



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA
SERUM NT-PROBNP VE MAKROFAJ İNHİBİTÖR
SİTOKİN-1 (MIC-1/GDF-15) DÜZEYLERİNİN
KOGNİTİF FONKSİYONLARLA İLİŞKİSİ**

Dr. Gülsüm AKKUŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Özkan GÜNGÖR

KAHRAMANMARAŞ 2019



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA
SERUM NT-PROBNP VE MAKROFAJ İNHİBİTÖR
SİTOKİN-1 (MIC-1/GDF-15) DÜZEYLERİNİN
KOGNİTİF FONKSİYONLARLA İLİŞKİSİ**

Dr. Gülsüm AKKUŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Özkan GÜNGÖR

KAHRAMANMARAŞ 2019




T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Arş. Gör. Dr. Gülsüm AKKUŞ tarafından hazırlanan "Hemodiyaliz Hastalarında Serum Nt-Pro Bnp Ve Makrofaj İnhibitör Sitokin-1 (MIC-1/GDF15) Düzeylerinin Kognitif Fonksiyonlarla İlişkisi" adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Özkan GÜNGÖR
Danışman



Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık tezi olarak 27/09/2019 tarihinde kabul edilmiştir.

| Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı: | | Uzmanlık Alanı | İmza: |
|----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|---|
| Başkan | Doç. Dr. Özkan GÜNGÖR | İç Hastalıkları Anabilim Dalı |  |
| Üye | Doç. Dr. Orçun ALTUNÖREN | İç Hastalıkları Anabilim Dalı |  |
| Üye | Doç. Dr. İsmail KOÇYİĞİT | İç Hastalıkları Anabilim Dalı |  |

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : 27/09/2019


Dekan

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

ÖNSÖZ

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları' ndaki eğitim sürem boyunca; baba şefkati, engin tecrübesi, sınırsız sevgi, hoşgörü, adalet ve disiplin anlayışıyla; üzerimde büyük emeği olan sayın hocam Prof. Dr. Bülent Kantarçeken' e,

Eğitimim süresince her zaman daha iyi olmam için çaba gösteren ne zaman yardıma ihtiyaç duysam desteğini esirgemeyen ve esirgemeyeceğini bildiğim tez hocam Doç. Dr. Özkan Güngör' e,

Eğitimim süresince her konuda yanımda olan eğitim ve adalet anlayışı ile örnek olan sayın hocam Doç. Dr. Orçun Altunören'e

Eğitim disiplin anlayışı ve daima enerjik yapısı ile bize örnek olan sayın hocam Prof. Dr. Kamile Gül'e,

Uzmanlık eğitim sürecinde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hocalarım Doç. Dr. Gözde Yıldırım Çetin, Doç. Dr. Dilek Tüzün, Doç. Dr. Ayten Oğuz, Yrd. Doç.Dr. Ertuğrul Erken, Yrd. Doç.Dr. Kadir Gişi, Yrd. Doç.Dr. Murat İspiroğlu, Yrd. Doç.Dr. Gökmen Aktaş, Yrd. Doç.Dr. Fatih Yıldız, Yrd. Doç.Dr. Murat Şahin, Uzm. Dr. Hasan Göğebakan ve Uzm. Dr. Semiha Çalkaya'ya ve birlikte çalışma imkanı bulduğum asistan arkadaşlarıma ve kliniğimiz, polikliniğimiz ve yoğun bakım hemşire, sekreter ve personeline

Bu zorlu süreçte desteğini esirgemeyen benimle birlikte 4 yıl daha asistanlık yapan her zaman yanımda olan ve yardıma koşan sevgili eşim Uzm. Dr. Mehmet Hadi Akkuş'a

Beni ne olursa olsun koşulsuz şartsız destekleyen, bugünlere getiren babam, annem, teyzem, kardeşlerim ve ailemizin neşe kaynakları yeğenlerime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülsüm AKKUŞ

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA SERUM NT-PROBNP VE MAKROFAJ
İNİHİTÖR SİTOKİN-1 (MIC-1/GDF-15) DÜZEYLERİNİN KOGNİTİF
FONKSİYONLARLA İLİŞKİSİ**

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Gülsüm AKKUŞ

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

EYLÜL – 2019

ÖZET

Giriş: Hemodiyaliz hastalarında, kognitif fonksiyonların, sağlıklı popülasyona göre daha kötü olduğu gösterilmiştir. N-terminal B Tipi natriüretik peptid öncüsü; NT-pro-BNP, ve Makrofaj İnhibitör Sitokin-1 (MIC-1/GDF-15) düzeylerinin non-renal hasta popülasyonunda kognitif fonksiyonlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Biz bu çalışmada, hemodiyaliz hastalarında volüm, kardiyak fonksiyonlar ve mortalite ile ilişkili olduğu bilinen bu iki molekülün, kognitif fonksiyonlar ile olan ilişkisini literatürde ilk olarak inceledik.

Hastalar-Metod: En az 3 aydır hemodiyaliz tedavisi alan 94 hasta çalışmaya alındı. Okur-yazar olmayan, 65 yaş üstü, kalp yetmezliği (EF<%40), serebrovasküler hastalık, demans, depresyon öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Kognitif fonksiyonların ölçümü için Standardize Mini Mental Test ve Montreal Bilişsel Değerlendirme testi (MoCA) uygulandı. Hastalardan eş zamanlı (haftanın ikinci seansı, diyaliz sonunda) alınan kan örneklerinde NT-proBNP ve MIC-1/GDF-15 düzeyleri ELISA metoduyla çalışıldı.

Sonuçlar: Hastaların yaş ortalaması 48 ± 2 olup, 58'i (%61.7) erkek ve % 21.3'ü diyabetikti. Ortalama diyaliz süresi 64 ± 5 aydı. Hastaların standardize mini mental test toplam skor ortalamaları 26.7 ± 0.1 , MoCA test toplam skor ortalamaları ise 20.1 ± 0.4 idi. Hastaların %77.7 sinde kognitif fonksiyonların bozulduğu (MoCA total skor<24) görüldü. Serum NT-proBNP ortalamaları 7326 ± 590 ng/l, ortalama MIC-1/GDF-15 düzeyi ise 13.1 ± 0.8 ng/ml idi. NT-ProBNP düzeyleri MIC-1/GDF-15, üre, sodyum ve CRP ile pozitif, hemoglobin ve albumin ile negatif korele idi. Yine NT-proBNP

düzeylelerinin MoCA test gecikmeli hatırlama ve total skor ile, standardize mini mental testin ise kayıt hafıza skoru ile anlamlı negatif ilişkisi olduğu görüldü. Hastalar NT-proBNP düzeylerine göre 2 gruba ayrıldıklarında (10.500 üstü ve altı), MoCA test total skorların anlamlı farklı olduğu görüldü.

Sonuç: NT-proBNP düzeyleri hemodiyaliz hastalarında hipervoleminin bir göstergesidir. Diyaliz hastalarında mevcut olan hipervolemi kognitif fonksiyonların kötüleşmesine neden olabilir. Çalışmamızda literatürde ilk olarak NT-proBNP düzeylerinin diyaliz hastalarında kognitif fonksiyonlarla olan ilişkisi gösterilmiştir ve bu konuda destekleyici çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, kognitif fonksiyon, serum NT-proBNP, Makrofaj İnhibitör Sitokin-1 (MIC-1/GDF-15)

Sayfa Sayısı: 87

Danışman: Doç Dr. Özkan Güngör

**THE RELATION BETWEEN SERUM NT-PROBNP AND MACROPHAGE
INHIBITOR CYTOKINE-1 (MIC-1/GDF-15) LEVELS AND COGNITIVE
FUNCTIONS IN HEMODIALYSIS PATIENTS**

(Specialization Thesis)

Dr. Gülsüm AKKUŞ

KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

SEPTEMBER- 2019

ABSTRACT

Introduction: It has been demonstrated that cognitive functions are worse in hemodialysis patients compared to the healthy population. It is known that NT-pro-BNP, and Macrophage Inhibitor Cytokine-1 (MIC-1/GDF-15) are associated with cognitive functions in the non-renal patient population. In the present study, we examined the association of these two molecules, which are known to be associated with hypervolemia, cardiac dysfunction, and mortality in hemodialysis patients, with cognitive functions for the first time in the literature.

Patients and Methods: A total of 94 patients who received hemodialysis for at least 3 months were included in the present study. Patients who were illiterate, who were older than 65 years of age, who had severe heart failure (EF<40%), cerebrovascular disease, dementia and depression were not included in the study. The Standardized Mini Mental Test and the Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA) were employed for the purpose of measuring the cognitive functions. The NT-proBNP and MIC-1/GDF-15 levels were examined with the ELISA method in the blood samples that were taken simultaneously from the patients (at the end of mid-week dialysis session).

Results: The mean age of the patients was 48 ± 2 ; and 58 (61.7%) of them were male, and 21.3% were diabetic. The mean duration of dialysis was 64 ± 5 months. The Standardized Mini Mental Test total score average of the patients was 26.7 ± 0.1 ; and the mean score of the MoCA Test was 20.1 ± 0.4 . It was seen that in a total of 77.7% of the patients, there were impaired cognitive functions (MoCA total score <24). The Serum NT-proBNP average was 7326 ± 590 ng/l; and the mean MIC-1/GDF-15 level was

13.1±0.8 ng/ml. The NT-proBNP level was positively correlated with MIC-1/GDF-15, urea, sodium and CRP levels; and negatively correlated with hemoglobin and albumin. Again, it was found that the NT-proBNP level had a significant and negative correlation with the MoCA Test Delayed Recall and Total Score; and the Standardized Mini Mental Test had a significant and negative correlation with the Record Memory Score. When the patients were divided into two groups according to NT-proBNP levels (above 10.500 and below), it was observed that MoCA Test Total Scores were significantly different from each other.

Conclusion: The NT-proBNP levels are an indicator of hypervolemia in hemodialysis patients. The hypervolemia that exists in dialysis patients may cause the worsening of the cognitive functions. In the present study, we show that for the first time in the literature, NT-proBNP levels are associated with cognitive functions in dialysis patients. There is a need for supportive studies in this field.

Keywords: Hemodialysis, cognitive functions, NT-pro-BNP, macrophage inhibitor cytokine-1 (MIC-1/GDF-15)

Page Number: 87

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Özkan Güngör

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|----|
| ÖNSÖZ..... | i |
| ÖZET..... | ii |
| ABSTRACT..... | iv |
| İÇİNDEKİLER | vi |
| TABLolar DİZİNİ | ix |
| RESİMLER DİZİNİ..... | x |
| KISALTMALAR DİZİNİ | xi |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER..... | 2 |
| 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı..... | 2 |
| 2.1.1. Kronik böbrek hastalığı tanımı..... | 2 |
| 2.1.2. Kronik böbrek hastalığında evreleme..... | 2 |
| 2.1.3. KBH'nın epidemiyolojisi..... | 3 |
| 2.1.4. KBH'nın etiyolojisi ve risk faktörleri..... | 4 |
| 2.1.5. Böbrek hastalığının doğal seyri ve klinik bulgular..... | 5 |
| 2.1.6. KBH Tanısı | 6 |
| 2.2. KBH'nın sistem tutulumları..... | 7 |
| 2.2.1. Sıvı-elektrolit bozuklukları | 7 |
| 2.2.1.1. Su ve sodyum bozuklukları..... | 7 |
| 2.2.1.2. Hiperkalemi | 7 |
| 2.2.1.3. Metabolik asidoz..... | 8 |
| 2.2.2. Kemik ve mineral bozuklukları..... | 8 |
| 2.2.3. Kardiyovasküler komplikasyonlar..... | 9 |

| | |
|--|----|
| 2.2.3.1. Koroner arter hastalığı (KAH) | 9 |
| 2.2.3.2. Kalp yetmezliği (KY) | 9 |
| 2.2.3.3. Hipertansiyon | 10 |
| 2.2.4. Hematolojik komplikasyonlar | 10 |
| 2.2.4.1. Anemi..... | 10 |
| 2.2.4.2. Koagülopati..... | 10 |
| 2.2.5. Endokrin ve metabolik bozukluklar | 11 |
| 2.2.6. KBH’da görülen cilt komplikasyonları..... | 12 |
| 2.2.7. Nörolojik Komplikasyonlar | 12 |
| 2.2.7.1. İnme | 13 |
| 2.2.7.2. Bilişsel bozukluk ve demans | 13 |
| 2.2.7.3. Ensefalopati ve deliryum | 14 |
| 2.2.7.4. Periferik nöropati..... | 15 |
| 2.2.7.5. Otonom nöropati..... | 15 |
| 2.2.7.6. Miyopati..... | 15 |
| 2.3. SDBY’de Tedavi | 16 |
| 2.3.1. Hemodiyaliz | 16 |
| 2.3.1.1. Hemodiyalizin komplikasyonları | 18 |
| 2.3.2. Periton diyalizi | 19 |
| 2.3.3. Böbrek transplantasyonu..... | 20 |
| 2.4. Bilişsel Fonksiyonların Değerlendirilmesi ve Test Yöntemleri..... | 21 |
| 2.4.1. Standardize mini mental test (SMMT) | 22 |
| 2.4.2. Montreal bilişsel değerlendirme testi (MoCA) | 23 |
| 2.5. Hemodiyaliz Hastalarında Bilişsel Fonksiyonlardaki Değişimler ve Etkileyen Faktörler..... | 24 |

| | |
|--|----|
| 2.6. N-Terminal pro B tipi Natriüretik Peptid (NT-proBNP) ve Makrofaj inhibitör sitokin -1 (MIC-1/GDF-15) | 26 |
| 2.6.1. NT-proBNP | 26 |
| 2.6.2. Makrofaj inhibitör sitokin 1/ büyüme farklılaşma faktörü 15..... | 28 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM | 30 |
| 3.1. Olgu Seçimi..... | 30 |
| 3.2. Yöntem | 30 |
| 3.3. İstatistiksel analiz | 35 |
| 4. BULGULAR | 36 |
| 4.1. Hastaların Demografik ve Laboratuvar Verileri | 36 |
| 4.2. NT proBNP Korelasyonu..... | 38 |
| 4.3. MIC-1/GDF-15'in Korelasyonu..... | 39 |
| 4.4. NT proBNP Düzeyi ile BD İlişkisi..... | 40 |
| 5. TARTIŞMA ve SONUÇ..... | 41 |
| 6. KAYNAKLAR | 46 |
| EKLER | 69 |

TABLolar DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Tablo 1. KBH'nın GFH Değerine Göre Evrelemesi | 2 |
| Tablo 2. KBH'nın Albuminüri Derecesine Göre Evrelemesi | 3 |
| Tablo 3. KBH'nın En Sık Görülen Nedenleri | 4 |
| Tablo 4. 2017 Yılı İçinde İlk Kez HD'ye Başlanan Hastaların, KBH Etyolojisine Göre Sınıflaması | 5 |
| Tablo 5. Hastaların Demografik ve Laboratuvar Bulguları | 36 |
| Tablo 6. SMMT ve MOCA test sonuçları | 37 |
| Tablo 7. NT-ProBNP'nin Korelasyonu | 38 |
| Tablo 8. MIC-1/GDF-15'in korelasyonu | 39 |
| Tablo 9. NT-proBNP Gruplarının Karşılatırılması | 40 |

RESİMLER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Resim 1. Standardize Mini Mental Test..... | 33 |
| Resim 2. MoCA testi..... | 34 |



KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|--------------------------------|---|
| ACEİ | : Anjiotensin Dönüştüren Enzim İnhibitörü |
| Ark. | : Arkadaşları |
| BD | : Bilişsel Disfonksiyon |
| CRP | : C Reaktif Protein |
| DM | : Diyabetes Mellitus |
| ELİSA | : Enzime Bağlı İmmünosorbent Testi |
| EKG | : Elektrokardiografi |
| GFH | : Glomerüler Filtrasyon Hızı |
| HB | : Hemoglobin |
| HD | : Hemodiyaliz |
| HT | : Hipertansiyon |
| İL-1β | : İnterlökin 1 Beta |
| KAH | : Koroner Arter Hastalığı |
| KBH | : Kronik Böbrek Hastalığı |
| KKY | : Konjestif Kalp Yetmezliği |
| KY | : Kalp yetmezliği |
| L | : Litre |
| LDL | : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein |
| MIC-1/GDF-15 | : Makrofaj İnhibitör Sitokin 1/ Büyüme Farklılaşma Faktörü 15 |
| MoCA | : Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi |
| NSAİ | : Non Steroid Anti İnflamatuvar İlaçlar |
| NT-proBNP | : N Terminal Pro Beyin Natriüretik Peptit |
| PD | : Periton Diyalizi |
| PTH | : Parathormon |
| RAAS | : Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi |
| Rpm | : Dakikada Devir Sayısı |
| RRT | : Renal Replasman Tedavileri |
| SDBY | : Son Dönem Böbrek Yetmezliği |
| SMMT | : Standardize Mini Mental Test |
| SSS | : Santral Sinir Sistemi |
| TNF α | : Tümör Nekroz Faktörü Alfa |
| VKİ | : Vücut Kitle İndeksi |

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH); böbreğin, üç aydan uzun süredir var olan yapısal veya fonksiyonel bozukluğunu tanımlamaktadır. KBH, progresif bir süreçtir ve 5 evreye ayrılmaktadır. KBH hastalarında birçok sistem tutulabilmektedir. Nörolojik sistem de bunlardan birisidir. KBH’de yaygın görülen nörolojik bozukluklar; inme, bilişsel fonksiyon bozukluğu, ensefalopati, otonom veya periferik nöropatilerdir.

Bilişsel bozuklukta; öğrenme, bellek, dil, yürütücü işlev, dikkat, algısal motor fonksiyon, sosyal biliş gibi bilişsel fonksiyonların en az biri etkilenir. Bilişsel bozukluk hafif bilişsel bozukluktan, majör bilişsel bozukluğa kadar bir süreç izleyebilir. KBH, hem bilişsel bozukluk hem de demans için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Diyalize giren hastaların %30-60’ında çeşitli düzeylerde bilişsel bozukluk olduğu düşünülmektedir.

Bilişsel fonksiyonlardaki azalma; hastanın yaşam kalitesini düşürmekte, bireysel özgürlüğünü kısıtlamakta, tıbbi tedaviye uyumunu azaltmakta ayrıca hastanın mortalitesini arttırmaktadır. Bu nedenle, bu popülasyonun erken tespit edilmesi, bu kişilere verilecek bakımın ve desteğin bireyselleştirilmesine, hasta iletişiminin güçlendirilmesine yarar sağlayabilecektir.

Böbrek dışı hasta popülasyonunda N-terminal proBNP (NT-proBNP) ve makrofaj inhibitör sitokin 1/ büyüme farklılaşma faktörü 15 (MIC-1/GDF-15) moleküllerinin, bilişsel fonksiyonlardaki azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmamızda, hemodiyaliz hastalarındaki bilişsel disfonksiyon sıklığını; volüm, kardiyak fonksiyonlar ve mortalite ile ilişkili olduğu bilinen NT-proBNP ve MIC-1/GDF-15 moleküllerinin hemodiyaliz (HD) hastalarındaki bilişsel fonksiyonlar ile olan ilişkisini, literatürde ilk olarak incelemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Kronik böbrek hastalığı tanımı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), üç aydan daha uzun süredir devam eden ve sağlık açısından olumsuz sonuçlar barındıran, böbreğin yapısal veya fonksiyonel bozukluklarının olması durumudur. Bu bozukluklar; albuminüri (>30 mg/gün), idrar sediment anormallikleri, tübüler hasara bağlı elektrolit bozuklukları olabileceği gibi, görüntüleme yöntemleri veya histolojik yöntemlerle tespit edilen yapısal anormallikler, böbrek transplantasyonu öyküsü veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1.73 m²'nin altında olması da olabilir (1).

2.1.2. Kronik böbrek hastalığında evreleme

KBH'nin evrelemesindeki amaç, böbrek hastalığının ilerlemesini ve komplikasyonlarını önceden belirlemek ve buna göre tedavi planı oluşturmaktır (2). KBH, sıklıkla GFH'ya göre evrelendirilmektedir (1). GFH, fonksiyon gören tüm nefronların filtrasyonlarının toplamına eşittir ve kabaca fonksiyonel nefron sayısını yansıtır. GFH'nin belirlenmesinde Sistatin C, inülin gibi belirteçlere göre daha ucuz ve kullanışlı olduğundan genellikle serum kreatinin değerleri kullanılır (3).

