

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN HASTALARDA
SERUM VE İDRAR MAGNEZYUM SEVİYELERİNİN
BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ceren DEMİR

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Serkan BAKIRDÖĞEN

Çanakkale/2018

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN HASTALARDA
SERUM VE İDRAR MAGNEZYUM SEVİYELERİNİN
BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ceren DEMİR

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Serkan BAKIRDÖĞEN

Çanakkale/2018

Bu tez, ÇOMÜ Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TTU-2017-1241
proje numarası ile desteklenmiştir.

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

.....iç hastalıkları..... uzmanlık
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Dr. Ceren Demir'in Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 12/01/2018

TEZ KONU BAŞLIĞI

Kronik Böbrek Hastalığı
olan Hastalarda Serum ve İdrar Magnezyum
Seviyelerine Biyokimyasal Belirtiler
üzerine Etkisi.

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Serkan BAKIRDÖĞEN

Tez Jürisi Üyeleri:
Adı Soyadı

ÇOMU ARASTIRMA VE UYGULAMA
HASTANESİ
Doç. Dr. Yalçın ÇIRAK
İç Hastalıkları A.D.
Tıbbi Onkoloji B.D.
Dip. Tes. No: 7716
COMU ARASTIRMA VE UYGULAMA
HASTANESİ
Yrd. Doç. Dr. Serkan BAKIRDÖĞEN
Dip. Tes. No: 99543

İmzası

Yrd. Doç. Dr. Ceren EREN
KOÜ Tıp Fakültesi Hastanesi
İç Hastalıkları ve Nefroloji Uzmanı
Tesis No: 1410013
Dip No: 9450 Tes. No: 99543

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki
jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim
Kurulunun 22/02/2018 tarih ve 1.08.11... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tamer DEMİR
Dekan V.

Dekan

TEŞEKKÜR

Bu tezin oluşmasında katkıları olan tez hocam Yrd. Doç. Dr. Serkan Bakırdöğen ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Yavuz Beyazıt başta olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalı değerli öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunuyorum.

Bilimsel düşünme ve çalışmayı öğreten, engin bilgi ve birikimlerini paylaşan, bugünlere gelmemde büyük emeği olan, hekimliği öğreten değerli hocalarım Doç. Dr. Meral Gülay KOÇAK, ve Doç. Dr. Erdem AKBAL'a en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk duyduğum başta Dr. Yeliz AKGÜN ve Dr. Mehmet Mert AKGÜN olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkürlerimi sunuyorum.

Varlıkları ile beni mutlu eden sevgili annem, babam, teyzem ve kardeŐime,

Her zaman beni destekleyen ve yanımda olan sevgili eşim Uzm. Dr. Emin Tunç DEMİR'e ve aramıza katıldığı andan beri hayatımıza anlam katan biricik kızım Duru'ya sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Ceren DEMİR

Ocak, 2018

ÖZET

Amaç: Magnezyum vücutta birçok fizyolojik süreçte yer alan önemli bir elektrolittir. Metabolik sendrom, diyabet, hipertansiyon, artmış koroner hastalık riski gibi birçok durumla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda; endotel fonksiyonu üzerinde nitrik oksit ve prostaglandin gibi mediatörler üzerinden inflamasyon sürecinde etkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda ilerleyici bir süreç olan kronik böbrek hastalığında magnezyum düzeyleri ile renal hasarın göstergesi olan proteinüri ve albüminüri düzeyleri arasındaki korelasyonu inceledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Polikliniğine başvuran evre 1-4 kronik böbrek yetmezliği olan 66 hasta dahil edildi. Bu hastalar serum magnezyum düzeylerine göre hipomagnezemik (n=25) ve normomagnezemik (n=41) olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmaya sağlıklı gönüllülerden oluşan 78 kişi kontrol grubu olarak dahil edildi. Araştırma gruplarında serum glukoz, üre, albümin, kalsiyum, CRP, ürik asit, kreatinin, total protein, magnezyum, parathormon, lipidprofili, HbA1c ve idrarda da protein, albümin ve magnezyum atılımı çalışıldı. Sadece hipomagnezemik grupta olan hastalara magnezyum tedavisi başlandı. Tüm gruplardan 3 ay sonra kontrol laboratuvar değerleri tekrar çalışıldı ve kaydedildi.

Bulgular: Kontrol grubunun ilk ve kontrol ölçümlerinde proteinüri (p=0,0001) ve albüminüri (p=0,0001) ortalaması hipomagnezemik ve normomagnezemik grubun ortalamalarından daha düşüktü. Hipomagnezemik grupta magnezyum tedavisi sonrası proteinüri ortalaması ve albüminüri ortalaması ilk değerlere göre azalmış olarak tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,0001).

Sonuç: Kronik Böbrek Hastalığında proteinürinin, hastalığın progresyonunu hızlandırdığı bilinmektedir. Tüm grupları değerlendirdiğimizde hastalarda ki magnezyum düzeyleri ile proteinüri ve albüminüri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Sonuç olarak hipomagnezeminin düzeltilmesiyle

proteinürinin azaltılması sağlanarak, böbrek fonksiyonlarının bozulma hızının yavaşlatılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kronik Böbrek Hastalığı, Hipomagnezemi, Proteinüri.

ABSTRACT

Objective: Magnesium is an important electrolyte that takes part in various physiological processes. It is shown that magnesium is related with metabolic syndrome, diabetes mellitus, hypertension and coronary vascular diseases. At the same time, it is effective on inflammatory processes by affecting endothelial functions via mediators such as nitric oxide and prostoglandins. In our study, it was aimed to investigate the correlation between magnesium levels and proteinuria and albuminuria levels indicating renal damage.

Materials and Methods: A total of 66 patients admitted to Nephrology Department of Çanakkale Onsekiz Mart University Hospital with stage 1-4 chronic renal failure were included in the study. They were divided into two groups as hypomagnesemic (n=25) and normomagnesemic (n=41) groups according to serum magnesium levels. A control group consisting of 78 healthy volunteers were included in the study. Serum glucose, urea, albumin, calcium, C-reative protein (CRP), uric acid, creatinine, total protein, magnesium, parathyroid hormon, lipid profiles, haemoglobin A1c (HbA1c) levels, protein, albumin and magnesium excretion in urine samples were analyzed of all patients and volunteers. Hypomagnesemic group were treated with magnesium. All of the groups were tested with the parameters mentioned above after three months and results were recorded.

Results: The mean levels of proteinuria ($p=0,0001$) and albuminuria ($p=0,0001$) of the control group were lower compared with the hypomagnesemic and normomagnesemic groups in the first and the last measurements. In hypomagnesemic group, the mean levels of proteinuria and albuminuria after magnesium therapy were significantly lower compared to the first measurement levels ($p=0,0001$).

Discussion: It is known that proteinuria accelerates the progression of chronic renal failure. Significant negative correlation was found between proteinuria, albuminuria and serum magnesium levels for all groups. As a

result, it was thought that treatment of hypomagnesemia may reduce proteinuria and decelerate the rate of renal function loss.

Keywords: Chronic renal failure, Hypomagnesemia, Proteinuria

İÇİNDEKİLER

<u>DİZİN</u>	<u>SAYFA NUMARASI</u>
İç kapak	i
Kabul - onay sayfası	ii
Teşekkür	iii
Özet ve anahtar sözcükler	iv
İngilizce özet (Abstract and key words)	vi
İçindekiler	viii
Kısaltmalar ve simgeler dizini	x
Tablolar dizini	xi
Şekiller dizini	xiii
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1 Kronik Böbrek Hastalığı	2
2.1.1 Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi	3
2.1.2 Kronik Böbrek Hastalığının Etiyolojisi	4
2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığının Patofizyolojisi	4
2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığının Klinik Belirti ve Bulgular	6
2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığının Komplikasyonları	9
2.1.6. Kronik Böbrek Hastalığının Tedavisi	15
2.1.6.1. Konservatif Tedaviler	15
2.1.6.2. Replasman Tedavileri	19
2.2. Magnezyum	19
2.2.1. Magnezyumun Emilimi ve Düzenlenmesi	21
2.2.2. Magnezyumun Hormonal Düzenlenmesi	21
2.2.3. Magnezyum Eksikliği	22
2.2.4. Magnezyum ve KBH	23
3. Gereç ve Yöntem	26
3.1. İstatistiksel Analiz	27
4. Bulgular	28
5. Tartışma	48

6. Sonuç	50
7. Kaynaklar	51
8. Ekler	
Ek 1 Etik Kurul onayı	66

KISALTMALAR VE SİMGELER

ACEİ	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
BUN	Serum Üre Nitrojeni
CRP	C-reaktif Protein
DM	Diabetes Mellitus
EPO	Eritropoetin
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
IGF-1	İnsülin Like Growth Faktör-1
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MDRD	The Modification of Diet in Renal Disease
Mg	Magnezyum
NSAİİ	Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar
PEM	Protein Enerji Malnütrisyonu
PTH	Parathormon
ROS	Serbest oksijen radikalleri
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
TGF-β	Transforming Growth Faktör-β
TND	Türk Nefroloji Derneği

TABLolar DİZİNİ

<u>TABLO</u>	<u>SAYFA NUMARASI</u>
2.1 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) GFH Ve Albüminüri Kategorileri 2012	3
2.2 Komorbid Hastalığı Olanlarda KBH Sıklığı	3
2.3 KBH'nda Etyolojik Faktörler	4
2.4 Böbrek Yetmezliğinde Progresyon Mekanizmaları	5
2.5 Üremik Sendromda Görülen Klinik Belirtiler	8
2.6 KBH'nda Hedef Kan Basıncı Değerleri	12
2.7 Hipomagnezeminin Nedenleri	23
4.1 Hipomagnezemik Grubun Biyokimyasal Parametrelerinin İlk Ve Kontrol Ölçümlerinin Karşılaştırılması	30
4.2 Normomagnezemik Grubun Biyokimyasal Parametrelerinin İlk Ve Kontrol Ölçümlerinin Karşılaştırılması	32
4.3 Gruplara Göre Biyokimyasal Parametrelerin İlk Ölçümde Karşılaştırmaları	35
4.4 Gruplara Göre Biyokimyasal Parametrelerin Kontrol Ölçümde Karşılaştırmaları	39
4.5 Hipomagnezemik ve Normomagnezemik Grubun Biyokimyasal Parametrelerinin İlk Ölçümlerinin Karşılaştırılması	40
4.6 Hipomagnezemik ve Normomagnezemik Grubun Biyokimyasal Parametrelerinin Kontrol Ölçümlerinin Karşılaştırılması	41
4.7 Hipomagnezemik Grupta Proteinüri Ve Albüminüri Parametrelerinin İlk ve Kontrol Ölçümünde Karşılaştırılması	41
4.8 Normomagnezemik Grupta Proteinüri ve Albüminüri Parametrelerinin İlk ve Kontrol Ölçümünde Karşılaştırılması	42
4.9 Hipomagnezemik ve Normomagnezemik Grubunun İlk Ölçümlerinin Karşılaştırılması	42
4.10 Hipomagnezemik ve Normomagnezemik Grubunun Kontrol Ölçümlerinin Karşılaştırılması	42

4.11. Hipomagnezemik Grupta Kalsiyum, Magnezyum ve Parathormon Parametrelerinin İlk Ölçümde Karşılaştırılması	45
4.12. Normomagnezemik Grupta Kalsiyum, Magnezyum ve Parathormon Parametrelerinin İlk Ölçümde Karşılaştırılması	45
4.13. Hipomagnezemik ve Normomagnezemik Grubunun İlk Ölçümlerinin Karşılaştırılması	45
4.14. Hipomagnezemik ve Normomagnezemik Grubunun Kontrol Ölçümlerinin Karşılaştırılması	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>ŞEKİL</u>	<u>SAYFA NUMARASI</u>
4.1 Çalışma Gruplarının Dağılımı	28
4.2 İlk Ölçümde ve Kontrol Ölçümde Normomagnezemik ve Hipomagnezemik Grup Arasında Albümünüri Karşılaştırılması	43
4.3 İlk ve Kontrol Ölçümde Normomagnezemik ve Hipomagnezemik Arasında Proteinüri Karşılaştırılması	44
4.4 İlk ve Kontrol Ölçümde Hipomagnezemik ve Normomagnezemik Grupta Magnezyum Karşılaştırılması	46
4.5 İlk ve Kontrol Ölçümde Hipomagnezemik ve Normomagnezemik Grupta Kalsiyum Karşılaştırılması İlk ve Kontrol Ölçümde	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), farklı etyolojilere bağlı olarak böbrek parankiminde inflamatuvar ve dejeneratif değişikliklerin ortaya çıktığı bir süreçtir ve sıklıkla böbrek fonksiyonlarının ilerleyici kaybı ile karakterizedir. KBH'nın ilerleyici karakterde olmasında altta yatan böbrek hastalığının yanında ikincil faktörler de büyük önem taşır. Bu faktörler; sistemik hipertansiyon, kalsiyum fosfat metabolizması bozuklukları, hiperparatroidizm, intraglomerüler basınç artışı, hiperlipidemi, asidoz ve anemidir. Proteinüri uzun dönemde glomerüloskleroze yol açarak böbrek hastalığının ilerlemesine katkıda bulunmuştur (1). Proteinüriyi azaltan tedavilerin böbrek hastalığının ilerlemesini ve komplikasyonlarının (anemi, asidoz hipertansiyon, proteinüri, renal osteodistrofi) gelişimini engellediği gösterilmiştir (2,3).

Magnezyum (Mg) vücutta kas kasılması, oksijen alımı, enerji üretimi gibi birçok fizyolojik süreçte yer alan önemli bir elektrolittir. Yapılan bir çok çalışmada hipomagnezeminin; metabolik sendrom, tip 2 diyabet, kontrolsüz hipertansiyon, artmış ateroskleroz riski, artmış akut koroner sendrom ya da aritmi riski gibi birçok durumla ilişkili olduğu ve mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (4). Mg'un aynı zamanda; endotel fonksiyonu üzerinde nitrik oksit ve prostaglandin gibi mediatörler üzerinden etkili olduğu bilinmektedir (5). KBH oluşmasında risk faktörleri olan diyabet, hipertansiyon, metabolik sendrom gibi hastalıkların oluşumunda hipomagnezeminin etkili olduğu göz önünde bulundurulduğunda, hipomagnezeminin düzeltilmesinin proteinüriyi azaltabileceği ve KBH'nın ilerlemesinin engellenmesi öngörülebilir. Çalışmamızda, KBH (evre 1-4) olan hipomagnezemik ve normomagnezemik hastaların biyokimyasal belirteçler (albüminüri, proteinüri, glomerüler filtrasyon hızı (GFH), glikoz, serum lipitleri, albümin, parathormon, HbA1c vb) yönünden birbiriyle karşılaştırmayı amaçladık. Aynı zamanda, hipomagnezemik hastalarda üç ay süreyle Mg replasmanı yapılarak normomagnezemi sağlanmış ve tedavi öncesi ile sonrasına ait değerler birbiriyle karşılaştırılmıştır

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kronik Böbrek Hastalığı

KBH çeşitli nedenlere bağlı olarak mutlak nefron sayısı ve fonksiyonlarındaki azalma ile sonuçlanan ve sıklıkla son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) götüren bir hastalıktır. GFH, altta yatan etyolojiye bağlı olarak genellikle aylar ve/veya yıllar içerisinde giderek azalır (6). Altta yatan neden ne olursa olsun 3 ay veya daha uzun süre böbrek hasarı veya GFH'nın 60 ml/dk/1,73m^2 'nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. KDIGO-2012 kılavuzunda, KBH 5 evrede sınıflandırılmıştır (7) (Tablo 1). Böbrek yetmezliği, fonksiyon gören toplam nefron sayısı %30'un altına düştüğünde ortaya çıkar ve bu sayı %10'un altına düştüğünde ise üremik sendrom tablosu yerleşir. Böbrek hasarına ait kanıtlar yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir; bu bulgular idrar, kan testleri, görüntüleme çalışmalarından ve böbrek biyopsisinden elde edilebilir. Böbrek hasarının en sık rastlanan ve kolayca saptanabilen göstergesi proteinürüdür (8).

Az sayıda hastada primer olayın ilerlemesi durdurulabilirse, hastanın böbrek fonksiyonları uzun bir süre korunabilir. Ancak çoğu hastada hastalığın progresyon göstermesi sonucu nefronların sayısı giderek azalır ve mortalite ve morbiditeyi artıracak seviyede üremik toksinler birikir. KDIGO'da evre 5 olarak tanımlanan SDBY'nde hastayı hayatta tutabilmek için renal replasman tedavileri adı verilen kronik düzenli hemodiyaliz, kronik periton diyalizi veya böbrek transplantasyonu gibi tedavi yöntemlerinden birini uygulamak şarttır (9).

Tablo 2.1. KDIGO, GFH Ve Albüminüri Kategorileri 2012 (7)

KDIGO 2012				Albuminüri		
				A1	A2	A3
				Hafif Artış	Kısmen Artış	Ağır Artış
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFH kategorileri (ml/min/ 1.73 m ²)	G1	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif düşüş	60-89			
	G3a	Hafif - orta derecede azalma	45-59			
	G3b	Orta - ciddi derecede azalma	30-44			
	G4	Ciddi azalma	15-29			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			

2.1.1 Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi

KBH erken dönemde genellikle asemptomatik olduğundan sıklıkla geç tanı alır ve toplumda gerçek prevalans ve insidansını belirlenmesi güçtür. Türkiye için 2009 yılında tamamlanan CREDIT: Türkiye KBH Prevalans Araştırması'nda 18 yaş üzeri 10748 erişkinde KBH prevalansı % 15.7 olarak saptanmıştır. Her 6-7 erişkinden birinde farklı evrelerde böbrek hastalığı ve her 20 erişkinden birinde kritik GFH azalması (<60 ml/dk) vardır. Aynı araştırmada KBH açısından risk oluşturan komorbid durumların sıklığı yüksektir. Komorbid hastalığı veya durumu olanlarda KBH sıklığı anlamlı olarak daha yüksektir. (Tablo 2)

Tablo 2.2. Komorbid Hastalığı Olanlarda KBH Sıklığı

Hipertansiyon	% 32.7
Diyabetes mellitus	% 12.7
Obezite	% 20.1
Abdominal obezite	% 32.1
Metabolik sendrom	% 31.3
Aktif sigara kullanımı	% 35.2

CREDIT: Türkiye KBH Prevalans Araştırmasının sonuçları KBH'nın Türkiye'de önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir (10).

2.1.2 Kronik Böbrek Hastalığının Etiyolojisi

KBH'nın nedenleri toplumlar arası farklılık göstermekle beraber, en sık diyabet, hipertansiyon, kronik glomerülonefritler, kronik interstisyel nefrit, herediter/konjenital hastalıklar ve malignitelerdir (11-14). Türk Nefroloji Derneği (TND) verilerine göre 2014 yılı özet raporu sonucunda yeni hemodiyaliz programına alınan hastalarda en önde gelen etiyolojik faktör diabetes mellitustur, diğer nedenler sırasıyla hipertansiyon, glomerülonefrit, polikistik böbrek hastalığı, kronik piyelonefrit ve amiloidozdur (15).

Tablo 2.3. KBH'nda Etiyolojik Faktörler

Etyoloji	%
<i>Diabetes Mellitus</i>	41
<i>Hipertansiyon</i>	25,2
<i>Glomerülonefrit</i>	5,5
<i>Polikistik Böbrek Hastalığı</i>	3,8
<i>Amiloidoz</i>	1,9
<i>Primeri Belli Olmayan</i>	11
<i>Diğer</i>	11,6

2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığının Patofizyolojisi

KBH seyirinde altta yatan hastalıktan bağımsız olarak normal böbrek dokusunun yerini fibröz doku almaktadır ve fonksiyonel nefron sayısı zamanla azalmaktadır. Etiyolojide rol olan hastalık, ilerleme hızıyla doğru orantılı olarak, bir süre sonra böbrekler vücudun ihtiyacını karşılayamaz hale gelir ve üremiye bağlı bulgular ortaya çıkar. Fonksiyonel nefronların azalması ile diğer sağlıklı nefronlarda kompensatuar olarak hipertrofiye ve fonksiyon artışına neden olur. Bu adaptasyon süreci bazı vazoaaktif maddeler, sitokinler ve büyüme faktörleri ile düzenlenir ve hiperfiltrasyon gelişir. Glomerüler filtrasyon ise glomerül içi basıncının ve plazma akımının arttırılması ile

sağlanır. Sonuç olarak bu değişiklikler kalan sağlıklı nefronlarda da skleroza zemin hazırlar (16).

