **Hipotez:** Yaygın böbrek hastalıkları ve bunların SDBY'e ilerlemesi spesifik genlerin kalıtımı ile ilişkilidir

Genetik faktörler

43

- Apolipoprotein E (ApoE) polimorfizmi ateroskleroz ve KBH ilerlemesini etkileyebilir
- ApoE epsilon-2 aleli --- artmış lipoprotein ve trigliserid ile birlikte
- ApoE epsilon-4 aleli ---Artmış HDL ile birlikte
- Gelecekte böbrek biyopsi materyallerinde genetik testler ve moleküler genetik analizler yaparak hastalar için faydalı prognostik bilgiler elde edilebilir

Genetik faktörler - Örnek

44

İnflamasyon

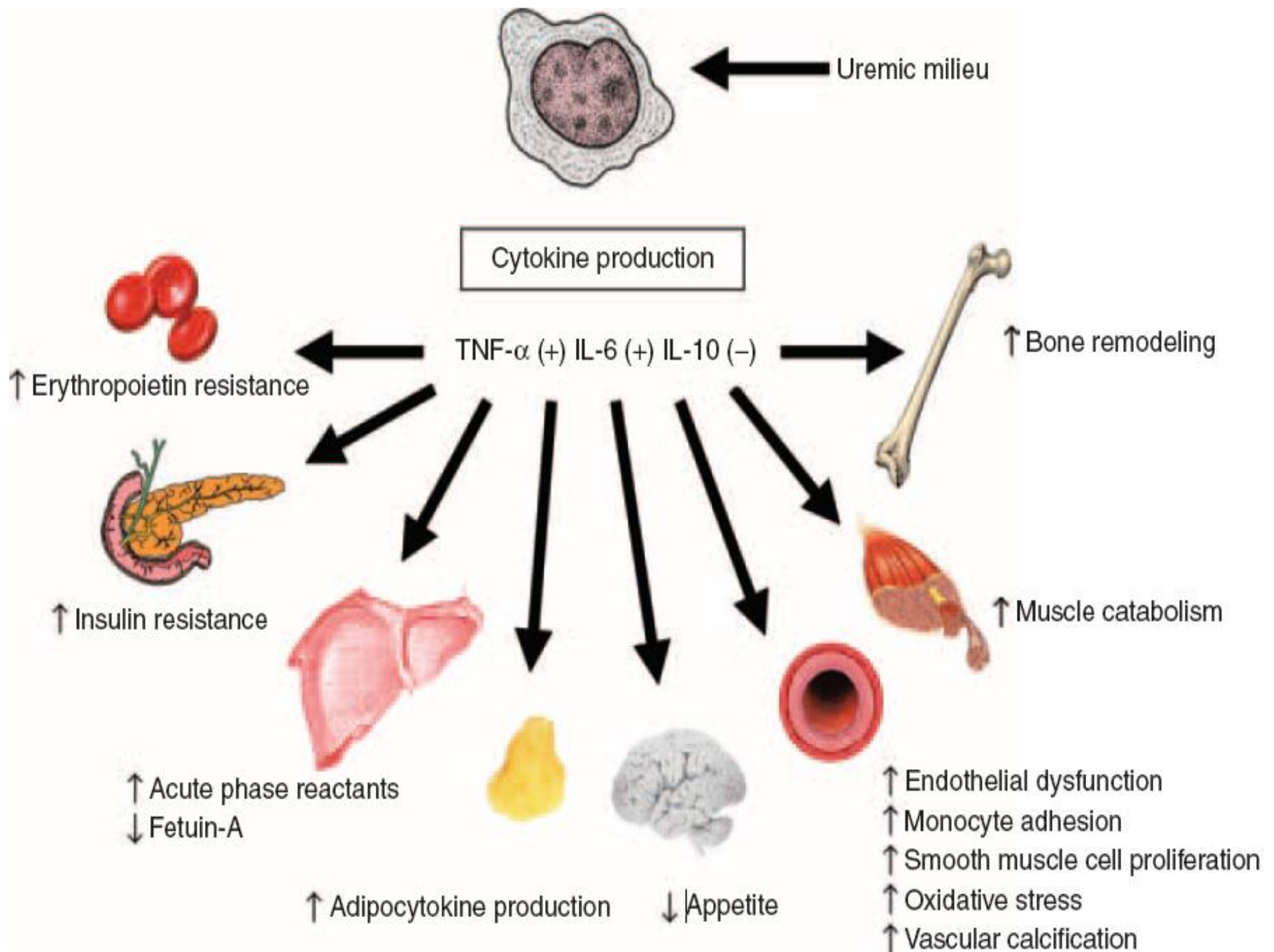
- İnflamatuvar yanıt; doku hasarı, enfeksiyonlar, toksinler, immun cevaplar ve/veya anjiyotensin ile tetiklenir
- Akut veya kronik olabilir
- Piyelonefritte renal pelvis ve interstisyel dokuyu etkileyebilir
- GN'de glomerülleri etkiler