Normal GFH değerleri, yaş, cinsiyet ve vücut yapısı ile değişmekle birlikte; erkeklerde 130 ml/dk/1.73 m², kadınlarda ise 120 ml/dk/1.73 m² olarak kabul edilmektedir (4). Aşağıdaki tablolar, GFH ve albuminüri derecesine göre, KBH'nin evrelerini göstermektedir.

Tablo 1: KBH'nin GFH Değerine Göre Evrelemesi (5)

| Evre | Tanım | GFH değeri (ml/dk/1.73 m ²) |
|------|--------------------------------------|---|
| 1 | Böbrek hasarı normal veya artmış GFH | ≥90 |
| 2 | Böbrek hasarı ve hafif azalmış GFH | 60-89 |
| 3a | Hafif-Orta derecede azalmış GFH | 45-59 |
| 3b | Orta- ileri derecede azalmış GFH | 30-44 |
| 4 | İleri derece azalmış GFH | 15-29 |
| 5 | Böbrek yetmezliği | <15 veya diyaliz alması |

Tablo 2: KBH'nın Albuminüri Derecesine Göre Evrelemesi (5)

| Evre | Tanımlama | Albuminüri (mg/gün) |
|------|--------------------------|---------------------|
| A1 | Normal veya hafif artmış | <30 |
| A2 | Orta düzeyde artmış | 30-300 |
| A3 | İleri derecede artmış | >300 |

2.1.3. KBH'nın epidemiyolojisi

KBH, dünya çapında bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Dünya genelinde KBH'nın tüm evrelerinin toplam prevalansı, bir meta analizde, %13.4 olarak bulunmuştur. Evre 3-5'in prevalansı ise %10.6 olarak tespit edilmiştir. Bu meta analizde, evreler arasında en yüksek prevalansa sahip olanın %7.6 ile evre 3 olduğu görülmüştür. Son dönem böbrek yetmezliği olan evre 5'in prevalansı ise %0.1 olarak bulunmuştur (6).

Dünya genelinde 2 milyonun üzerinde insanın yaşamını devam ettirebilmek için renal replasman tedavisi (RRT) aldığı tahmin edilmesine rağmen; özellikle az gelişmiş ülkelerde yaşayan bireyler başta olmak üzere birçok kişinin de RRT alamadığı bilinmektedir. Bu nedenle RRT alması gereken hasta sayısının çok daha fazla olduğu düşünülmektedir (7).

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yapılan çalışmalarda 1988 yılından 2004 yılına kadar KBH prevalansının arttığı ancak 2004 yılından sonra sabit kaldığı, 2000-2008 yılları arasında KBH insidansında en büyük artışın 65 yaş ve üzeri popülasyonda olduğu ve bu artışın yaklaşık iki kat olduğu tespit edilmiştir (8).

KBH prevalans ve insidansı ırk ve coğrafi bölgelere göre de değişmektedir. Örneğin en yüksek son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) insidansı Jalisco'da (Meksika) görülmekteyken ikinci sırada ABD ve sonrasında Tayvan gelmektedir. SDBY prevalansının en yüksek olduğu ülkeler ise Tayvan, Japonya ve ABD'dir. Afrika kökenli Amerikalılarda, beyazlara göre SDBY insidansı yaklaşık üç kat daha fazladır (9).

Ülkemizde yapılan Chronic Renal Disease In Turkey (CREDIT) çalışmasında Türkiye'de genel erişkin popülasyonda, KBH prevalansı %15.7 olarak bulunmuştur. Buna göre ülkemizde her 6-7 yetişkinden birinde KBH mevcuttur. Ülkemizde evre 3-5 KBH prevalansı %5.1 olup yaklaşık 2.4 milyon kişiyi etkilemektedir. Evre 5 KBH

prevalansı %0.15 olarak bulunmuştur (10). Bu veriler KBH'nın tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir.

Ülkemizde SDBY prevalansı giderek artmaktadır. 2001 yılındaki SDBY prevalansı milyon nüfus başına 324 iken; 2017 yılında yaklaşık 3 kat artarak, 957'ye çıkmıştır. SDBY insidansı ise 2001 yılında milyon nüfus başına 137 iken; 2017 yılında 146 olmuştur. 2006-2012 yıllarındaki artışlar dışında genellikle SDBY insidansında anlamlı değişiklik olmamıştır (11).

CREDIT çalışmasının sonuçlarına göre Türkiye'de KBH'nın cinsiyet kıyaslamasında kadınlarda, coğrafi bölge bazında ise Marmara ve Güney Doğu Anadolu bölgelerinde daha sık olduğu görülmüştür. Marmara bölgesinde %19.7 olan KBH sıklığı, Güney Doğu Anadolu bölgesinde %18.6 olarak tespit edilmiştir. %11.7 ile Akdeniz bölgesi KBH'nın en az görüldüğü bölgedir (10).

2.1.4. KBH'nın etiyojisi ve risk faktörleri

KBH'ya yol açan ellinin üzerinde neden tanımlanmıştır. Bu nedenlerin dağılımı; yaş, cinsiyet ve coğrafi bölgelere göre değişmekle birlikte; dünya genelinde en sık görülen faktör diabetes mellitus (DM) olarak karşımıza çıkmaktadır (12). Tablo 3'deki beş faktör KBH olgularının %90'ından fazlasının nedenidir (13).

Tablo 3: KBH'nın En Sık Görülen Nedenleri

| |
|--|
| Diabetes Mellitus |
| Glomerülofritler |
| Hipertansiyon (vasküler hastalıklar dahil) |
| Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı |
| Diğer kistik ve tubulointerstisyel hastalıklar |

Ülkemizde de benzer bir tablo mevcuttur. 2017 yılında hemodiyalize başlanan hastalar, etiyojistik nedene göre sınıflandırıldığında %38.03 ile en sık neden olarak DM görülmektedir. Bu grubun büyük çoğunluğunu (%94) ise tip 2 DM hastaları oluşturmaktadır. İkinci sık neden olarak %27.46 ile hipertansiyon görülmekle birlikte, hipertansiyonun primer mi yoksa KBH'ya sekonder mi olduğu net olarak tanımlanamamıştır. Glomerülofritlerin oranı ise %6.01'de kalmıştır (11).

Ülkemizde etyolojik nedenlerin yıllar içindeki değişimi (1995-2012 yılları arası) incelendiğinde DM ve HT'nin, KBH etyolojisindeki sıklığının arttığı ve glomerülo nefritlerin ise sıklığının azaldığı görülmektedir (11).

Tablo 4: 2017 Yılı İçinde İlk Kez HD'ye Başlanan Hastaların, KBH Etyolojisine Göre Sınıflaması (11)

| Etiyolojik Faktör | Oran (%) |
|-----------------------------|-----------------|
| Diabetes Mellitus | 38.03 |
| Tip 1 DM | 2.37 |
| Tip 2 DM | 35.66 |
| Hipertansiyon | 27.46 |
| Glomerülo nefritler | 6.01 |
| Polikistik Böbrek Hastalığı | 3.06 |
| Tubulointerstisyel Nefrit | 1.39 |
| Obstrüktif Üropati | 1.33 |
| Renal Vasküler Hastalık | 0.8 |
| Diğer | 7.00 |
| Etiyolojisi Bilinmeyen | 14.91 |
| Toplam | 100 |

2.1.5. Böbrek hastalığının doğal seyri ve klinik bulgular

Yeni oluşan böbrek hasarında, hastalar asemptomatik hematüriden, diyaliz gerektiren böbrek yetmezliğine kadar olan geniş yelpazeli klinik bulgularla başvurabilmektedir. Birçok hasta bu akut durumu tam iyileşmeyle veya çok az hasarla atlattır. Ancak bazı hastalarda bu durum ağır seyredebilir veya tekrarlayan ataklarla kalıcı hasar oluşabilir (14). Hasarın ilk aşamalarında böbrek, hasar görmemiş nefronlarının sayesinde adaptif hiperfiltrasyon adı verilen yöntemle GFH'yı arttırarak bu durumla baş etmeye çalışmaktadır. Adaptif hiperfiltrasyon başlangıçta faydalı görünmesine rağmen; sağlam nefronlarda da uzun vadede hasar oluşturur ve proteinüri ve ilerleyici böbrek yetmezliğine neden olur (15). Bu durum, böbrek hasarına neden olan etkenin, ortadan kalkmasına veya inaktif hale gelmesine rağmen, böbrek hasarının ilerlemesinin devam etmesinden sorumludur (15).

Normal şartlarda, böbrekler birçok maddenin idrarla atılmasını sağlar. Böbrek hasarının ilerlemesi ile üre ve benzeri bileşikler vücutta birikmeye başlar. GFH düşüşünün ilk aşamalarında hasta genellikle asemptomatik iken; Evre 5 KBH veya SDBY’de birikim en üst seviyeye çıkar ve hastalar semptomatik olurlar (16).

Üre ve benzeri maddelerin birikimi ile üremik durum oluşur. Üremik durum; iştahsızlık, bulantı, kusma, perikardit, periferik nöropati, santral sinir sistemi anormallikleri (konsantrasyon kaybı, letarji, nöbet, koma) gibi birçok semptomu neden olabilir.

KBH hastalarında, böbrek fonksiyonlarının kademeli azalması ile, volüm yüklenmesi, hiperkalemi, metabolik asidoz, hipertansiyon, anemi, mineral bozuklukları ve kemik hastalıkları oluşmaya başlar.

2.1.6. KBH Tanısı

Böbreğin, üç aydan uzun süreli devam eden fonksiyonel veya yapısal bozukluğunun varlığı KBH tanısını koydurur. KBH tanısının ilk aşaması, GFH ve albuminürinin ölçülmesidir (17). GFH ölçümünde altın standart 24 saat sürekli infüzyon şeklinde verilen inülinin idrar klirensinin ölçümüdür. Ancak bu ne pratik ne de uygun maliyetli bir tekniktir (18). Bununla birlikte; serum kreatinin değeri kullanılarak Cockcroft- Gault formülü, CKD-EPI, MDRD gibi yöntemlerle tahmini GFH değeri hesaplanabilir (19). GFH değeri 60 ml/dk/1.73 m² olan bireylerde CDK-EPI formülü, MDRD’ye nazaran daha doğru sonuç vermektedir. Ölçülen GFH değerleri yaşa, cinsiyete ve protein alımına göre değişmekle birlikte, genel olarak 60 ml/dk/1.73 m² değeri eşik değer kabul edilir. Böbrek yetmezliği terimi ise GFH’nın 15 ml/dk/1.73 m²’nin altında olması veya diyaliz başlanmasını tanımlar.

Albuminüri, böbrek hasarının en iyi belirteçlerinden biridir ve glomerüllerde büyük moleküllerin geçirgenliğinin arttığını göstermektedir (20). Albuminüri, primer bir böbrek hastalığı sonucunda oluşabileceği gibi; sistemik bir hastalığın böbreği etkilemesi ile de oluşabilir. Normal şartlarda, idrarda çok az miktarda albumin, düşük molekül ağırlıklı proteinler ve tübüllerde oluşan proteinler bulunur. Albuminüri tespiti için farklı yöntemler kullanılabilmesine rağmen spot idrarda albuminin, kreatinine oranı kolay olduğundan sıklıkla tercih edilir. Genel olarak spot idrarda albumin/kreatinin oranının 30 mg/gün ve üzerinde olması albuminüri olarak kabul edilir. Albuminüri varlığı kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi arttırdığından, üç aydan uzun

sürekli, 30 mg/gün üzerinde albuminüri varlığı, nedenden bağımsız olarak KBH olarak değerlendirilip; tedavi ve izlem planlanmalıdır (21).

Anamnez, görüntüleme yöntemleri, idrar sediment analizi, biyopsi ve böbrek transplantasyonu öyküsü de KBH tanısında kullanılan diğer yöntemlerdir.

2.2. KBH'nın sistem tutulumları

2.2.1. Sıvı-elektrolit bozuklukları

2.2.1.1. Su ve sodyum bozuklukları

KBH'da GFH, 10-15 ml/dk/1.73 m² değerinin altına düşmeden ciddi anlamda volüm yüklenmesi veya sodyum bozukluklarının oluşması beklenmez. Ancak hafif ve orta düzeydeki KBH hastaları, sodyum alımına daha duyarlı olduğundan, sodyum alımı, bu grup hastada volüm yüküne neden olabilir. Ayrıca diyetle sodyum alımının azaltılması ile intraglomerüler basıncın azalabileceği, böylece KBH progresyonunun da yavaşlatılabileceği görülmüştür (22). Bu nedenle tüm KBH hastalarının, diyetteki günlük tuz alımını, 2 gramın altına düşürmeleri önerilmektedir (23).

2.2.1.2. Hiperkalemi

Potasyum dengesinin korunmasında en önemli faktör, distal nefrondan potasyum atılımını sağlayan aldosterondur. KBH hastalarında aldosteron salınımı devam ettikçe ve distal nefron işlevsel olduğu sürece belirgin hiperkaleminin oluşması beklenmez. Ayrıca; KBH olgularında, gastrointestinal sistemden potasyum atılımı artırılarak potasyum dengesi korunmaya çalışılır. Ancak KBH hastalarında, oligüri olması, diyetle potasyum alımının artması, hemoraji, metabolik asidoz, kan transfüzyonu, hemoliz veya ilaçlar (ACEİ, spironolakton) bu dengeyi bozabilir ve böylece hiperkalemiye neden olabilirler.

Hiperkaleminin normal popülasyonda sıklığı %2.6 iken; KBH hastalarında ise %8-76 arasında değişmektedir (24).

Kardiyak aritmiler ve ani ölümlerle ilişkili olan hiperkalemiden korunmak için KBH hastalarında diyetle günlük potasyum alımı 3 gr seviyesini geçmemelidir (25). Ayrıca potasyumu yükselten nonsteroid antiinflamatuar (NSAİ) ilaçların kullanımı kısıtlanmalıdır.

2.2.1.3. Metabolik asidoz

İleri evre KBH hastalarında metabolik asidoz yaygın görülen bir bozukluktur. İleri evrelerde bile hastaların büyük çoğunluğu idrarı asidikleştirebilir ancak bu hastalarda amonyum üretimi azaldığından idrarda yeterli miktarda asit atılamamaktadır. Bunun sonucunda ise metabolik asidoz oluşur. GFH değeri 30 ml/dk /1.73 m²'nin altında olan hastaların yaklaşık %30-50'sinde metabolik asidoz vardır (26). Metabolik asidozun, KBH ilerlemesine neden olduğu bilindiğinden, kan bikarbonat düzeyi 22 mEq/dl'nin altında olan hastaların bikarbonat ile tedavi edilmeleri gerekmektedir (27).

2.2.2. Kemik ve mineral bozuklukları

KBH hastalarında özellikle evre 3'ten başlamak üzere kalsiyum, fosfor, parathormon (PTH), aktif vitamin D, fibroblast büyüme faktörü-23 gibi mineral ve hormonların miktarlarında değişiklikler olur. Bu durumun ana nedeni, KBH'nın ilerlemesi sonucunda böbrekten yeterli fosfat atılımının yapılamaması ve bunun sonucunda hiperfosfateminin oluşmasıdır (28). GFH değeri 30 ml/dk/1.73 m² üzerinde olan hastalar, genellikle kan fosfat seviyelerini normal sınırlarda tutabilmektedir (29). Hiperfosfateminin oluşması ile sekonder hiperparatiroidi oluşur. Bunun sonucunda, KBH hastalarında kemik metabolizma bozuklukları, damar ve yumuşak doku kalsifikasyonları oluşur.

KBH hastalarında, artmış parathormon (PTH) değerleri ile seyreden 'yüksek döngülü kemik hastalığı' (osteitis fibroza sistika) veya normal yada azalmış PTH değerleri ile seyreden 'düşük döngülü kemik hastalığı' (adinamik kemik hastalığı, osteomalazi) gibi kemik hastalıkları görülebilir.

KBH hastalarında GFH değeri 60 ml/dk/1.73 m²'nin altına düştüğünde D vitamininin aktif formu olan kalsitriolün kan düzeyi de düşmeye başlar. Ancak bazı çalışmalarda aslında kalsitriolün daha yüksek GFH değerlerinde de düşmeye başladığı görülmüştür (30). Aktif D vitamini düşüklüğü direk veya indirek yollarla PTH seviyesini arttırıp sekonder hiperparatiroidi oluşumuna katkıda bulunur. Kalsitriol, direk olarak paratiroid glandına etki ederek PTH transkripsiyonunu azaltır. Ayrıca D vitamini barsaktan kalsiyum emilini arttırdığından düşüklüğü hipokalsemiye neden olur. Böylece indirek yolla da PTH seviyeleri artmış olur.

Diyette alınan fosfat miktarının azaltılması ve fosfat bağlayıcılar, kalsitriol ve sinakalset gibi kalsimimetiklerin kullanımı KBH'ya bağlı kemik ve mineral bozukluklarının tedavisinde yaygın olarak başvurulan yöntemlerdir.

2.2.3. Kardiyovasküler komplikasyonlar

Kardiyovasküler hastalıklar, her evredeki KBH hastalarının en yaygın morbidite ve mortalite nedenidir (31). KBH'da kardiyovasküler hastalık riski evreye göre değişmekle birlikte 10 ila 200 kat artabilmektedir. Evre 5 KBH'nın %30-45'inde kardiyovasküler hastalık mevcuttur. KBH olan hastaların büyük çoğunluğu beşinci evreye ulaşmadan kardiyovasküler hastalıklardan kaybedilmektedir (32). Ayrıca diyaliz tedavisi alan hastaların yaklaşık %45'i kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle ölmektedir.

Azalmış GFH ve albuminüri nedenden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık oluşumu için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ayrıca KBH evresi arttıkça kardiyovasküler hastalık riski de artmaktadır (32).

GFH düşüşü ile birlikte oluşan ateroskleroz ve sol ventrikül bozukluğu, kardiyovasküler hastalık oluşumu ve ilerlemesini arttırmaktadır (33). Hemodiyaliz, bu aterosklerotik süreci hızlandırmaktadır, böbrek transplantasyonu ise miyokardiyal hasarı geri döndürebilmekte böylece kardiyovasküler bozuklukların ilerlemesini durdurmada yardımcı olabilmektedir (34,35).

Koroner arter hastalığı, inme, kalp yetmezliği, atriyal ve ventriküler aritmiler bu hasta grubunda görülebilen diğer kardiyovasküler hastalıklardır.

2.2.3.1. Koroner arter hastalığı (KAH)

KBH'da en önemli mortalite nedenidir (36). KBH'da akut koroner sendrom belirtileri ve elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri normal popülasyona göre siliik olduğundan akut koroner sendrom tanısını koymak güçleşmektedir (37). Ayrıca, bu hasta grubunda akut iskemi olmamasına rağmen troponin değerleri sıklıkla yüksek bulunmaktadır. Bu da akut koroner sendrom tanısını daha da zorlaştırmaktadır (38). Sigaranın bırakılması, kilo verme, statin ve aspirin kullanımı, kan şekeri regülasyonunun yapılması, kan basıncının normal seviyelerde tutulması gibi yöntemlerle KAH riski azaltılabilir.

2.2.3.2. Kalp yetmezliği (KY)

SDBY'de kalp yetmezliği görülme oranı %36 olup bu oran normal popülasyona göre 12-36 kat daha yüksektir (39). Kalp yetmezliği oluşumunda en önemli faktörler

hipertansiyon (HT), ateroskleroz, volüm yüklenmesi, anemi ve üremiye bağlı miyokard hasarıdır. Bu faktörlerin etkisi ile sol ventrikül hipertrofisi oluşur ve takiben ejeksiyon fraksiyonu (EF) korunmuş kalp yetmezliği oluşur. Zamanla EF düşüklüğü de oluşup aşikar kalp yetmezliğine ilerleyebilir.

2.2.3.3. Hipertansiyon

KBH olgularında hipertansiyon prevalansı %80'in üzerindedir (40). HT, genellikle KBH'nın erken evrelerinde görülmeye başlar. Sol ventrikül hipertrofisi ve böbrek fonksiyon kaybının hızlanmasına neden olur. KBH hastalarında HT oluşmasına; volüm yükü, sodyum retansiyonu, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ve sempatik sistem aktivasyonu, sekonder hiperparatiroidi, eritropoetin kullanımı gibi faktörler neden olabilmektedir (41,42). Kesin bir uzlaşma olmamasına rağmen, 2017 yılında yayınlanan Amerikan Kardiyoloji Derneğinin hipertansiyon kılavuzunda KBH'da tansiyon hedefinin 130/80 mm/Hg altında tutulması önerilmektedir (43).