Yapılan çalışmalarda glomerüler sklerozun 3 evreden oluştuğu görülmüştür. İlk evrede endotel hasarı ve inflamatuvar yanıt gelişir; ikinci evrede ise mezengial proliferasyon olur. Bu değişiklikleri üçüncü evre olan glomerüler fibrozis ve skleroz izler (17,18).

Sağlıklı nefronlarda gelişen hiperfiltrasyon glomerüler bariyeri bütünlüğünün bozulmasına neden olur ve proteinüri açığa çıkar. Nefron hasarı sonucu gelişen proteinüri aynı zamanda kendisi de nefron hasarına katkıda bulunur. Ultrafiltrata çıkan proteinler proksimal tübülünden geri emilir. Ancak; bazal membran bütünlüğünün olmaması nedeni ile interstisyumda tübüler içerik birikir. Bu durum, o bölgede inflamatuvar değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olur. Ortaya çıkan kompleman aktivasyonu, reaktif oksijen radikali üretimi ve proinflamatuvar mediatörlerin sentezlenmesi, interstisyel inflamasyon ve fibrozise neden olur. Sonuç olarak proteinüri bu mekanizmalar doğrultusunda ilerleyici böbrek fonksiyon kaybına katkıda bulunur (19). KBH'nın progresyonunda proteinürinin yanında birçok farklı faktör de yer alır. Bu faktörler değiştirilemeyen ve değiştirilebilir risk faktörleri olarak iki grupta incelenebilir.

Tablo 2.4. Tablo Böbrek Yetmezliğinde Progresyon Mekanizmaları (20)

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	Düzeltililebilir Risk Faktörleri
<i>Yaş</i> <i>Cinsiyet</i> <i>İrk</i> <i>Genetik yatkınlık</i>	<i>Obezite</i> <i>DM</i> <i>Hiperürisemi</i> <i>Yüksek Proteinli Diyet</i> <i>Proteinüri</i> <i>Hipertansiyon</i> <i>Dislipidemi</i> <i>Sigara</i> <i>Nefrotoksik Ajan Kullanımı</i>

2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığının Klinik Belirti ve Bulgular

KBH'nın klinik belirtileri ile Serum üre nitrojeni (BUN) ve plazma kreatinin seviyeleri arasında bir korelasyon yoktur. Klinik bulgular hastaların bireysel özellikleri ve geliştirdikleri adaptasyon mekanizmasına göre değişkenlik gösterir. Böbreğin ilk bozulan fonksiyonlarından birisi, idrarı konsantre etme yeteneğinin azalmasıdır. Hastaların ilk semptomları halsizlik, noktüri, nefes darlığı, idrar miktarında azalma, el, ayak ve göz çevresinde ödemdir. İlerleyen dönemlerde KBH'nda tüm sistemler etkilenmektedir (9).

KBH'nın en sık görülen cilt bulgusu pruritistir (20). Üremide kaşıntının patogenezi net değildir. Bu hastaların tedavisinde antihistaminikler ve UV yararlı olabilir. KBH'na sekonder hiperparatiroidizm de pruritis patogenezinde yer almaktadır. KBH'nda anemi ve idrarla atılamayan ürokrom pigmentinin deride birikmesi ciltte kirli sarımsı renk değişikliğine sebep olur ancak günümüzde eritropoetin (EPO) tedavilerinin kullanımı bu renk değişiminin önüne geçilmesini sağlamıştır (21).

Üremide santral veya periferik sinir sistemine ait semptomlar sık görülür. Başlıca santral belirtiler bilinç bulanıklığı, uyku bozuklukları, psikiyatrik bozukluklar, ataksi, konuşma ve yürüme bozuklukları, konvülsiyonlar ve komadır. Konvülsiyonlar, hipertansif ensefalopati, hiponatremiye bağlı beyin ödemi ve hipokalsemi gibi sebeplere bağlı olabilir. KBH'nda görülen periferik nöropati, motor ve sensoriyal bozukluklardan oluşur. Ekstremitelerin distal kısımlarında eldiven çorap tarzında simetrik duyu kusuruna neden olur. Bu hastalarda derin tendon refleksi kaybı, düşük ayak ve huzursuz bacak sendromu görülebilir. Otonom nöropatiye bağlı ortostatik hipotansiyon, nöromüsküler irritabiliteye bağlı olarak istemsiz hareketlere de rastlanır. Hıçkırık, adele krampları, fasikülasyonlar, flapping tremor ve tetani sıklıdır (22).

Hastalık seyrinde solunum sistemi ile ilgili plörit, plevral effüzyon ve üremik akciğer görülebilir. Üremik akciğerde akciğerlerde ödem ve staz görülür; radyografide hilusa yakın bölgelerde kelebek kanadı şeklinde kondansasyon artışı saptanır. Ayrıca üremik akciğer ve plörit saptanması durumunda tedavide geç kalınmadan hemodiyaliz uygulanmalıdır (23).

Üremik Perikardit, SDBY'nde sıkça görülür. Fibrinöz ve hemorajik vasıfta olabilir; tamponada yol açabilir (24). Üremik ve hemodiyalize sekonder olmak üzere iki tiptir. BUN ve plazma kreatinin seviyeleri ile görülme sıklığı doğru orantılıdır ve tedavisi hemodiyalizdir (25). Hastalardaki lipid metabolizması bozuklukları, hipertansiyon, glukoz intoleransı ve metastatik vasküler kalsifikasyonlar, akut koroner sendroma yol açan en önemli faktörlerdir. Kalp yetersizliği, hipoproteinemi ve oligüri sebebiyle ödem bu hastalarda oldukça sık görülür. KBH'nda hipertansiyon oldukça sık görülür. Etyolojide hipervolemi ve plazma renin anjiyotensin aldosteron aktivitesindeki artış sorumludur (26,27).

Tedaviye dirençli hıçkırık, iştahsızlık, bulantı ve kusma üreminin erken döneminde rastlanılan semptomlardır. BUN değeri arttıkça bulantı ve kusma daha sık görülür. Bu durum santral sinir sisteminin üremik maddelerle uyarılması ve gastrik mukozadaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Protein kısıtlaması ile semptomların büyük bir kısmında azalma görülür. Ürenin amonyağa parçalanması sonucunda hastaların nefesi amonyak kokar. Bazı olgularda multipl ülserlerle karakterize stomatit görülebilir (28). Gastrointestinal sistem mukozasında ödem, submukozal hemoraji, mukozal ülserler ve nekroz oluşur. Hastaların yaklaşık %25'inde yüksek gastrin düzeylerine bağlı olarak peptik ulkus tespit edilebilir. Konstipasyona hastalarda sık rastlanılır. Sebebi diyet içeriği ve tedavide kullanılan fosfat bağlayıcılarıdır.

KBH'nda normokrom, normositer anemi görülür. Esas neden böbrek tubül ücreleri tarafından salınan eritropoetin yetersizliğidir. Aynı zamanda eritropoetin direnci, demir ve folik asit eksikliği, üremik toksinlerin kemik iliğine direk inhibitör etkisi, ekstrakorpüsküler hemoliz, diyalizörde kan kalması, hemorajik diyatez anemi gelişmesine sebep olur (29-31).

Böbrek fonksiyon bozukluğu geliştiğinde sıvı elektrolit ve asit baz dengesinde bozukluklar kaçınılmazdır. Özetle bu hastaların kliniğinde hiperpotasemi, hiponatremi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, hipermagnezemi hiperürisemi, dislipidemi ve metabolik asidoz görülür. Bu metabolik değişiklikler şiddeti sıklıkla böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesini ve

hastanın katabolik durumunu yansıtır (32).

Tablo 2.5. Üremik Sendromda Görülen Klinik Belirtiler (24)

<i>Merkezi Sinir Sistemi</i>	Stupor, Koma, Polinöropati, Halsizlik, Konvülziyon, Demans, Kas Güçsüzlüğü, Uyku Bozuklukları, Baş Ağrısı, İrritabilite, Flapping Tremor, Kramp, Konsantrasyon Bozukluğu
<i>Gastrointestinal Sistem</i>	Anoreksi, Kilo Kaybı, Bulantı, Kusma, Peptik Ülser Stomatit, Pankreatit, Üremik Gastrointestinal Kanama
<i>Hematolojik Sistem</i>	Anemi, Hiperkoagülabilite, Kanama, Lenfositopeni
<i>Kardiyovasküler Sistem</i>	Perikardit, Ödem, Aritmiler, Hipertansiyon, Kardiyomiyopati, Hipotansiyon, Diyastolik Disfonksiyon
<i>Solunum Sistemi</i>	Plörit, Akciğer Ödemi, Üremik Akciğer
<i>Cilt</i>	Kaşıntı, Melanozis, Tırnak Atrofisi, Hipotermi, Yara İyileşmesinde Gecikme
<i>İmmun Sistem</i>	Enfeksiyona Yatkınlık, Antikor Oluşumunda Yetersizlik, Kanser İnsidansında Artış
<i>Endokrin Sistem</i>	Libido Azalması, Amenore, İnfertilite, Gelişme Geriliği, İmpotans, Renal Osteodistrofi, Sekonder Hiperparatiroidizm, Bozulmuş Glikoz Toleransı

Böbrek fonksiyonları tespiti için çeşitli laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri kullanılabilirse de böbreğin fonksiyonunu en iyi gösteren parametre GFH'dır. Klinik pratikte GFH; kreatinin klirensi, Cockcroft-Gault formülü, MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease) ve CKD-EPI formülü gibi kullanımı basit ve güvenilir yöntemlerle ölçülerek değerlendirilir. Sağlıklı bireylerde Kreatinin klirensi normal aralığı 90-125 ml/dk'dır. GFH normalin %20-35 in altına düştüğünde üremi gelişmeye başlar ve normalin % 5-10'u seviyesine indiğinde, üremik sendrom (Evre 5; SDBY) tablosu meydana gelir (17).

2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığının Komplikasyonları

a) Sodyum ve Sıvı Yüklenmesi

GFH, 10-15 mL/dakika'ya inene kadar kadar Na ve intravasküler sıvı homestazının bozulması beklenmez. Glomerüler hasar belirgin ise ya da hızlı sıvı replasmanı yapılırsa, bu hastalarda su atılımı daha yüksek GFH değerlerinde bozularak, hipervolemiye neden olabilir. Ayrıca, böbreğin idrarı konsantre etme yeteneği bozulduğunda, sıvı kısıtlaması sonucu hızlıca azotemi gelişebilir. Bu hastalarda hipervolemi geliştiğinde, Na ve su kısıtlamasına ek olarak loop diüretikleri kullanılabilir (32). Ek olarak bazı çalışmalarda, Na kısıtlı diyetin glomerül içi basıncı azaltarak KBH progresyonunu önlediği gösterilmiştir (33).

b) Hiperkalemi

KBH'nda, GFH'nin 5-10 ml/dk altına düştüğü durumlarda, potasyumdan zengin beslenme ile, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ)/ anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) kullanımında ve diabetes mellitus (DM) nedeniyle gelişen hiporeninemik hipoaldosteronizm durumlarında gelişebilir. KBH'nın ileri evrelerinde, asidoza bağlı olarak K'un hücre dışından içine şifti bozulması sebebiyle hiperkalemi derinleşebilir (34). Hiperkalemi gelişmesiyle aldosteron sentezi uyarılır ve distal tübül üzerine etkisi ile serum K düzeyleri düşürülmeye çalışılır (35). Hiperkalemi K⁺ kısıtlı diyet önerilmesi, hiperkalemiye neden olan beta bloker, non-steroid anti-

inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), ACEİ/ARB gibi ilaçların kesilmesi ile kontrol altına alınabilir (36,37).

c) Asidoz

Böbrek fonksiyon kaybı geliştikçe, H^+ ve NH_3 sekresyonunun bozulması, HCO_3 sentezinin azalması ile metabolik asidoz gelişir (38). SDBY gelişene kadar asidoza bağlı semptomlar görülmeyebilir. Ancak SDBY'nde HCO_3 değerlerinin 20 meq/L düzeylerinin altına inmesi hemodiyaliz için bir endikasyondur (39).

d) Hiperfosfatemi

GFH 30 ml/dk'nın altındaki düzeylere inene kadar, serumda fosfor düzeyleri normal olarak ölçülür. Ancak böbrek hasarı ilerledikçe, fosforun tübüler filtrasyonu azalacağından fosfat retansiyonu olur (40). Fosfor birikimi nedeni ile parathormon (PTH) yükselir ve renal osteodistrofiye neden olabilir. Aynı zamanda; fosfor birikimi nedeni ile serumda FGF23 düzeyleri artar. FGF23 hem tübülde fosfor emilimini azaltır, hem de 1,25(OH)D vitamini inhibe ederek, barsaktan Ca ve P emilimini azaltır (41-43). Bu hastalarda, GFH<60 ml/dk olduğunda, fosfordan fakir diyet önerilmelidir. GFH 25-30 ml/dk düzeylerine indiğinde, genellikle diyetle fosfor kısıtlaması yeterli olmaz ve fosfor bağlayıcı ajanların kullanılması gerekir. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) klavuzuna göre evre 3- 4 KBH hastalarında serum P düzeyleri 2,7- 4,6 mg/dL düzeyinde, evre 5 hastalarda 3,5- 5,5 aralığında olması önerilmektedir (44,45).

e) Renal Osteodistrofi

Böbrek rezervinin azalmasına bağlı olarak kemik mineral metabolizmasında bozulmaya bağlı olarak renal osteodistrofi görülebilir. KBH'nda izlenen tüm kemik mineral anomalilerini kapsar. Osteoitis fibroza kistika, osteomalazi, adinamik kemik hastalığı, osteopeni/osteoporoz şeklinde ya da bu hastalıkların kombinasyonundan oluşan bir klinik spektrumda oluşabilir (17,45).

Osteitis fibroza kistika; Ca, P metabolizmasındaki bozukluklar ve sekonder hiperparatiroidizme bağlı olarak gelişir ancak PTH düzeyleri ile doğrudan ilişkili değildir. PTH yüksekliği, 1,25 (OH) D vitaminini azaltarak; kemik mineral metabolizması üzerinde olumsuz etki gösterir (45). PTH yüksekliği osteitis fibrosa kistika tablosuna yol açarken, düşük seyretmesi ise dinamik kemik hastalığına neden olur. Bu nedenle K/DOQI kılavuzunda PTH değerleri, KBH evrelerine göre, evre 3'te 35-70 *pg/ml*, evre 4'te 70-110 *pg/ml*, evre 5'te ise 150-300 *pg/ml* olarak belirlenmiştir (17,45).

f) Hipertansiyon

Hipertansiyon; KBH için etyolojik bir faktör olmakla birlikte, aynı zamanda KBH'nın bir komplikasyonu olarak da karşımıza çıkabilir. KBH'nın neden olduğu kontrolsüz hipertansiyonda, Na dengesi bozuklukları, artmış sempatik aktivite ve renin anjiotensin aldosteron sistemi aktivitesinde değişiklikler neden olabilir (46). Hipertansiyon tedavisi; kardiyovasküler olaylara bağlı mortaliteyi azaltır ve proteinüriyi azaltarak kalan böbrek rezarvinin korunmasını sağlar. Bu yüzden, KBH olan tüm bireylerde hedef kan basıncı <130/80 *mmHg*; eğer 1 *gr/gün*'den fazla proteinürisi varsa <125/75 *mmHg* olarak belirlenmiştir. Bu hastalarda, renin anjiotensin aldosteron sistemi blokerlerinin HT tedavisinde birinci basamak olarak kullanılması önerilmektedir (47,48).

Hastalıklara göre hedef tansiyonları Tablo 2.6'da özetlenmiştir.

Tablo 2.6. KBH’nda Hedef Kan Basıncı Değerleri

		KDIGO	JNC8
Nondiyabetik KBH	Albüminüri <30mg/dL	>140/>90 (1B)	>140/>90 • SAB için E • DAB>30 için A • DAB<30 için A
	Albüminüri 30-300mg/dL	>130/>80 (2D) ACEi or ARB (2D)	
	Albüminüri >300mg/dL	130/>80 (2C) ACEi or ARB (1B)	
Diyabetik KBH	Albüminüri<30mg/dL	>140/>90 (1B)	Tüm KBH diyabetik veya proteinürik durumuna bakılmaksızın ACEi veya ARB
	Albüminüri 30-300mg/dL	>130/>80 (2D) ACEi or ARB (2D)	
	Albüminüri >300mg/dL	130/>80 (2C) ACEi or ARB (1B)	

g) Anemi

KBH’nda normokrom normositer tipte anemi görülür. Anemi etyolojisinde, vücutta biriken üremik toksinlerin eritrosit ömrünü kısaltması, EPO sentezinin azalması ve EPO’ye azalmış kemik iliği cevabı rol oynar (49). K/DOQI klavuzu 2012’ye göre anemi; hemoglobin değerinin erkeklerde 13,5 g/dl, kadınlarda 12 g/dl’nin olması olarak kabul edilmiş ve tedavi hedefler 11-12 g/dl olarak belirlenmiştir. Bu hastalarda, KBH harici nedenler de anemiye sebep olabilir (50). Gastrointestinal traktan demir kaybının artması, Fe emiliminin bozulmasına bağlı demir eksikliği anemisi de görülebilir. Aynı zamanda, depo Fe’in de serbestleşmesinde problem olması nedeni ile, KBH’nda serum Fe ve ferritin düzeyleri mutlaka takip edilmelidir. Transferrin saturasyonunun %20, serum ferritin düzeyinin 100 ng/mL üzerinde olması önerilmektedir (50).

h) Dislipidemi

Anormal lipid metabolizması ile KBH sıkça birliktelik gösterir (51). CKD’de dislipidemisinin başlıca belirleyicileri; GFH, DM varlığı, eşlik eden proteinürinin şiddeti, immünsüpresif kullanımı ve beslenme durumudur. KBH’nda dislipidemi saptandığında ilk yapılacak öneri diyet düzenlemesidir.

Hipertrigliseridemi; eşlik eden koroner arter hastalığı, aile öyküsü ya da farklı kardiyovasküler risk faktörleri varlığında, eğer 500 *mg/dl*'nin üzerinde ise tedavi önerilmektedir. KBH, koroner arter hastalığı eşdeğeri olması sebebiyle LDL yüksekliği için agresif tedavi önerilir. Kronik böbrek hastaları için hedef LDL değeri 100 *mg/dl*'nin altına düşürmektir (52).

i) Endokrinolojik Problemler

KBH'ta insülin katabolizması azalmasına rağmen, insüline karşı periferik direnç olduğundan herhangi bir klinik durum oluşmaz. Ancak diyabetik hastalarda, böbrek fonksiyonları azaldıkça insülin dozlarının azaltılması gerekebilir (53).

Plazma serbest T3 ve T4 seviyeleri normal ya da azalmış olarak ölçülebilir. T4'ün periferde T3'e dönüşümü bozulduğundan reverse T3 (rT3) artabilir. Tiroid bağlayıcı globülin azalmasına bağlı olarak total T4 değerleri azalabilir (54).

KBH'nda growth hormonun bazal ölçümleri sağlıklı insanlara göre, böbrek hastalığının şiddetiyle doğru orantılı olarak yüksek ölçülür. Ancak periferik etkisinden sorumlu olan insülin like growth faktöre (IGF-1) karşı direnç söz konusudur. Üremide büyüme hormonunun bazal düzeyi böbrek hastalığının derecesi ile orantılı olarak yüksektir ve önemli bir aracısı olan IGF-1'e karşı direnç vardır (55).

Sex Hormonlar;

Erkekler: İleri evre KBH'nda, lüteinleştirici hormon düzeyinde artış ve hipergonadotropik hipogonadizm tablosu olabilir. Bu tablo ilerlemiş KBH'na bağlı olarak biriken üremik toksinlerin testis üzerine direkt etkisi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, bu üremik metabolitler, hipotalamik ve pitüiter aksı da bozabilmektedir (56).