Böbrek yetmezliği – İnflamatuvar reaksiyonlar

- Kronik inflamasyon kötü etkileri şiddetlendirir
- Azalmış iştah
- Kas ve yağ kitlesi kaybı
- Endotel hasarı
- Ateroskleroz
- Hipoalbuminemi
- Artmış kardiyovasküler hastalık riski

KBH'da inflamasyon nedenleri

- Enfeksiyon
- Anemi
- Üremi- Protein, lipid ve karbohidratların artmış oksidasyonu  Vasküler inflamasyon
- Malnütrisyon – Azalmış antioksidanlar
- Düşük serum albumini - Azalmış antioksidan



KBH'nin patofizyolojisi

Nitrojen yıkım ürünleri ↑	GFR'de azalma Üre, BUN, Cr yükselmesi
Metabolik Asidoz	Azalmış bikarbonat geri emilimi Azalmış amonyak sentezi Azalmış net asit atılımı

Sodyum kaybı	Solüt diürezisi Tübüler/interstisyel hasar
Sodyum birikimi	Aşırı renin üretimi Anüri-oligüri Aşırı tuz alımı
Hiperpotasemi	Azalmış GFR Metabolik asidoz Aşırı K^+ alımı
İdrar yoğunlaştırma defekti	Solüt diürezisi Tübüler hasar

Renal osteodistrofi

Azalmış intestinal Ca^{++} Emilimi
Böbrekte 1-25 dihidroksi vit D eksik yapımı
Hipokalsemi ve Hiperfosfatemi
Sekonder hiperparatiroidizm
Vitamin D eksik alımı

Büyüme geriliği

Protein-kalori eksikliği
Renal osteodistrofi
Metabolik asidoz
Anemi
Büyüme Hormonu direnci

Anemi

Azalmış eritropoetin üretimi
Hafif hemoliz, Kanama
Kısa eritrosit ömrü
Demir, folik asit veya B12 eksikliği
Eritropoez inhibitörleri

Gastrointestinal semptomlar	Gastrik asit hipersekresyonu Gastro-özofajiyal reflü Azalmış mide motilitesi
Hipertansiyon	Sodyum ve tuz aşırı tutulumu Aşırı renin üretimi
Hiperlipidemi	Azalmış plazma lipoprotein lipaz aktivitesi
Perikardit ve kardiyomiyopati	Üremik faktörler Sıvı aşırı yüklenmesi Hipertansiyon
Glukoz intoleransı	Doku insülin direnci

Kanamaya eğilim	Trombositopeni Defektif trombosit fonksiyonu
Enfeksiyon	Defektif granülosit fonksiyonu Bozuk hücresel immünite Kateterler
Nörolojik (yorgunluk, dikkatini toplayamama, baş ağrısı, uykuya eğilim, hafıza kaybı, kas zayıflığı, konvülsiyon, koma, periferik nöropati)	Üremik faktörler Alüminyum toksisitesi Hipertansiyon

KBH evreleri

TABLE 529-6 Standardized Terminology for Stages of Chronic Kidney Disease

STAGE	DESCRIPTION	GFR (mL/min/1.73 m ²)
1	Kidney damage with normal or increased GFR	>90
2	Kidney damage with mild decrease in GFR	60-89
3	Moderate decrease in GFR	30-59
4	Severe decrease in GFR	5-29
5	Kidney failure	<15 or on dialysis