2.2.4. Hematolojik komplikasyonlar

2.2.4.1. Anemi

KBH'da oluşan anemi genellikle normokromik, normositik bir anemi şeklindedir ve böbrek kütleindeki azalma sonucunda oluşan, eritropoetin üretimindeki azalma nedeniyle oluşur (44). KBH'da evre 3 ve sonrasında, anemi yaygın olarak görülür (45).

KBH'da görülen anemi; azalmış doku oksijenizasyonu, artmış kardiyak debi, ventriküler dilatasyon ve ventriküler hipertrofi gibi olumsuz sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle, KBH'da hemoglobin (Hb) değeri, erkeklerde 13 gr/dl ve kadınlarda 12 gr/dl değerlerinin altına düştüğünde, bu hastalar anemi açısından değerlendirilmeye alınmalıdır (46).

Bu hasta grubunda, böbrek dışı birçok faktörün de anemiye neden olduğu bilindiğinden; hastalara demir parametreleri, vitamin B12, folat, retikülosit sayımı ve gaitada gizli kan aranması gibi tetkiklerin de yapılması gerekmektedir. Bu tetkiklerdeki bozukluklar uygun şekilde tedavi edilmesine rağmen anemisi düzelmeyen hastalara eritropoetin uyarıcı ajanlar (ESA) denenmektedir.

2.2.4.2. Koagülopati

İleri evre KBH'da, uzamış kanama zamanı, azalmış platelet faktör 3 aktivitesi, anormal trombosit adezyonu gibi koagülasyon bozuklukları görülebilmektedir. Bu bozukluklar,

KBH hastalarında; kanama eğiliminde artışa, kanama durumunda ise kanama süresinin uzamasına neden olabilmektedir (47). Bununla birlikte, KBH'da artmış tromboemboli eğilimi de mevcuttur. Özellikle, nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalarda tromboemboli eğilimi artmaktadır (48). Bu durum ise hipoalbuminemi ve idrarda antikoagülan maddelerin kaybı ile açıklanabilir. Kanama durumlarında desmopressin, konjuge östrojen, kan transfüzyonu kullanabilmesine rağmen genellikle optimal hemodiyalizle kanama zamanı normal seviyelere getirilebilir.

2.2.5. Endokrin ve metabolik bozukluklar

KBH'da glukoz metabolizmasında bozukluklar oluşmasına rağmen açlık plazma glukozu genellikle normal seviyelerde veya hafif yükselmiş olarak bulunur. Bu hastalarda oluşan glukoz intoleransının aşikar diabete ilerlemediği düşünülmekte ve genellikle tedavi gerektirmemektedir (49). Böbrekler insülinin yıkımıyla ilişkili olduğundan hastaların genellikle hem açlık hem de tokluk insülin değerleri normal seviyelerin üzerinde tespit edilir. Bu durum bu hastalarda hipoglisemi riskini arttırır (50). Bu nedenle KBH hastalarında insülin tedavisi veya oral hipoglisemik ajanlar, mümkün olduğunca düşük dozlarda başlanmalıdır.

İleri evre KBH'da görülen diğer endokrin bozukluklar ise seksüel disfonksiyon ve üreme bozukluklarıdır. KBH olan erkek hastaların %50'sinden fazlasında erektil disfonksiyon, azalmış libido gibi bozukluklar görülür (51). Kadınlarda benzer şekilde menstruasyon düzensizlikleri, üreme bozuklukları görülür. Genellikle SDBY'ne ulaşan kadınlarda amenore oluşur. SDBY olan kadınlarda oluşan gebelikler, abortus ve prematür eylemle sonuçlandığı gibi; KBH progresyonuna da neden olabilir (52).

Malnutrisyon da ileri evre KBH hastalarında sık görülmektedir. Bu hastalarda genellikle anoreksiye bağlı gıda alımının azalması, barsak absorpsiyonundaki bozukluklar ve metabolik asidoz nedeniyle malnutrisyon oluşur (53). KBH hastaları malnutrisyon açısından dikkatlice değerlendirilmelidir. Bu amaçla vücut kitle indeksi (VKİ) ve serum albumin değerleri kullanılabilir. SDBY gelişen hastaların bir veya üç ay aralarla malnutrisyon açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (54). Bu grup hastada malnutrisyonu engellemek için günlük kalori, kilogram başına 30-35 kcal civarında tutulmalıdır (55).

2.2.6. KBH’da görülen cilt komplikasyonları

Dermatolojik bozukluklar, özellikle ileri evre KBH hastalarında sık görülür. Hastaların yaşam kalitesini bozan kaşıntı, üremik durumun önemli bir belirtisi olduğu için KBH’da yaygın olarak görülür. Ayrıca; pigmente metabolitlerin ve ürokromların birikmesi ile ileri evre KBH ve diyaliz hastalarında ciltte koyulaşma görülür (56). Bazı cilt bozuklukları diyalizle iyileşebilmesine rağmen; kaşıntı diyalize giren hastalarda yaygın olarak devam etmektedir (57). KBH hastalarının cilt şikayetlerinin varlığında diğer nedenler ekarte edildikten sonra hastalara nemlendiriciler, topikal steroidler, oral antihistaminikler denenebilir.

2.2.7. Nörolojik Komplikasyonlar

KBH olan kişilerde, sıklıkla nörolojik bozukluklar oluşmaktadır. Bu nörolojik bozukluklar, santral sinir sistemi (SSS) ile ilişkili olabileceği gibi; periferik sinir sistemi ile de ilişkili olabilmektedir. KBH’da yaygın görülen nörolojik bozukluklar; inme, bilişsel disfonksiyon, ensefalopati, otonom veya periferik nöropatilerdir (58).

KBH’da görülen nörolojik bozukluklar, ileri evrelerde daha belirgin olarak görülmesine rağmen, erken evrelerde de görülebilmektedir. Bu bozuklukların, erken tespit edilmesi ve tedavi edilmesi, bu hastalarda mortalite ve morbidite açısından olumlu sonuçlar doğurmaktadır.

KBH’da oluşan inme, bilişsel fonksiyon kayıpları ve demans, bilinç durumunda bozulmalara neden olmaktadır. Bu bozuklukların ortak noktası santral sinir sisteminde oluşan hasar sonucunda ortaya çıkmaları ve benzer patofizyolojik süreçlerle oluşmalarıdır.

KBH’da birçok faktör SSS hasarına neden olmakla birlikte genellikle hasarı açıklamak için ‘vasküler ve nörodejenaratif’ hipotezler üzerinde durulmaktadır.

Vasküler hipotezde; yaş, DM, HT, hiperlipidemi gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin, bu hastalarda yüksek oranda görüldüğü ve bu nedenle vasküler hasara bağlı SSS bozuklarının daha sık görüleceği belirtilmektedir (59). Bunun yanında KBH ile ilişkili olan kalsiyum, fosfat seviyeleri, hiperhomosisteinemi, koagülasyon bozuklukları, inflamasyon ve oksidatif stres gibi faktörlerin de bu patofizyolojik süreçten sorumlu oldukları öne sürülmektedir (59). Tüm bu faktörlerin etkisi ile endotel hasarı ve sonucunda aterosklerozun oluştuğu düşünülmektedir.

Nörodejeneratif hipotezde üremik toksinlerin, SSS üzerine toksik etkilerinin olduğu, uzun zamandan beri bilinen bir durumdur. Bu etkiler, direk veya dolaylı yollarla olabilmektedir. Üremik durum, dolaylı olarak; endotel hasarı, ateroskleroz, sistemik inflamasyon yoluyla SSS hasarı oluşturabileceği gibi; üremik birçok toksinin, nörotoksik direk etkilerinin olduğu da bilinmektedir. Bunlara örnek olarak, ürik asit, indoksil sulfat, p-kresil sulfat, interlökin-1 β (IL-1 β), IL-6 ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) olarak sayılabilir (60). Ayrıca sistatin C'nin de nörodejenerasyon ile ilişkili olabileceği üzerinde durulmaktadır (61).

Anemi ve sekonder hiperparatiroidinin de KBH'da oluşan bilişsel disfonksiyon ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir (62,63). Anemi nedeniyle SSS'ye oksijen sağlanması azaldığı için; sekonder hiperparatiroidide ise kan kalsiyum değerlerindeki değişim, SSS'deki nörotransmitter salınımını değiştireceğinden, her iki bozukluk da bilişsel fonksiyonlarda azalmaya neden olabilir.

2.2.7.1. İnme

Genel popülasyonda inme sıklığı %4 iken, diyaliz tedavisi almayan KBH olgularında sıklığı %10'a, diyaliz hastalarında ise %17'ye çıkmaktadır (64). Bu da KBH'nın ve özellikle diyalizin, inme sıklığını arttırdığını göstermektedir. Ayrıca diyalize giren hastaların, inme ile ilişkili süreçte ölüm riskleri genel popülasyona göre üç ile beş kat artış göstermektedir (65). Yapılan çalışmalarda GFH'daki 10 ml/dk değerindeki düşüşün inme riskini yaklaşık %7 oranında arttırdığı görülmüştür (66). KBH'da inme riskini arttıran faktörler arasında; HT, hiperlipidemi, kanama diyatezi, endotel disfonksiyonu sayılabileceği gibi; anemi ve diyalizin kendisi de sayılabilir (65).

İlerlemiş KBH olan hastaların yarısından fazlasında görüntüleme yöntemleri ile beyinde sessiz seyreden enfarkt alanları tespit edilebilmektedir (64).

2.2.7.2. Bilişsel bozukluk ve demans

Bilişsel bozuklukta; öğrenme, bellek, dil, yürütücü işlev, dikkat, algısal motor fonksiyon, sosyal biliş gibi bilişsel fonksiyonlarından en az biri etkilenir. Bilişsel bozukluk hafif bilişsel bozukluktan, majör bilişsel bozukluğa kadar bir süreç izleyebilir. Hafif bilişsel bozukluk, çoğunlukla günlük yaşamı anlamlı oranda etkilemez. Ancak bilişsel fonksiyonlarda kalıcı azalma ve davranış değişiklikleri ile karakterize olan majör nörobilişsel bozukluk (demans hastalığı); hem hastanın yaşam kalitesini azaltır hem de hastanın bağımsız bir birey olarak yaşamını devam ettirmesini engeller (67).

KBH, hem bilişsel bozukluk hem de demans için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (68). Diyalize giren hastaların %30-60'ında çeşitli düzeylerde bilişsel bozukluk olduğu düşünülmektedir (59).

Çeşitli çalışmalarda, GFH düşüşü ile bilişsel fonksiyon kaybı arasında doğru orantı olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmalar, GFH'daki 10 ml/dk değerindeki düşüşün, bilişsel hasar prevalansını yaklaşık %11 arttırdığını göstermiştir (69).

KBH olan hastalarda oluşan bilişsel hasar daha çok, oryantasyon, dikkat ve yürütücü işlevlerde belirginleşir (70).

Geçmiş yıllarda, diyaliz hastalarında alüminyum maruziyeti nedeniyle oluşan kronik ilerleyici bir demans türü olan diyaliz demansı, son yıllarda diyaliz sıvısındaki alüminyumun uzaklaştırılması ve alüminyum içeren fosfat bağlayıcıların kullanımının azalması sayesinde ciddi oranda azalmıştır (71).

2.2.7.3. Ensefalopati ve deliryum

Ensefalopati ve deliryum, metabolik veya toksik nedenlerde oluşan, beyin fonksiyonlarında veya yapısında akut olarak gelişen, yaygın bozulmayı tanımlayan ve sıklıkla birbirinin yerine kullanılan terimlerdir (59).

İlk aşamalarda halsizlik, iştahsızlık, konsantrasyon bozukluğu, apati gibi spesifik olmayan belirtiler görülen üremik ensefalopatide, sonraki aşamalarda nöbet, halüsinasyon, konfüzyon ve koma görülebilmektedir (72).

Üremik ensefalopatinin oluşumunda, KBH nedeniyle vücutta biriken üremik metabolitler sorumlu tutulmakla birlikte hangi metabolitin ne düzeyde etkili olduğu tam olarak bilinmemektedir. Spesifik guanidino bileşikleri olan; guanidinosüksinik asit, metilguanidin, guanidin ve kreatininin üremik hastaların kanlarında ve beyin omurilik sıvılarında yükseldiği tespit edildiğinden, uzun yıllardan beri guanidino bileşikleri ensefalopati ile ilişkilendirilmiştir (73). Ayrıca, PTH yüksekliğinin de ensefalopati ile ilişkisini gösteren yayınlar mevcuttur (63).

KBH'da üremik ensefalopatinin dışında, görülebilen diğer bir ensefalopati çeşidi, tiamin eksikliği sonucu oluşan, oftalmopleji, ataksi ve bilinç bozuklukları ile seyreden Wernicke Ensefalopatisidir. Bu ensefalopati, suda eriyen bir vitamin olan

tiiminin diyaliz sırasında kaybı sonucu veya yetersiz beslenme sonucu oluşabilmektedir (74).

KBH'da sıvı elektrolit bozuklukları nedeniyle de ensefalopati oluşabilmektedir. Özellikle acil diyaliz esnasında üre ve diğer metabolitlerde hızlı değişim olması sonucunda kan ve beyin arasında osmolalite farkı oluşmakta bunun sonucunda beyin ödemi meydana gelebilmektedir. Beyin ödemi oluşması ile hastada, baş ağrısı, tremor, nöbet, bilinç bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Bu duruma diyaliz disequilibrium sendromu adı verilmektedir (75).

2.2.7.4. Periferik nöropati

Periferik nöropati, diyalize giren hastalarda en sık görülen nörolojik komplikasyondur. Diyaliz hastalarının %90'ını etkilemektedir (76). Periferik nöropati, ağrı, güçsüzlük ve duyu kaybına neden olmakta ve hastanın yaşam kalitesini azaltmaktadır. KBH'da periferik nöropati genellikle alt ekstremitte distalinden başlar ve zamanla üst ekstremitteye ilerler, ilk aşamalarda oluşan duyu kaybı ve karıncalanmayı, titreşim ve derin tendon reflekslerinin kaybı izler (77). Önceleri üremik nöropatinin, SDBY evresinde klinik olarak bulgu verdiği kabul edilmesine rağmen yapılan çalışmalarda aslında diyaliz öncesi hastaların %70'inde de periferik nöropati olduğu tespit edilmiştir (78).

2.2.7.5. Otonom nöropati

Hemodiyalize giren hastaların yaklaşık %50'sinde otonom nöropati vardır. Otonom disfonksiyon, genellikle sempatik sinir sisteminde hızlanma ve parasempatik sistemde yavaşlama sonucunda oluşur (79). KBH ile sıklıkla eşlik eden HT, DM, vasküler hastalıklar da otonom SSS disfonksiyonunun oluşumuna katkıda bulunur. Otonom disfonksiyon sonucunda özellikle kalp hızı değişiklikleri, impotans, mide boşalma hızı değişiklikleri, diyalizler arası hipotansiyon gibi yaşam kalitesini düşüren veya yaşamı tehdit eden durumlar oluşur.

2.2.7.6. Miyopati

Diyalize giren hastaların yaşam kalitesini azaltan ve mortalitesini arttıran diğer bir nörolojik komplikasyon ise miyopatidir. Miyopati genellikle alt ekstremitte proksimalini etkileyip kas güçsüzlüğü oluşturur ve diyaliz hastalarının yaklaşık %50'sini etkiler (80). Miyopati genellikle GFH 25 ml/dk/1.73 m²'nin altına düşünce başlar ve GFH değerindeki düşüşle doğru orantılı olarak belirginleşir (79).

2.3. SDBY'de Tedavi

KBH olgularının bir kısmında, belli bir süre geçtikten sonra, tüm çabalara rağmen son dönem böbrek yetmezliği gelişir ve bu hastalar, renal replasman tedavisi (RRT) almak zorunda kalırlar. RRT'lerin uygulanması veya bu tedavilerin planlanması için en objektif kriter GFH'dır. $GFH < 10 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ olması genellikle RRT başlanma endikasyonu olarak kabul edilmektedir. GFH dışında; üremik semptomların varlığı, tedaviye yanıtız hiperkalemi, sıvı yüklenmesi ve asidoz oluşması, kanama bozukluğu gibi durumlar da, renal replasman tedavisi başlama kriterleri olarak kabul edilmektedir (81). Renal replasman tedaviler günümüzde hemodiyaliz, periton diyalizi (PD) ve böbrek transplantasyonudur. RRT alması gereken hastalara, böbrek transplantasyonu diğer RRT'lere göre üstün olduğundan, uygun olan hastalarda ilk seçenek olarak düşünülmelidir (82).

Bölgesel farklılıklar olmasına rağmen günümüzde RRT'lerden en yaygın kullanılanı hemodiyalizdir (83). Ülkemizde de benzer bir tablo mevcuttur. Türkiye Nefroloji Derneği kayıt sistemine göre, Türkiye genelinde renal replasman tedavisi alan hastaların, %75.8'i hemodiyaliz; %4.3'ü periton diyalizi almaktayken; tüm hastaların %19.8'i ise böbrek transplantasyonu olmuştur. 2017 yılında ilk kez renal replasman tedavisi başlanan hasta sayısı 11.837 kişi olup; bunların %81.7'sine hemodiyaliz tedavisi başlanmıştır (11).

2.3.1. Hemodiyaliz

Kandan metabolik atıkların ve fazla suyun uzaklaştırılması süreci, diyaliz olarak tanımlanmaktadır (84). Hemodiyaliz ise, yarı geçirgen bir membran yardımı ile kandaki solütlerin difüzyonunun sağlanması esasına dayanan bir yöntemdir. Bu yöntemde kandaki metabolik artıkların konsantrasyon gradienti farkı sayesinde diyalizat adı verilen sıvıya geçmesi, böylece metabolik artıkların, dolaşımdan uzaklaştırılması sağlanır (85).

Kan ve diyalizat arasındaki konsantrasyon farkı, membran yüzey alanı, membran kalınlığı ve por genişliği gibi faktörler difüzyon oranını etkiler. Büyük boyutlu moleküllerin difüzyon hızı ve oranı küçük boyutlu olanlara göre daha yavaştır. Ultrafiltrasyon ise, hidrostatik veya osmotik basınç sayesinde sıvı moleküllerinin difüzyondan farklı olarak membranın tek bir tarafına doğru yönlendirilmesi işlemidir. Bu uygulama sayesinde vücuttan daha fazla sıvı uzaklaştırılabilmektedir. Ultrafiltrasyon

işlemi sırasında sıvı ile birlikte küçük molekülü solütlerinde aynı yöne doğru geçişi olabilmekte ve bu duruma da konveksiyon adı verilmektedir (86).

Diyalizer, diyalizat ve kan dolaşım sistemi hemodiyalizin üç önemli bileşenidir. Diyalizer, kan ve diyalizat sıvısı arasında solütlerin hızlı bir şekilde geçişini sağlayan genellikle poliüretandan yapılmış bir haznedir. En yaygın kullanılan hollow-fiber tip (içi boş fibriller) diyalizerlerdir (87). Diyalizerin içinden kanın geçtiği çok sayıda ince fiber demetler vardır. Bu demetlerin dışında ise ters akımla seyreden diyalizat sıvısı vardır. İnce fibriller sayesinde kan ve diyalizat sıvısı arasında solüt ve sıvı değişimi sağlanabilmektedir.

Her hemodiyaliz seansında hasta yaklaşık 120 litre (L) suya maruz kalmaktadır. Diyalizat suyunun steril olması gerekmekte ancak filtrasyon, deiyonizasyon, yumuşatma ve revers osmoz gibi yöntemler kullanılarak saflaştırılması ve bakteri içeriğinin minimum düzeye indirilmesi gerekmektedir (88). Diyalizat olarak asetatlı veya bikarbonatlı sıvılar kullanılabilmesine rağmen günümüzde bikarbonatlı sıvılar tercih edilmektedir (89). Diyalizat sıvısında üre, kreatin gibi artık ürünler bulunmamakla birlikte, sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve bikarbonat bulunmakta ve bunların içeriği ise hastanın kan değerlerine göre ayarlanmaktadır. Diyalizat sıvısındaki potasyum değeri 0-4 mEq/dl arasında değişebilmekle birlikte 2 mEq/dl değerinin altı mortalite ile ilişkili olduğundan bu değerden düşük değerler reçete edilmemelidir (90). Genellikle sodyum değeri, 136-140 mEq/dl, kalsiyum değeri ise 1,25 mEq/dl olarak reçetelendirilmektedir.