Kadınlar: KBH olan kadınlarda, gonadotropin salınım hormonu sentezindeki anormallikler hormon profilini bozar ve östradiol düzeyleri düşer (57). KBH tanılı ya da SDBY olan kadınlarda erken menopoz adet düzensizlikleri ve infertilite görülebilir. KBH'da, kadınlarda erken menopoz, adet bozukluğu ve

kısırlığa yol açabilir (58). Prolaktin düzeylerinin yüksek olması da infertilite de rol oynayabilir (59).

j) Hiperürisemi

KBH'nda, böbrek fonksiyonları azaldıkça, ürik asitin tübüler atılımı azalır ve plazma seviyeleri yükselir. Genellikle serum düzeyleri 9-12 *mg/dl* civarında seyrederek ancak tedavi endikasyonu yoktur. Eğer diyetle protein kısıtlaması sağlanabilirse ürik asit seviyesinde azalma sağlanabilir. Ürik asit düzeyinin 10 *mg/dl* üzerine çıktığı durumlarda, hastalara allopürinol tedavisi başlanmalıdır (32).

k) Malnütrisyon

Protein enerji malnütrisyonu (PEM), KBH'nda siktir ve genellikle artmış mortalite-morbidite riski ile ilişkilidir. Eğer düşük serum albümini, azalmış kas kitlesi (proteinden fakir beslenme ile kilo kaybı) ve azalmış kas kütlesi (sarkopeni, kol çevresinde azalma) varsa PEM tanısı konur. Patofizyolojisinde, kronik sistemik inflamasyon, iştahsızlık ve artmış kas metabolizması rol oynar. Özellikle, TNF- ve IL-6'nın artmış serum seviyeleri, malnutrisyon ile direkt etkilidir (60).

Proteinüri: GFH'nı arttırarak, ilerleyen dönemlerde glomerüllerde skleroz oluşmasına neden olur. Bu mekanizma ile tek başına, KBH progresyonuna olumsuz etki ettiği gösterilmiştir (2). Proteinüri GFH'nı afferent arteriolde vazodilatasyon oluşturarak arttırır. Proteinürisi olan hastalarda, ultrafiltrata geçen proteinler, tübül hücreleri tarafından geri emilir. Reabsorbe edilen bu proteinlerin katabolizması için interstisyuma lizozimler salınır. Bu enzimler, bölgesel inflamasyonu tetikleyerek glomerülde hasara sebep olur (61). Mezenşimal hücreler de transforming growth faktör- β (TGF- β) ve plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) sentezlenerek, fibrozis gelişimine katkıda bulunur. Albuminüri de glomerüler hücrelerde apoptozise yol açarak, fibroziste rol oynar (61,62).

Bu hastalara proteinden kısıtlı diyet verilirse, proteiüri azaltılabilir, glomerüllerde fibrozis gelişimi yavaşlatılarak SDBY'ne gidiş ertelenebilir (3).

2.1.6. Kronik Böbrek Hastalığının Tedavisi

Konservatif tedaviler ve replasman olarak iki ana başlıkta incelenebilir.

2.1.6.1. Konservatif Tedaviler

a) Araya Giren Nedenlerin Düzeltilmesi

Böbrek fonksiyonlarının azaldığı durumlarda, geri kalan fonksiyonu daha da azaltabilecek faktörler ortaya çıktığında, hastalığın seyrinde ani bir kötüleşme olabilir. Araya giren bu faktörlerin tespiti ve tedavisi gerekli zamanda yapılmazsa, kronik böbrek hastalarının son döneme ilerleyişini hızlandırabilir. Sıvı elektrolit dengesinde meydana gelen bozukluklar, enfeksiyonlar, var olan kalp yetmezliğinin dekompanse olması, hipo/hipertansiyon, anemi, üriner sistemde tıkanıklıklar, nefrotoksik ajanlar ya da kontrast madde kullanımı, etyolojide rol oynayan böbrek hastalığının alevlenmesi, cerrahi stres gibi durumlar, predispozan durumlar içerisinde sayılabilir. Bu yüzden, böbrek fonksiyonlarında hızla kötüleşme olan hastalarda bu predispozan nedenlerin ekartasyonu önemlidir ve gerekli laboratuvar-görüntüleme tetkikleri kullanılarak erken tanıya gidilmelidir (63).

b) Progresyonun Yavaşlatılması:

i. Diyetin Düzenlenmesi: Protein kısıtlaması: KBH'nda diyetle protein kısıtlanması, metabolik asidoz gelişimini ve fosfor birikimini azaltarak KBH'nın progresyonunu yavaşlatır. Önerilen günlük protein alımı 35 *kcal/kg/gün*'dür (64). Özellikle çok düşük proteinli diyet önerilen hastalarda enerji desteği yetersiz kalırsa protein enerji malnütrisyonu gelişebilir (65).

ii. Hipertansiyonun Tedavisi: KBH'nda hipertansiyon gelişiminde rol oynayan faktörler sıvı retansiyonu ve renin anjiyotensin aldosteron sisteminin aktive olmasıdır. Normal fizyolojide, kan basıncı yükseldiğinde afferent arteriolde vazokonstriksiyon oluşturularak, yüksek basıncın glomerül içine yansımaları engellenir. Ancak KBH'nda bu regülatuar mekanizma bozulmuştur ve kan basıncının yüksek normal olduğu durumlarda bile glomerül içi basınç çok yüksektir.

KBH'nda da sağlıklı bireylerde olduğu gibi tedavinin ilk basamağını diyetle tuz kısıtlaması oluşturur. Günlük Na alımı 4 gr olarak düzenlenir.

Bu hastalarda farmakolojik tedavide ilk seçilecek ajanlar ise ACEİ/ARB'dir. Çünkü sistemik etkinliğinin yanı sıra, efferent arteriolde vazodilatasyon sağlayarak glomerül içi basıncı da düşürürler. Bu ilaçlar kullanılmaya başlandıktan sonra hiperkalemi ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulma açısından hastalar kontrol edilmelidir.

Bu ajanlar böbrek fonksiyonlarının ileri derecede kaybedildiği hastalarda daha sık yan etkilere neden olur. Ayrıca bilateral renal arter darlığı olan hastalarda kullanımı uygun değildir (66-68). Kalsiyum kanal blokerleri KBH'nda hastalarda güvenle kullanılabilir. Beta blokerler, renin sentezini inhibe ederek etkin kan basıncı kontrolü sağlar. Ancak, sık görülen metabolik ve diğer yan etkiler nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Santral sempatik sistem inhibisyonu yapan alfa-metildopa, böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda kullanılabilir seçkin bir ajandır. Böbrek kan akımını artırması ve metabolizmasının karaciğerde olması nedeniyle doz ayarlama gerektirmemesi avantajıdır. Ancak, ilacın sedasyon, ağız kuruluğu, hemolitik anemi ve hepatotoksisite gibi ciddi yan etkileri mevcuttur. Bu hastalarda diüretik kullanımı hipertansiyon tedavisinde faydalı olabilir. Tedaviye dirençli olgularda direkt vazodilatasyon yapan minoksidil, diüretik ve sempatikolitik ilaçlarla kombine edilerek verilebilir.

iii. Proteinürinin Azaltılması: Hastalığa sebep olan primer olaydan bağımsız bir şekilde proteinürinin hem kendisi, hem de komplikasyonları olan hipervolemi ve hiperlipidemi böbrek hastalığının progresyonuna neden olur. Konservatif tedavi olarak ACEİ ve ARB kullanılabilir. Bu ajanlar intraglomerüler basıncı azaltarak, dolayısıyla net filtrasyon basıncını düşürerek proteinüriyi azaltırlar. Ayrıca kortikosteroidler, siklofosfamid ve siklosporin gibi immünsüpresif ajanlar primer olayın tedavisine yönelik ek ilaç olarak uygulanırlar (69,70). Pek çok çalışmada protein kısıtlamasının böbreklerden protein atılımını azalttığı gösterilmiştir (71,72). Medikal tedaviye ek protein kısıtlaması aditif etki yapmaktadır (73).

iv. Hiperfosfateminin Tedavisi: Günlük diyetle alınması gereken en yüksek fosfor miktarı 800 mg olmalıdır. Çoğu kez sadece diyet uygulaması ile hiperfosfatemi önlenemez; bu durumda hayvansal kaynaklı ürünlerin ana bileşeni olan fosfor emilimini önlemek için fosfor bağlayıcı ajanlar kullanılır. En sık kullanılan ilaçlar, oral yoldan alınan alüminyum hidroksit veya kalsiyum karbonat ya da asetat tuzlarıdır.

v. Hiperlipideminin Tedavisi: KBH'nın tipik histopatolojik bulgusu olan glomerülosklerozun aterosklerozla benzer olması sebebiyle; kan lipid düzeylerinin düşürülmesiyle böbrek hastalığının seyri de olumlu yönde etkileyebilir. Protein alımının azaltılması ile hayvansal gıdalardan alınan doymuş yağdan zengin lipid alımı azaltılarak etkin lipid kontrolü sağlanabilir. Protein alımı azaltılınca lipoprotein A-I düzeyleri ve lipoprotein A-I/apolipoprotein B oranı artmaktadır (74). Eritrosit membranlarının lipid peroksidasyon göstergesi olan malondialdehit düzeyleri azalmaktadır. Poliansatüre yağ asit seviyelerinin artması da lipid profiline olumlu etki yapmaktadır. Lipid profilinin düzelmesinde belki de proteinürinin azalması ve insülin direncinin kırılmasını da sağlamaktadır (75). Hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılan ilaçlar, nikotinic asit, hidroksimetilglutaril koenzim A reduktaz inhibitörleri, probukol, safra asit sekestranları ve fibrik asit türevleridir. Düzenli egzersiz yapmak da, kan lipid seviyelerini düşürür.

c) Üreminin Değişik Organ Ve Sistemlerde Ortaya Çıkan Belirtilerinin Tedavisi

i. Deriyle İlgili Belirti, Bulgular ve Üremik Kaşıntı: İleri evre böbrek hastalarında inatçı kaşıntılar, bazen hastanın günlük yaşam kalitesini bozacak düzeye varabilir. Tedavisinde antihistaminiklerin kullanılması ve ultraviyole tedavi genellikle faydalıdır. Kaşıntının patogeneğinde sekonder hiperparatiroidizm önemli olduğundan bazen paratiroidektomi yapmak gerekebilir. Üremik hastalarda kirli sarı bir deri rengine yol açan ürokrom pigmenti sadece diyaliz ile vücuttan temizlenebilir.

ii. Nöromusküler Sistem Belirti ve Bulguları: Üremide sinir sisteminin tutulmasına ait semptomların özel bir tedavisi bulunmamaktadır. Santral ve

periferik sinir sistemi tutulumunun çok ilerlemesi durumunda hasta diyalize alınmalıdır. Ancak üremik polinöropati, diyaliz tedavisi sırasında da devam edebilir; transplantasyon ile bu yakınmaları çoğu kez ortadan kaldırılabılır.

iii. Solunum Sistemi Belirti ve Bulguları: Solunum sisteminde Kussmaul solunumu veya üremik akciğer gelişmesi durumunda hızla diyaliz yapılmalıdır.

iv. Kardiyovasküler Sistem Belirti ve Bulguları: Üremik hastalarda gelişen hacim yüklenmesiyle kalp yetersizliği ve ödem oluşabilir. Her iki durumda da tedavi için tuz kısıtlaması ve diüretik kullanımı faydalı olur. Diüretiklere yanıt alınamayan olgularda diyaliz tedavisi gereklidir. KBH'nda iskemik ve hipertansif kalp hastalığı oldukça sık görülür. Koroner arter hastalığına sebep olan lipid metabolizması bozuklukları, hipertansiyon, glukoz intoleransı ve metastatik vasküler kalsifikasyonlar önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Tedavisi, üremik olmayan hastalardakine benzer şekilde yapılır (76). Perikardit, süratle hemodiyaliz ile tedavi edilmelidir.

v. Gastrointestinal Sistem Belirti ve Bulguları: Sık rastlanan inatçı hıçkırık, iştahsızlık, bulantı ve kusmaya karşı santral etkili bir antiemetik olan metoklopramid faydalıdır. Peptik ülser ve kanamalar, üremik olmayan hastalardakine benzer şekilde tedavi edilir. Kabızlığın önlenmesinde lifli gıdalar tüketilmesi önerilir. Nedeni bilinmeyen asit, çoğu kez ancak transplantasyon ile düzelir.

vi. Hemopoetik Sistem Belirti ve Bulguları: KBH'nda aneminin tedavi edilmesi ile kardiyak efor kapasitesi artar, merkezi sinir sistemine ait belirti ve bulgular normalleşir, iştah ve seksüel fonksiyonlar iyileşir. Tedavide öncelikle demir ve folik asit eksikliği varsa bu maddeler replase edilir. Üremik hastalarda görülen aneminin eritropoetin ile tedavisi yaşam kalitesini önemli ölçüde yükseltmiştir (21,77). Üremik kanama diyatezi gelişen olgularda kan transfüzyonu, arginin vazopressin, kriyopresipitat, konjuge östrojenlerin kullanımı ve hemodiyaliz tedavisi uygulanabilir (78).

vii. Endokrin Sistem Belirti ve Bulguları: Sekonder hiperparatiroidizmin tedavisinde serum fosfor düzeylerinin normalleştirilmesi ilk yapılması gerektirir. Kalsiyum tuzlarının kalsiyum replasmanı açısından

kullanılmasının yanında fosfat bağlayıcı özelliklerinden de faydalanılır. Bu hastalara aktif D vitamini preparatlarının verilmesi hem barsaktan kalsiyum emilimini artırdığı, hem de PTH sekresyonunu doğrudan inhibe ettiği için yararlıdır.

viii. Sıvı-Elektrolit ve Asit-Baz Metabolizması Bozuklukları: Böbrek hastalarında su ve tuz retansiyonu, hipervolemiye sebep olduğundan ödem, tansiyon yüksekliği, kalp yetersizliği ve asite ait belirti ve bulgular ortaya çıkar. Tedavide tuz kısıtlaması yapılır ve diüretikler kullanılır. Diüretik olarak ilk tercih loop diüretikleridir. Tedaviye dirençli olgularda furosemide tiyazid diüretiklerin eklenmesi yararlıdır. Bu grup ilaçlardan özellikle metolazone kullanımı ile çok olumlu yanıtlar alınabilir. Metabolik asidoz miyokard depresyonu yapar ve tedavide protein kısıtlaması, asidozu hafifletir.

2.1.6.2. Replasman Tedavileri:

Tüm konservatif tedavilere rağmen, kreatinin klirensi 10 ml/dk'nın altına indiği durumlarda hastayı hayatta tutabilmek için böbreğin görevlerini yerine getirecek alternatif tedavi seçeneklerine başvurulur. Bunlar, hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyondur. Tüm bu tedavi seçenekleri ayrı ayrı değerlendirilerek uygun olan replasman tedavisine başlanır. Hangi replasman seçeneği kullanılırsa kullanılsın, bir diğerine geçmek mümkündür.

2.2. Magnezyum

Magnezyum ilk olarak 1808 yılında Sir Humphrey Davy tarafından keşfedilmiş olup, insan hayatı açısından önem taşıyan esansiyel 11 mineralden birisidir. Mg insan vücudunda en çok bulunan dördüncü katyonken (Sağlıklı bir erişkinde toplam Mg miktarı 20-28 gr'dır), hücre içerisinde bulunma miktarına göre potasyumdan sonra en çok ikinci hücre içi katyondur (79).

Vücuttaki toplam 25 gr Mg'umun genel dağılımına bakıldığında %53'ü kemiklerde, % 27'si kasta, %19'u yumuşak doku hücreleri içerisinde, %1'inden daha azı ise serumda ve eritrositlerde bulunmaktadır. Serumda bulunan Mg miktarı 1.7-2.4 mg/dL olup, bunun %55'i serbest (iyonize), %30'u

proteine (özellikle albumine) bağlı ve %15'i kompleks anyonik çiftler (% 5 Mg sitrat ve Mg fosfat) halinde bulunur (80).

Vücut için esansiyel olduğundan besinler yoluyla alınması gerekir. Mg, bitki dünyasının demiridir ve demir-hemoglobin ilişkisine benzer şekilde bitkilerde Mg klorofilin yapısına girer. Klorofilin temel maddesi olduğu için rengi koyu yeşil sebzeler, tahıl ürünleri, deniz ürünleri, badem, fındık, fıstık, ceviz, soya fasülyesi, soğan, domates, kakao, havuç ve sert sularda Mg bol bulunur (81). Metabolik olarak aktif hücrelerde Mg içeriği yüksek olarak tespit edilmiştir (82).

Total serum ya da plazma Mg'u, total vücut Mg içeriğini yansıtmamaktadır. Sadece serum Mg düzeyine bakarak (%0,3) diğer depolar hakkında bilgi edinilemez. Örneğin İntrasellüler ya da serum iyonize Mg eksikliğinde total serum Mg konsantrasyonu normal olabilir. Mg'un yarılanma ömrü 41-181 gün olup dokular arası dengeye ulaşması oldukça yavaştır (83).

NMR spektroskopik ölçüm teknikleri altın standart olarak belirlenmiştir ve araştırma amaçlı kullanılmaktadır. Rutin klinik uygulamada ise Mg-spesifik iyon selektif elektrodlar (ISE) ekstrasellüler serbest Mg ölçümü için kullanılmaktadır (84).

Magnezyumun biyokimyasal, biyolojik ve fizyolojik etkileri:

- i. Ca kanalları aracılığı ile Ca antagonizmi (fizyolojik Ca antagonisti),
- ii. Enerji transferinin regülasyonu ve enzimin kofaktörü (ATP üretimi, oksidatif fosforilasyon, glikoliz)
- iii. Krebs siklusunun kontrolörü
- iv. Membran stabilizasyonu.
- v. Sitoprotektif etki
- vi. Transmembran iyon akımı
- vii. Hormonların reseptörlere bağlanması,
- viii. Ca kanallarının açılması,
- ix. Adenilat siklazın regülasyonu,
- x. Kas kontraksiyonu,
- xi. Nöronal aktivite,

- xii. Vazomotor tonusun kontrolü,
- xiii. Kardiyak eksitabilite,
- xiv. Nörotransmitter salınımı olarak özetlenebilir (85-91).

2.2.1. Magnezyumun Emilimi ve Düzenlenmesi

Günlük vücuda alınan Mg miktarı 300 mg'dır ve ancak %10'u içme suyuyla sağlanır. Gebelik ve emzirme dönemlerinde bu ihtiyaç artar. Günlük diyetle alımın %30-40'ı absorbe edilir (92,93). Mg'un GIS'den absorpsiyonu ileum ve jejunumda olur (93,94). GIS'de ki parietal hücrelerden pasif diffüzyonla emilirken, buradan kana enerji harcanarak taşınmaktadır. Ve Mg-spesifik taşıyıcılar aktif transsellüler uptake şeklinde olmaktadır (92,93).

Böbrekler vücuttaki Mg homeostazını ayarlama birincil düzenleyici organlardır (82). Mg böbrekte filtrasyon ve reabsorpsiyon işlemlerine tabii tutulur ve serum Mg'nin yaklaşık % 75'i glomerüler membrandan filtrasyona uğrar. Filtrasyona uğrayan Mg'nin % 15'i proksimal tübüllerden pasif olarak, %50-60'lık büyük kısmı ise henle kulpunun çıkan kolundan paracellin-1 (CLD16) tarafından reabsorbe edilir (89). Distal toplayıcı tübüllerde %5-10 oranında Mg TRPM6 ile aktif olarak emilmektedir. Normal şartlar altında filtrasyona uğrayan Mg'un sadece % 3-5'i idrarla atılır (95).

2.2.2. Magnezyumun Hormonal Düzenlenmesi

Barsaklardan Mg reabsorpsiyonunu Paratiroid hormon (PTH) ve kalsitoninin artırır (96). İnsülin ve glukagon Mg metabolizmasında birbirine zıt rol oynarken, aldosteronun Mg sekresyonu üzerine etkisi minimaldir. Antidiüretik hormon ve seks steroidleri gibi bir kısım hormonların da Mg regülasyonunda etkili olabileceğine dair bazı veriler saptanmıştır (97).

PTH, henlenin çıkan kalın kolundan, distal toplayıcı tubüllerden Mg reabsorpsiyonunu ve kemikten Mg salınımını artırır. Mg seviyeleri feedback sistem ile PTH sekresyonunu etkilemektedir (98).