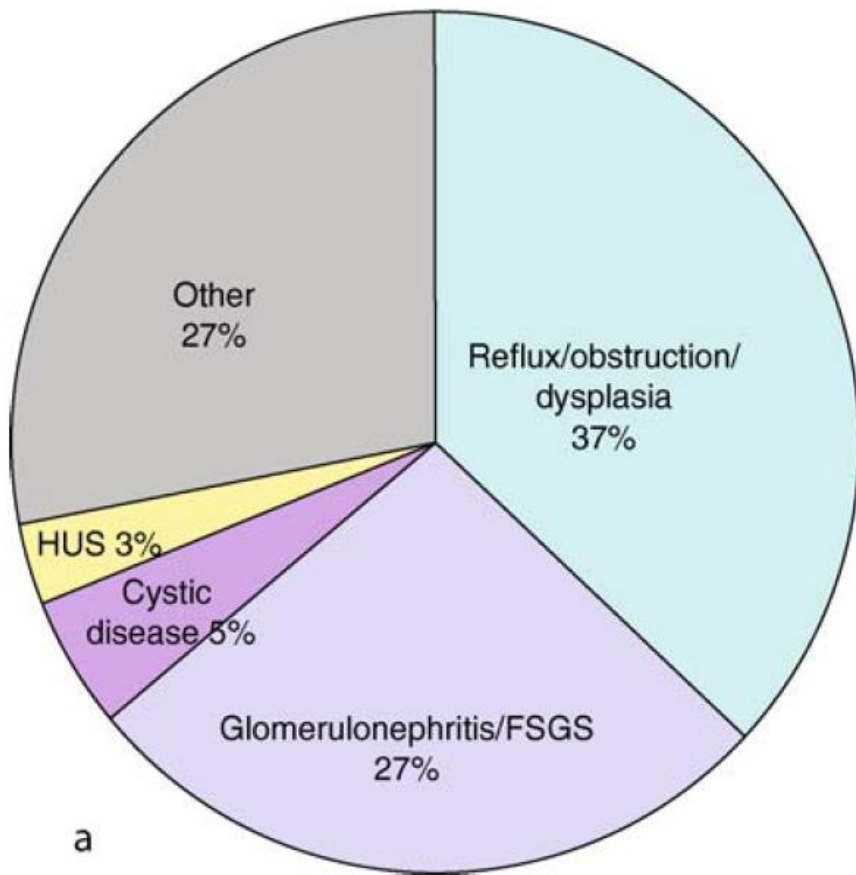
GFR, glomerular filtration rate.

KBH nedenleri

- Diabetik nefropati
- Hipertansiyon
- Vasküler hastalıklar
- Polikistik böbrek
- Kronik inflamasyon
- Tıkanıklıklar – Üriner sistemde obstrüksiyon
- Glomerüler hastalıklar – Glomerülonefritler