Hemodiyaliz yapılabilmesi için erişkinde, 250-500 ml/dk kan akımı sağlayabilecek bir damar yolunun bulunması gerekmektedir. Bunun için kalıcı veya geçici damar yolları kullanılabilir. Geçici damar yolu oluşturmak amacıyla çift lümenli bir diyaliz kateteri subklaviyen, internal juguler veya femoral venlere yerleştirilir. Kalıcı damar yolları ise arteriyovenöz (A-V) greft ve arteriyovenöz fistüldür (91). Ülkemizde hemodiyalize giren hastalarda en sık kullanılan yöntem %78.7 ile A-V fistüldür (11). A-V fistül, arter ve ven arasında bir anastomoz oluşturma esasına dayanır. Bu amaçla öncelikle ön kolun distal bölgesinde radyal arter ve sefalik ven anastomoz işlemi yapılır. A-V greftte ise arter ve ven arasına genellikle politetraetilenle üretilen prostetik bir materyal konulup; A-V bağlantısı sağlanır. A-V fistülün olgunlaşması için 6-8 hafta gerekli iken greft için bu süre 2 haftadır.

Enfeksiyon, tromboz ve anevrizma gibi komplikasyonlar her ikisinde de görülebilmese rağmen oransal olarak greftlerde daha fazladır (92).

Hemodiyaliz süreci, uygun bir damar yolu kullanılarak 300-500 ml/dk hızında heparinize kanın, hemodiyaliz cihazı içindeki yarı sentetik membrana pompalanması ile başlar. Diyalizat sıvısı ise, kan akımının tersi yönde 500-800 ml/dk hızında aynı membrana pompalanır. Membranda oluşan difüzyon sayesinde, üre gibi küçük molekül ağırlıklı maddelerin konsantrasyon gradiyentine bağlı olarak kandan, diyalizat sıvısına geçmesi sağlanır. Diyalizat sıvısında konsantrasyonu genelde 35 mEq/L olan bikarbonat da aynı yöntemle kana geçer. Su, sodyum ve klor fazlalığının uzaklaştırılması ise membran boyunca olan hidrostatik basınç sayesinde, ultrafiltrasyonla gerçekleşir (85).

Diyalizin; standart HD, hemofiltrasyon, hemodiyafiltrasyon ve ev tipi HD modaliteleri mevcut olup en sık kullanılan ise bir diyaliz merkezinde uygulanan standart HD tipidir. SDBY nedeniyle hemodiyaliz alan hastalar genellikle haftada 9-12 saat boyunca hemodiyalize girerler ve genelde HD bu hastalara haftada üç eşit seans şeklinde uygulanır (93). Ülkemizdeki HD hastalarının %88.4'ü haftada üç gün hemodiyalize girmektedir (11).

2.3.1.1. Hemodiyaliz komplikasyonları

HD'nin komplikasyonları akut ve kronik olarak sınıflandırılabilir.

HD'in en sık akut komplikasyonu hipotansiyondur. Hipotansiyon, fazla miktarda ultrafiltrasyon (UF) yapılması sonucu oluşabileceği gibi, otonom nöropati, antihipertansif ilaç kullanımı ve kardiyak nedenlere bağlı da olabilir. Kas krampları, diyalizere karşı anaflaktoid reaksiyon gelişmesi, baş ağrısı, bulantı kusma da HD'nin akut komplikasyonları arasında sayılabilir (94).

HD, birçok doku ve sistemi kronik olarak etkiler ve birçok olumsuzluklar oluşturur.

- Metabolik komplikasyonlar: Karbonhidrat-yağ metabolizması bozuklukları, protein enerji malnutrisyonu
- Enfeksiyonlar: Bakteriyel enfeksiyonlar, tüberküloz, hepatit, kateter enfeksiyonu, endokardit, osteomyelit

- Kardiyovasküler: Hipertansiyon, dislipidemi, arteriyoskleroz, sol ventrikül hipertrofisi, aritmi
- Nörolojik: Diyaliz demansı, Wernicke ensefalopatisi, nöropatiler, uyku bozukluğu, huzursuz bacak sendromu
- Üremik komplikasyonlar: Periferik nöropati, metabolik kemik hastalığı, metastatik kalsifikasyon, anemi, kaşıntı, uykusuzluk ve kronik yorgunluk, üremik ensefalopati, renal osteodistrofi, alüminyum intoksikasyonu
- Non-üremik komplikasyonlar: Hepatit, serözit (perikardit, hemodiyaliz asiti), büyüme ve gelişmede gerilik, malnütrisyon, edinsel kistik hastalık, amiloidoz (85,95).

2.3.2. Periton diyalizi

Ülkemizde RRT alan hastaların yaklaşık %4.3'ü periton diyalizi yapmaktadır (11). Periton diyalizi temel olarak, oluşturulan bir giriş yoluyla, periton boşluğuna diyalizatın verilmesi, belirli bir süre tutulması ve bu süre sonunda sıvının boşaltılması şeklinde olmaktadır. Periton diyalizi, peritonun bir diyaliz membranı olarak kullanılması esasına dayanır. Bu yöntemde, periton kapillerlerindeki kan ve diyalizat arasında, solütlerin difüzyonu sağlanır ayrıca hipertonic solüsyonlar kullanılarak ultrafiltrasyon da yapılır (96).

1,5-3 L dekstroz içeren diyalizat sıvısı periton boşluğuna verildikten sonra, yaklaşık 2-4 saat bu sıvının periton boşluğunda durması sağlanır. Bu süre içinde kanda yüksek konsantrasyonda bulunan üre gibi azotlu maddeler ve diğer üremik toksinler difüzyonla diyalizat sıvısına geçer. Solütlerin difüzyonu, konsantrasyon farkının yüksek olduğu başlangıç döneminde en hızlı iken; diyalizat ve kan arasındaki konsantrasyon farkı azaldıkça difüzyon hızı azalır ve kan ile diyalizat konsantrasyonu eşitlendiğinde ise difüzyon durur (97,98).

Diyalizat sıvısının, periton boşluğuna verilmesi ve alınması için peritona kateter yerleştirilmesi gerekmektedir. Günümüzde bu amaçla en sık kullanılan Tenckhoff kateterleridir (99). Bu kateterler silikondan yapılmış olup, periton içine yerleştirilen ucunda diyalizat akımını sağlamak amacıyla çok sayıda delik bulundurur.

Periton diyalizinin; sürekli ayaktan PD (SAPD), devamlı devirli PD (Countinous cyclic PD, CCPD), Gece PD ve Tidal PD gibi çeşitleri bulunmaktadır. SAPD’de günde 3-5 defa diyalizat sıvısı kateter yardımı ile periton boşluğuna doldurulur. Belli bir süre sonunda bu sıvı geri alınır. CCPD ise gece, hasta yatmadan önce bir makine (peritoneal cyclers) aracılığı ile 3-5 diyalizat değişim işlemi yapılır ve gündüz (14 saat kadar) diyalizat sıvısı periton boşluğunda bırakılır. Gece tekrar peritonda bekletilen diyalizat boşaltılır ve makine ile aynı işlem tekrar edilir. Bu yöntemde gece değişimleri 1,5-3 saat arasında planlanır. CCPD’de diyaliz etkinliği SAPD kadar olup, peritonit sıklığının daha az olduğu bildirilmektedir (85,100).

PD’de diyalizat sıvısı olarak 1,5-3 L hacminde sıvılar kullanılır. PD’de hipertonsite yoluyla diyaliz uygulandığından, diyalizat sıvısında hipertonsite oluşturmak için dekstroz kullanılır. Bu sıvılar %1.5-4.25 oranında glukoz içerir. Bu nedenle bu sıvılar hem kalori artışına hem de enfeksiyon riskinin artmasına neden olabilir (101). Bu problemleri en aza indirmek için absorbe olmayan glukoz polimerleri (icodextrin vb.) kullanılabilir. İcodextrinin, dekstroz içeren sıvılara göre daha etkili UF yaptığı da gösterilmiştir (102). Dekstrozlu sıvılar dışında amino asitli sıvılar da kullanılabilir (103).

PD’de peritonit, kateter enfeksiyonu, kilo alma, metabolik bozukluklar gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (104,105).

2.3.3. Böbrek transplantasyonu

Son yıllarda immünsupresif tedavi, enfeksiyonların kontrolü ve cerrahi teknikle sağlanan gelişmeler renal transplantasyonu (Tx) en fazla tercih edilen, en başarılı RRT yöntemi haline getirmiştir (106). Bununla birlikte böbrek transplantasyonu bir kür sağlayıcı tedavi değil, diğer bir RRT seçeneği olarak düşünülmelidir. Hastanın öncelikleri ve risk durumu değerlendirildikten sonra uygun olan bireylere uygulanmalıdır (107).

Böbrek Tx, en iyi RRT seçeneği olarak kabul edilmesine rağmen yeterli sayıda böbrek vericisi bulunamaması ve organ naklindeki yetersizliklerden dolayı, hastaların çoğu HD ve PD arasında seçim yapmak zorunda kalmaktadır. Gelişmiş ülkelerin aksine ülkemizde böbrek Tx yapılanların büyük bir çoğunluğu canlı vericiler yoluyla nakil olabilmektedir (11).

Canlı donör ve ölü donör greftlerinin bir yıllık yaşam oranı %97.3 ve %93.4 seviyelerine çıkmıştır (108). Greft ömürleri ise yaklaşık olarak canlı donörden alınan greft için 20.9 yıl iken ölü donörden alınan greft için 15.5 yıldır (109).

Böbrek Tx sonrası mortalite oranları ilk bir yıl içinde en fazladır ve böbrek alıcısının yaşı ile doğru orantılı olarak artma eğilimindedir. 18-34 yaş grubunda %2 olan oran 50-60 yaş arasında %6.8'e çıkmaktadır (110). Yine de bu oranlar diyaliz hastaları ile kıyaslandığında daha olumlu görünmektedir (111).

Metastatik veya kür şansı olmayan kanser varlığı, ciddi psikiyatrik bozukluk, devam eden uyuşturucu kullanımı, ileri derece kalp yetmezliği ve gebelik gibi durumların varlığı böbrek Tx için kontrendikasyon oluşturur (112).

Böbrek Tx'i sırasında veya sonrasında; patolojik ve cerrahi olarak sınıflandırılacak çeşitli komplikasyonlar görülebilir. Patolojik komplikasyonlara; rejeksiyon, enfeksiyon, kardiyovasküler olaylar örnek verilebilirken; cerrahi komplikasyonlara ise vasküler ve ürolojik komplikasyonlar, lenfösel, herniler örnek verilebilir (113). Ayrıca rejeksiyonu engellemek amacıyla kullanılan immünsupresifler nedeniyle böbrek alıcılarında %5-6 oranında malignite oluşumu gözlenmektedir (114). Bu oran genel popülasyonla kıyaslandığında aynı yaş grubu için malignite sıklığının yaklaşık 3-5 kata varan bir oranda arttığını göstermektedir. En sık görülen kanserler cilt kanserleridir. Serviks in sitü karsinomları ve non-Hodgkin lenfoma gibi maligniteler de sık görülmektedir (115).

2.4. Bilişsel Fonksiyonların Değerlendirilmesi ve Test Yöntemleri

Bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi, öncelikle hekimin gözlemi ve bireyle konuşmasıyla başlamalı, muayene sonrasında bilişsel fonksiyonlardaki bir bozulmadan şüphelenilirse detaylı testler de yapılmalıdır. Bu testler yapılmadan önce hastanın komorbid hastalıkları, duyuşsal ve motor sinir bozuklukları, sosyokültürel düzeyi, dili anlama düzeyi gibi test sonuçlarını etkileyecek faktörler dikkate alınmalıdır.

Amerika Psikiyatri Derneği Ruhsal Hastalıklar El Kitabı 5 (DSM 5) kılavuzunda nörobilişsel altı adet alan tanımlanmıştır (116). Bunlar;

a: Öğrenme ve hafıza (serbest çağrışım, ipucu ile çağrışım, tanıma hafızası, kısa bellek, uzun bellek)

b: Dil (nesne isimlendirme, kelime bulma, dilbilgisi, konuşmada akıcılık vb.)

c: Algısal motor fonksiyon (duyu-motor koordinasyonu, görsel algı vb.)

d: Yönetmel işlev (planlama, kara verme, vazgeçme vb.)

e: Kompleks dikkat (seçici dikkat, dikkat devamlılığı vb.)

f: Sosyal biliş (duyguları tanıma, iç görü vb)

Bireylerin bilişsel fonksiyonları değerlendirmek için günümüzde kırktan fazla test mevcuttur. Bu testlerin, duyarlılığı %75-92, özgüllüğü ise %81-91 arasında değişmektedir (117). Bu alanda yaygın olarak kullanılan testler ise Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (MoCA) ve Standardize Mini Mental Test (SMMT) testleridir. SMMT dünya genelinde bilişsel bozukluk tanısı amacıyla en sık kullanılan test olmasına rağmen; MoCA testinin, özellikle 60 yaş üzeri popülasyonda, hafif bilişsel bozukluğu daha iyi gösterdiği görülmüştür (118).

2.4.1. Standardize mini mental test (SMMT)

M.F. Folstein ve arkadaşları tarafından 1975 yılında, bireylerin bilişsel durumunu değerlendirmek amacıyla oluşturulan bu testin, küçük değişimlerle standardize edilen formu, günümüzde dünya çapında bu amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır (119,120). Genellikle 10 dakikadan (dk) daha kısa sürede test tamamlanabilmektedir. Bu test; oryantasyon, kayıt hafızası, dikkat ve hesap yapma, hatırlama, lisan, gibi alanları değerlendiren sorulardan oluşur ve toplam 30 puan üzerinden değerlendirilir. Uygulanması için özel bir donanım veya eğitim gerektirmemesi, kısa sürede uygulanabilmesi, poliklinik ortamında, hatta yatak başında bile kolayca uygulanabilmesi, bilişsel bozukluk tanısında duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olması, sayılabilecek avantajlarıdır. Bununla birlikte, demografik özellikler, yaş ve eğitim düzeyi gibi faktörlerdeki değişimlerden etkilenmesi ise testin dezavantajı olarak kabul edilmektedir. Ayrıca SMMT'nin, hafif bilişsel bozukluk tanısında duyarlılığının düşük olması da bu testin diğer bir dezavantajıdır (121).

Bu test; yer, zaman, kelime tekrarları, aritmetik beceriler, dilin kullanımı ve basit motor becerileri değerlendiren basit soru ve yetenekleri içermektedir. 30 puan üzerinden hesaplanan bu testte, tam olarak fikir birliği olmamasına rağmen normal muayene için alt sınır genellikle 24 puan olarak kabul edilmektedir (122). Ancak yüksek eğitilmiş bireyler (>16 yıl örgün eğitim) için alt sınırın 27 puan olarak kabul edilmesi önerilmektedir (123). Testin değerlendirilmesinde 24-30 puan arası normal olarak

değerlendirilir. 18-23 puan arası; hafif demans, 17 puan ve altı ise ciddi demans ile uyumlu olarak kabul edilmektedir.

SMMT'nin Türkçe formunun geçerlilik ve güvenirliliği 2002 yılında C. Güngen ve arkadaşları tarafından değerlendirilmiş ve Türk toplumu için bu testin duyarlılığının %91 ve özgüllüğünün %95 olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak bu testin Türk toplumu için hafif bilişsel bozukluğu ortaya çıkarmada geçerli ve güvenli olduğu kanıtlanmıştır (124).

2.4.2. Montreal bilişsel değerlendirme testi (MoCA)

MoCA testi, yaygın kullanılan SMMT'nin, değerlendirmede eksik kaldığı, hafif bilişsel bozukluk alanındaki eksiklikleri tamamlamak amacıyla 1996 yılında Ziad Nasreddine tarafından tasarlanmış bir testtir (125). Bu testte dikkat, konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünme, hesaplama ve yönelim olmak üzere sekiz farklı bilişsel işlev değerlendirilir. Sekiz farklı bilişsel işlevin değerlendirilebilmesi bu testin, kısmen daha dar kapsamlı olan standardize mini mental teste göre bir avantajıdır ve hafif bilişsel bozuklukların gözden kaçırılma olasılığını azaltmaktadır.

SMMT bilişsel fonksiyon bozukluklarının tespitinde önemli kısıtlılığa sahip olmasına rağmen dünya genelinde bu amaçla en sık kullanılan testtir. Ancak günümüzde MoCA testinin bu alanda popülerliği artmaktadır (126). Ayrıca MoCA testi bilinci etkileyen; parkinson, inme, DM, kalp yetmezliği, pulmoner hastalıklar ve kronik hemodiyaliz durumlarında mini mental teste göre bilinç bozukluklarının tespitinde daha duyarlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (127,129).

Otuz puan üzerinden hesaplanan bu testin tamamlanması yaklaşık 10 dakika sürmektedir. Orijinali İngilizce olan testte normal değerler 26-30 puan olarak önerilmiştir. Yıllar içinde bu test birçok farklı dile de çevrilmiştir. Dil özellikleri, kültürel farklılıklar ve eğitim düzeyleri nedeniyle ülkelerin puan aralıkları ve alt sınırları farklı olabilmektedir (130).

Ülkemizde MoCA'nın Türkçe versiyonu 2010 yılında Selekler ve arkadaşları tarafından, Türk toplumunda kullanımı ve geçerliliği için yapılan çalışmada; MoCA testinin Türk toplumunda bilişsel bozukluğun tespitinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu ve bu amaçla kullanılabilmesi gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada Türk

toplumu için bu testin cut-off değerinin 21 puan olması durumunda Türk toplumu için bu testin duyarlılığının %81, özgüllüğünün ise %77 olduğu görülmüştür (131). Bu nedenle Türk toplumu için testin normal aralığı 21-30 puan olarak kabul edilmektedir. HD hastalarında yapılan çalışmalarda ise MoCA testinin cut off değeri olarak 24 puan baz alındığında bilişsel disfonksiyon (BD) tespiti açısından duyarlılığının %76.7 ve özgüllüğünün ise %78.6 olduğu belirlenmiştir (132). Bu nedenle HD hastalarında MoCA testinin normal değeri 24 puan ve üstü kabul edilmelidir.

2.5. Hemodiyaliz Hastalarında Bilişsel Fonksiyonlardaki Değişimler ve Etkileyen Faktörler

KBH'da bilişsel bozukluk olduğu yaygın olarak kabul gören bir durum olmasına rağmen; bunun ne sıklıkta ve nasıl olduğu tam olarak aydınlatılamamıştır. Bilişsel bozuklukların yaşla birlikte prevalansının artması ayrıca KBH'nın özellikle yaşlı popülasyonda bir artış eğiliminde olması, KBH ve bilişsel bozukluk birlikteliğinin araştırılmasını daha önemli kılmaktadır (133). KBH'ya eşlik eden bilişsel bozukluğun, hastanın yaşam kalitesini azalttığı, tedavi ve diyet uyumunu bozduğu, karar verme sürecini etkilediği ve bunların sonucunda hastanın morbidite ve mortalitesine olumsuz katkıları olduğu da kabul edildiğinden bu konunun önemi daha da artmaktadır (134,135). Bilişsel disfonksiyonu olan ve olmayan KBH hastalarının kıyaslandığı bir çalışmada; bilişsel disfonksiyonu olmayan grubun 7 yıllık sağ kalım oranı %83 iken diğer grubun %49 olarak bulunmuştur (136).

Orta düzeyde KBH olan olgularda %20-50 oranında görülen BD sıklığı, diyaliz hastalarında %70'in üzerine çıkabilmektedir. Ancak KBH'da bu kadar sık görülmesine rağmen; pratikte KBH ve BD birlikteliği ve doğurduğu sonuçlar yeterince bilinmediğinden; hasta bilişsel açıdan değerlendirilmemekte, bunun sonucunda ise tanı konulan hasta sayısı tahmin edilen değerlerin çok altında kalmaktadır (137,138). Tüm KBH olgularından BD gelişmiş olanların yalnızca %5'i bu açıdan değerlendirilmekte ve tanı almaktadır (139).

Diyaliz tedavisi almayan hastalarda bile GFH düşüşünün, bilişsel disfonksiyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir (140). $GFH < 60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ olan olgularda, GFH'daki her 10 ml/dk düşüşte, BD riskininin yaklaşık %11 arttığı gösterilmiştir (69). 70-79 yaş aralığındaki popülasyona yapılan bir çalışmada $GFH < 45 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ olan grup ile $GFH > 60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ olan grubun karşılaştırılmasında GFH değeri düşük

olan grupta bilişsel disfonksiyon 2 kat yüksek bulunmuştur (68). Böbrek fonksiyon bozukluğunun en çok yürütücü işlevler ve sözel hafızayı etkilediği daha az sıklıkta ise dikkat ve oryantasyonu etkilediği gösterilmiştir (70).