İnsülin intrasellüler Mg girişini artırır. Bu etkisini tirozin kinaz üzerinden gerçekleştirir. Ayrıca insülin cAMP üretimini uyararak PTH'u içeren cAMP bağımlı hormonlar tarafından Mg alımını sağlar. İnsülinin antimagneziürik

etkisi de gösterilmiştir (89).

2.2.3. Magnezyum Eksikliği

Hipomagnezemi serum Mg konsantrasyonunun 1.9 *mg/dL*'nin altında olduğu durumdur. Sık görülür ve multifaktöriyeldir. Hastanede yatan hastaların %7-12'sinde Mg eksikliğine rastlanmakla birlikte bu hastaların %40'ında kompleks elektrolit anormalliklerinin beraber olduğu görülür (özellikle hipokalemi, hipofosfatemi ve nadiren de hiponatremi ve hipokalsemi gibi). Hipomagnezemik hastaların %42'sinde beraberinde hipokalemi de olduğu bildirilmiştir (87,99).

Primer Mg eksikliği etiyolojik olarak iki şekilde görülmektedir. Birinci neden, eksiklik yetersiz alımdan kaynaklanır. İkinci neden, tüketimin artmasıdır ki bunun nedeni intestinal absorpsiyonun azalması, üriner atılımın artması, kemikten mobilizasyonun azalması, insülin rezistansıdır. Sekonder Mg eksikliği ise çeşitli hastalıklara ve ilaç kullanımına bağlıdır. Buna örnek DM, alkolizm ve hipermagneziürik diüretikler verilebilir (100).

Tablo 2.7. Hipomagnezeminin Nedenleri (26)

<i>Gastrointestinal Hastalıklar</i>	Uzamış Nazogastrik Uygulama Malabsorbsiyon Sendromları Geniş Barsak Rezeksiyonu Akut ve Kronik Diyare İntestinal ve Biliyer Fistüller Protein-Kalori Malnütrisyonu Akut Hemorajik Pankreatit Primer Hipomagnezemi(Neonatal)
<i>Renal Kayıp</i>	
<i>Kronik Parenteral Sıvı Tedavisi</i>	
<i>Osmotik Diürez</i>	Glukoz (DM) Mannitol Üre
<i>Hiperkalsemi</i>	
<i>Alkol</i>	
<i>İlaçlar</i>	Diüretikler (Furosemid, Etakrinik Asid) Aminoglikozidler Sisplatin Siklosporin Amfoterisin B Kardiyak Glikozidler Pentamidin
<i>Metabolik Asidoz</i>	Ketoasidoz, Alkolizim, Aşırı Açlık
<i>Renal Hastalıklar</i>	Kronik Pyelonefrit, İntertisyel Nefrit, Glomerulonefrit Akut Tubuler Nekrozun Diüretik Fazı Postobstrüktif Nefropati Renal Tübüler Asidoz Renal Transplantasyon Sonrası
<i>Primer Hipomagnezemi</i>	
<i>Fosfat Eksikliği</i>	

2.2.4. Magnezyum ve KBH

KBH olanlarda kardiyovasküler hastalıktan ölüm riski genel popülasyona göre daha yüksektir (101). Bununla birlikte KBH grubunda koroner arter kalsifikasyonu daha sıktır ve benzer yaş grubunda diyalize giren hastalarda 2-5 kat koroner arter kalsifikasyonu tespit edilmiştir (102). Kalsifikasyon nedeniyle artan mortalite aort gibi büyük arterlerde artmış arteriyel duvar sertliği ve nabız basıncı ile ve diyastol süresince azalmış miyokard perfüzyonu ile ilişkilidir (103,104). İntimal kalsifikasyon, medial

kalsifikasyona göre daha sık görülür ve ateroskleroz ile ilişkilidir. İleri evre KBH'da diyaliz tedavisi öncesinde sıklıkla gelişmiş olur (105). Medial ve intimal kalsifikasyon KBH 'da artmış kardiyovasküler komplikasyonların direkt nedeni ya da katkıda bulunan bir nedeni olarak düşünülmektedir (106,107). KBH'da görülen kalsiyum ve fosfat metabolizması bozuklukları vasküler kalsifikasyonu hızlandırmakta ve bu hastalarda kardiyovasküler hastalık için geleneksel olmayan risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır (108,109). Mg'un vasküler kalsifikasyon oluşumunda doğrudan koruyucu etkileri vardır. Bu etkileri hidroksiapatit oluşumunun inhibisyonu, kalsiyum kanal antagonisti olarak fonksiyon göstermesi ve vasküler düz kas hücrelerinin osteoblast benzeri hücrelere transdifferentiyasyonunun baskılanması şeklindedir (110,111).

Ateroskleroz kronik bir inflamasyon olarak düşünülebilir. Gelişen süreçte inflamasyon ilk olarak arter duvarında kalınlaşmaya neden olur, sonrasında ki kronik süreç ile kompleks lezyonlar ve aterosklerotik plaklar oluşur. Damar duvarında bulunan plak perfüzyonu bozacak kadar kitle etkisiyle miyokard enfarktüsü, stroke ve nekroza neden olabilir (112,113). Çeşitli uyarılar ile endotelin remodelizasyonu sonucu ateroskleroz oluşumu başlar. Diğer kardiyovasküler risk faktörlerinde olduğu gibi Mg eksiliği de endotel hücresinde oksidatif stresi artırmaktadır (114,115). Serbest oksijen radikalleri (ROS), süperoksit anyonlar ve Nitrozoksit iki ucu keskin bıçak gibi davranır (115). Düşük ekstrasellüler Mg seviyelerinde endotelde hızlı ve geçici olarak ROS üretimi artar ve intrasellüler glutatyon miktarı ise azalır. Yine yapılan çalışmalarda düşük ekstrasellüler Mg'un endotel hücrelerinde aterosklerotik süreçte dengeyi sağlamada önemli rol oynayan NF-κB'nin aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (116). Mg eksikliğinin indüklediği ROS'nin geleneksel yoldan endotel hücrelerindeki NF-κB'yi aktive ederler. NF-κB'nin endotel hücrelerinde aktivasyonunun bir sonucu olarak düşük Mg düzeyleri aterosklerozda kritik öneme sahip olan bazı sitokinlerin, kemokinlerin, büyüme faktörleri ve adezyon moleküllerinin salınımına sebep olur. Endotel hücrelerinde düşük Mg etkilerinin merkezinde IL-1α bulunmaktadır. Bu mediatör NF-κB'nin hem hedefi hem de aktivatörüdür.

Düşük Mg'a maruz bırakıldığında endotel hücresinde öncelikle IL-1 α düzeyleri artış gösterir (116). Endotel hücre yaşlanmasının esas sorumlusu IL-1 α olup, hipomagnezemi de endotel hücre yaşlanmasının tipik özelliklerinin ortaya çıkmasına sebep olur (117,118). Mg telomer aşınmasını hızlandırarak in vitro fibroblastların yaşlanmasına neden olur ki, bu durum sadece endotel hücrelerine has değildir (119,120).

Endotelin fizyolojik özelliği, moleküllerin transportu için bariyer görevi gömmekte, vazokonstriktör ve vazodilatatörler ile trombotik ve antitrombotik faktörler arasında dengeyi sağlamaktadır. Düşük Mg düzeyleri ise bu dengeyi bozar ve endotel disfonksiyonuna neden olur. Koroner arter hastalığı olan hastalarda yapılan girişimsel bir çalışma, oral Mg takviyesinin endotel hücresi disfonksiyonunu iyileştirebileceğini göstermiştir (121). Mg düzeyleri ile endotel fonksiyonu arasında korelasyon vardır ve tedavi ile Mg'un düzeltilmesi, endotel fonksiyonları üzerinde belirgin iyileşme sağlamaktadır. Bu iyileşme ile birlikte koroner arter hastalarında ve diyabetlilerde egzersiz toleransı da artmaktadır (121-123). Çeşitli in vitro çalışmalarda, Mg eksikliğinin vasküler daralmaya, trombosit agregasyonuna, inflamasyona, oksidatif strese, endotel disfonksiyonuna ve vasküler kalsifikasyona neden olduğunu göstermiştir (124).

Mg antiinflamatuvar ve antioksidan etkilere sahiptir. İnflamasyon ve oksidatif stres KBH'nın ilerlemesine katkıda bulunur. İn vitro hipomagnezemi, nükleer faktör kappa- β 'yi içeren birkaç proinflamatuvar transkripsiyon faktörünün ekspresyonunda artışa neden olur (116), endotel hücresi nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidazın aktivitesini artırır, interlökin 1-beta ve tümör nekroz faktörün üretimini artırır (125).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Polikliniği'ne başvuran evre 1-4 KBH tanılı hastalar etik kurulu onayı sonrası çalışmaya alındı. Çalışmamızın ÇOMÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 29.03.2017 tarihli ve 2017-06 numaralı karar ile onayı alınmıştır. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan 25.12.2017 tarihli ve 93189304-514.04.01-E.258357 sayılı kararı ile faz 4 çalışması onayı alınmıştır. Hastalardan oluşan hipomagnezemik (n=25) ve normomagnezemik (n=41) olarak iki grup oluşturuldu. Çalışmaya sağlıklı gönüllüden oluşan 78 kişi kontrol grubu olarak dahil edildi. Her 3 gruptaki katılımcılar çalışma öncesi bilgilendirilerek yazılı onamları alındı. Hastaların anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Tüm hastalar için yaş, cinsiyet, ırk, kronik hastalık bilgileri kaydedildi. Fizik muayenede tansiyon, nabız ölçülerek kaydedildi. Daha sonra tüm hastalardan, biyokimyasal ve immünolojik veriler için 12 saatlik açlığı takiben uygun yöntemlerle venöz kan örnekleri ve spot idrar örnekleri alındı. Çalışmaya alınan tüm hastaların serum glikoz, üre, kreatinin, Mg, total protein, albümin, kalsiyum, PTH ve lipid profili değerleri Cobas® 6000 (Roche Diagnostics Inc., Rotkreuz, Switzerland) cihazı ile çalışıldı. Serum CRP, Beckman Coulter Immage® 800 (ABD) cihazında nefelometrik yöntemle analiz edildi. HbA1c ise Adams® HA-8180 (Arkray, Kyoto, Japan) cihazı ile sıvı kromatografisi yöntemiyle analiz edildi. İdrar protein/kreatinin oranı, idrar albumin/kreatinin oranı, fraksiyone Mg atılımı ve GFH (CKD-EPI) hesaplandı. Sonuçlar her hasta için ayrı ayrı kaydedildi. Hipomagnezemik grupta olan hastalar diyetisyen takibi ile Mg dan zengin diyet ve/veya 365 mg Mg iyonuna eşdeğer oral Mg tedavisi ile 3 ay takip edildi. Sonrasında aynı laboratuvar parametreleri 3 ay sonra tüm gruplarda tekrar çalışıldı. Normomagnezemik ve kontrol grubunda ilk ölçümden 3 ay sonra serum glikoz, üre, kreatinin, Mg, total protein, albümin, kalsiyum, PTH, lipid profili, Serum CRP ve HbA1c çalışıldı. İdrar protein/kreatinin oranı, idrar albumin/kreatinin oranı, fraksiyone Mg atılımı ve GFH (CKD-EPI) hesaplandı.

Bu çalışmamızda serum glikoz, üre, kreatinin, Mg, total protein, albümin, kalsiyum, PTH ve lipid profili, CRP, HbA1c, İdrar protein/kreatinin

oranı, idrar albumin/kreatinin oranı, fraksiyone Mg atılımı değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmaya Alma Ölçütleri

- ❖ 18-80 yaş arası
- ❖ Evre 1-4 KBH olan
- ❖ Çalışmaya gönüllü olmak

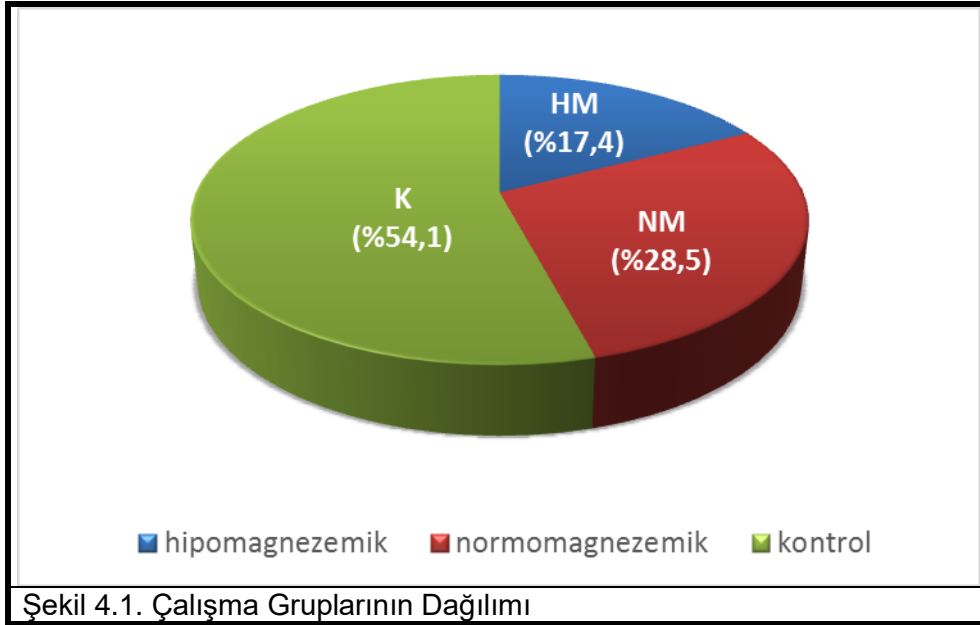
Çalışmaya Almama Ölçütleri:

- ❖ Diyaliz tedavisi gören evre 5 KBH hastalar
- ❖ Diüretik kullanımı olan hastalar
- ❖ Uzun süre proton pompa inhibitörü kullanımı olan hastalar (6 ay)
- ❖ Yakın zaman içerisinde (son 1 ay) akut koroner sendrom olay öyküsü olan kişiler
- ❖ Dirençli hipertansiyonu olan hastalar (en az biri diüretik olmak üzere 3 antihipertansif ilaç kullanımı olmasına rağmen kan basıncı yüksek hastalar)
- ❖ Kontrolsüz diyabeti olan hastalar ($HbA1c > 10$)
- ❖ Morbid obezitesi olan hastalar ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$)

3.1. İstatistiksel Analiz: Veriler SPSS Paket Program 20.0 sürümü ile analiz edildi. Tanımlayıcı verilerin sunumunda sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi. Niceliksel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk Testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan bağımlı değişkenlerin karşılaştırılmasında İki Eş Arasında Farkın Önemlilik Testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan bağımsız değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi ve Kruskal Wallis Testi; bağımlı değişkenlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 25'i hipomagnezemik (% 17,4), 41'i normomagnezemik (% 28,5) hasta ve gönüllülerden oluşan toplam 144 kişi dahil edildi. Grup hipomagnezemik (HM); serum magnezyum değeri $<1,8 \text{ mg/dL}$ olanlar, grup normomagnezemik (NM); serum magnezyum değeri $1,8-2,4 \text{ mg/dL}$ aralığında olanlar olarak tanımlandı. Kontrol grubu ise grup K olarak ifade edildi.



Hipomagnezemik grupta İlk ölçüm ve son ölçüm arasında glukoz parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hipomagnezemik grupta İlk ölçüm ve son ölçüm arasında üre parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hipomagnezemik grupta İlk ölçüm ve son ölçüm arasında albümin parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hipomagnezemik grupta İlk ölçüm ve son ölçüm arasında kalsiyum parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hipomagnezemik grupta İlk ölçüm ve son ölçüm arasında C-reaktif protein (CRP) parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hipomagnezemik grupta İlk ölçüm ve son ölçüm arasında ürik asit parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hipomagnezemik grupta İlk ölçüm ve son ölçüm arasında kreatinin parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hipomagnezemik grupta İlk ölçüm ve son ölçüm arasında total protein parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hipomagnezemik grupta son ölçümde magnezyum ortalaması ilk ölçüm ortalamasından daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,0001$). Hipomagnezemik grupta son ölçümde parathormon ortalaması ilk ölçüm ortalamasından daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,031$). Hipomagnezemik grupta İlk ölçüm ve son ölçüm arasında total kolesterol parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hipomagnezemik grupta İlk ölçüm ve son ölçüm arasında trigliserit parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hipomagnezemik grupta İlk ölçüm ve son ölçüm arasında LDL parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hipomagnezemik grupta İlk ölçüm ve son ölçüm arasında HDL parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hipomagnezemik grupta İlk ölçüm ve son ölçüm arasında HbA1C parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hipomagnezemik grupta ilk ölçümde proteinüri ortalaması son ölçüm ortalamasından daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,0001$). Hipomagnezemik grupta ilk ölçümde albüminüri ortalaması son ölçüm ortalamasından daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,0001$). Hipomagnezemik grupta İlk ölçüm ve son ölçüm arasında magnezüri parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hipomagnezemik Grubun Biyokimyasal Parametrelerinin İlk ve Kontrol Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	İlk ölçüm (n=25)		Kontrol ölçüm (n=25)		p
	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	
Glukoz	140,5±79,4	103,0 (79,0-327,0)	118,2±50,4	100,6 (56,9-270,6)	0,083
Üre	71,2±51,6	56,0 (18,6-206,5)	67,7±49,6	51,2 (20,4-199,8)	0,493
Albümin	3,8±0,8	4,0 (2,1-4,6)	3,8±0,8	4,1 (2,3-4,8)	0,619
CRP	1,5±2,1	0,7 (0,1-7,4)	0,6±0,6	0,4 (0,2-3,2)	0,090
Ürik Asit	6,0±1,7	5,6 (2,4-9,9)	6,1±1,3	6,1 (3,6-7,9)	0,594
Kreatinin	1,8±1,1	1,7 (0,7-4,7)	1,9±1,3	1,6 (0,6-5,5)	0,484
Total Protein	6,6±0,9	6,6 (4,6-8,2)	6,5±0,7	6,8 (4,9-7,4)	0,599
Total kolesterol	167,2±46,1	150,0 (105,4-253,2)	155,8±37,9	155,5 (105,0-235,5)	0,053
Trigliserit	143,1±67,2	116,0 (57,4-284,0)	111,2±51,4	105,2 (40,1-232,8)	0,051
LDL	89,1±40,6	80,4 (20,0-185,9)	91,8±34,7	81,1 (40,0-153,6)	0,882
HDL	43,6±13,9	40,0 (20,6-75,7)	44,7±16,7	45,3 (20,2-81,6)	0,128
HbA1C	6,5±1,5	5,7 (4,9-9,6)	6,3±1,2	5,7 (5,1-9,3)	0,583
Magnezüri	0,02±0,02	0,01 (0,01-0,08)	0,02±0,02	0,02 (0,01-0,06)	0,507

ss: standart sapma, p: Wilcoxon Testi

Normomagnezemik grupta İlk ölçüm ve son ölçüm arasında glukoz parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Normomagnezemik grupta ilk ölçümde üre ortalaması son ölçüm ortalamasından daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,043$). Normomagnezemik grupta son ölçümde albümin ortalaması ilk ölçüm ortalamasından daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,0001$). Normomagnezemik grupta İlk ölçüm ve son ölçüm arasında kalsiyum parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Normomagnezemik grupta İlk ölçüm ve son ölçüm arasında CRP parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Normomagnezemik grupta İlk ölçüm ve son ölçüm arasında ürik asit parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Normomagnezemik grupta İlk ölçüm ve son ölçüm arasında kreatinin parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Normomagnezemik grupta İlk ölçüm ve son ölçüm arasında total protein parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Normomagnezemik grupta İlk ölçüm ve son ölçüm arasında magnezyum parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Normomagnezemik grupta İlk ölçüm ve son ölçüm arasında parathormon parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Normomagnezemik grupta İlk ölçüm ve son ölçüm arasında total kolesterol parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Normomagnezemik grupta İlk ölçüm ve son ölçüm arasında trigliserit parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Normomagnezemik grupta ilk ölçümde LDL ortalaması son ölçüm ortalamasından daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,023$). Normomagnezemik grupta İlk ölçüm ve son ölçüm arasında HDL parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Normomagnezemik grupta İlk ölçüm ve son ölçüm arasında HbA1C parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Normomagnezemik grupta İlk ölçüm ve son ölçüm arasında HDL parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Normomagnezemik grupta İlk ölçüm ve son ölçüm arasında proteinüri parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Normomagnezemik grupta İlk ölçüm ve son ölçüm arasında HDL parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Normomagnezemik grupta İlk ölçüm ve son ölçüm arasında albüminüri parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Normomagnezemik grupta İlk ölçüm ve son ölçüm arasında magnezüri parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Normomagnezemik Grubun Biyokimyasal Parametrelerinin İlk ve Kontrol Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	İlk ölçüm (n=41)		Kontrol ölçüm (n=41)		p
	ortalama±ss	Ortanca(min-maks)	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	
Glukoz	106,5±37,9	98,6 (56,7-275,0)	108,0±36,1	98,0 (66,8-218,8)	0,249
Üre	60,7±32,2	55,7 (17,4-122,0)	59,3±34,1	53,1 (17,3-161,6)	0,043
Albümin	4,2±0,5	4,2 (2,7-5,3)	4,3±0,4	4,4 (3,0-4,9)	0,0001
CRP	0,9±0,9	0,5 (0,1-3,2)	0,7±0,9	0,5 (0,1-4,8)	0,706
Ürik Asit	6,2±1,8	6,0 (3,5-9,9)	6,3±1,9	5,8 (3,8-12,8)	0,255
Kreatinin	1,6±0,8	1,3 (0,5-3,2)	1,7±1,1	1,4 (0,6-5,4)	0,209
Total Protein	7,1±0,7	7,2 (4,9-8,7)	7,1±0,6	7,2 (5,6-8,6)	0,961
T. kolesterol	174,6±45,8	175,9 (99,6-288,4)	180,3±39,9	174,7 (80,1-272,0)	0,221
Trigliserit	165,5±86,9	138,2 (78,2-507,7)	176,4±108,6	146,0 (30,4-497,7)	0,271
LDL	107,1±37,5	100,7(38,2-196,1)	96,7±38,5	89,4 (30,0-169,2)	0,023*
HDL	43,6±12,1	43,5 (0,9-68,8)	45,0±8,7	45,9 (28,8-64,2)	0,475*
HbA1C	6,0±0,9	5,8 (4,8-8,7)	5,9±0,9	5,7 (5,1-9,0)	0,153
Magnezüri	0,02±0,01	0,01 (0,01-0,06)	0,02±0,01	0,01 (0,01-0,08)	0,173

ss: standart sapma, p= Wilcoxon Testi, p*: İki eş arasındaki farkın önemlilik testi