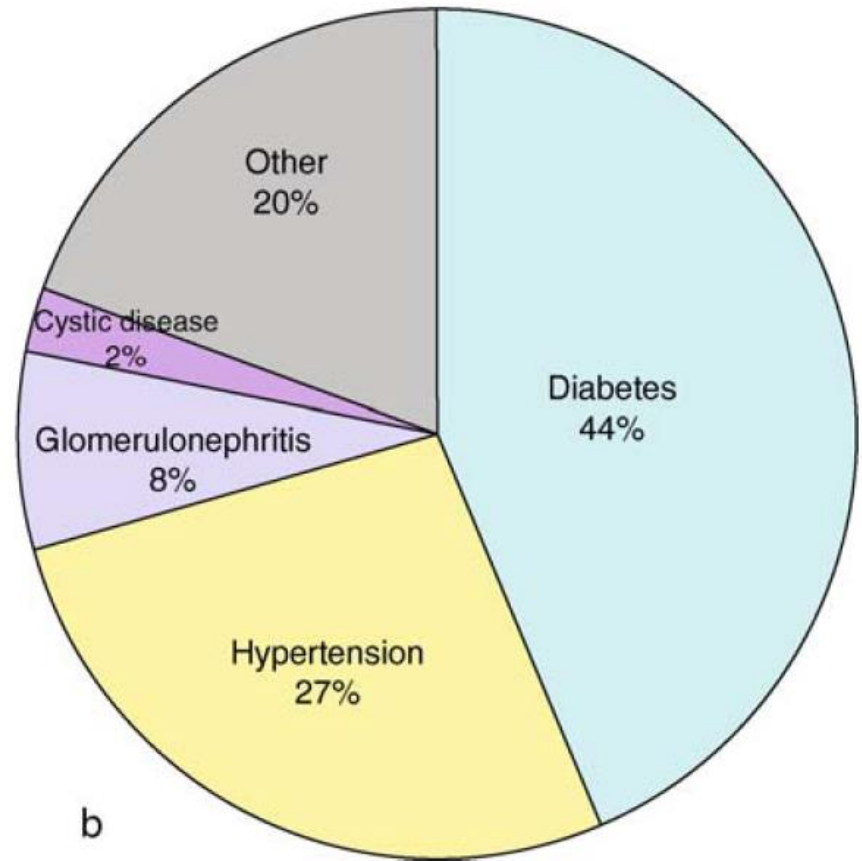
Çocuk ve Erişkinlerde KBH Nedenleri

Pediatric patients



a

Adult patients



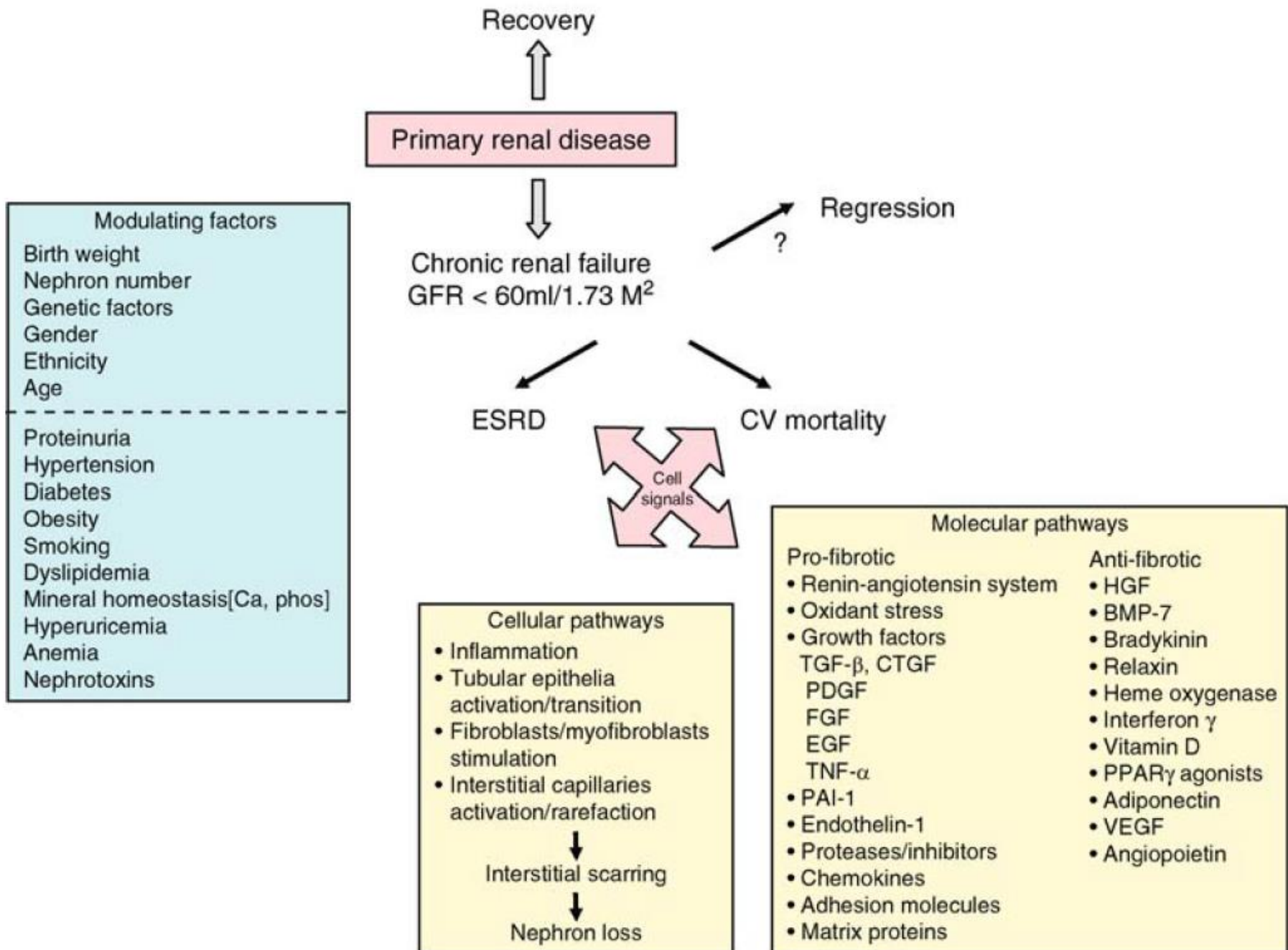
b

BH bozulma hızını etkileyen risk faktörleri

- Fetal programlama
 - Düşük doğum ağırlığı – Azalmış nefron sayısı
 - İntraglomerüler hipertansiyon – Hipernatriüri / Glomerüloskleroz
 - Sistemik hipertansiyon ve mikroalbuminüri erken belirtilerdir
- Etnisite – Irk – Zenciler- Hispanikler- Asyalılar
 - Genetik, çevresel ve sosyoekonomik nedenlerle
 - Bazı hastalıklar bu ırklarda daha sık veya daha ağır seyreder
 - Obezite- Metabolik sendrom artışı → Proteinüri
- Yaş çocuklarda puberte civarında böbrek fonksiyonları hızla bozulur