Hemodiyaliz ve periton diyalizinin bilişsel bozukluk ile ilişkilerini karşılaştıran çalışmaların bir kısmında sonuçlar benzer olmasına rağmen bazı çalışmalarda ise periton diyalizinin bu açıdan daha olumlu sonuçlar barındırdığı raporlanmıştır (141,142). Bir çalışmada normal popülasyona göre, periton diyalizinde orta-ağır BD riski 2.5 kat artmış iken hemodiyaliz hastalarında ise 3.1 kat artmış olduğu bulunmuştur (143). Bu sonuçlar hem HD hem de PD'nin artmış BD ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Diyaliz hastalarında BD'nin oluşumuna katkıda bulunan faktörler arasında; yaş, üremi, inflamasyon, HT, DM, inme ve metabolik bozukluklar sayılabilir (13,144,145). Bununla birlikte; hemodiyaliz, birçok üremik semptomu ortadan kaldırmasına rağmen; BD'de anlamlı bir düzelme yapmaması, hatta BD'yi kötüleştirme, diyaliz ilk saatlerinde hastaların bilişsel fonksiyonlarında anlamlı değişiklik olmamasına rağmen; diyaliz sonuna doğru hastaların bilişsel fonksiyonlarında kötüleşme olması, ayrıca diyaliz sonu bilişsel fonksiyonlarının diyalizsiz günlere göre daha kötü olması da diyalizin de BD ile ilişkili olduğunu göstermektedir (146-148). Diyaliz sırasında gelişen damar içi büyük sıvı kayıpları ve sıvı elektrolit değişikliklerinin; beyin dokusunda perfüzyon azalmasına ve sonuçta serebral iskemiyeye neden olarak BD'ye yol açtığına dair görüşler mevcuttur (145). Bununla birlikte; diyaliz sırasında hipotansif atakları olan hastaların çekilen MR'larında laküner enfarktlerin tespit edilmesi de bu görüşü desteklemesine rağmen; sık hipotansiyon atağı beklenmeyen PD hastalarında da benzer radyolojik bulguların ve BD'nin oluşması bu görüşü zayıflatmaktadır (149,150). Aslında BD'ye neden olan faktörün aşikar bir iskemiden çok, tüm risk faktörlerinin etkileşimi sonucunda oluşan endotelial disfonksiyon ve sonrasında gelişen subklinik iskemi olduğu görüşü ağır basmaktadır (64).

KBH olgularının beyin MR'ları incelendiğinde, hipokampüste yaygın atrofi, kortikal atrofi, frontal lob değişiklikleri görülebilmektedir (151). Yeni MR teknolojileri ile derin beyaz cevherde azalma veya bozulmanın yanında küçük damar hastalığını yansıtan beyaz cevher hiperintensivitesi de görülebilmektedir. Beyaz cevher lezyonları diyaliz öncesi dönemde de yaygın görülmesine rağmen; sıklığı, diyaliz hastalarında %70 ve üzerine çıkmaktadır (152).

KBH olgularında azalmış GFH dışında artmış sistatin c ve albuminüri, anemi, azalmış vitamin D düzeyleri ve depresyon gibi çeşitli faktörler de araştırılmış ve BD ile ilişkili bulunmuştur (153,154).

2.6. N-Terminal pro B tipi Natriüretik Peptid (NT-proBNP) ve Makrofaj inhibitör sitokin 1 / büyüme farklılaşma faktörü 15 (MIC-1/GDF-15)

2.6.1. NT-proBNP

Natriüretik peptitler; kalp, beyin ve endotel gibi çeşitli organlardan salınan ve natriüretik etkileri olan nörohormonlardır. Günümüzde bilinen natriüretik hormonlar, atrial natriüretik peptit (ANP), B-tipi natriüretik peptit (BNP), C-tipi natriüretik peptit (CNP), D tipi natriüretik peptitdir (DNP) (155). ANP ve BNP'nin esas kaynağı kalp olduğundan her iki peptit, kardiyak natriüretik peptidler olarak adlandırılır. Natriüretik peptitler; natriürez, diürez, kan hacmi, kan basıncı, yağ metabolizması, kemik büyümesi ve hücre çoğalmasının engellenmesinin düzenlenmesinde rol oynarlar (156).

Beyin natriüretik peptit, 32 aminoasitten oluşan bir kardiyak natriüretik hormondur. İlk kez 1988 yılında domuz beyninde, ANP benzeri bir peptit olarak tespit edilmiş ve bu peptide BNP ismi verilmiştir (157). Sonraki yıllarda BNP'nin kalp hücrelerinden salındığı ve ANP ile benzer reseptörler üzerinde etkili olduğu ortaya çıkarılmıştır (158).

BNP geni 1. Kromozomda lokalizedir. Bu gen prohormon BNP (proBNP) üretiminden sorumludur. Prohormon BNP 108 aminoasitten oluşmaktadır. Dolaşıma geçen prohormon pro BNP, 32 aminoasitten oluşan BNP ve 76 aminoasitten oluşan NT-proBNP parçalarına ayrılır. Bu ayrışma olayından furin isimindeki enzim sorumludur (159). Hem BNP hem de NT- proBNP kanda immunoassay yöntemlerle ölçülebilir.

Son dönemde kardiyak fibroblastlardan da üretilebildiği gösterilmesine rağmen; BNP'nin önde gelen üretim yeri kardiyak miyositlerdir (160). BNP'nin salınımında en önemli faktör ise kalp duvarlarının gerilmesidir (161).

BNP'nin depolanması ve salınımı, ANP'den farklılık gösterir. ANP'nin ana kaynağı atriyum iken BNP'nin ise ventriküllerdir (162). Atriyumda depolanan ANP'nin aksine BNP atriyum ve ventrikülde depolanır. BNP'nin depolandığı granüller, ANP'ye göre daha küçük olduğundan yeniden üretim hızı ANP'ye göre daha yüksektir (163).

Natriüretik peptitlerin, natriüretik peptit reseptör (NRP) tip A, B, C adında üç reseptörü bulunmaktadır. BNP, spesifik olarak NRP tip A'ya bağlanır ve intraselüler cGMP yapımını artırır (158). Böylece diürez, vazodilatasyon, renin ve aldosteronun üretiminin inhibisyonu, kardiyak ve vasküler miyosit büyümesi gibi etkiler oluşturur. NT-proBNP'nin bir reseptöre bağlanıp bağlanmadığı veya kendi başına bir biyolojik etkisinin olup olmadığı ise bilinmemektedir (155).

Natriüretik peptitlerin dolaşımdan temizlenmesi, reseptörleri (NRP Tip C) aracılığıyla olabileceği gibi nötro endopeptidaz (NEP) 24.11 gibi peptidazlarla da olabilmektedir (164). Çalışmalar, BNP'nin ANP'ye göre peptidazlara daha dirençli olduğunu ve NT-proBNP'nin diğerlerine göre daha uzun ömürlü olduğunu göstermiştir. BNP'nin yarı ömrü 20 dakika iken NT-proBNP'nin ise 60-90 dakika arasındadır (165,166). NT-proBNP'nin ana atılım yolu böbreklerdir (167). Bu nedenle KBH'da hem NT-proBNP hem de BNP'nin böbreklerden atılımı azalmakta ve GFH düşüşü ile ters orantılı olarak kandaki seviyeleri artmaktadır (168). Bununla birlikte NT-proBNP, BNP 'ye oranla GFH düşüşüne daha duyarlıdır (169).

Yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığı gibi fizyolojik faktörler hem BNP hem de NT-proBNP'nin plazma düzeylerini etkiler. Yaşlı bireylerde ve kadınlarda BNP ve NT-proBNP düzeyleri artar. Obez kişilerde ise, normal kilolu kişilere kıyasla %30-50 daha düşüktür. Normal değerler BNP için <100 pg/ml, NT-proBNP için <125 pg/ml (75 yaş üzerinde <450 pg/ml) olarak kabul edilebilir (170).

BNP ve NT-proBNP kalple ilgili ve kalp dışı birçok nedene bağlı olarak yükselebilir. Kalple ilgili nedenlerin başında kalp yetmezliği ve akut koroner sendromlar gelir (171,172). Sol ventrikül EF değerleri ile BNP ve NT-proBNP arasında belirgin bir ilişki vardır. Ejeksiyon fraksiyonu ne kadar düşükse natriüretik peptid düzeyleri de o kadar yüksektir (173). Kalp dışı nedenler arasında akut pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon, sepsis, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve hipertiroidi yer alır (174,175).

Ventriküler disfonksiyonda düzeyi artan NT-proBNP'nin kardiyovasküler hastalık açısından prognostik değerinin olduğu bilinmektedir (175). Son zamanlarda NT-proBNP'nin bunun dışında kardiyovasküler hastalığı olanlarda bilişsel bozukluk ve demansla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, NT-proBNP yüksekliğinin, aşikar bir kardiyovasküler hastalık olmaması durumunda bile vasküler patolojilerle

ilişkili olduğu ve subklinik bir kardiyovasküler hastalığı yansıttığı düşünülmektedir. Bu düşünce çerçevesinde yapılan bir çalışmada, yüksek NT-proBNP değerleri ölçülen ve kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan hastalarda da bilişsel bozukluk ve özellikle vasküler demans sıklığının arttığı gösterilmiştir (176). Ancak KBH'da ve özellikle diyaliz hastalarında NT-proBNP düzeylerinin bilişsel fonksiyonlarla ilişkisini ortaya çıkaran çalışma mevcut değildir.

2.6.2. Makrofaj inhibitör sitokin-1/ büyüme farklılaşma faktörü 15

Makrofaj inhibitör sitokin-1 (MIC-1), diğer adıyla büyüme farklılaşma faktörü 15 (GDF-15), transforming büyüme faktörü β (TGF- β) süperaillesinin bir üyesidir. MIC-1, plasental transformasyon büyüme faktörü- β (PTGF- β), prostat derive faktör (PDF), plasental kemik morfogenetik protein (PLAB), NSAID aktive gen-1 (NAG-1) ve PL74 gibi başka isimlerle de tanımlanabilmektedir (177,178). İlk zamanlarda, GDF-15'in makrofajlardan TNF- α salınımını inhibe ettiği belirtildiği için makrofaj inhibitör sitokin olarak tanımlanmış ancak sonraki çalışmalarda bu bilgi doğrulanamamıştır (179,180).

GDF-15'in biyolojik fonksiyonları tam olarak aydınlatılamamasına rağmen; inflamatuvar ve apoptotik süreçlerde rol aldığı ve salınımının; inflamasyon, kanser, kardiyovasküler hastalık, akciğer hastalıkları ve böbrek hastalığı gibi patolojik süreçlerde, arttığı gösterilmiştir (181). Bunun dışında yaşlanma ve çevresel faktörlerinde GDF-15 artışından sorumlu olduğu bulunmuştur (182). Normal koşullarda MIC-1 en fazla plasenta ve prostat dokusundan salınmasına rağmen zayıf da olsa karaciğer, böbrek, pankreas, beyin gibi diğer birçok dokudan da salındığı gösterilmiştir (183). Ayrıca makrofajlardan da salınmaktadır.

GDF-15 geni 19. kromozomda lokalizedir ve GDF-15, 40 kilodalton (kDa) ağırlığında olan bir propeptit olarak üretilir. N terminal bölümü ayrılınca aktif protein formuna dönüşür (184). GDF-15, birçok farklı sitokin ve faktöre yanıt olarak salınabilir. Bunlardan birkaçı, interlökin-1, TNF- α , anjiyotensin 2, makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-SCF) ve TGF- β 'dir. Tümör baskılayıcı protein p53 de ayrıca GDF-15 salınımını artırabilir (185).

Yüksek GDF-15 düzeyleri ile endotel disfonksiyonu, ateroskleroz, sol ventrikül hipertrofisi arasında ilişki olduğu bu nedenle; yüksek GDF-15 değerlerinin kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve kalp dışı hastalıklara bağlı mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (186). Ayrıca koroner arter hastalığı, atriyal fibrilasyon,

kalp yetmezliği, DM, kanser ve bilişsel bozukluk gibi hastalıkların oluşması ve ilerlemesi ile de ilişkilendirilmiştir (181,187). Bununla birlikte GDF-15 yeni bir iştah düzenleyeci peptit olarak kabul edilmektedir. Kansere hastalarında gelişen iştahsızlık ve kilo kaybının yüksek GDF-15 düzeyleri ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir (188).

Yüksek GDF-15 değerleri KBH gelişimi ve böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (189). Ayrıca diyaliz hastalarında hem kaşeksi hem de mortalite açısından yüksek GDF-15 düzeylerinin anlamlı olduğu ile ilgili yayınlar mevcuttur (190).

Yapılan çalışmalarda GDF-15'in bilişsel fonksiyonlardaki azalma ve demans ile birlikte beyinde gri madde miktarında azalma ve beyaz cevher bütünlüğünde bozulma ile ilişkisi ortaya konulmuştur (191). Ancak diyaliz hastalarında oluşan bilişsel fonksiyon bozukluğu veya demansın GDF-15 ile ilişkisi konusunda yeterli bilginiz yoktur.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Bu kesitsel çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesi, Kahramanmaraş 12 Şubat Özel Hemodiyaliz Ünitesi, Kahramanmaraş Hüsnü Öksüz Hemodiyaliz Ünitesi ve Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi Hemodiyaliz Ünitelerinde yürütüldü. 01.04.2017 tarihi itibari ile en az 3 aydır HD tedavisi alan 18-65 yaş aralığındaki toplam 94 hasta çalışmaya dahil edildi. Aşağıdaki kriterleri taşıyanlar ise çalışmaya alınmadı:

- Serebrovasküler hastalık öyküsü
- Depresyon
- Demans
- Konjestif Kalp Yetmezliği (Ejeksiyon fraksiyonu %40 ın altında olan)
- Okur yazar olmama
- < 18 yaş, > 65 yaş
- Çalışmaya katılmak istememe

3.2.Yöntem

Çalışmaya katılan tüm hastalara çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve yazılı olarak aydınlatılmış onam formu alındı. Hastaların kullanmakta oldukları ilaçlar sorgulandı. Yaş, cinsiyet, KBH etyolojileri, HD süreleri, renal transplantasyon olup olmaması, hepatit olup olmaması, koroner arter hastalığı ve KKY (konjestif kalp yetmezliği) olup olmaması, kilo, fistül ya da kateterden HD'ye girmesi, eğitim durumu, sistolik ve diyastolik kan basınçları, fosfor bağlayıcı ve/veya sinakalset kullanıp kullanmadıkları, D vitamini kullanıp kullanmadıkları, demir ve/veya eritropoetin kullanıp kullanmadıkları, statin ve/veya fibrat kullanımının olup olmaması kaydedildi. Hastaların, yakın zamanda yapılan ekokardiyografilerinden ejeksiyon fraksiyonu ve sol atrium çapı kaydedildi.

Kognitif fonksiyonların ölçümü için hastalara HD başlangıcında Standardize Mini Mental Test (**Resim 1**) ve MoCA testi (**Resim 2**) uygulandı. Standardize Mini Mental Test toplam 30 puan üzerinden değerlendirilen; oryantasyon, kayıt hafızası, dikkat ve hesap yapma, hatırlama ve lisan gibi bilişsel fonksiyonları ölçen bir testtir.

Standardize Mini Mental Test uygulamasında oryantasyon kategorisi 10 puan üzerinden değerlendirilir. Bireylerin oryantasyonunu değerlendirmek için; içinde bulunulan yıl, ay, gün, mevsim ve yaşanılan ülke, şehir ve adres bilgileri (oturulan binanın ismi, hangi katta oturulduğu vb.) doğru bilip bilmedikleri sorgulandı. Her bir doğru yanıt için 1 puan verildi. Kayıt hafızası için 20 saniye içinde masa bayrak elbise kelimelerini tekrar etmesi istendi. Her bir doğru yanıt için 1 puan maksimum 3 puan verildi. Hesap yapma kategorisi için 100 sayısından, her seferinde 7 çıkararak geriye doğru sayması istendi. Hiç bir doğru yanıt yoksa 0 puan, 2-3 doğru yanıt varsa 2 puan ve 4-5 doğru yanıt için 3 puan verildi. Katılımcı 100'den başlayarak geriye doğru 7'şer azaltıp saydığında; her bir doğru yanıtı kaydedildi. Verdiği tüm doğru yanıtlar bağımsız olarak değerlendirildi. Yanlış cevap verip, sonrasında bu sayıdan 7 çıkararak, doğru bir şekilde devam eden katılımcının her bir doğru cevabına da 1 puan verildi, bu kategoride maksimum 5 puan verildi.

Hatırlama kategorisi için; masa, bayrak ve elbise kelimelerinin ipucu olmadan hatırlanması istendi. Her bir doğru cevap için 1 puan verildi. Lisan kategorisi için gösterilen nesnelerin (saat ve kalem) isimlerinin söylenmesi, verilen 'Eğer ve fakat istemiyorum.'cümlesinin tekrarlanması, hastaya verilen 'Masada duran kağıdı elinizle alın, iki elinizle, ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen' komutunun 30 saniye içinde yapılması, kağıda yazılan 'gözlerinizi kapatınız' cümlesinin okunup uygulanması, kağıda anlamlı bir cümle yazılması ve iç içe geçmiş beşgen şeklinin çizilmesi istendi. Bu kategori toplam 9 puan üzerinden hesaplandı. Bu test, hastadan hastaya değişmekle birlikte, ortalama 10-15 dakika sürdü.

Montreal Bilişsel Değerlendirme testi (MoCA), toplam 30 puandan oluşan ve; dikkat, konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama, yönelim gibi bilişsel fonksiyonları değerlendiren bir testtir. İz sürme testinde; bir sayı ve bir harfin sırası ile kendilerini izleyen sayı ve harfle bir çizgi vasıtasıyla birleştirilmesi istendi. Katılımcı çizgileri eksiksiz çizdiyse 1 puan; kendi düzelttikleri de dahil yaptığı hatalara ise 0 puan verildi.

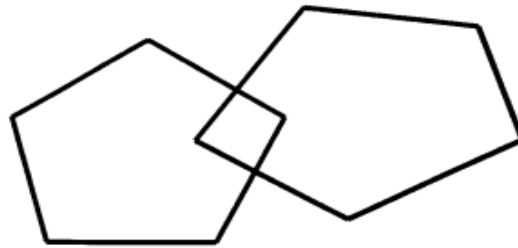
Görsel yapılandırma becerisinde; küp şekli gösterilerek aynısının çizilmesi ve bir saat çizilip tüm rakamlarının yazılması ve çizilen şekilde saatin, saat 11'i 10 dk geçecek şekilde gösterilmesi istendi. Küp şeklinin, üç boyutlu çizgileri birbirine paralel ve benzer uzunlukta ve fazladan çizgi olmamasına 1 puan verildi. Saatin çerçevesi yuvarlak ise 1 puan; tüm rakamlar doğru düzen ve sırada yazıldıysa 1 puan; saatin akrep

ve yelkovanı çizildiyse ve saat 11'i 10 geçeyi gösteriyorsa 1 puan; toplamda 3 puan verildi. İsimlendirme kategorisinde; hastaya aslan, gergedan ve deve resimleri gösterilerek, hayvan isimlerinin söylenilmesi istendi. Her doğru cevap için 1 puan toplamda 3 puan verildi. Bellek kategorisinde hastadan 'burun, kadife, cami, papatya ve mor' kelimelerini iki kez tekrar etmesi ve daha sonra hatırlanmasının isteneceği söylendi. Bu kategori puanlanmadı. Dikkat kategorisinde; hastaya söylenen ilk rakamları, sıra ile tekrar etmesi, sonrasında verilen diğer rakamları ise bu kez ters sırayla tekrar etmesi istendi. Her bir doğru sıra 1 puan olmak üzere toplam 2 puan verildi. Bir dizi harf okunacağı ve 'A' harfini her duyduğunda masaya vurması istendi. Hastanın 1 hata yapması kabul edildi ve toplam 1 puan verildi. Katılımcıya 100 sayısından, 7'şer çıkararak geriye doğru sayması istendi. Hiç bir doğru yanıt yoksa 0 puan, 2-3 doğru yanıt için 2 puan ve 4-5 doğru yanıt için 3 puan verildi. Katılımcı 100'den başlayarak 7'şer sayarken her bir doğru yanıtı sayıldı. Her bir doğru yanıt bağımsız olarak değerlendirildi. Eğer katılımcı yanlış tepki verir (yanlış sayı söyler) ve bu sayıdan 7 çıkartarak doğru devam ederse, her bir doğru tepkiye 1 puan ve toplamda 3 puan verildi. Cümle tekrarı kategorisi için; 'Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur' ve 'Köpekler odadayken kedi hep kanepenin altına saklanırdı' cümlelerinin tekrar edilmesi istendi. Her bir doğru cümle tekrarı için 1 puan toplamda 2 puan verildi. Sözel akıcılık kategorisi için; hastadan K harfi ile başlayan kelimeleri (özel isim, rakam ve aynı kökten türetilmiş isimler dışında) 60 saniyede söylemesi istendi. Altmış saniye içinde 11 ve daha fazla kelime türetiliyse 1 puan verildi. Soyut düşünme kategorisi için; hastaya verilen iki kelime arasındaki yaygın benzerliği söylenmesi istendi ve bunun için örnek iki kelime verildi. Her bir doğru söylenen madde çifti için 1 puan, toplamda 2 puan verildi. Gecikmeli hatırlatma kategorisi için; testin başlangıcında söylenen 'burun, kadife, cami, papatya ve mor' kelimelerinin ipucusuz hatırlanması istendi. Hatırlanan her kelime için 1 puan toplamda 5 puan verildi. Yönelim kategorisinde; hastaya gün, ay, yıl ve haftanın hangi gününde bulunduğu, hangi şehirde bulunduğu ve şuan bulunduğu yerin ismini söylenmesi istendi. Her bir doğru yanıt için 1 puan toplamda 6 puan verildi.