Gruplar arasında glukoz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,0001). Kontrol grubunun glukoz ortalaması hipomagnezemik ve normomagnezemik grubun ortalamalarından daha düşüktü ve Benferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p=0,0001,p=0,001). Gruplar arasında üre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,0001). Kontrol grubunun üre ortalaması hipomagnezemik ve normomagnezemik grubun ortalamalarından daha düşüktü ve Benferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p=0,0001,p=0,0001). Gruplar arasında albümin açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,0001). Kontrol grubunun albümin ortalaması hipomagnezemik ve normomagnezemik grubun ortalamalarından daha yüksekti ve Benferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p=0,0001,p=0,0001); normomagnezemik grubun ortalaması hipomagnezemik grubun ortalamasından yüksekti ve Benferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,008). Gruplar arasında kalsiyum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,05). Gruplar arasında CRP açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,0001). Kontrol grubunun CRP ortalaması hipomagnezemik ve normomagnezemik grubun ortalamalarından daha düşüktü ve Benferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark

istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,0001, p=0,0001$). Gruplar arasında ürik asit açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$). Kontrol grubunun ürik asit ortalaması hipomagnezemik ve normomagnezemik grubun ortalamalarından daha düşüktü ve Benforroni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,001, p=0,0001$). Gruplar arasında kreatinin açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$). Kontrol grubunun kreatinin ortalaması hipomagnezemik ve normomagnezemik grubun ortalamalarından daha düşüktü ve Benforroni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,0001, p=0,0001$). Gruplar arasında total protein açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$). Hipomagnezemik grubun total protein ortalaması normomagnezemik ve kontrol grubunun ortalamalarından daha düşüktü ve Benforroni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,001, p=0,0001$). Gruplar arasında magnezyum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$). Hipomagnezemik grubun magnezyum ortalaması normomagnezemik ve kontrol grubunun ortalamalarından daha düşüktü ve Benforroni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,0001, p=0,0001$). Gruplar arasında parathormon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$). Kontrol grubunun parathormon ortalaması hipomagnezemik ve normomagnezemik grubun ortalamalarından daha düşüktü ve Benforroni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,0001, p=0,0001$). Gruplar arasında total kolesterol açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,035$). Kontrol grubunun total kolesterol ortalaması hipomagnezemik ve normomagnezemik grubun ortalamalarından daha yüksekti, Benforroni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arasında trigliserit açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,006$). Normomagnezemik grubun trigliserit ortalaması kontrol grubunun ortalamasından daha yüksekti ve Benforroni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı

($p=0,002$). Gruplar arasında LDL açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,006$). Hipomagnezemik grubun LDL ortalaması kontrol grubunun ortalamasından daha düşüktü ve Benferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002$). Gruplar arasında HDL açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,002$). Kontrol grubunun HDL ortalaması hipomagnezemik ve normomagnezemik grubun ortalamalarından daha yüksekti ve Benferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,007, p=0,004$). Gruplar arasında HbA1C açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$). Kontrol grubunun HbA1C ortalaması hipomagnezemik ve normomagnezemik grubun ortalamalarından daha küçüktü ve Benferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,0001, p=0,0001$). Gruplar arasında proteinüri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$). Kontrol grubunun proteinüri ortalaması hipomagnezemik ve normomagnezemik grubun ortalamalarından daha küçüktü ve Benferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,0001, p=0,0001$). Gruplar arasında albüminüri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$). Kontrol grubunun albüminüri ortalaması hipomagnezemik ve normomagnezemik grubun ortalamalarından daha küçüktü ve Benferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,0001, p=0,0001$). Gruplar arasında magnezüri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,012$). Kontrol grubunun magnezüri ortalaması normomagnezemik grubun ortalamasından daha yüksekti ve Benferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,003$) (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Gruplara Göre Biyokimyasal Parametrelerin İlk Ölçümde Karşılaştırmaları

Değişkenler	Hipomagnezemik (n=25)		Normomagnezemik (n=41)		Kontrol (n=78)		p
	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	
Glukoz	140,5±79,4	103,0 (79,0-327,0)	106,5±37,9	98,6 (56,7-275,0)	89,6±14,0	88,3 (68,7-138,9)	0,0001
Üre	71,2±51,6	56,0 (18,6-206,5)	60,7±32,2	55,7 (17,4-122,0)	27,1±14,9	23,8 (9,0-98,0)	0,0001
Albümin	3,8±0,8	4,0 (2,1-4,6)	4,2±0,5	4,2 (2,7-5,3)	4,5±0,3	4,6 (3,7-5,1)	0,0001
Kalsiyum	9,2±0,9	9,4 (7,5-10,5)	9,6±0,5	9,7 (8,7-10,6)	9,6±0,4	9,6 (8,9-10,5)	0,112
CRP	1,5±2,1	0,7 (0,1-7,4)	0,9±0,9	0,5 (0,1-3,2)	0,4±0,4	0,3 (0,1-2,8)	0,0001
Ürik Asit	6,0±1,7	5,6 (2,4-9,9)	6,2±1,8	6,0 (3,5-9,9)	4,6±1,6	4,2 (1,9-9,0)	0,0001
Kreatinin	1,8±1,1	1,7 (0,7-4,7)	1,6±0,8	1,3 (0,5-3,2)	0,8±0,2	0,7 (0,5-1,2)	0,0001
Total Protein	6,6±0,9	6,6 (4,6-8,2)	7,1±0,7	7,2 (4,9-8,7)	7,1±0,4	7,1 (5,9-9,3)	0,0001
Magnezyum	1,6±0,2	1,7 (1,2-1,8)	2,1±0,2	2,1 (1,8-2,6)	2,1±0,2	2,1 (1,7-2,4)	0,0001
Parathormon	140,5±147,5	86,6 (32,4-640,8)	91,9±51,6	81,1 (27,9-216,4)	51,6±13,3	50,7 (29,2-86,8)	0,0001
T. kolesterol	167,2±46,1	150,0(105,4-253,2)	174,6±45,8	175,9 (99,6-288,4)	185,3±28,9	183,9(121,2-247,0)	0,035
Trigliserit	143,1±67,2	116,0 (57,4-284,0)	165,5±86,9	138,2 (78,2-507,7)	139,4±121,7	112,6 (43,6-789,9)	0,006
LDL	89,1±40,6	80,4 (20,0-185,9)	107,1±37,5	100,7 (38,2-196,1)	115,8±29,8	108,6 (60,3-214,4)	0,006
HDL	43,6±13,9	40,0 (20,6-75,7)	43,6±12,1	43,5 (0,9-68,8)	54,3±18,6	48,8 (25,6-111,0)	0,002
HbA1C	6,5±1,5	5,7 (4,9-9,6)	6,0±0,9	5,8 (4,8-8,7)	5,4±0,3	5,4 (4,8-6,3)	0,0001
Proteinüri	0,8±0,7	0,4 (0,1-2,1)	0,6±1,0	0,2 (0,02-3,4)	0,1±0,1	0,1 (0,02-0,50)	0,0001
Albüminüri	2,1±2,3	0,6 (0,02-6,5)	2,1±3,5	0,4 (0,01-11,9)	0,1±0,1	0,1 (0,01-0,3)	0,0001
Magnezüri	0,02±0,02	0,01 (0,01-0,08)	0,02±0,01	0,01 (0,01-0,06)	0,02±0,05	0,01 (0,01-0,41)	0,012

ss: standart sapma, p: Kruskal Wallis Testi

Gruplar arasında glukoz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,002$). Kontrol grubunun glukoz ortalaması hipomagnezemik ve normomagnezemik grubun ortalamalarından daha düşüktü ve Benferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,006$, $p=0,003$). Gruplar arasında üre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$). Kontrol grubunun üre ortalaması hipomagnezemik ve normomagnezemik grubun ortalamalarından daha düşüktü ve Benferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,0001$, $p=0,0001$). Gruplar arasında albümin açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$). Kontrol grubunun albümin ortalaması hipomagnezemik ve normomagnezemik grubun ortalamalarından daha yüksekti ve Benferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,0001$, $p=0,013$); normomagnezemik grubun ortalaması hipomagnezemik grubun ortalamasından yüksekti ve Benferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$). Gruplar arasında kalsiyum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,012$). Hipomagnezemik grubun kalsiyum ortalaması normomagnezemik grubun ortalamasından daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,010$). Gruplar arasında CRP açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$). Kontrol grubunun CRP ortalaması normomagnezemik grubun ortalamasından daha düşüktü ve Benferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,0001$). Gruplar arasında ürik asit açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$). Kontrol grubunun ürik asit ortalaması hipomagnezemik ve normomagnezemik grubun ortalamalarından daha düşüktü ve Benferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,0001$). Gruplar arasında kreatinin açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$). Kontrol grubunun kreatinin ortalaması hipomagnezemik ve normomagnezemik grubun ortalamalarından daha düşüktü ve Benferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark

istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,0001, p=0,0001$). Gruplar arasında total protein açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$). Hipomagnezemik grubun total protein ortalaması normomagnezemik ve kontrol grubunun ortalamalarından daha düşüktü ve Benforroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,001, p=0,0001$). Gruplar arasında magnezyum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Gruplar arasında parathormon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$). Kontrol grubunun parathormon ortalaması hipomagnezemik ve normomagnezemik grubun ortalamalarından daha düşüktü ve Benforroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,0001, p=0,0001$). Gruplar arasında total kolesterol açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$). Hipomagnezemik grubunun total kolesterol ortalaması normomagnezemik ve kontrol grubunun ortalamalarından daha düşüktü ve Benforroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,010, p=0,0001$). Gruplar arasında trigliserit açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,007$). Normomagnezemik grubun trigliserit ortalaması hipomagnezemik ve kontrol grubunun ortalamasından daha yüksekti ve Benforroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,005, p=0,008$). Gruplar arasında LDL açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,001$). Kontrol grubunun LDL ortalaması hipomagnezemik ve normomagnezemik grubunun ortalamasından daha yüksekti ve Benforroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,002, p=0,006$). Gruplar arasında HDL açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,002$). Kontrol grubunun HDL ortalaması normomagnezemik grubun ortalamalarından daha yüksekti ve Benforroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002$). Gruplar arasında HbA1c açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$). Kontrol grubunun HbA1c ortalaması hipomagnezemik ve normomagnezemik grubun ortalamalarından

daha küçüktü ve Benferroni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,0001, p=0,0001$). Gruplar arasında proteinüri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$). Kontrol grubunun proteinüri ortalaması hipomagnezemik ve normomagnezemik grubun ortalamalarından daha küçüktü ve Benferroni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,0001, p=0,0001$). Gruplar arasında albüminüri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$). Kontrol grubunun albüminüri ortalaması hipomagnezemik ve normomagnezemik grubun ortalamalarından daha küçüktü ve Benferroni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,0001, p=0,0001$). Gruplar arasında magnezüri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$). Kontrol grubunun magnezüri ortalaması hipomagnezemik grubun ortalamasından daha düşüktü ve Benferroni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,0001$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Gruplara göre biyokimyasal parametrelerin kontrol ölçümünde karşılaştırmaları

Değişkenler	Hipomagnezemik (n=25)		Normomagnezemik (n=41)		Kontrol (n=78)		p
	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	
Glukoz	118,2±50,4	100,6 (56,9-270,6)	108,0±36,1	98,0 (66,8-218,8)	91,9±9,1	92,0 (75,6-120,5)	0,002
Üre	67,7±49,6	51,2 (20,4-199,8)	59,3±34,1	53,1 (17,3-161,6)	28,5±13,7	26,2 (10,5-93,4)	0,0001
Albümin	3,8±0,8	4,1 (2,3-4,8)	4,3±0,4	4,4 (3,0-4,9)	4,6±0,3	4,6 (3,8-5,1)	0,0001
Kalsiyum	9,3±0,6	9,5 (8,3-10,8)	9,7±0,6	9,8 (8,4-10,9)	9,6±0,4	9,7 (8,9-10,8)	0,012
CRP	0,6±0,6	0,4 (0,2-3,2)	0,7±0,9	0,5 (0,1-4,8)	0,4±0,3	0,3 (0,1-2,7)	0,0001
Ürik Asit	6,1±1,3	6,1 (3,6-7,9)	6,3±1,9	5,8 (3,8-12,8)	5,0±1,3	5,2 (1,9-8,2)	0,0001
Kreatinin	1,9±1,3	1,6 (0,6-5,5)	1,7±1,1	1,4 (0,6-5,4)	0,8±0,2	0,8 (0,4-1,3)	0,0001
Total Protein	6,5±0,7	6,8 (4,9-7,4)	7,1±0,6	7,2 (5,6-8,6)	7,2±0,4	7,2 (6,1-9,2)	0,0001
Magnezyum	2,0±0,2	1,9 (1,6-2,3)	2,0±0,2	2,1 (1,7-2,5)	2,1±0,1	2,1 (1,8-2,6)	0,389
Parathormon	124,4±99,9	85,7 (53,5-421,6)	85,9±42,6	75,0 (32,8-186,0)	54,2±12,9	55,1 (29,8-95,0)	0,0001
Total kolesterol	155,8±37,9	155,5 (105,0-235,5)	180,3±39,9	174,7 (80,1-272,0)	195,8±32,3	199,1 (130,5-263,5)	0,0001
Trigliserit	111,2±51,4	105,2 (40,1-232,8)	176,4±108,6	146,0 (30,4-497,7)	137,5±98,8	103,8 (53,7-615,3)	0,007
LDL	91,8±34,7	81,1 (40,0-153,6)	96,7±38,5	89,4 (30,0-169,2)	113,9±28,6	102,8 (65,3-217,6)	0,001
HDL	44,7±16,7	45,3 (20,2-81,6)	45,0±8,7	45,9 (28,8-64,2)	53,4±15,2	49,9 (4,0-89,4)	0,002
HbA1C	6,3±1,2	5,7 (5,1-9,3)	5,9±0,9	5,7 (5,1-9,0)	5,4±0,3	5,4 (4,9-6,4)	0,0001
Proteinüri	0,6±0,6	0,3 (0,1-1,8)	0,7±1,1	0,2 (0,04-3,5)	0,1±0,1	0,1 (0,02-0,5)	0,0001
Albüminüri	1,5±1,7	0,3 (0,01-5,1)	2,9±5,3	0,3 (0,01-21,4)	0,1±0,1	0,1 (0,01-0,3)	0,0001
Magnezüri	0,02±0,02	0,02 (0,01-0,06)	0,02±0,01	0,01 (0,01-0,08)	0,01±0,04	0,01 (0,01-0,41)	0,0001

ss: standart sapma, p: Kruskal Wallis Testi

İlk ölçümde normomagnezemik grubun albümin ortalaması, hipomagnezemik grubun ortalamasından daha yüksekti anlamlıydı (0,008). İlk ölçümde normomagnezemik grubun total protein ortalaması, hipomagnezemik grubun ortalamasından daha yüksekti (0,001). İlk ölçümde normomagnezemik grubun magnezyum ortalaması, hipomagnezemik grubun ortalamasından daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (0,0001). İlk ölçümde hipomagnezemik grubun proteinüri ortalaması, normomagnezemik grubun ortalamasından daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,020). İlk ölçümde hipomagnezemik ve normomagnezemik grup arasında albüminüri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). İlk ölçümde hipomagnezemik ve normomagnezemik grup arasında magnezüri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 5).

Tablo 4.5. Hipomagnezemik ve Normomagnezemik Grubun Biyokimyasal Parametrelerinin İlk Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Hipomagnezemik (n=25)		Normomagnezemik (n=41)		p
	ortalama±ss	Ortanca(min-maks)	ortalama±ss	Ortanca(min-maks)	
Glukoz	140,5±79,4	103,0 (79,0-327,0)	106,5±37,9	98,6 (56,7-275,0)	0,119
Üre	71,2±51,6	56,0 (18,6-206,5)	60,7±32,2	55,7 (17,4-122,0)	0,706
Albümin	3,8±0,8	4,0 (2,1-4,6)	4,2±0,5	4,2 (2,7-5,3)	0,008
CRP	1,5±2,1	0,7 (0,1-7,4)	0,9±0,9	0,5 (0,1-3,2)	0,296
Ürik Asit	6,0±1,7	5,6 (2,4-9,9)	6,2±1,8	6,0 (3,5-9,9)	0,989
Kreatinin	1,8±1,1	1,7 (0,7-4,7)	1,6±0,8	1,3 (0,5-3,2)	0,822
T.Protein	6,6±0,9	6,6 (4,6-8,2)	7,1±0,7	7,2 (4,9-8,7)	0,001
T.kolesterol	167,2±46,1	150,0 (105,4-253,2)	174,6±45,8	175,9 (99,6-288,4)	0,504
Trigliserit	143,1±67,2	116,0 (57,4-284,0)	165,5±86,9	138,2 (78,2-507,7)	0,270
LDL	89,1±40,6	80,4 (20,0-185,9)	107,1±37,5	100,7 (38,2-196,1)	0,073
HDL	43,6±13,9	40,0 (20,6-75,7)	43,6±12,1	43,5 (0,9-68,8)	0,615
HbA1C	6,5±1,5	5,7 (4,9-9,6)	6,0±0,9	5,8 (4,8-8,7)	0,806
Magnezüri	0,02±0,02	0,01 (0,01-0,08)	0,02±0,01	0,01 (0,01-0,06)	0,784

ss: Standart sapma, p: Mann Whitney U Testi

Kontrol ölçümde normomagnezemik grubun albümin ortalaması, hipomagnezemik grubun ortalamasından daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (0,001). kontrol ölçümde normomagnezemik grubun albümin ortalaması, hipomagnezemik grubun ortalamasından daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (0,010). kontrol ölçümde normomagnezemik grubun total protein ortalaması, hipomagnezemik grubun

ortalamasından daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (0,001). kontrol ölçümde normomagnezemik grubun total kolesterol ortalaması, hipomagnezemik grubun ortalamasından daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (0,010). kontrol ölçümde normomagnezemik grubun trigliserit ortalaması, hipomagnezemik grubun ortalamasından daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (0,005). (Tablo 6).