- Diğer: ACE gen polimorfizmi DD genotip (IgA ve diyabetik nefropati)

- Hipertansiyon
- Proteinüri
- Mineral homeostazı
 - Hiperfosfatemi
 - Hiperürisemi
- Morbid obezite – FSGS
- Dislipidemi – Hiperkolesterolemi – KVVH – Hızlı BY bozulması
- Sigara
- Anemi – Eritropoetin koruyucu

BH'ını hızlandıran modifiye edilebilir risk faktörleri

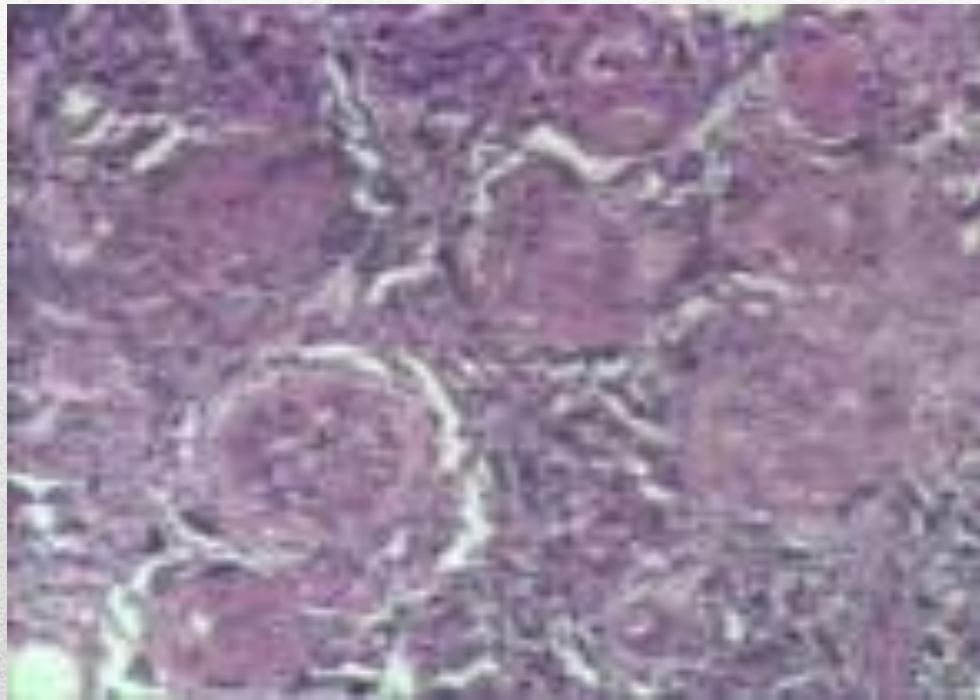


Böbrek fonksiyonlarında progresif

- Devamlı proteinüri
- Sistemik ve Glomeruler Hipertansiyon  glomeruler skleroz
- Hiperperfüzyon / Hiperfiltrasyon hasarı (başlangıçta böbrek fonksiyonlarını korur)
- Glomeruler hipertrofi ve hiperplazi (Doğumdan sonra yeni nefron oluşmaz)
- Artmış intraglomeruler basınç