NT-proBNP ve MIC-1/GDF-15 düzeylerinin ölçümü: Hastalardan, orta HD seansının sonunda, rutin tetkikleri için ve NT-proBNP ve MIC-1/GDF-15 için kan örneği alındı. Olgulardan antikoagülan içermeyen tüplere alınan kanların oda ısısında pıhtılaşması beklendikten sonra bu numuneler, 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen

serumlar -80°C de çalışma gününe kadar saklandı. Çalışma günü tüm örnekler oda ısısına getirildi. Serum MIC-1/GDF-15 düzeyleri ticari ELISA kiti prosedürleri uygulanarak tespit edildi (SEC034Hu; Cloud-Clone Corp., Houston, TX, USA). Serumda NT-ProBNP tainleri Getein 1600 Immuno fluorescence Quantitative Analyzer (GeTeinBioMedicalInc.,Portland, USA) cihazında gerçekleştirildi.

| Ad Soyad: Eğitim (yıl): T. Puan: | Tarih: Meslek: | Yaş: Aktif El: | |
|--|---------------------------------|---------------------------------|-----|
| YÖNELİM (Toplam puan 10) | | | |
| Hangi yıl içindeyiz..... | | () | |
| Hangi mevsimdeyiz | | () | |
| Hangi aydayız | | () | |
| Bu gün ayın kaçı | | () | |
| Hangi gündeyiz | | () | |
| Hangi ülkede yaşıyoruz | | () | |
| Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız | | () | |
| Şu an bulunduğunuz semt neresidir | | () | |
| Şu an bulunduğunuz bina neresidir | | () | |
| Şu an bu binada kaçınca kattasınız | | () | |
| KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3) | | | |
| Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan | | | () |
| DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5) | | | |
| 100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin. Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) | | | () |
| HATIRLAMA (Toplam puan 3) | | | |
| Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin. (Masa, Bayrak, Elbise)..... | | | () |
| LİSAN (Toplam puan 9) | | | |
| a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut) | | | () |
| b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan..... | | | () |
| c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan..... | | | () |
| d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan) "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada)..... | | | () |
| e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)..... | | | () |
| f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan) | | | () |



Resim 1. Standardize Mini Mental Test

MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ
Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

İsim:
Eğitim:
Cinsiyet:

Protokol:
Test Tarihi:
Doğum Tarihi:

| GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEVLER | | Küp Kopyalama | | SAAT çizme (On biri on geçe) (3 puan) | | PUAN | |
|---|--|--|--------|---|---------|--------|----------|
| | | | | <p>Çevresi Rakamlar Kollar</p> <p>[] [] []</p> | | ___/5 | |
| ADLANDIRMA | | | | | | | |
| | | | | | | ___/3 | |
| BELLEK | | | | | | | |
| <p>Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin. İki deneme yapın. 5 dakika sonra tekrar sorun</p> | | BURUN | KADİFE | CAMİ | PAPATYA | MOR | Puan yok |
| 1. deneme | | | | | | | |
| 2. deneme | | | | | | | |
| DİKKAT | | | | | | | |
| Sayı listesini okuyun (1 sayı / san.) Hasta sayıları baştan sona doğru saymalı | | [] 2 1 8 5 4 | | | | ___/2 | |
| Hasta sayıları sondan başa doğru saymalı | | [] 7 4 2 | | | | | |
| LİSAN | | | | | | | |
| Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda masaya eli ile vurmasını söyleyin. İki veya daha fazla hata var ise puan vermeyin. | | [] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB | | | | ___/1 | |
| 100 den başlayarak yedşer çıkarma | | [] 93 | [] 86 | [] 79 | [] 72 | [] 65 | ___/3 |
| 4 veya 5 doğru çıkarma: 3 puan, 2 veya 3 doğru çıkarma: 2 puan, 1 doğru :1 puan, 0 doğru 0 puan. | | | | | | | |
| LİSAN | | | | | | | |
| Tekrar ettirin: Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur. | | [] | | | | ___/2 | |
| Köpekler odadayken kediler hep kanapenin altında saklanırdı. | | [] | | | | | |
| Akıcılık / 1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydırın. | | [] _____ | | N ≥ 11 kelime | | ___/1 | |
| SOYUT DÜŞÜNME | | | | | | | |
| Benzerlik, Örn, muz-portakal = meyve, [] tren - bisiklet [] saat- cetvel | | [] | | [] | | ___/2 | |
| GECİKMELİ HATIRLAMA | | | | | | | |
| Kelimleri İPUCU OLMADAN hatırlama | | BURUN | KADİFE | CAMİ | PAPATYA | MOR | ___/5 |
| [] [] [] [] [] | | | | | | | |
| SEÇMELİ | | Sadece İPUCUSUZ hatırlanan kelimeler için puan verin | | | | | |
| Çoklu seçmeli ipucu | | | | | | | |
| YÖNELİM | | | | | | | |
| [] Gün [] Ay [] Yıl [] Gün adı [] Yer [] Şehir | | [] | | [] | | ___/6 | |
| TOPLAM | | | | | | ___/30 | |

Resim 2. MoCA testi

3.3. İstatistiksel analiz

Sayma ile elde edilen kategorik veriler hasta sayısı veya oranı olarak ifade edildi. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenler ortalama \pm SD olarak ifade edildi. İstatistiksel değerlendirme SPSS yazılım paketi (SPSS 16.0, SPSS Inc., Chicago, ABD) kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uyan ve ölçümle elde edilen verilerin karşılaştırılmasında Student t-testi, normal dağılıma uymayan ölçümle elde edilen verilerin karşılaştırılmasında için Mann-Whitney U testi kullanıldı. NT-ProBNP, MIC-1/GDF-15, SMMT ve MOCA test ve diğer parametreler arasındaki korelasyon Pearson ve Spearman korelasyon analizi ve kısmi korelasyon analizi ile değerlendirildi. P değeri <0.05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Laboratuvar Verileri

Çalışmaya 94 hasta alındı. Hastaların 58'i (%61.7) erkek, 36'sı (%38.3) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 48 ± 2 idi (23 ile 65 arasında değişmekteydi). Hemodiyaliz sürelerine bakıldığında ortalama 64 ± 5 aydı (4 ile 219 arasında değişmekteydi). Hastaların demografik ve laboratuvar bulgularının özeti Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Hastaların Demografik ve Laboratuvar Bulguları

| | Ortalama \pm SD |
|--------------------------------|--------------------------------|
| Yaş | 48 ± 2 (23-65) |
| Cinsiyet (E/K) | 58/36 |
| Diyaliz süresi (ay) | 64 ± 5 (4-219) |
| Sistolik kan basıncı (mm/Hg) | 127 ± 1.72 (90-185) |
| Diyastolik kan basıncı (mm/Hg) | 75.95 ± 0.9 (53-96) |
| Üre (mg/dL) | 21.9 ± 1.04 (9-56) |
| Kreatinin (mg/dL) | 3 ± 0.08 (1.5-5.13) |
| Sodyum (mmol/L) | 137.57 ± 0.32 (129-144) |
| Potasyum (mmol/L) | 4 ± 0.05 (2.8-5.17) |
| Kalsiyum (mg/dL) | 8.61 ± 0.09 (5.5-10.4) |
| Fosfor (mg/dL) | 5 ± 0.14 (2.15-7.97) |
| Kalsiyum*Fosfor (mg/dL) | 43.12 ± 1.3 (19.89-82.5) |
| Albumin (g/dL) | 4.04 ± 0.03 (3.17-4.8) |
| Trigliserid (mg/dL) | 166.38 ± 10.52 (12.10-500) |
| Kolesterol (mg/dL) | 135.59 ± 3.44 (66.6-242) |
| C-Reaktif protein (mg/L) | 11 ± 1.39 (0.18-62.3) |
| Parathormon (ng/L) | 531.37 ± 51.31 (7.8-2705) |
| Hemoglobin (g/dL) | 11.59 ± 0.17 (8.2-15.3) |
| Kt/V | 1.53 ± 0.03 (1.18-4.15) |
| URR (%) | 70.77 ± 0.44 (59-85) |
| Ejeksiyon Fraksiyonu (%) | 59.41 ± 0.92 (40-69) |
| Sol atrium çapı (mm) | 35.14 ± 0.77 (24-47) |
| NT-ProBNP (ng/L) | 7326 ± 590 (598-25.921) |
| MIC-1/GDF-15 (ng/mL) | 13.1 ± 0.8 (4.12-42.99) |

Hastaların KBH etyolojilerine bakıldığında 20 hastada (%21.3) DM, 33 hastada (%35.1) HT ve diğer hastalarda başka etiyolojik sebepler olduğu görüldü. Hastaların 24'ünde (%25.5) koroner arter hastalığı ve 69'unda (%73.4) HT mevcuttu. Hastaların 12'sinin (%12.8) böbrek nakli öyküsü vardı. Hepatiti olmayan hasta sayısı 78 (%83) hepatit B tanısı olanlar 6 (%6.4) hepatit C tanısı olanlar 10 (10.6) idi. 89 hasta (%94.7) arteriyovenöz fistül ile hemodiyalize girerken, 5 hasta (%5.3) kalıcı katater ile hemodiyalize girmektedir.

Hastaların 55'i (%58.5) ilkokul, 15'i (%16) ortaokul 17'si (%18.1) lise ve 7'si (%7.4) üniversite mezunu idi.

Onbir hasta (%11.7) fosfor bağlayıcı hiçbir ajan kullanmazken, 52 hasta (%55.3) sadece klasik fosfor bağlayıcı, 18 hasta (%19.1) sadece sevalemer, 13 hasta (%13.8) da klasik ve sevalemeri birlikte kullanmaktaydı. Hastaların büyük çoğunluğu, 72 hasta (%76.6), vitamin D tedavisi almaktaydı. 7 hasta (%7.4) PTH düşürücü ilaç olarak sinakalset kullanıyordu.

Hastaların sadece 2'si (%2.1) statin ve 4'ü (%4.3) fibrat kullanmaktaydı. Demir preparatı kullananların sayısı 45 (%47.9), eritropoetin kullananların ise 55 (%58.5) idi. Standardize mini mental test toplam puan 26.7 ± 0.1 (en düşük 19 en yüksek 30 idi.) ve Montreal bilişsel değerlendirme testi toplam puanı ortalama 20.1 ± 0.4 (en düşük 12 en yüksek 29 idi.) idi. SMMT ve MoCA test sonuçları tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. SMMT ve MoCA test sonuçları

| | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| SMMT oryantasyon | 9.45 ± 0.08 (7-10) |
| SMMT kayıt hafızası | 2.98 ± 0.01 (2-3) |
| SMMT hatırlama | 1.5 ± 0.1 (0-3) |
| SMMT lisan | 7.85 ± 0.08 (6-9) |
| SMMT total | 26.7 ± 0.19 (19-30) |
| MoCA görsel yapılandırma becerileri | 3.5 ± 0.11 (1-5) |
| MoCA adlandırma | 2.46 ± 0.06 (1-3) |
| MoCA dikkat ve konsantrasyon | 4.84 ± 0.89 (3-6) |
| MoCA lisan | 1.03 ± 0.09 (0-3) |
| MoCA soyut düşünce | 0.75 ± 0.07 (0-2) |
| MoCA gecikmeli hatırlama | 1.64 ± 0.17 (0-5) |
| MoCA hesaplama ve yönelim | 5.84 ± 0.04 (4-6) |
| MoCA total | 20.13 ± 0.38 (12-29) |

4.2. NT-proBNP Korelasyonu

Hastaların NT-proBNP düzeyi ortalama 7326 ± 590 (598 ile 25921 arasında değişmekteydi.) MIC-1/GDF-15 düzeyi ise 23 ± 0.8 (4.12 ile 42.99 arasında değişmekteydi.) idi. NT-proBNP ve MIC-1/GDF-15 korelasyonları tablolarda verilmiştir.

NT-proBNP düzeyi; üre, sodyum, CRP ve MIC-1/GDF-15 ile pozitif korele iken kalsiyum, albumin, hb, potasyum, SMMT kayıt hafıza skoru ve MoCA gecikmeli hatırlama ve total skoru ile negatif korele idi.

Tablo 7. NT-proBNP'nin Korelasyonu

| | p değeri | r değeri |
|-------------------------------|--------------|----------|
| Yaş (yıl) | 0.882 | 0.015 |
| Diyaliz süresi (ay) | 0.677 | 0.044 |
| Sistolik kan basıncı (mmHg) | 0.129 | 0.158 |
| Diyastolik kan basıncı (mmHg) | 0.680 | 0.043 |
| Üre (mg/dL) | 0.000 | 0.476 |
| Kreatinin (mg/dL) | 0.310 | 0.107 |
| Sodyum (mEq/L) | 0.000 | 0.356 |
| Potasyum (mEq/L) | 0.014 | -0.252 |
| Albumin (mg/dL) | 0.006 | -0.280 |
| Kalsiyum (mg/dL) | 0.016 | -0.247 |
| Fosfor (mg/dL) | 0.350 | -0.097 |
| Kalsiyum*fosfor (mg/dL) | 0.062 | -0.194 |
| Trigliserid (mg/dL) | 0.330 | -0.102 |
| Kolesterol (mg/dL) | 0.268 | -0.115 |
| CRP (mg/L) | 0.045 | 0.208 |
| Parathormon (pg/mL) | 0.720 | 0.037 |
| Hemoglobin (g/dL) | 0.041 | -0.211 |
| Kt/V | 0.491 | -0.072 |
| URR (%) | 0.435 | -0.082 |
| Ejeksiyon fraksiyonu (%) | 0.259 | -0.134 |
| Sol atriyum çapı (mm) | 0.179 | 0.181 |
| MIC-1/GDF-15 (ng/mL) | 0.000 | 0.461 |
| MoCA gecikmeli hatırlama | 0.000 | -0.356 |
| MoCA total | 0.002 | -0.313 |
| SMMT kayıt hafızası | 0.009 | -0.270 |
| SMMT total | 0.648 | -0.048 |

4.3. MIC-1/GDF-15'in Korelasyonu

MIC-1/GDF-15; üre, sodyum ve NT-proBNP ile pozitif korele iken, MoCA lisan ve potasyum ile negatif korele idi.

Tablo 8. MIC-1/GDF-15'in korelasyonu

| | p değeri | R değeri |
|-------------------------------|--------------|----------|
| Yaş (yıl) | 0.050 | 0.221 |
| Diyaliz süresi (ay) | 0.931 | -0.010 |
| Sistolik kan basıncı (mmHg) | 0.712 | 0.042 |
| Diyastolik kan basıncı (mmHg) | 0.131 | -0.172 |
| Üre (mg/dL) | 0.026 | 0.251 |
| Kreatinin (mg/dL) | 0.263 | 0.128 |
| Sodyum (mEq/L) | 0.004 | 0.321 |
| Potasyum (mEq/L) | 0.002 | -0.342 |
| Albumin (mg/dL) | 0.107 | -0.183 |
| Kalsiyum (mg/dL) | 0.411 | -0.094 |
| Fosfor (mg/dL) | 0.798 | 0.029 |
| Kalsiyum* fosfor (mg/dL) | 0.962 | 0.006 |
| Trigliserid (mg/dL) | 0.184 | 0.151 |
| Kolesterol (mg/dL) | 0.453 | 0.086 |
| CRP (mg/L) | 0.748 | 0.037 |
| Parathormon (pg/mL) | 0.171 | 0.156 |
| Hemoglobin (g/dL) | 0.068 | -0.206 |
| Kt/V | 0.611 | 0.058 |
| URR (%) | 0.627 | -0.056 |
| Ejeksiyon fraksiyonu (%) | 0.075 | -0.230 |
| Sol atriyum çapı (mm) | 0.307 | 0.152 |
| NT-proBNP (ng/L) | 0.000 | 0.0461 |
| MoCA lisan | 0.026 | -0.250 |
| MoCA total | 0.773 | 0.033 |
| SMMT total | 0.568 | -0.065 |

4.4. NT-proBNP Düzeyi ile BD İlişkisi

Hastalar NT-proBNP düzeylerine göre 2 gruba ayrıldıklarında (10.500 üstü ve altı), MoCA test total skorların anlamlı farklı olduğu görüldü (Tablo 9).

Tablo 9. NT-proBNP Gruplarının Karşılaştırılması

| | Grup 1: NT-proBNP<10.500 (n:70) | Grup2:NT-proBNP>10.500 (n:24) | P değeri |
|--|------------------------------------|----------------------------------|--------------|
| Yaş (yıl) | 48.1±1.2 | 48.8±2.5 | 0.74 |
| Diyaliz süresi (ay) | 64.5±6.2 | 61.6±8.6 | 0.66 |
| Diyabet (%) | 18.6 | 29.2 | 0.20 |
| Koronar arter hastalığı (%) | 23 | 33 | 0.22 |
| Üre | 19.7±0.9 | 28.2±2.4 | 0.001 |
| Na | 136.9±0.3 | 139.3±0.5 | 0.001 |
| K | 4.1±0.1 | 3.8±0.1 | 0.02 |
| Albumin | 4.1±0.1 | 3.9±0.1 | 0.02 |
| Hb | 11.8±0.2 | 10.8±0.3 | 0.01 |
| CRP | 10.1±1.5 | 13.5±3.1 | 0.31 |
| MIC-1/GDF-15 | 11.4±0.6 | 21.2±2.9 | 0.000 |
| EF (%) | 60.5±0.8 | 56.5±2.3 | 0.18 |
| Sol atrium çapı (mm) | 34.4±0.9 | 36.5±1.4 | 0.20 |
| Standardize Mini mental test-toplam puan | 26.7±0.2 | 26.8±0.3 | 0.84 |
| MoCA test-toplam puan | 20.7±0.4 | 18.2±0.7 | 0.004 |

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Biz bu kesitsel çalışmada HD hastalarında, NT-proBNP'nin yükselmiş değerlerinin bilişsel fonksiyonlardaki bozulma ile ilişkili olduğunu ancak MIC-1/GDF-15 değerlerinin ise ilişkisiz olduğunu bulduk.

GFH düşüşünün, bilişsel fonksiyonlardaki bozulma ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Kurella ve arkadaşlarının 23.405 katılımcıdan oluşan çalışmasında $GFH < 60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ 'nin altındaki GFH'daki her 10 ml düşüşün bilişsel bozukluk prevalansını %11 arttırdığı gösterilmiştir (69). Orta düzeyde böbrek fonksiyon kaybı olan hastalarda %20-50 olan bilişsel fonksiyon bozukluğu sıklığı, HD hastalarında %70-80'lere kadara ulaşabilmektedir (192). Murray ve arkadaşlarının 55 yaş üzeri 374 HD hastası ile yaptığı çalışmada 338 hastada orta-ağır düzeyde bilişsel fonksiyon bozukluğu tespit edilmiştir (138). Çalışmaya dahil ettiğimiz 94 hastanın 73'ünde çeşitli düzeylerde bilişsel fonksiyon bozukluğu tespit ettik. Bu oran tüm hastaların yaklaşık %77.7'ini oluşturmaktaydı. Biz çalışmamıza 65 yaş altı hastaları dahil ettik, hastaların yaş ortalaması 48 ± 2 idi. Bu yaş ortalaması diğer çalışmalara göre daha genç bir popülasyonu taramakta ve genç HD hastalarında, sağlıklı popülasyona göre BD'nin oldukça sık olduğunu göstermektedir.