Tablo 4.6. Hipomagnezemik ve Normomagnezemik Grubun Biyokimyasal Parametrelerinin Kontrol Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Hipomagnezemik (n=25)		Normomagnezemik (n=41)		p
	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	
Glukoz	118,2±50,4	100,6 (56,9-270,6)	108,0±36,1	98,0 (66,8-218,8)	0,500
Üre	67,7±49,6	51,2 (20,4-199,8)	59,3±34,1	53,1 (17,3-161,6)	0,926
Albümin	3,8±0,8	4,1 (2,3-4,8)	4,3±0,4	4,4 (3,0-4,9)	0,001
CRP	0,6±0,6	0,4 (0,2-3,2)	0,7±0,9	0,5 (0,1-4,8)	0,074
Ürik Asit	6,1±1,3	6,1 (3,6-7,9)	6,3±1,9	5,8 (3,8-12,8)	0,863
Kreatinin	1,9±1,3	1,6 (0,6-5,5)	1,7±1,1	1,4 (0,6-5,4)	0,751
T. Protein	6,5±0,7	6,8 (4,9-7,4)	7,1±0,6	7,2 (5,6-8,6)	0,001
T.kolesterol	155,8±37,9	155,5 (105,0-235,5)	180,3±39,9	174,7 (80,1-272,0)	0,010
Trigliserit	111,2±51,4	105,2 (40,1-232,8)	176,4±108,6	146,0 (30,4-497,7)	0,005
LDL	91,8±34,7	81,1 (40,0-153,6)	96,7±38,5	89,4 (30,0-169,2)	0,471
HDL	44,7±16,7	45,3 (20,2-81,6)	45,0±8,7	45,9 (28,8-64,2)	0,697
HbA1C	6,3±1,2	5,7 (5,1-9,3)	5,9±0,9	5,7 (5,1-9,0)	0,681
Magnezüri	0,02±0,02	0,02 (0,01-0,06)	0,02±0,01	0,01 (0,01-0,08)	0,051

ss: Standart sapma, p: Mann Whitney U Testi

Tablo 4.7. Hipomagnezemik Grupta Proteinüri ve Albüminüri Parametrelerinin İlk ve Kontrol Ölçümünde Karşılaştırılması

Değişkenler	İlk ölçüm (n=25)		Kontrol ölçüm (n=25)		p
	ortalama±ss	Ortanca(min-maks)	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	
Proteinüri	0,8±0,7	0,4 (0,1-2,1)	0,6±0,6	0,3 (0,1-1,8)	0,0001
Albüminüri	2,1±2,3	0,6 (0,02-6,5)	1,5±1,7	0,3 (0,01-5,1)	0,0001

ss: standart sapma, p: Wilcoxon Testi

Tablo 4.8. Normomagnezemik Grupta Proteinüri ve Albüminüri Parametrelerinin İlk ve Kontrol Ölçümünde Karşılaştırılması

Değişkenler	İlk ölçüm (n=41)		Kontrol ölçüm (n=41)		p
	ortalama±ss	Ortanca(min-maks)	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	
Proteinüri	0,6±1,0	0,2 (0,02-3,4)	0,7±1,1	0,2 (0,04-3,5)	0,605
Albüminüri	2,1±3,5	0,4 (0,01-11,9)	2,9±5,3	0,3 (0,01-21,4)	0,105

ss: standart sapma, p: Wilcoxon Testi

Tablo 4.9. Hipomagnezemik ve Normomagnezemik Grubunun İlk Ölçümlerinin Karşılaştırılması

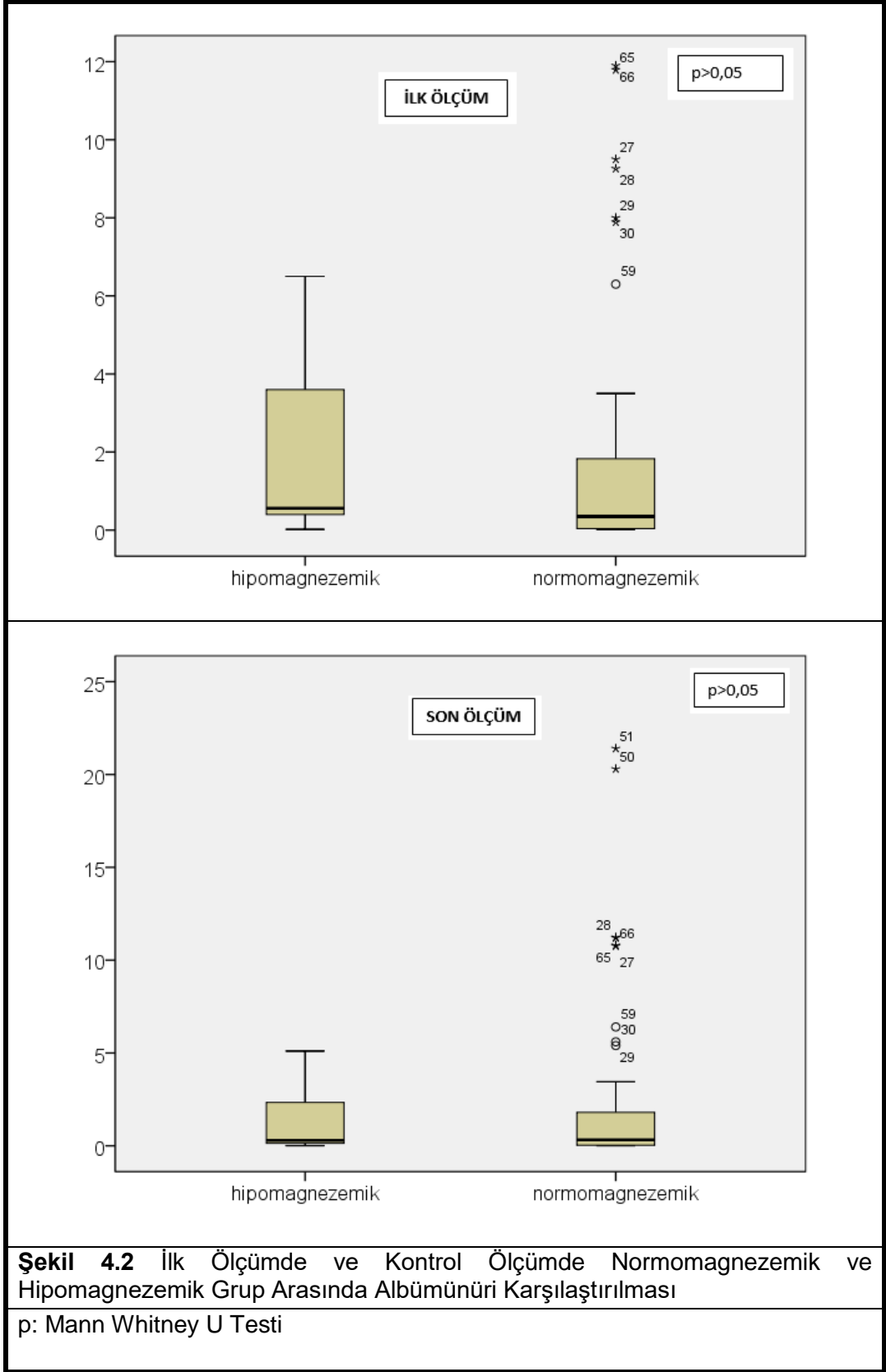
Değişkenler	Hipomagnezemik (n=25)		Normomagnezemik (n=41)		p
	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	
Proteinüri	0,8±0,7	0,4 (0,1-2,1)	0,6±1,0	0,2 (0,02-3,4)	0,020
Albüminüri	2,1±2,3	0,6 (0,02-6,5)	2,1±3,5	0,4 (0,01-11,9)	0,108

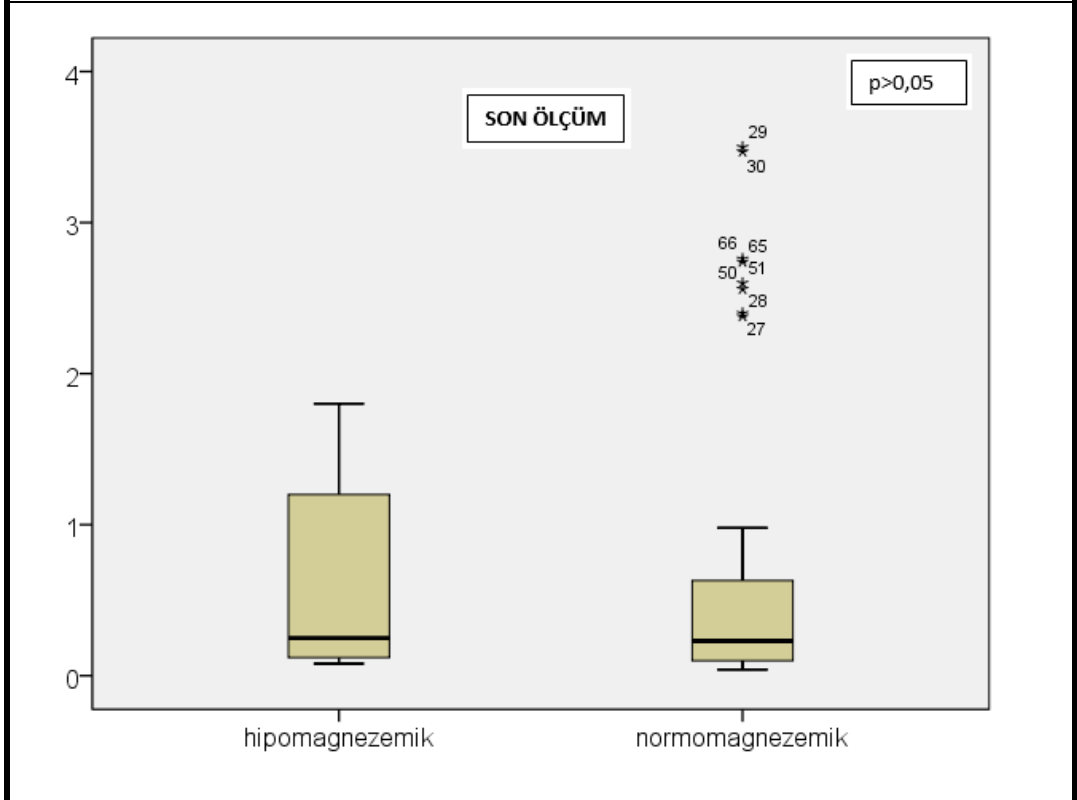
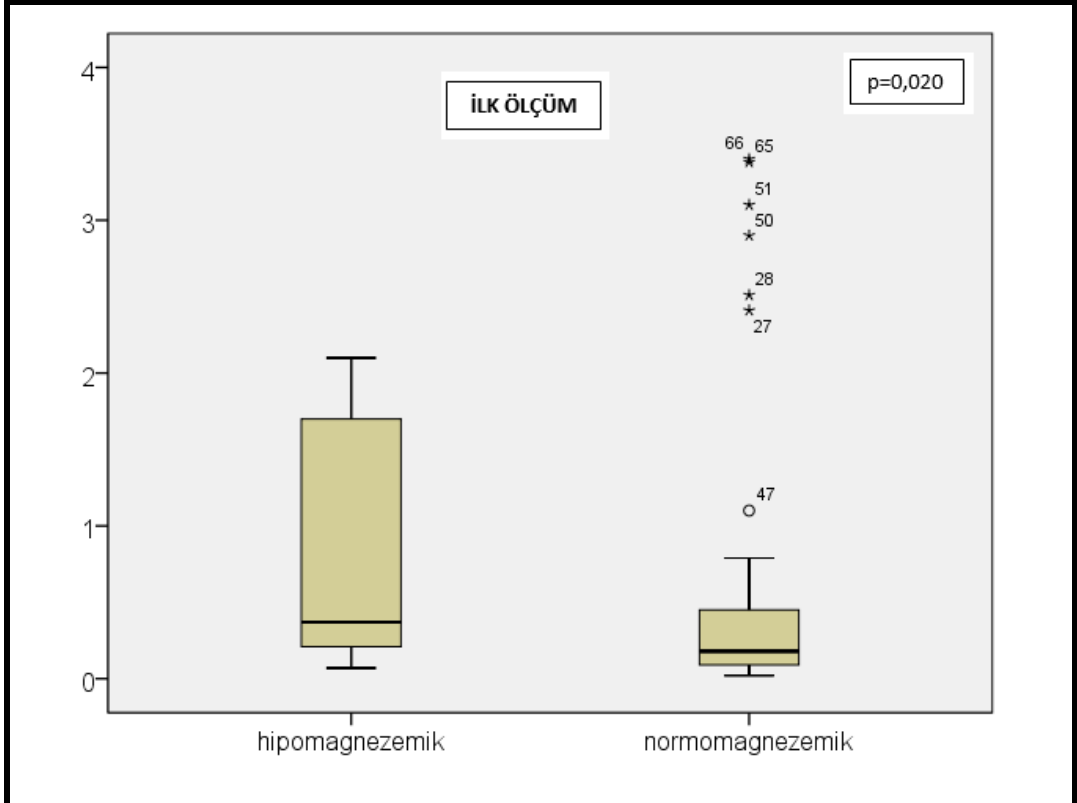
ss: Standart sapma, p: Mann Whitney U Testi

Tablo 4.10. Hipomagnezemik ve Normomagnezemik Grubunun Kontrol Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Hipomagnezemik (n=25)		Normomagnezemik (n=41)		p
	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	
Proteinüri	0,6±0,6	0,3 (0,1-1,8)	0,7±1,1	0,2 (0,04-3,5)	0,601
Albüminüri	1,5±1,7	0,3 (0,01-5,1)	2,9±5,3	0,3 (0,01-21,4)	0,284

ss: Standart sapma, p: Mann Whitney U Testi





Şekil 4.3 İlk ve Kontrol Ölçümde Normomagnezemik ve Hipomagnezemik Arasında Proteinüri Karşılaştırılması

p: Mann Whitney U Testi

Tablo 4.11. Hipomagnezemik Grupta Kalsiyum, Magnezyum ve Parathormon Parametrelerinin İlk Ölçümde Karşılaştırılması

Değişkenler	İlk ölçüm (n=24)		Kontrol ölçüm (n=24)		p
	ortalama±ss	Ortanca(min-maks)	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	
Kalsiyum	9,2±0,9	9,4 (7,5-10,5)	9,3±0,6	9,5 (8,3-10,8)	0,184
Magnezyum	1,6±0,2	1,7 (1,2-1,8)	2,0±0,2	1,9 (1,6-2,3)	0,0001
Parathormon	144,9±148,9	91,5 (48,5-640,8)	124,4±99,9	85,7 (53,5-421,6)	0,031

ss: standart sapma, p: Wilcoxon Testi

Wilcoxon Testinde bağımlı gruplar karşılaştırıldığı için ilk ve kontrol ölçüm değerleri olan hastalar analize dahil edilmiştir (n=24).

Tablo 4.12. Normomagnezemik Grupta Kalsiyum, Magnezyum ve Parathormon Parametrelerinin İlk Ölçümde Karşılaştırılması

Değişkenler	İlk ölçüm (n=41)		Kontrol ölçüm (n=41)		p
	ortalama±ss	Ortanca(min-maks)	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	
Kalsiyum	9,6±0,5	9,7 (8,7-10,6)	9,7±0,6	9,8 (8,4-10,9)	0,567
Magnezyum	2,1±0,2	2,1 (1,8-2,6)	2,0±0,2	2,1 (1,7-2,5)	0,057*
Parathormon	91,9±51,6	81,1 (27,9-216,4)	85,9±42,6	75,0 (32,8-186)	0,180

ss: standart sapma, p= Wilcoxon Testi, p*: İki eş arasındaki farkın önemlilik testi

Tablo 4.13. Hipomagnezemik ve Normomagnezemik Grubunun İlk Ölçümlerinin Karşılaştırılması

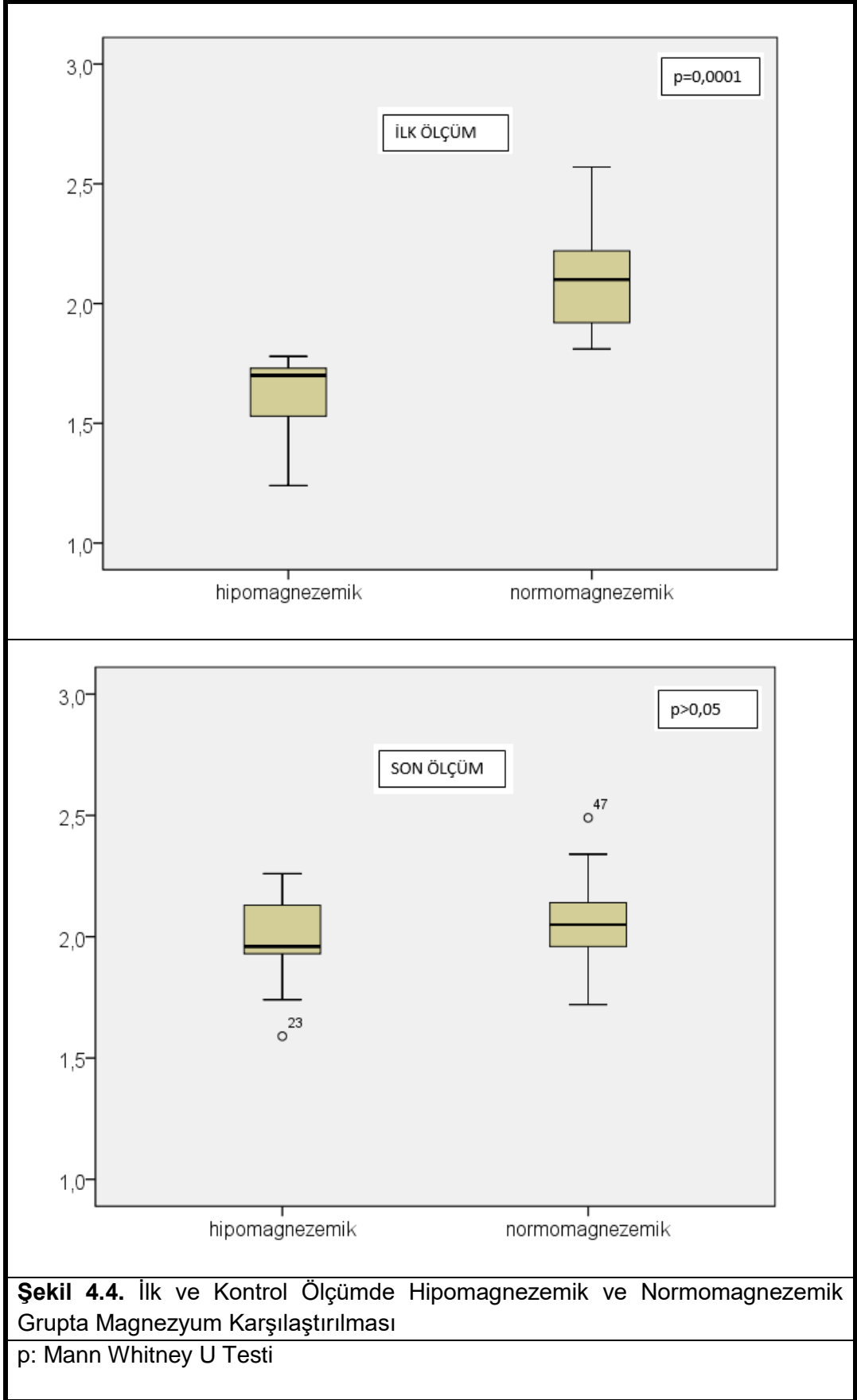
Değişkenler	Hipomagnezemik (n=25)		Normomagnezemik (n=41)		p
	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	
Kalsiyum	9,2±0,9	9,4 (7,5-10,5)	9,6±0,5	9,7 (8,7-10,6)	0,082
Magnezyum	1,6±0,2	1,7 (1,2-1,8)	2,1±0,2	2,1 (1,8-2,6)	0,0001
Parathormon	140,5±147,5	86,6 (32,4-640,8)	91,9±51,6	81,1 (27,9-216,4)	0,117

ss: Standart sapma, p: Mann Whitney U Testi

Tablo 4.14. Hipomagnezemik ve Normomagnezemik Grubunun Kontrol Ölçümlerinin Karşılaştırılması