- Deneysel model: yüksek protein diyeti afferent arteriyoller dilatasyon ve hiper-perfüzyon hasarı
- Düşük protein diyeti fonksiyonel bozulma hızını yavaşlatır.
- GFR protein alımıyla orantılıdır

- Deneyisel çalışma: Diyetle fosfor kısıtlaması KBY’de fonksiyonları korur.
 - Mekanizması: kan damarlarına ve interstisyuma Ca-fosfat depolanmasının engellenmesi
- Hiperlipidemi: oksidan aracılı hasar yapar
- PTH potansiyel nefrotoksiktir

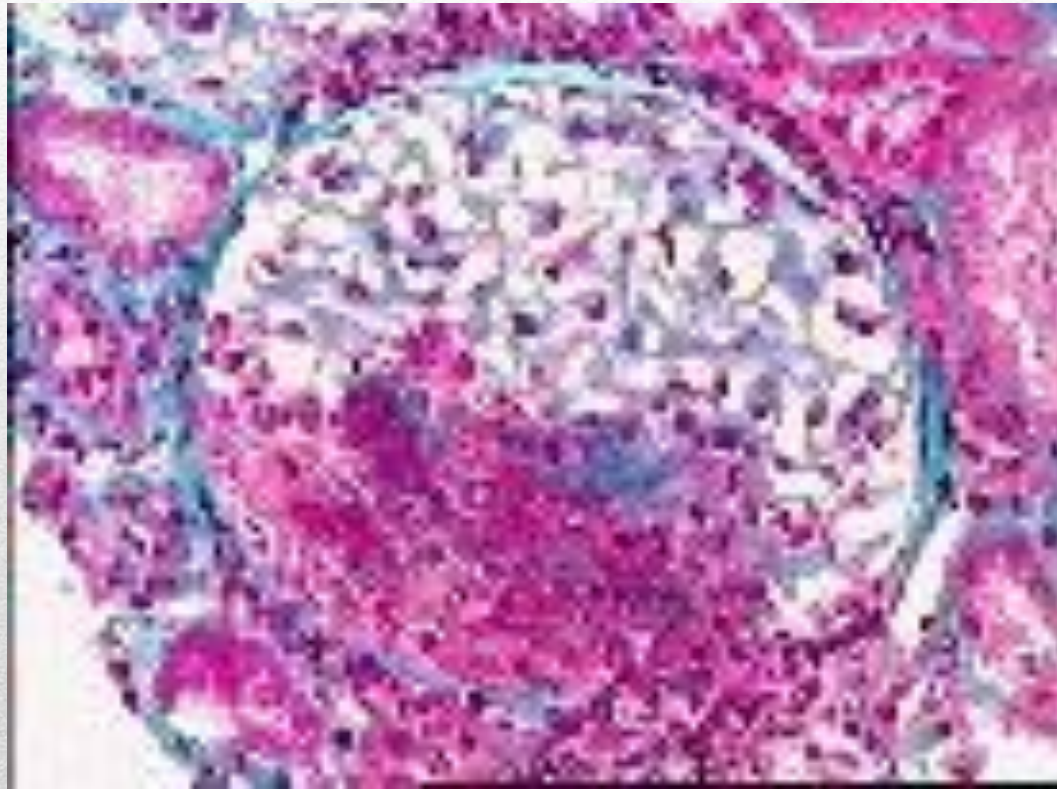


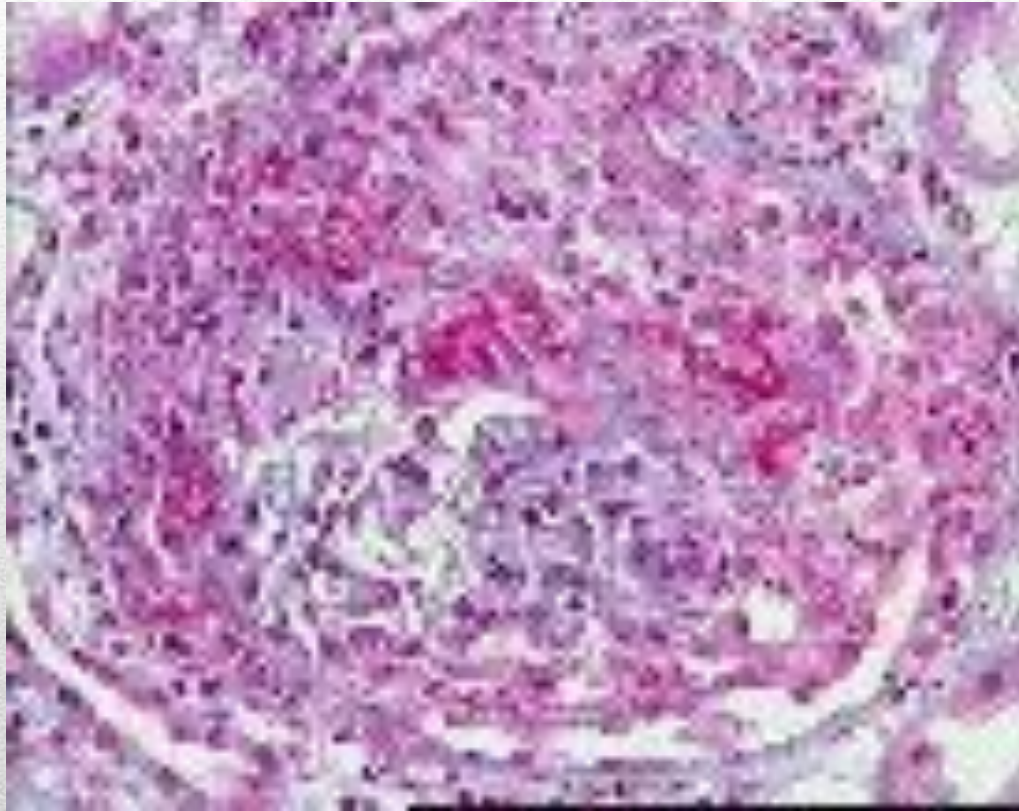
İlerleyici fonksiyon bozukluğu nedenleri

- Devam eden immüno kompleks depolanması veya glomerulde anti-GBM antikor depolanması:  persistan glomerüler inflamasyon  skarlaşma

- Sağlam kalan nefronlarda fonksiyonel ve yapısal hipertrofi gelişir. Kısmen artmış glomerüler kan akışı etkendir
- Artmış kan akımı + Aferent arter dilatasyonu + Anjiotensin II ile efferent arter vazokontrüksiyonu
-  Kalan nefronlarda hipertrofi

- Renal fonksiyonları korumak için hiperfiltrasyon olur ama sonuçta kapiller duvarda artmış hidrostatik basınç ve kapiller duvardan fazla protein geçişi  glomeruler skleroz
- ACE inhibitörü eferent arter vazodilatasyonu yaparak böbrek yetmezliğine gidişi yavaşlatır









KBY'de ilaç metabolizması değişiklikleri

- Gastrointestinal sistemden emilim değişir
- Vücut kompozisyonu ve protein bağlanma özelliği nedeniyle ilacın vücutta dağılımı değişir
- İlaçların metabolizması değişir, çünkü böbrek sitokrom P-450 dahil bir çok enzim üretir
- Azalmış GFR ilaçların atılımını etkiler

KBY'de ilaç kullanımı

- Digoksin toksisitesi artar
- İnsülin- Doz azaltımı gerekir
- Prokainamid- Metabolitleri birikir.....Toksisite
- KBY'de bozulmuş renal ekskresyon nedeniyle vücutta birikip toksik seviyelere çıkabilen ilaçlar:
 - Diamoks
 - Aminoglikozitler
 - Atenolol
 - Kaptopril
 - Lityum
 - Vankomisin
 - Metformin
 - Topamaks