Bilişsel fonksiyonlardaki bozulma ve bu bozulmanın ileri düzeyini yansıtan demans hastalığının; hasta, hastanın bakımını üstlenen bireyler, sağlık sistemleri ve ekonomi üzerine ciddi olumsuz sonuçları bulunmaktadır. Hastanın, tedaviye uyumunu ve yaşam kalitesini azalmaktadır. Gale ve arkadaşlarının 65 yaş ve üzeri genel popülasyonu temsilen 1775 kişi ile yaptığı çalışma, bilişsel disfonksiyonu olanların mortalite riskinin arttığını göstermiştir (193). Benzer bir çalışma HD hastalarına uygulanmıştır. Griva ve arkadaşlarının yaptığı 7 yıl devam eden çalışmaya 145 HD hastası dahil edilmiş, 98 hastada BD tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda BD olanların 7 yıllık sağ kalımı %43 iken; BD olmayanların sağ kalımı %83.2 olarak bulunmuştur. (134)

HD hastalarında, BD sıklığının, normal popülasyona göre çok yüksek olmasının nedeni; bu hasta grubunun, demans açısından genel risk faktörleri olarak kabul edilen yaş, kadın cinsiyet, düşük eğitim düzeyi, ırk, DM, HT, inflamasyon faktörleri artışı, hiperlipidemi, inme, anemi gibi faktörlere genellikle sahip olmaları olarak kabul

edilebilir. Diğer nedenler ise KBH'ye özgü üremi, sıvı-elektrolit bozukluklarıdır (145). HD tedavisinin de BD'ye katkısı olduğu düşünülmektedir. HD'nin bu olumsuz etkisinde, küçük solütlerin atılımı, diyaliz sıklığı, diyaliz arası hipotansiyon gibi faktörlerin rol oynadığı düşünülmüştür. Ancak, bunlardan sadece, diyalizler arası hipotansiyonun, beyin iskemisine neden olduğu ve muhtemel bir neden olabileceği gösterilmiştir (194).

Bununla birlikte HD tedavisi alan hastalarda HD tedavisi sürecinde bilişsel fonksiyonlarda gerileme olup olmadığı da çalışılmıştır. İyasere ve arkadaşlarının 41 HD, 25 PD ve 36 diyaliz tedavisi almayan GFH<30 ml/dk olan KBH hastası ile yaptığı 2 yıllık takip çalışmasında diyaliz tedavisi alan hastaların bilişsel fonksiyonlarında daha hızlı bir düşüş tespit edilmiştir. PD ve HD arasında bilişsel fonksiyonların korunması açısından anlamlı fark gösterilememekle birlikte yürütücü işlevler açısından PD daha üstün bulunmuştur (195).

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların bilişsel fonksiyonlarını belirlemek amacıyla Standardize mini mental test ve Montreal bilişsel değerlendirme testleri uygulandı. Frances ve arkadaşlarının 43 HD hastası ve 42 sağlıklı birey ile yaptığı, HD hastalarındaki BD'nin taranması için, hangi testin daha duyarlı olduğunu göstermeye yönelik çalışmasında; MoCA testinin, bu hasta grubunda daha duyarlı olduğu, cut off değeri olarak 24 puan baz alındığında BD tespiti açısından duyarlılığının %76.7 ve özgüllüğünün ise %78.6 olduğu belirlenmiştir (132). Bu çalışma bize, HD hastalarında oluşan BD taramasında MoCA testinin geçerli ve daha uygun bir yöntem olduğunu göstermiştir. Hastalarımızın standardize mini mental test (SMMT) toplam puan 26.7 ± 0.1 (en düşük 19 en yüksek 30) ve MoCA toplam puanı ortalama 20.1 ± 0.3 (en düşük 12 en yüksek 29) olarak bulundu. SMMT'de hatırlama bileşeni; MoCA testinin lisan, soyut düşünce ve gecikmeli hatırlama bileşenlerinin ortalama puanları belirgin düşük bulundu. Çalışmamız MoCA testi ile belirlenebilen BD hastalarının büyük bir kısmının SMMT kullanılması halinde atlanabileceğini bir kez daha göstermiştir.

NT-proBNP, temel olarak volüm yüklenmesi durumlarında kalp duvarlarında oluşan gerilme sonucu, kanda düzeyi artan bir proteindir (160). Yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığı NT-proBNP düzeylerini etkiler (169). Vücuttan atılım yolu, esas olarak böbreklerdir (166). Kardiyovasküler hastalık açısından prognostik değeri vardır (174).

Bunun dışında kalp yetmezliği olan hastalarda bilişsel fonksiyonlardaki düşüşle ilişkisi gösterilmiştir. Dadu ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, NT-proBNP'nin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu ve yüksek NT-proBNP düzeyleri olan kişilerin beyin manyetik rezonans görüntüleme (MR) daha sık sessiz beyin enfarktının olduğunu yani bu kişilerde daha fazla sıklıkta sessiz beyin hasarının olduğunu göstermiştir (196). Sonraki çalışmalarda kalp yetmezliği olmayan hastalarda tespit edilen yüksek NT-proBNP düzeylerinin bilişsel fonksiyonlarda azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Vliet ve arkadaşlarının 85 yaş üzeri 560 kişi ile yaptığı çalışmada NT-proBNP düzeyi en yüksek olan grubun SMMT skoru, en düşük gruba göre 1,7 puan daha düşük bulunmuştur (197). Mirza ve arkadaşlarının KY ve demans hastalığı olmayan 6040 kişinin 10 yıllık takiplerini içeren çalışmasında NT-proBNP'nin bilişsel fonksiyonlardaki düşüşle ilişkili olduğu ve yüksek değerlerinin, kardiyovasküler hastalık ve kardiyovasküler risk faktörleri dışlandığında bile demans riskini yaklaşık 1,27 kat arttırdığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada yüksek NT-proBNP düzeylerinin, vasküler demans oluşumu ile ilgili yakın ilişkili olması ile birlikte ancak Alzheimer hastalığı riskini de arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışma yüksek NT-proBNP düzeylerine sahip kişilerin ilerleyen yıllarda demans geliştirme riskinin arttırdığını da göstermiştir (176). Daniels ve arkadaşlarının 60 yaş üzeri 950 kişi ile yaptığı çalışmada yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, HT, VKİ, egzersiz, alkol kullanımı, sigara kullanımı, LDL kolesterol düzeyi, önceki kardiyovasküler hastalık öyküsü gibi parametreler dışlandığında bile yüksek NT-proBNP düzeylerinin BD riskini 2 kat arttırdığı gösterilmiştir (198).

Yapılan çalışmalarda normal yaşlanma ile demans arasında bir geçiş süreci olarak kabul edilen hafif bilişsel bozukluğun da NT-proBNP ile ilişkili olduğu görülmüştür. Kara ve arkadaşlarının 419 hafif bilişsel bozukluk (HFB) tanılı hasta ve 1206 normal bilişsel fonksiyona sahip kişi ile yaptığı çalışmada yüksek NT-proBNP düzeylerinin, hafif bilişsel bozukluk riskini 1.6 kat arttırdığı gösterilmiştir (199).

NT-proBNP'nin BD ile olan ilişkisinin ne tür bir mekanizma yoluyla oluştuğu tam olarak bilinmemektedir. Çeşitli çalışmalarda yüksek NT-proBNP düzeyleri, kalp hastalıkları ve iskemik inme gibi aterosklerotik hastalıklarla ilişkili bulunduğundan NT-proBNP'nin BD ile ilişkisini açıklamada ateroskleroz önemli bir mekanizma olarak kabul edilebilir (200). Bununla birlikte Hu ve arkadaşlarının, hafif bilişsel bozukluk ve Alzheimer hastalarını kapsayan çalışmasında, NT-proBNP düzeyleri ile beyin omurilik

sıvısındaki A β 42 düzeyi ve t-tau/A β 42 oranı arasında ilişki bulunmuştur (201). Soares ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise NT-proBNP ve Apo E genotipi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (202). Bu son iki çalışma NT-proBNP nin beyin dokusu üzerinde direk etkisi olduğunu düşündürmektedir. Cannone ve arkadaşlarının Atriyal Natriuretik Peptid rs5065 varyantı üzerine yaptığı çalışmada, bu varyantın daha yüksek NT-proBNP düzeyleri ile ilişkili olduğunu ve bunun endotel hücrelerinde aşırı geçirgenliğe neden olduğunu tespit etmiştir. Bu damar geçirgenliği artışı, aterosklerotik bir sürece zemin hazırlayabileceği gibi beyin üzerine de direk olumsuz etkiler oluşturabilir (203). Ayrıca NT-proBNP kardiyak bir belirteç olduğundan, kardiyak disfonksiyonun BD üzerine direk veya indirek etkileri ile de ilgili olabilir (204). Aşıkardiyak disfonksiyonu olmayan kişilerdeki yüksek NT-proBNP düzeylerinin ise subklinik bir kardiyak disfonksiyonu yansıtabileceği göz ardı edilmemelidir.

Biz çalışmamızda bilinen kalp yetmezliği olan hastaları dışladık. Yaptığımız çalışmada, NT-proBNP yüksekliği ile SMMT kayıt hafızası ($p < 0.009$), MoCA gecikmeli hatırlama ($p < 0.000$) ve MoCA total skoru ($p < 0.001$) arasında negatif ve anlamlı korelasyon olduğunu bulduk. Ayrıca hastalar NT-ProBNP düzeylerine göre 2 gruba ayrıldığında (10.500 üstü ve altı), MoCA test total skoru, NT-proBNP yüksek olan grupta anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.004$). Bu çalışmamızda, NT-proBNP düzeylerinin HD hastalarında da bilişsel fonksiyonlardaki düşüşle anlamlı ilişkisinin olduğunu bulduk. Çalışmamız, HD hastalarında oluşan BD ile NT-proBNP arasında bir ilişki olduğunu gösteren, literatürdeki ilk çalışma olması açısından önemlidir.

Makrofaj inhibitör faktör-1 (MIC-1), diğer adıyla büyüme farklılaşma faktörü 15 (GDF-15), transforming büyüme faktörü β (TGF- β) süper ailesinin bir üyesidir. GDF-15'in biyolojik fonksiyonları, tam olarak aydınlatılamamasına rağmen; inflamatuvar ve apoptotik süreçlerde rol aldığı ve salınımının; inflamasyon, kanser, kardiyovasküler hastalık, akciğer hastalıkları ve böbrek hastalığı gibi patolojik süreçlerde arttığı gösterilmiştir (180). Sağlıklı kişilerde ise kandaki düzeyinin nispeten sabit kaldığı ve yaşla birlikte kademeli olarak arttığı tespit edilmiştir (205). Lind ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek GDF-15 düzeyleri ile endotel disfonksiyonu, ateroskleroz, sol ventrikül hipertrofisi arasında ilişki olduğu bulunmuş ve kardiyovasküler disfonksiyon açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (185).

Briet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MIC-1/GDF-15 in kronik inflamatuvar süreçlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (206). Baek ve arkadaşları ise MIC1/GDF-15'in inflamatuvar sitokinlerle gösterilemeyen bir hücrel aktiviteyi yansıttığını savunmuşlardır (207). Schober ve arkadaşlarının yaptığı hayvan deneylerinde, fetal dönemden yetişkinlik dönemine kadar, hem merkezi sinir sistemi hem de periferik sinir sisteminde MIC-1/GDF-15 mRNA ve proteinleri tespit edilmiştir (208). Endotel disfonksiyonu ile ilişkili olmasının yanında beyin dokusunda da bulunmuş olması MIC-1/GDF-15'nin uzun dönem beyin hasarı ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Laukka ve arkadaşları MIC-1/GDF-15 düzeyi ile beyin beyaz cevheri arasında yakın bir ilişki olduğunu bulmuş ve ateroskleroz gibi beyin beyaz cevheri ile ilişkili hastalıklarda düzeyinin arttığını tespit etmişlerdir (209).

Fuchs ve arkadaşlarının bu amaçla 888 kişi ile yaptığı ve 2 yıl sonunda 585 hasta ile devam prospektif çalışmasında yüksek GDF-15 değerlerinin BD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (210).

Çalışmamızda, MIC-1/GDF-15; yaş, üre, sodyum ve NT-ProBNP ile pozitif korele iken, MoCA lisan ve potasyum ile negatif korele idi. GDF-15'in MoCA total skoru ile ilişkili çıkmamasının nedeni hasta sayımızın az olması ile açıklanabilir. Genel popülasyonda BD ile ilişkili bulunan GDF-15'in HD hastalarında da ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak hasta sayısı daha yüksek olan klinik çalışmalara ihtiyaç duyulacağı kanaatindeyiz.

Sonuç olarak NT-proBNP düzeyleri HD hastalarındaki bilişsel disfonksiyon ile ilişkilidir.

6. KAYNAKLAR

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1.
2. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis.* 2009 Mar;53(3 Suppl 3): S4-16. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.07.048.
3. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Nov;20(11): 2305-13. doi: 10.1681/ASN.2009020171.
4. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473-2483. DOI: 10.1056/NEJMra054415
5. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39:S1-S266,. 2002 (suppl 1).
6. Nathan R. Hill, Fatoba ST, Oke JL, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>.
7. Eggers, P.W. Has the incidence of end-stage renal disease in the USA and other countries stabilized. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011 May;20(3): 241-5. doi: 10.1097/MNH.0b013e3283454319.
8. National Institutes of Health. Kidney disease statistics for the United States. Washington, DC. 2016. <https://www.usrds.org/2016/view/Default.aspx>
9. USRD Annual Data Report 2012 atlas of Chronic Kidney Disease in the US. national institutes of health national institute of diabetes & digestive & kidney diseases division of kidney, urologic & hematologic diseases. https://www.usrds.org/2012/pdf/v1_00intro_12.pdf

10. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altu B, Altıparmak MR et al. A population based survey of chronic renal disease in Turkey – The CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1862-71. doi: 10.1093/ndt/gfq656.
11. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. TND Türkiye’de nefroloji, diyaliz ve transplantason raporu 2017-Ankara 2018. ISBN 978-605-62465-0-0. http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/18104_REGISTRY2017_kontrol_v1.pdf
12. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 28 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1211-59.
13. Bargman M et al. Chronic Kidney Disease. Chapter 11. S:125. Harrison Nephrology And Acid Base Disorders 3th Edition. ISBN: 978-1-25-983579-7
14. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis *kidney international journal*. March 1, 2012. Volume 81, Issue 5, Pages 442–448
15. Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications *Nat Rev Nephrol*. 2012 Feb 21;8(5): 293-300. doi: 10.1038/nrneph.2012.19.
16. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Vanholder R ve Ark. Kidney Int*. 2003;63(5): 1934-43.
17. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013 Jun 4;158(11): 825-30. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
18. Sandilands EA, Dhaun N, Dear JW, Webb DJ. Measurement of renal function in patients with chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Oct;76(4): 504-15. doi: 10.1111/bcp.12198.

19. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med.* 156(11): 785-95. doi: 10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00391
20. Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(1): 19-62. doi: 10.1038/kisup.2012.64
21. Matsushita K, Van Der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, De jonge PE et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Lancet.* 2010;375(9731):2073.
22. Weir MR, Fink JC. Salt intake and progression of chronic kidney disease: an overlooked modifiable exposure? A commentary. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(1): 176-188
23. Mallamaci F, Tripepi G. Salt Restriction in Chronic Kidney Disease: A Simple Need or a Must *Kidney Blood Press Res* 2014;39:124-128 <https://doi.org/10.1159/000355786>
24. Kovesdy CP. Management of hyperkalemia: an update for the internist. *Am J Med.* 128(12): 1281-7, 2015. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.05.040.
25. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2017;377: 1765-76. DOI: 10.1056/NEJMr1700312
26. Shah SN, Abromowitz M, Hostetter TH, Melamed ML. Serum bicarbonate levels and the progression of kidney disease: a cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2009 Aug;54(2): 270-7. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.02.014.
27. Chen W, Abramowitz MK. Metabolic acidosis and the progression of chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2014 Apr 3;15:55. doi: 10.1186/1471-2369-15-55.
28. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L et al. Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder: Synopsis of the *Kidney Disease: Improving Global*

Outcomes 2017 Clinical Practice Guideline Update. *Ann Intern Med.* 2018 Mar 20;168(6): 422-430. doi: 10.7326/M17-2640.

29. Delmez JA, Slatopolsky. Hyperphosphatemia: its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1992 Apr;19(4): 303-17.
30. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007;71(1):31.
31. Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Semin Dial.* 2002 Sep-Oct;15(5): 329-37.
32. Saran AM, DuBose TD Jr. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2008 Dec;2(6): 425-34. doi: 10.1177/1753944708096379.
33. Hage FG, Venkataraman R, Zoghbi GJ, Perry GJ, DeMattos AM, Iskandrian AE. The scope of coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jun 9;53(23): 2129-40. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.047.
34. Wali RK, Wang GS, Gottlieb SS, Bellumkonda L, Hansalia R, Ramos E et al. Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45:1051–1060.
35. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin DC, Barre PE et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int.* 1995;47:186–192.
36. Tonelli M, Karumanchi SA, Thadhani R. Epidemiology and Mechanisms of Uremia-Related Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2016;133:518-536. doi: 10.1161/circulationaha.115.018713.
37. Shroff GR, Frederick PD, Herzog CA. Renal failure and acute myocardial infarction: clinical characteristics in patients with advanced chronic kidney disease, on dialysis, and without chronic kidney disease: a collaborative project of the United States Renal Data System/National Institutes of Health and the

- National Registry of Myocardial Infarction. *Am Heart J.* 2012 Mar;163(3): 399-406. doi: 10.1016/j.ahj.2011.12.002.
38. Khan NA, Hemmelgarn BR, Tonelli M, Thompson CR, Levin A. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: a meta-analysis. *Circulation.* 2005;112:3088– 3096. doi: 10.1161/circulationaha.105.560128
 39. Sipahi I et al. Treating Heart Failure on Dialysis. Finally Getting Some Evidence. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 56, No. 21, 2010. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.106
 40. Muntner P, Anderson A, Charleston J, Chen Z, Ford V, Makos G et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2010 Mar;55(3):441-51. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.09.014
 41. Neumann J, Ligtenberg G, Klein II, Koomans HA, Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment. *Kidney Int.* 2004;65(5):1568.
 42. Raine AE, Bedford L, Simpson AW, Ashley CC, Brown R, Woodhead JS et al. Hyperparathyroidism, platelet intracellular free calcium and hypertension in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1993;43(3):700-5.
 43. Paul K et al. 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.006
 44. Erythropoietin 1991--an overview. Eschbach JW *Am J Kidney Dis.* 1991;18(4 Suppl 1):3.
 - 45- Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, Abichandani R, Ruthazer R, Obrador GT et al. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 38(4):803-12, 2001
 46. KDIGO Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2: 279–335

47. Escolar G, Diaz-Ricart M, Cases A. Uremic platelet dysfunction: past and present. *Curr Hematol Rep.* 2005 Sep;4(5):359-67.
48. Wattanakita K, Cushman M. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: epidemiology and mechanisms. *Curr Opin Pulm Med.* 2009 Sep; 15(5): 408–412. doi: 10.1097/MCP.0b013e32832ee371
49. Hien Pham, Cassianne Robinson-Cohen, Mary L. Biggs et al. Chronic Kidney Disease, Insulin Resistance, and Incident Diabetes in Older Adults *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Apr; 7(4): 588–594. doi: 10.2215/CJN.11861111
50. Rabkin R, M.P.Ryan, W.C.Duckworth The renal metabolism of insulin. *Diabetologia.* 1984 Sep;27(3):351-7.
51. Procci WR, Goldstein DA, Adelstein J, Massry SG. Sexual dysfunction in the male patient with uremia: a reappraisal. *Kidney Int.* 1981;19(2):317.
52. Hou S. Pregnancy in women with chronic renal disease. *N Engl J Med.* 1985;312(13):836.
53. Kopple JD, Greene T, Chumlea WC, Hollinger D et al. Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD study. *Kidney Int.* 2000 Apr;57(4):1688-703.
54. Kopple JD. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2001 Jan;37(1 Suppl 2):S66-70.
55. Ahmed K et al. Nutritional management of renal disease. In: *Primer on Kidney Diseases*, Greenberg A (Ed), Academic Press, San Diego 1994. p.289.
56. Thomas E, B. Pawar et al. A prospective study of cutaneous abnormalities in patients with chronic kidney disease. *Indian J Nephrol.* 2012 Mar-Apr; 22(2): 116–120. doi: 10.4103/0971-4065.97127
57. Murphy M et al. Renal Itch. *Clin Exp Dermatol.* 2000 Mar;25(2):103-6.