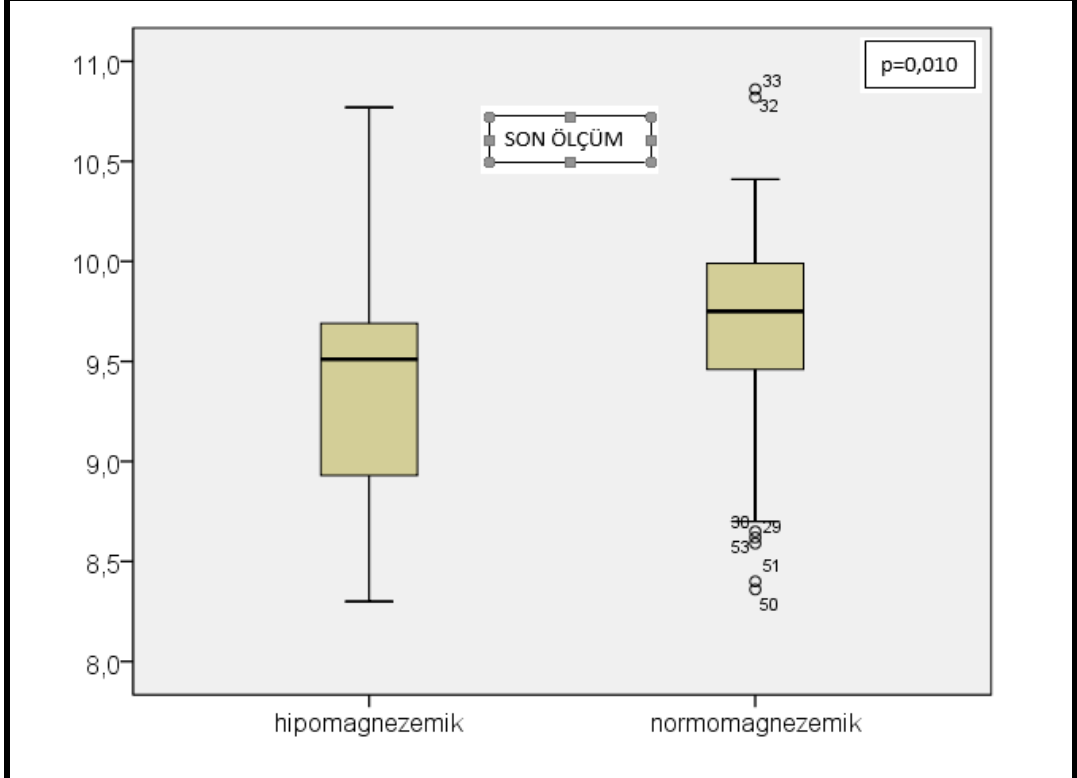
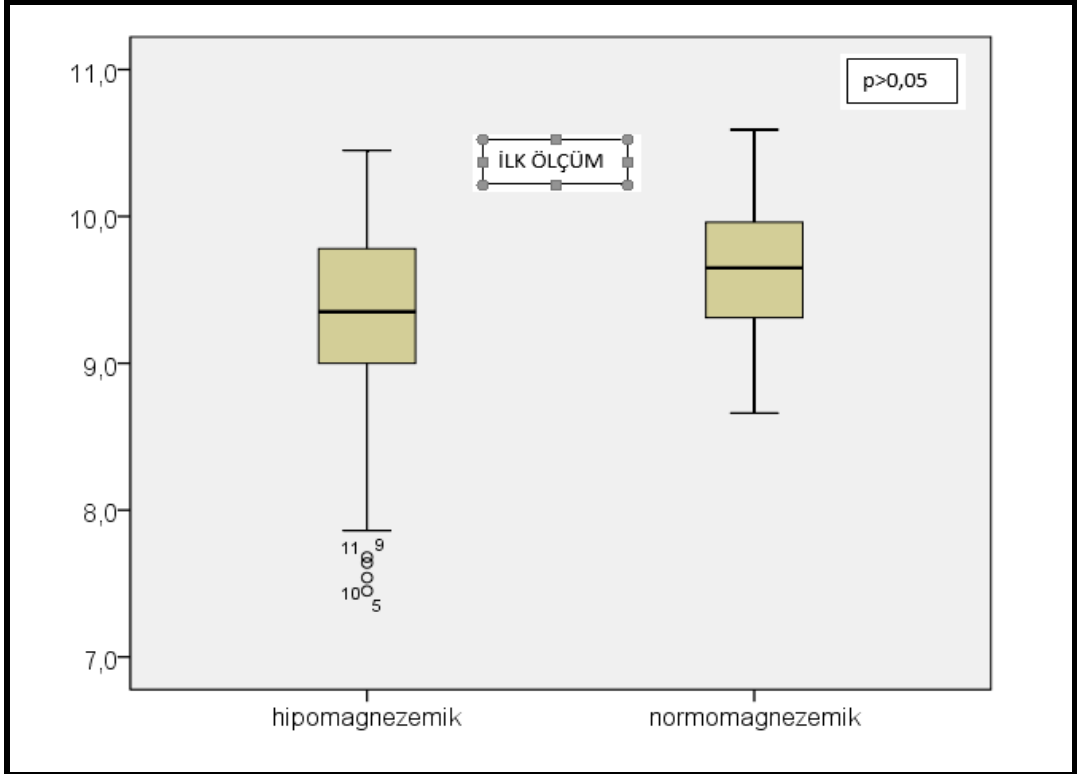
Değişkenler	Hipomagnezemik (n=25)		Normomagnezemik (n=41)		p
	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	
Kalsiyum	9,3±0,6	9,5 (8,3-10,8)	9,7±0,6	9,8 (8,4-10,9)	0,010
Magnezyum	2,0±0,2	1,9 (1,6-2,3)	2,0±0,2	2,1 (1,7-2,5)	0,431
Parathormon	124,4±99,9	85,7 (53,5-421,6)	85,9±42,6	75,0 (32,8-186,0)	0,059

ss: Standart sapma, p: Mann Whitney U Testi



Şekil 4.4. İlk ve Kontrol Ölçümde Hipomagnezemik ve Normomagnezemik Grupta Magnezyum Karşılaştırılması

p: Mann Whitney U Testi



Şekil 4.5 İlk ve Kontrol Ölçümde Normomagnezemik ve Hipomagnezemik Arasında Kalsiyum Karşılaştırılması

p: Mann Whitney U Testi

5. TARTIŞMA

KBH yaygın işgücü kaybı, ekonomik, sosyal ve psikolojik sorunlara neden olan ciddi bir halk sağlığı sorunudur. KBH'nın önlenmesi veya SDBY'ne ilerleyişin durdurulması, hastaların kardiyovasküler morbidite ve mortalitesini azaltacaktır. KBH'da hastalığın ilerlemesine pekçok faktör yol açar. Düzeltilebilir olan risk faktörlerinden proteinüri ve albüminüri de KBH'nın ilerlemesine katkıda bulunur. Çalışmamızda normomagnezemik ve hipomagnezemik KBH (evre 1-4) olan hastalarda ilk başvuru esnasında ve 3 ay sonraki kontrollerinde serum magnezyum seviyeleri ile biyokimyasal belirteçler (proteinüri, albüminüri, glukoz, HbA1c, lipid profili, total protein, albümin, parathormon, üre, kreatinin, kalsiyum) arasındaki ilişkiyi araştırdık. Ayrıca, ilk başvuru esnasında hipomagnezemik olan hastalara magnezyum replasmanı başlanmış ve hastaların 3 ay sonraki biyokimyasal belirteçleri tekrar çalışılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası değerler birbiriyle karşılaştırılmıştır.

Hoy ve ark. (126) yaptığı çalışmada KBH'nda başlangıçta proteinürisi olmayan grupta progresyon saptanmazken, proteinüri tespit edilen hasta grubunda hızlı bir şekilde hastalığın ilerlediği kaydedildi. Remuzzi ve ark.'nın (127) çalışmasında, proteinürinin azaltılmasının nefropatisi olan çoğu hasta için hastalığın ilerlemesini durdurabileceği ve iyileşme süresini azaltabileceğini bildirilmiştir. Peterson ve ark.'nın (128) çalışmasında, düşük kan basıncı hedefi ile proteinürinin önemli ölçüde azalttığı ve GFH'nın arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmaların sonucuna göre, KBH'da proteinürinin azaltılması SDBY'ne gidişi yavaşlatmaktadır.

Magnezyum, antiinflamatuvar ve antioksidan etkilere sahiptir. İnflamasyon ve oksidatif stres KBH'nın ilerlemesine katkı sağlar. Bash ve ark. (129) yaptıkları "The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)" çalışmasında düşük magnezyum düzeylerinde nükleer faktör kappa- β dahil birkaç proinflamatuvar belirteçlerin yükseldiğini tespit etmişlerdir. Tejero-Taldo ve ark.'nın (130) deneysel çalışmasında, magnezyum eksikliğinde proinflamatuvar sitokinlerin yükseldiği ve serbest oksijen radikal üretiminin

arttığı ileri sürülmüştür. Shogi ve ark. (125) Yaptıkları deneysel çalışmalarında LPS ile uyarılmış alveoler makrofajlarda üretilen IL 1-beta ve TNF- α düzeylerini karşılaştırmıştır. Magnezyum seviyeleri düşük grupta normal olan gruba göre daha yüksek düzeylerde IL 1-beta ve TNF- α artışı gösterilmiştir. C-reactive protein (CRP) sistemik inflamasyonun bir belirteci kabul edilir; albümin ise negatif akut faz reaktanıdır. Bu veriler ışığında serum Mg düzeyleri ile CRP arasında ters ve albümin ile doğrusal bir ilişki olması beklenen bir sonuçtur. Bizim çalışmamızda hipomagnezemik grupta İlk ölçüm ve kontrol ölçümü arasında CRP ($p>0,05$) ve albümin ($p>0,05$) parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda magnezyumun inflamatuvar parametre etkisi saptanmadı. Bu sonucun hasta sayısı yetersizliğine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Hipomagnezemi endotelde trombotik ve antitrombotik faktörler arasındaki dengeyi bozar ve endotel disfonksiyonuna neden olur. KBH'nın erken evrelerinden başlayarak görülen endotel disfonksiyonu, böbrek hastalığının progresyon oranının yüksek olduğunu öngördürür. Shechter ve ark. (121) yaptığı çalışmada magnezyum tedavisi sonrası brakiyal arter endotel fonksiyonlarında ve egzersiz toleransında belirgin düzelme tespit edilmiştir. Maier ve ark. (124) çalışmasında mg eksikliğinin, endotel proliferasyonunu inhibe olduğu, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM1)'i upregüle ederek endotel disfonksiyonu oluşturduğu saptanmıştır. Ferre ve ark. (118) in vitro çalışmasında düşük magnezyumun, pro-inflamatuvar ve proaterojenik olayları indükleyerek endotel disfonksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Weglicki ve ark.'nın (131) deneysel çalışmasında, magnezyum eksikliği olan sıçanlarda inflamatuvar durumun göstergesi olan ve dolaşımda bulunan makrofaj kaynaklı IL-1, IL-6, TNF- α ve endotelin-1 seviyelerinin belirgin olarak yükseldiği gösterilmiştir. Hipomagnezeminin düzeltilmesi ile inflamatuvar yanıt ve endotel disfonksiyonu azaltılabilir. Çalışmamızda, hipomagnezemik grupta magnezyum düzeylerinin normal seviyelere getirilmesi ile proteinüri ve albüminüri istatistiksel anlamlı şekilde azalmıştır. Bu durum endotel fonksiyonlarının düzelmesine bağlı olabilir.

KBH'nın ilerlemesinde proteinüri dışında başka faktörler de rol oynar. Bu faktörler içinde en çok bilinenleri DM, yüksek proteinli diyet, hipertansiyon, nefrotoksik ilaç kullanımı ve obezitedir. Bu sebeple hasta seçimi sırasında kontrolsüz diyabeti (HbA1c>10), kontrolsüz hipertansiyonu, morbid obez hastalar (BMI> 30 kg/m^2) çalışmaya dahil edilmedi.

Hipomagnezemi dirençli hipokalsemiye neden olarak PTH düzeylerinde artışa sebep olabilir. Hipomagnezemik hasta grubunda magnezyum replasman tedavisi sonrası PTH düzeylerinde istatistiksel anlamlı düşme görülmüştür.

Çalışmamızda KBH (evre 1-4) hipomagnezemik hastaların 3 ay süreli magnezyum replasmanı hem güvenli bulunmuş ve hastalarda belirgin bir yan etki saptanmamıştır. Bu hastalarda magnezyum eksikliği oral beslenmedeki yetersizliğe bağlanabilir. Magnezyum replasman tedavisi hastaların proteinüri ve albüminüri değerleri ile serum PTH seviyelerinin azalmasına yol açmıştır. Normomagnezemik KBH hastalarında ve kontrol grubunda ilk başvuru ve 3 ay sonraki kontrol proteinüri, albüminüri ve serum PTH seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

6. SONUÇ

Serumda düşük Mg düzeyleri endotel disfonksiyonu, ateroskleroz, vasküler kalsifikasyon ve inflamasyon artışı ile ilişkilidir. KBH'da hipomagnezeminin düzeltilmesi endotel disfonksiyonu ve inflamasyonun azalmasına neden olarak proteinüri ve albüminüriyi geriletebilir. Bu hasta grubunda endotel disfonksiyonu, magnezyum ve proteinüri arasındaki ilişkinin kanıtlanabilmesi için daha çok hasta içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Burton, C., Harris, K. P. G. (1996). The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *American journal of kidney diseases*, 27(6), 765-775.
2. Rosman, J. B., Langer, K., Brandl, M., Piers-Becht, T. P. M., van der Hem, G. K., ter Wee, P. M., & Donker, A. J. (1989). Protein-restricted diets in chronic renal failure: a four year follow-up shows limited indications. *Kidney International Supplement*, (27).
3. Ihle, B. U., Becker, G. J., Whitworth, J. A., Charlwood, R. A., & Kincaid-Smith, P. S. (1989). The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *New England Journal of Medicine*, 321(26), 1773-1777.
4. Massy, Z. A., Nistor, I., Apetrii, M., Brandenburg, V. M., Bover, J., Evenepoel, P., ... & Cozzolino, M. (2016). Magnesium-based interventions for normal kidney function and chronic kidney disease. *Magnesium research*, 29(4), 126-140.
5. Geiger, H., & Wanner, C. (2012). Magnesium in disease. *Clinical kidney journal*, 5(Suppl_1), i25-i38.
6. Evans, P. D., & Taal, M. W. (2011). Epidemiology and causes of chronic kidney disease. *Medicine*, 39(7), 402-406.
7. Stevens, P. E., & Levin, A. (2013). Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Annals of internal medicine*, 158(11), 825-830.
8. Süleymanlar, G. (2007). Kronik böbrek hastalığı ve yetmezliği: tanımı, evreleri ve epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 3(38), 1-7.
9. Skorecki, K., Green, J., & Brenner, B. M. (2005). Chronic renal failure.

Harrisons Principles of Internal Medicine, 16(2), 1653.

10. Süleymanlar, G., Utaş, C., Arinsoy, T., Ateş, K., Altun, B., Altıparmak, M. R., ... & Serdengeçti, K. (2010). A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(6), 1862-1871.
11. Saran, R., Robinson, B., Abbott, K. C., Agodoa, L. Y., Albertus, P., Ayanian, J., ... & Cope, E. (2017). US renal data system 2016 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *American journal of kidney diseases*, 69(3), A7-A8.
12. Gray, N. A., Mahadevan, K., Campbell, V. K., Noble, E. P., & Anstey, C. M. (2013). Data quality of the Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry: a pilot audit. *Nephrology*, 18(10), 665-670.
13. Pruthi, R., Casula, A., MacPhee, I., Gilg, J., Rao, A., Williams, A. J., ... & Mallett, T. (2016). UK Renal Registry 18th Annual Report 2015. *Nephron*, 132(Suppl. 1), 1-8.
14. Iseki, K., Tozawa, M., Iseki, C., Takishita, S., & Ogawa, Y. (2002). Demographic trends in the Okinawa Dialysis Study (OKIDS) registry (1971–2000). *Kidney international*, 61(2), 668-675.
15. Seyahi, N., Ates, K., & Suleymanlar, G. (2017). Current Status of Renal Replacement Therapies in Turkey: Turkish Society of Nephrology Registry 2015 Summary Report. *Turkish Nephrology Dialysis And Transplantation Journal*, 26(2), 154-160.
16. Hohenstein, B., Daniel, C., Hausknecht, B., Boehmer, K., Riess, R., Amann, K. U., & Hugo, C. P. (2008). Correlation of enhanced thrombospondin-1 expression, TGF- β signalling and proteinuria in human type-2 diabetic nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23(12), 3880-3887.
17. Johnson, R. J., Feehally, J., & Floege, J. (2014). *Comprehensive*

Clinical Nephrology E-Book. Elsevier Health Sciences.

18. Kasper, D., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J., & Loscalzo, J. (2015). Harrison's principles of internal medicine, 19e. USA2015.
19. Ruggenenti, P., Schieppati, A., & Remuzzi, G. (2001). Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *The Lancet*, 357(9268), 1601-1608.
20. Gilchrest, B. A., Stern, R. S., Steinman, T. I., Brown, R. S., Arndt, K. A., & Anderson, W. W. (1982). Clinical features of pruritus among patients undergoing maintenance hemodialysis. *Archives of dermatology*, 118(3), 154-156.
21. Locatelli, F., Pozzoni, P., & Del Vecchio, L. (2007). Recombinant human epoetin beta in the treatment of renal anemia. *Therapeutics and clinical risk management*, 3(3), 433.
22. Al-Hayk, K., & Bertorini, T. E. (2007). Neuromuscular complications in uremics: a review. *The neurologist*, 13(4), 188-196.
23. ALTIPARMAK, M. R. (2015). Hemodiyalize Başlama Endikasyonları. *Turkiye Klinikleri Journal of Nephrology Special Topics*, 8(2), 1-5.
24. Gunukula, S. R., & Spodick, D. H. (2001, January). Pericardial disease in renal patients. In *Seminars in nephrology* (Vol. 21, No. 1, pp. 52-56). Elsevier.
25. OĞUZHAN, A. Akut Perikardit Tanı ve Tedavisi.
26. Clase, C. M., Garg, A. X., & Kiberd, B. A. (2004). Classifying kidney problems: can we avoid framing risks as diseases?. *The BMJ*, 329(7471), 912.
27. Remuzzi, G., Perico, N., Macia, M., & Ruggenenti, P. (2005). The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney International*, 68, S57-S65.

28. Leão, J. C., Gueiros, L. A. M., Segundo, A. V. L., Carvalho, A. A., Barrett, W., & Porter, S. R. (2005). Uremic stomatitis in chronic renal failure. *Clinics*, 60(3), 259-262.
29. Schoorl, M., Schoorl, M., Nube, M. J., & Bartels, P. C. (2006). Erythropoiesis activity, iron availability and reticulocyte hemoglobinization during treatment with hemodialysis and in subjects with uremia. *Clinical laboratory*, 52(11-12), 621-630.
30. Nangaku, M., & Eckardt, K. U. (2006, July). Pathogenesis of renal anemia. In *Seminars in nephrology* (Vol. 26, No. 4, pp. 261-268). WB Saunders.
31. Virani, S. A., Khosla, A., & Levin, A. (2008). Chronic kidney disease, heart failure and anemia. *Canadian Journal of Cardiology*, 24, 22B-24B.
32. Rosenberg, M., Curhan, J. C., & Sheridan, A. M. (2014). Overview of the management of chronic kidney disease in adults. In *UpToDate*.
33. Weir, M. R., & Fink, J. C. (2005). Salt intake and progression of chronic kidney disease: an overlooked modifiable exposure? A commentary. *American journal of kidney diseases*, 45(1), 176-188.
34. Hsu, C. Y., & Chertow, G. M. (2002). Elevations of serum phosphorus and potassium in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17(8), 1419-1425.
35. Gonick, H. C., Kleeman, C. R., Rubini, M. E., & Maxwell, M. H. (1971). Functional impairment in chronic renal disease III. Studies of potassium excretion. *The American journal of the medical sciences*, 261(5), 281-290.
36. Allon, M. (1995). Hyperkalemia in end-stage renal disease: mechanisms and management. *Journal of the American Society of Nephrology*, 6(4), 1134-1142.
37. Gennari, F. J., & Segal, A. S. (2002). Hyperkalemia: An adaptive

- response in chronic renal insufficiency. *Kidney international*, 62(1), 1-9.
38. Uribarri, J., Douyon, H., & Oh, M. S. (1995). A re-evaluation of the urinary parameters of acid production and excretion in patients with chronic renal acidosis. *Kidney international*, 47(2), 624-627.
 39. Alpern, R. J., & Sakhaee, K. (1997). The clinical spectrum of chronic metabolic acidosis: homeostatic mechanisms produce significant morbidity. *American journal of kidney diseases*, 29(2), 291-302.
 40. Nolan, C. R., Califano, J. R., & Butzin, C. A. (1990). Influence of calcium acetate or calcium citrate on intestinal aluminum absorption. *Kidney international*, 38(5), 937-941.
 41. Silver, J., & Naveh-Many, T. (2013). FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 9(11), 641-649.
 42. Pitt, S. C., Sippel, R. S., & Chen, H. (2009). Secondary and tertiary hyperparathyroidism, state of the art surgical management. *Surgical Clinics of North America*, 89(5), 1227-1239.
 43. Shaker, J. L., & Deftos, L. (2014). Calcium and phosphate homeostasis.
 44. Delmez, J. A., & Slatopolsky, E. (1992). Hyperphosphatemia: its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 19(4), 303-317.
 45. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. (2009). KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney international. Supplement*, (113), S1.
 46. Hamrahian, S. M., & Falkner, B. (2016). Hypertension in Chronic Kidney Disease. In *Hypertension: from basic research to clinical practice* (pp. 307-325). Springer, Cham.

47. Whelton, P. K., & Carey, R. M. (2017). The 2017 Clinical Practice Guideline for High Blood Pressure. *Jama*, 318(21), 2073-2074.
48. Council, E. S., Redon, J., Narkiewicz, K., Nilsson, P. M., Burnier, M., Viigimaa, M., ... & Tsioufis, C. (2013). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 34, 2159-2219.
49. Astor, B. C., Muntner, P., Levin, A., Eustace, J. A., & Coresh, J. (2002). Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Archives of internal medicine*, 162(12), 1401-1408.
50. AHEMIİ, K. (2012). KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney international*, 2, 279.
51. Appel, G. (1991). Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney international*, 39(1), 169-183.
52. Wanner, C., & Tonelli, M. (2014). KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney international*, 85(6), 1303-1309.
53. Snyder, R. W., & Berns, J. S. (2004, September). Reviews: use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. In *Seminars in dialysis* (Vol. 17, No. 5, pp. 365-370). Blackwell Science Inc.
54. Lim, V. S. (2001). Thyroid function in patients with chronic renal failure. *American journal of kidney diseases*, 38(4), S80-S84.
55. Mahesh, S., & Kaskel, F. (2008). Growth hormone axis in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, 23(1), 41-48.
56. Fugl-Meyer, K. S., Nilsson, M., Hylander, B., & Lehtihet, M. (2017). Sexual Function and Testosterone Level in Men With Conservatively

Treated Chronic Kidney Disease. American Journal of Men's Health, 1557988317703207.

57. Morley, J. E., Distiller, L. A., Epstein, S., Katz, M., Gold, C., Sagel, J., ... & Kalk, J. (1979). Menstrual disturbances in chronic renal failure. *Hormone and Metabolic Research*, 11(01), 68-72.
58. Cochrane, R., & Regan, L. (1997). Undetected gynaecological disorders in women with renal disease. *Human reproduction (Oxford, England)*, 12(4), 667-670.
59. Holley, J. L. (2004). The hypothalamic-pituitary axis in men and women with chronic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*, 11(4), 337-341.
60. Veisa, G., Donciu, M. D., Segall, L., Hurjui, L., Nistor, I., Ursarescu, I. G., ... & Solomon, S. M. (2016). Albumin as a Prognostic Factor for Malnutrition and Inflammation in Chronic Kidney Disease. *REVISTA DE CHIMIE*, 67(1), 103-105.
61. Rosman, J. B., Langer, K., Brandl, M., Piers-Becht, T. P. M., van der Hem, G. K., ter Wee, P. M., & Donker, A. J. (1989). Protein-restricted diets in chronic renal failure: a four year follow-up shows limited indications. *Kidney International Supplement*, (27).
62. Chauveau, P., Fouque, D., Combe, C., Laville, M., Canaud, B., Azar, R., ... & French Study Group for Nutrition in Dialysis. (2000, July). Acidosis and nutritional status in hemodialyzed patients. In *Seminars in dialysis* (Vol. 13, No. 4, pp. 241-246).
63. Levey, A. S., & Coresh, J. (2012). Chronic kidney disease. *The lancet*, 379(9811), 165-180.
64. Mandayam, S., & Mitch, W. E. (2006). Dietary protein restriction benefits patients with chronic kidney disease. *Nephrology*, 11(1), 53-57.
65. Kopple, J. D. (2001). National kidney foundation K/DOQI clinical

practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *American journal of kidney diseases*, 37(1), S66-S70.

66. Nakamura, T., Inoue, T., Suzuki, T., Kawagoe, Y., Ueda, Y., Koide, H., & Node, K. (2008). Comparison of renal and vascular protective effects between telmisartan and amlodipine in hypertensive patients with chronic kidney disease with mild renal insufficiency. *Hypertension Research*, 31(5), 841-850.
67. Esnault, V. L., Brown, E. A., Apetrei, E., Bagon, J., Calvo, C., DeChatel, R., ... & Amlodipine Versus Enalapril in Renal failure (AVER) Study Group. (2008). The effects of amlodipine and enalapril on renal function in adults with hypertension and nondiabetic nephropathies: a 3-year, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical therapeutics*, 30(3), 482-498.
68. Ruilope, L. M. (2008). Angiotensin receptor blockers: RAAS blockade and renoprotection. *Current medical research and opinion*, 24(5), 1285-1293.
69. Kunz, R., Friedrich, C., Wolbers, M., & Mann, J. F. (2008). Meta-analysis: Effect of Monotherapy and Combination Therapy with Inhibitors of the Renin–Angiotensin System on Proteinuria in Renal Disease. *Inhibitors of the Renin–Angiotensin System. Annals of internal medicine*, 148(1), 30-48.
70. Mori-Takeyama, U., Minatoguchi, S., Murata, I., Fujiwara, H., Ozaki, Y., Ohno, M., ... & Ohashi, H. (2008). Dual blockade of the rennin–angiotensin system versus maximal recommended dose of angiotensin II receptor blockade in chronic glomerulonephritis. *Clinical and experimental nephrology*, 12(1), 33-40.
71. Kaysen, G. A., Gambertoglio, J., Jimenez, I., Jones, H., & Hutchison, F. N. (1986). Effect of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. *Kidney international*, 29(2), 572-577.

72. Gansevoort, R. T., De Zeeuw, D., & De Jong, P. E. (1995). Additive antiproteinuric effect of ACE inhibition and a low-protein diet in human renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 10(4), 497-504.
73. Ruilope, L. M., Casal, M. C., Praga, M., Alcazar, J. M., Decap, G., Lahera, V., & Rodicio, J. L. (1992). Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibition and a low protein intake. *Journal of the American Society of Nephrology*, 3(6), 1307-1311.
74. Bernard, S., Fouque, D., Laville, M., & Zech, P. (1996). Effects of low-protein diet supplemented with ketoacids on plasma lipids in adult chronic renal failure. *Mineral and electrolyte metabolism*, 22(1-3), 143-146.
75. Peuchant, E., Delmas-Beauvieux, M. C., Dubourg, L., Thomas, M. J., Perromat, A., Aparicio, M., ... & Combe, C. (1997). Antioxidant effects of a supplemented very low protein diet in chronic renal failure. *Free Radical Biology and Medicine*, 22(1), 313-320.
76. Keane, W. F. (1994). Lipids and the kidney. *Kidney international*, 46(3), 910-920.
77. Phrommintikul, A., Haas, S. J., Elsik, M., & Krum, H. (2007). Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *The Lancet*, 369(9559), 381-388.
78. Weigert, A. L., & Schafer, A. I. (1998). Uremic bleeding: pathogenesis and therapy. *The American journal of the medical sciences*, 316(2), 94-104.
79. Elin, R. J. (1988). Magnesium metabolism in health and disease. *Disease-a-month*, 34(4), 166-218.
80. Görmüş, S., & Ergene, N. (2003). Magnezyumun klinik önemi. *Genel tıp dergisi*, 12(2), 69-75.

81. Lichten, I. J. (1989). Dietary intake levels and requirements of Mg and Ca for different segments of the US population. *Magnesium*, 8(3-4), 117-123.
82. Hans, C. P., Sialy, R., & Bansal, D. D. (2002). Magnesium deficiency and diabetes mellitus. *Current science*, 1456-1463.
83. Morris, M. E. (1992). Brain and CSF magnesium concentrations during magnesium deficit in animals and humans: neurological symptoms. *Magnesium research*, 5(4), 303-313.
84. Barbagallo, M., & Dominguez, L. J. (2007). Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. *Archives of biochemistry and biophysics*, 458(1), 40-47.
85. Sales, C. H., & Pedrosa, L. D. F. C. (2006). Magnesium and diabetes mellitus: their relation. *Clinical nutrition*, 25(4), 554-562.
86. Agrawal, P., Arora, S., Singh, B., Manamalli, A., & Dolia, P. B. (2011). Association of macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus with serum magnesium levels. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 5(1), 41-44.
87. Chaudhary, D. P., Sharma, R., & Bansal, D. D. (2010). Implications of magnesium deficiency in type 2 diabetes: a review. *Biological trace element research*, 134(2), 119-129.
88. Fawcett, W. J., Haxby, E. J., & Male, D. A. (1999). Magnesium: physiology and pharmacology. *British journal of anaesthesia*, 83(2), 302-320.
89. Pham, P. C. T., Pham, P. M. T., Pham, S. V., Miller, J. M., & Pham, P. T. T. (2007). Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, 2(2), 366-373.
90. Pasternak, K., Kocot, J., & Horecka, A. (2010). Biochemistry of magnesium. *Journal of Elementology*, 15(3), 601-616.

91. Inoue, I. (2005). Lipid metabolism and magnesium. *Clinical calcium*, 15(11), 65-76.
92. Elin, R. J. (1987). Assessment of magnesium status. *Clinical chemistry*, 33(11), 1965-1970.
93. Noronha, L. J., & Matuschak, G. M. (2002). Magnesium in critical illness: metabolism, assessment, and treatment. *Intensive care medicine*, 28(6), 667-679.
94. Ford, E. S., & Mokdad, A. H. (2003). Dietary magnesium intake in a national sample of US adults. *The Journal of Nutrition*, 133(9), 2879-2882.
95. Topf, J. M., & Murray, P. T. (2003). Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 4(2), 195-206.
96. Bailly, C., Roinel, N., & Amiel, C. (1985). Stimulation by glucagon and PTH of Ca and Mg reabsorption in the superficial distal tubule of the rat kidney. *Pflügers Archiv*, 403(1), 28-34.
97. Guideri, G., Lehr, D., & Horowitz, S. (1985). Enhanced incidence of isoproterenol-induced ventricular fibrillation in the magnesium-deficient rat. *Journal of the American College of Nutrition*, 4(2), 139-155.
98. Saris, N. E. L., Mervaala, E., Karppanen, H., Khawaja, J. A., & Lewenstam, A. (2000). Magnesium: an update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clinica chimica acta*, 294(1), 1-26.
99. Swaminathan, R. (2003). Magnesium metabolism and its disorders. *The Clinical Biochemist Reviews*, 24(2), 47.
100. Laires, M. J., Monteiro, C. P., & Bicho, M. (2004). Role of cellular magnesium in health and human disease. *Front Biosci*, 9(262), 76.
101. Foley, R. N., & Parfrey, P. S. (1998). Cardiovascular disease and

- mortality in ESRD. *Journal of nephrology*, 11(5), 239-245.
102. Braun, J., Oldendorf, M., Moshage, W., Heidler, R., Zeitler, E., & Luft, F. C. (1996). Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcifications in chronic dialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 27(3), 394-401.
 103. Speer, M. Y., & Giachelli, C. M. (2004). Regulation of cardiovascular calcification. *Cardiovascular Pathology*, 13(2), 63-70.
 104. Blacher, J., Demuth, K., Guerin, A. P., Safar, M. E., Moatti, N., & London, G. M. (1998). Influence of biochemical alterations on arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 18(4), 535-541.
 105. Nakamura, S., Ishibashi-Ueda, H., Niizuma, S., Yoshihara, F., Horio, T., & Kawano, Y. (2009). Coronary calcification in patients with chronic kidney disease and coronary artery disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, CJN-04320709.
 106. Noordzij, M., Cranenburg, E. M., Engelsman, L. F., Hermans, M. M., Boeschoten, E. W., Brandenburg, V. M., ... & Schurgers, L. J. (2010). Progression of aortic calcification is associated with disorders of mineral metabolism and mortality in chronic dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(5), 1662-1669.
 107. London, G. M., Guerin, A. P., Marchais, S. J., Métivier, F., Pannier, B., & Adda, H. (2003). Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 18(9), 1731-1740.
 108. Giachelli, C. M. (2004). Vascular calcification mechanisms. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(12), 2959-2964.
 109. Moe, S., Drüeke, T., Cunningham, J., Goodman, W., Martin, K., Olgaard, K., ... & Eknoyan, G. (2006). Definition, evaluation, and

- classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international*, 69(11), 1945-1953.
110. Kircelli, F., Peter, M. E., Sevinc Ok, E., Celenk, F. G., Yilmaz, M., Steppan, S., ... & Passlick-Deetjen, J. (2011). Magnesium reduces calcification in bovine vascular smooth muscle cells in a dose-dependent manner. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(2), 514-521.
 111. Montezano, A. C., Zimmerman, D., Yusuf, H., Burger, D., Chignalia, A. Z., Wadhera, V., ... & Touyz, R. M. (2010). Vascular smooth muscle cell differentiation to an osteogenic phenotype involves TRPM7 modulation by magnesium. *Hypertension*, 56(3), 453-462.
 112. Libby, P., Okamoto, Y., Rocha, V. Z., & Folco, E. (2010). Inflammation in atherosclerosis. *Circulation journal*, 74(2), 213-220.
 113. Hansson, G. K. (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, 352(16), 1685-1695.
 114. Dickens, B. F., Weglicki, W. B., Li, Y. S., & Mak, I. T. (1992). Magnesium deficiency in vitro enhances free radical-induced intracellular oxidation and cytotoxicity in endothelial cells. *FEBS letters*, 311(3), 187-191.
 115. Wiles, M. E., Wagner, T. L., & Weglicki, W. B. (1996). Effect of acute magnesium deficiency (MgD) on aortic endothelial cell (EC) oxidant production. *Life sciences*, 60(3), 221-236.
 116. Ferrè, S., Baldoli, E., Leidi, M., & Maier, J. A. (2010). Magnesium deficiency promotes a pro-atherogenic phenotype in cultured human endothelial cells via activation of NFkB. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1802(11), 952-958.
 117. Maier, J. A., Voulalas, P., Roeder, D., & Maciag, T. (1990). Extension of the life-span of human endothelial cells by an interleukin-1 alpha

- antisense oligomer. *Science*, 249(4976), 1570-1575.
118. Ferrè, S., Mazur, A., & Maier, J. A. (2007). Low-magnesium induces senescent features in cultured human endothelial cells. *Magnesium research*, 20(1), 66-71.
 119. Killilea, D. W., & Maier, J. A. (2008). A connection between magnesium deficiency and aging: new insights from cellular studies. *Magnesium research*, 21(2), 77-82.
 120. Killilea, D. W., & Ames, B. N. (2008). Magnesium deficiency accelerates cellular senescence in cultured human fibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(15), 5768-5773.
 121. Shechter, M., Sharir, M., Labrador, M. J. P., Forrester, J., Silver, B., & Merz, C. N. B. (2000). Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 102(19), 2353-2358.
 122. Shechter, M. (2010). Magnesium and cardiovascular system. *Magnesium research*, 23(2), 60-72.
 123. Barbagallo, M., Dominguez, L. J., Galioto, A., Pineo, A., & Belvedere, M. (2010). Oral magnesium supplementation improves vascular function in elderly diabetic patients. *Magnesium Research*, 23(3), 131-137.
 124. Maier, J. A. (2012). Endothelial cells and magnesium: implications in atherosclerosis. *Clinical science*, 122(9), 397-407.
 125. Shogi, T., Oono, H., Nakagawa, M., Miyamoto, A., Ishiguro, S., & Nishio, A. (2002). Effects of a low extracellular magnesium concentration and endotoxin on IL-1beta and TNF-alpha release from, and mRNA levels in, isolated rat alveolar macrophages. *Magnesium research*, 15(3-4), 147-152.
 126. Hoy, W. E., Wang, Z., Baker, P. R., McDonald, S. M., & Mathews, J. D.

- (2001). The natural history of renal disease in Australian Aborigines. Part 2. Albuminuria predicts natural death and renal failure. *Kidney international*, 60(1), 249-256.
127. Remuzzi, G., Ruggenti, P., & Perico, N. (2002). Chronic renal diseases: renoprotective benefits of renin–angiotensin system inhibition. *Annals of internal medicine*, 136(8), 604-615.
128. Peterson, J. C., Adler, S., Burkart, J. M., Greene, T., Hebert, L. A., Hunsicker, L. G., ... & Seifter, J. L. (1995). Blood Pressure Control, Proteinuria, and the Progression of Renal DiseaseThe Modification of Diet in Renal Disease Study. *Annals of internal medicine*, 123(10), 754-762.
129. Bash, L. D., Erlinger, T. P., Coresh, J., Marsh-Manzi, J., Folsom, A. R., & Astor, B. C. (2009). Inflammation, hemostasis, and the risk of kidney function decline in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Journal of Kidney Diseases*, 53(4), 596-605.
130. Tejero-Taldo, M. I., Kramer, J. H., Mak, I. T., Komarov, A. M., & Weglicki, W. B. (2006). The nerve-heart connection in the pro-oxidant response to Mg-deficiency. *Heart failure reviews*, 11(1), 35-44.
131. Weglicki, W. B., Phillips, T. M., Freedman, A. M., Cassidy, M. M., & Dickens, B. F. (1992). Magnesium-deficiency elevates circulating levels of inflammatory cytokines and endothelin. *Molecular and cellular biochemistry*, 110(2), 169-173.

8. EKLER

EK 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı : 18920478-050.01.04/E.113246
Konu : Başvuru İncelemesi

28.09.2017

Sayın Yrd.Doç.Dr. Serkan BAKIRDÖĞEN

Yürütücülüğünü yapmış olduğumuz "Kronik Böbrek Hastalığı Olan Hastalarda Serum ve İdrar Magnezyum Seviyesinin Biyokimyasal Belirteçler Üzerine Etkisi" başlıklı 2011-KAEK-27/2017-E.94285 nolu projeniz ile ilgili olarak Klinik Araştırmalar Etik Kurulumun almış olduğu 27/09/2017 tarih ve 15-07 nolu kararı aşağıdadır.

Bilgilerinize rica ederim.

Karar Tarihi :27.09.2017 14:00
Karar No :2017-15

Karar-072011-KAEK-27/2017-E.94285 no'lu araştırma ile ilgili olarak, proje yürütücüsü Yrd. Doç. Dr. Serkan BAKIRDÖĞEN'in çalışması Etik Kurul tarafından değerlendirilmiş olup; yapılan oylamada "**ETİK KURUL ONAYINI ALIR**" karar verilmiştir.

 e-İmza İdir

Prof.Dr. Hakkı Engin AKSULU
Başkan

Not: 5070 sayılı elektronik imza kanunu gereği bu belge elektronik imza ile imzalanmıştır.

Bilgi için:Faize OTURAN
Sekreter