58. Arnold R, Issar T et al. Neurological complications in chronic kidney disease. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2016 Jan-Dec; 5: 2048004016677687. doi: 10.1177/2048004016677687
59. McQuillan R, Jassal SV. Neuropsychiatric complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2010 Aug;6(8):471-9. doi: 10.1038/nrneph.2010.83.
60. Watanabe K, Watanabe T, Nakayama M. Cerebro-renal interactions: impact of uremic toxins on cognitive function. *Neurotoxicology.* 2014 Sep;44:184-93. doi: 10.1016/j.neuro.2014.06.014
61. Yaffe K, Krella-Tamura M, Ackerson L, Hoang TD, Anderson AH, Duckworth M et al. Higher levels of cystatin C are associated with worse cognitive function in older adults with chronic kidney disease: the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. *J Am Geriatr Soc.* 2014 Sep; 62(9):1623-9. doi: 10.1111/jgs.12986
62. Chillon JM, Massy ZA, Stengel B. Neurological complications in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Oct;31(10):1606-14. doi: 10.1093/ndt/gfv315.
63. Pereira AA, Weiner DE, Scott T, Sarnak MJ. Cognitive function in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005 Mar; 45(3):448-62.
64. Bugnicourt JM, Chillon JM, Choukroun G, Massy ZA. Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Feb;24(3):353-63. doi: 10.1681/ASN.2012050536
65. Arnold J, Sims D, Ferro CJ. Modulation of stroke risk in chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2016 Feb; 9(1):29-38. doi: 10.1093/ckj/sfv136
66. Masson P, Hong M, Turner R, Lindley RI, Craig JC. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Jul;30(7):1162-9. doi: 10.1093/ndt/gfv009.
67. American Psychiatric Association; 2013. *American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th ed. Arlington: ISBN-13: 978-0890425558

68. Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO, Gillen DL, Fitzpatrick A, Bleyer A, et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Jul; 15(7):1904-11.
69. Kurella Tamura M, Wadley V, Yaffe K, McClure LA, Howard G, Go R, et al. Kidney function and cognitive impairment in US adults: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am J Kidney Dis.* 2008 Aug;52(2):227-34. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.05.004
70. O'Lone E, Connors M, Masson P, Wu S, Kelly PJ, Gillespie D et al. Cognition in People With End-Stage Kidney Disease Treated With Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-analysis *Am J Kidney Dis.* 2016 Jun;67(6):925-35. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.028
71. Dunea G. Dialysis dementia: an epidemic that came and went. *ASAIO J.* 2001 May-Jun; 47(3):192-4.
72. Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004 Dec; 107(1):1-16.
73. De Deyn PP D'Hooge R, Van Bogaert PP, Marescau B. Endogenous guanidino compounds as uremic neurotoxins. *Kidney Int Suppl.* 2001 Feb; 78():S77-83.
74. Hung SC, Hung SH, Tarng DC, Yang WC, Chen TW, Huang TP. Thiamine deficiency and unexplained encephalopathy in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001 Nov; 38(5):941-7.
75. Patel N, Dalal P, Panesar M. Dialysis disequilibrium syndrome: a narrative review. *Semin Dial.* 2008 Sep-Oct; 21(5):493-8.
76. Krishnan AV, Kiernan MC. Neurological complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Neurol.* 2009 Oct; 5(10):542-51.
77. Krishnan AV, Pussell BA, Kiernan MC. Neuromuscular disease in the dialysis patient: an update for the nephrologist. *Semin Dial.* 2009 May-Jun; 22(3):267-78.

78. Arnold R, Issar T, Krishnan AV, Pussel BA. Effects of neuropathy on physical function and quality of life in moderate severity chronic kidney disease. *Clin Neurophysiol* 2014; 125: e4–e4.
79. Arnold R, Krishnan AV. Neuropathy and other neurological problems in chronic kidney disease. In: Arici M, editor. (ed). *Management of chronic kidney disease*, Berlin: Springer, 2014, pp. 343–352
80. Fahal IH, Bell GM. Uraemic myopathy: fact or fiction. *Int J Artif Organs*. 1998 Apr; 21(4):185-7.
81. Zawada ET. Indications for dialysis. *Handbook of Dialysis*. Daugirdas JT, Ing TS (eds). Little, Brown and Company, Boston 1994: 3-9.
82. Levin A, Hemmelgarn B, Culeton B, Tobe S, McFarlane P, Ruzicka M, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ*. 2008 Nov 18; 179(11): 1154–1162. doi: 10.1503/cmaj.080351
83. Liu DK et al. Dialysis In The Treatment Of Renal Failure. Chapter:12 S: 138-9 *Harrison Nephrology Aisd-Base Disorders 3 Edithion-* ISBN: 978-1-25-983579-7
84. Hakim RM, Lazarus JM. Initiation of dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1995 Nov; 6(5):1319-28.
85. Akpolat T, Utaş C ve ark. *Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı*. Samsun 2008. ISBN 978-9944-5720-2-6
86. Van Stone JC et al. Physiologic principles. *Handbook of Dialysis*. Daugirdas JT, Ing TS (eds). Little, Brown and Company, Boston 1994: 13-29.
87. Sakai K. Dialysis membranes for blood purification. *Front Med Biol Eng*. 2000;10(2):117-29.
88. Water treatment system. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 17, Issue suppl_7, July 2002, Pages 45–46, https://doi.org/10.1093/ndt/17.suppl_7.45
89. Desai N. Basics of base in hemodialysis solution: Dialysate buffer production, delivery and decontamination. *Indian J Nephrol*. 2015 Jul-Aug; 25(4): 189–193. doi: 10.4103/0971-4065.147369

90. Pun PH, Middleton JP. Dialysate Potassium, Dialysate Magnesium, and Hemodialysis Risk JASN December 2017, 28 (12) 3441-3451; DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2017060640>
91. Santoro D, Benedetto F, Mondello P, Pipito N, Barilla D, Spinelli F et al. Vascular access for hemodialysis: current perspectives. : Int J Nephrol Renovasc Dis. 2014; 7: 281–294. 2014 Jul 8. doi: 10.2147/IJNRD.S46643
92. Rodríguez CR Bardón Otero E, Vila Paz ML. Access for starting kidney replacement therapy: vascular and peritoneal temporal access in pre-dialysis. Nefrologia. 2008;28 Suppl 3:105-12.
93. Dialysis schedules . Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 17, Issue suppl_7, July 2002, Pages 25–31, https://doi.org/10.1093/ndt/17.suppl_7.25
94. Bakan A. ve Ark. Complications of Hemodialysis Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics. 2015;8(2):40-7
95. Şanlıtürk D ve Ark: Common Problems in Hemodialysis Patients and the Problem Solving Recommendations. Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Hemşireleri Derneği Nefroloji Hemşireliği Dergisi 2018:1 (13)
96. Teitelbaum İ Burkart J. Peritoneal Dialysis American Journal of Kidney Diseases, Vol 42, No 5 (November), 2003: pp 1082-1096. doi:10.1053/S0272-6386(03)01123-5
97. Waniewski J, Werynski A, Lindholm B. Effect of blood perfusion on diffusive transport in peritoneal dialysis. Kidney Int 56: 707–713, 1999.
98. Nolph KD, Twardowski ZJ, Popovich RP, Rubin J. Equilibration of peritoneal dialysis solutions during long-dwell exchanges. J Lab Clin Med 93: 246–256, 1979.
99. Gallieni M, Giordano A, Pinerolo C, Cariati M. Type of peritoneal dialysis catheter and outcomes. J Vasc Access 2015; 00 (00): 000-000. DOI: 10.5301/jva.5000369

100. Peritoneal Dialysis. Harrison Nephrology And Acid Base Disorders 3rd. Edition Chapter:12 s:142. ISBN: 978-1-25-983579
101. Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russell GI. Peritoneal glucose exposure and changes in membrane solute transport with time on peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2001 May;12(5):1046-51.
102. Wolfson M, Ogrinc F, Mujais S. Review of clinical trial experience with icodextrin. October 2002 Volume 62, Supplement 81, Pages S46–S52. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.62.s81.7.x>
103. Lindholm B, Park MS, Bergström J. Supplemented dialysis: amino acid-based solutions in peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol* 103: 168–182, 1993.
104. Rotellar C, Black J, Winchester JF, Thomas A, Rakowski MD, Winnie F et al. Ten years' experience with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 17: 158–164, 1991.
105. Kolesnyk I, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT. Time-dependent reasons for peritoneal dialysis technique failure and mortality. *Perit Dial Int* 30: 170–177, 2010.
106. Suthanthira M, Strom TB. Renal Transplantation. 1994 *N Engl J Med* 1994; 331:365-376 DOI: 10.1056/NEJM199408113310606
107. Barry JM. Renal transplantation in 2016. *Indian J Urol*. 2016 Jul-Sep; 32(3): 175–177. doi: 10.4103/0970-1591.185099
108. Jeffrey H. Wang, Melissa A. Skeans, and Ajay K. Israni. Current Status of Kidney Transplant Outcomes: Dying to Survive. *Chronic Kidney Dis*. 2016;23(5):281-286. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2016.07.001>
109. Stegall MD, Gaston RS, Cosio FG, Matas A. Through a Glass Darkly: Seeking Clarity in Preventing Late Kidney Transplant Failure *JASN* January 2015, 26 (1) 20-29; doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2014040378>
110. Azzi J et al. Transplantation In The Treatment Of Renal Failure. S:144.Harrison Nephrology and Acid Base disorders.3rd. Edition. ISBN: 978-1-25-983579-7

111. Kaballo MA, Canney M, O’Kelly P, Williams Y, O’seachdha C, Conlon PJ. A comparative analysis of survival of patients on dialysis and after kidney transplantation. *Clin Kidney J.* 2018 Jun; 11(3): 389–393. doi: 10.1093/ckj/sfx117
112. Töz H. Transplantasyona hazırlık- Alıcı. Bölüm 1-s:3. TND Transplantasyon Nefrolojisi- Pratik uygulama önerileri. ISBN: 978-605-84301-7-4
113. Reyna-Sepúlveda F, Ponce-Escobedo A, Guevara-Charles A, Escobedo-Villarreal M, Pérez-Rodríguez E, Muñoz-Maldonado G et al. Outcomes and Surgical Complications in Kidney Transplantation. *Int J Organ Transplant Med.* 2017; 8(2): 78–84.
114. Navarro MD, López-Andréu M, Rodríguez-Benot A, Agüera ML, Del Castillo D, Aljama P. Cancer incidence and survival in kidney transplant patients. *Transplant Proc.* 2008 Nov;40(9):2936-40. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.09.025.
115. Zeier M, Hartschuh W, Wiesel M, Lehnert T, Ritz E. Malignancy after renal transplantation. *AJKD* January 2002. Volume 39, Issue 1, Pages e5.1–e5.12. doi: <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.29926>
116. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste DV, Paulsen JS et al. Classifying neurocognitive disorders: The DSM-5 approach. *Nature Reviews Neurology* 10(11):634-642 • September 2014 with 21,677 Reads DOI: 10.1038/nrneuro.2014.181
117. Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, Wong SY, Kwok TC. Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2015;175(9):1450.
118. Ciesielska N, Sokołowski R, Mazur E, Podhorecka M, Polak-Szabela A, Kędziora-Kornatowska K. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatr Pol.* 2016 Oct 31;50(5):1039-1052. doi: 10.12740/PP/45368.

119. Folstein, MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental status". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician". *Journal of Psychiatric Research*. 12 (3): 189–98. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6. PMID 1202204.
120. Hemdon, Robert, *Handbook of Neurologic Rating Scales*, Demos Vermande, New York. 1997
121. Tombaugh TM, McIntyre NJ. The Mini-Mental State Examination: A Comprehensive Review. *Journal of the American Geriatrics Society* Volume 40, Issue 9 <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1992.tb01992.x>
122. Cullen B, Fahy S, Cunningham CJ, Coen RF, Bruce I, Greene E et al. Screening for dementia in an Irish community sample using MMSE: a comparison of norm-adjusted versus fixed cut-points. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2005; 20: pp. 371-376
123. O'Bryant S.E, Humphreys JD, Smith GE, Ivnik RJ, Graff-Radford NR, Petersen RC et al. Detecting dementia with the mini-mental state examination in highly educated individuals. *Arch. Neurol.* 2008; 65: pp. 963-967
124. Gungen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population. *Turk Psikiyatri Derg.* 2002 Winter; 13(4): 273-81.
125. Nasreddine Z.S, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53: pp. 695-699
126. Ismail Z, Rajji TK, Shulman KI. Brief cognitive screening instruments: An update. *Int J Geriatr Psychiatry* 25, 111–120.
127. Tiffin-Richards FE, Costa AS, Holschbach B, Frank RD, Vassiliadou A, Krüger T et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) - a sensitive screening instrument for detecting cognitive impairment in chronic hemodialysis patients. *PLoS One* 9, e106700.
128. Biundo R, L. Weis, S. Bostantjopoulou, E. Stefanova, C. Falup-Pecurariu, M. G. Kramberger et al. MMSE and MoCA in Parkinson's disease and dementia with

- Lewy bodies: A multicenter 1-year follow-up study. *J Neural Transm* 123, 431–438.
129. Burton L, Tyson SF. Screening for cognitive impairment after stroke: A systematic review of psychometric properties and clinical utility. *J Rehabil Med* 47, 193–203.
130. Borland E, Nägga K, Nilsson PM, Minthon L, Nilsson ED, Palmqvist S. "The Montreal Cognitive Assessment: Normative Data from a Large Swedish Population-Based Cohort". *Journal of Alzheimer's Disease*. 59 (3): 893–901. doi:10.3233/JAD-170203
131. Selekler K, Cangöz B, Uluç S. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (Mobid)'nin Hafif Bilişsel Bozukluk Ve Alzheimer Hastalarını Ayırt Edebilme Gücünün İncelenmesi. *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Ankara*
132. Tiffin-Richards FE, Costa AS, Holschbach B, Frank RD, Vassiliadou A, Krüger T, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) - A Sensitive Screening Instrument for Detecting Cognitive Impairment in Chronic Hemodialysis Patients. *PLOS ONE* October 2014 | Volume 9 | Issue 10 | e106700
133. Levey, AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Annals of Internal Medicine*, 139(2), 137-147.2003
134. Griva K, Stygall J, Hankins M, Davenport A, Harrison M, Newman SP. Cognitive impairment and 7-year mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2010;56:693-703
135. Gokal R. Quality of life in patients undergoing renal replacement therapy. *Kidney Int* 1993;40:S23-S27
136. Griva K ve Ark: Cognitive impairment and 7-year mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2010;56:693-703

137. Richards T ve Ark: The Montreal Cognitive Assessment (MoCA)-a sensitive screening instrument for detecting cognitive impairment in chronic hemodialysis patients. PLoS One, 9(10), e106700.
138. Murray A, Tupper DE, Knopman DS, Gilbertson DT, Pederson SL, Li S et al. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. Neurology 2006;67:216-223
139. Kurella M, Mapes DL, Port FK, Chertow GM. Correlates and outcomes of dementia among dialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Nephrol Dial Transplant. 2006 Sep; 21(9):2543-8.
140. Tamura M, Xie D, Yaffe K, Cohen DL, Teal V et al. Vascular risk factors and cognitive impairment in chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 6(2), 248-256.
141. Rozeman CA, Jonkman EJ, Poortvliet DC, Emmen HH, de Weerd AW, van der Maas AP et al. Encephalopathy in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and patients on chronic haemodialysis. Nephrology Dialysis Transplantation, 7(12), 1213-1218.
142. Williams MA, Sklar AH, Burright RG, Donovick PJ. Temporal effects of dialysis on cognitive functioning in patients with ESRD. American Journal of Kidney Diseases, 43(4), 705-711.
143. Kalirao P, Pederson S, Foley RN, Kolste A, Tupper D, Zaun D et al. Cognitive Impairment in Peritoneal Dialysis Patients. American Journal of Kidney Diseases, 2011-04-01, Volume 57, Issue 4, Pages 612-620, Copyright © 2011 National Kidney Foundation, Inc.
144. Kaysen G.A. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. J Am Soc Nephrol 2001; 12: pp. 1549-1557
145. Murray A.M. Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden. Adv Chronic Kidney Dis 2008; 15: pp. 123-132

146. Tamura KM, Larive B, Unruh ML, Stokes JB, Nissenson A, Mehta RL, et al. Prevalence and correlates of cognitive impairment in hemodialysis patients: the Frequent Hemodialysis Network trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: pp. 1429-1438
147. Murray A.M, Pederson SL, Tupper DE, Hochhalter AK, Miller WA, Li Q et al. Acute variation in cognitive function in hemodialysis patients: a cohort study with repeated measures. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: pp. 270-278
148. Drew D.A, Tighiouart H, Scott TM, Lou KV, Shaffi K, Weiner DE et al. Cognitive performance before and during hemodialysis: a randomized cross-over trial. *Nephron Clin Pract* 2013; 124: pp. 151-158
149. Mizumasa T, Hirakata H, Yoshimitsu T, Hirakata E, Kubo M, Kashiwagi M et al. Dialysis-related hypotension as a cause of progressive frontal lobe atrophy in chronic hemodialysis patients: a 3-year prospective study. *Nephron Clin Pract* 2004; 97: pp. c23-c30
150. Tsuruya K, Yoshida H, Kuroki Y, Nagata M, Mizumasa T, Mitsuiki K, et al. Brain atrophy in peritoneal dialysis and CKD stages 3-5: a cross-sectional and longitudinal study [published online ahead of print September 11, 2014]. *Am J Kidney Dis*.
151. Passer JA. Cerebral atrophy in end-stage uremia. *Proc Clin Dial Transplant Forum*. 1977; 7():91-4.
152. Wada M, Nagasawa H, Iseki C, Takahashi Y, Sato H, Arawaka S, Kawanami T, et al. Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease (CKD): results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly. *J Neurol Sci*. 2008 Sep 15; 272(1-2):36-42.
153. Murray AM, Barzilay JI, Lovato JF, Williamson JD, Miller ME, Marcovina S et al. Biomarkers of renal function and cognitive impairment in patients with diabetes. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Memory in Diabetes (ACCORD-MIND) Substudy Investigators. *Diabetes Care*. 2011 Aug; 34(8):1827-32.

154. Bronas UG, Puzantian H, Hannan M. Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease: Vascular Milieu and the Potential Therapeutic Role of Exercise. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 2726369. Published online 2017 Apr 19. doi: 10.1155/2017/2726369
155. Pandit K, Mukhopadhyay P, Ghosh S, Chowdhury S. Natriuretic peptides: Diagnostic and therapeutic use. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011 Oct; 15(Suppl4): S345–S353. doi: 10.4103/2230-8210.86978
156. Selim Demirtaş ve Ark. Natriüretik Peptitler. *International Journal of Basic and Clinical Medicine.* 2014;2(3):157-64
157. Sudoh, T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain *Nature* 1988 332 78 81
158. Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, Arai H et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide *Endocrinology* 1992 130 229 239
159. Sawada Y, Suda M, Yokoyama H, Kanda T, Sakamaki T, Tanaka S et al. Stretch-induced hypertrophic growth of cardiocytes and processing of brain-type natriuretic peptide are controlled by proprotein-processing endoprotease furin *J Biol Chem* 1997 272 20 545 20 554
160. Tsuruda T, Boerrigter G, Huntley BK, Noser JA, Cataliotti A, Costello-Boerrigter LC et al. Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases *Circ Res* 2002 91 1127 1134
161. Magga, J, Marttila M, Mäntymaa P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Brain natriuretic peptide in plasma, atria, and ventricles of vasopressin□ and phenylephrine infused conscious rats *Endocrinology* 1994 134 2505 2515
162. Saito Y. Roles of atrial natriuretic peptide and its therapeutic use. *J Cardiol* 2010;56: 262—270.

163. Mantymaa P, Vuolteenaho O, Marttila M, Ruskoaho H. Atrial stretch induces rapid increase in brain natriuretic peptide but not in atrial natriuretic peptide gene expression in vitro *Endocrinology* 1993 133 1470 1473
164. Smith, M.W, Espiner EA, Yandle TG, Charles CJ, Richards AM. Delayed metabolism of human brain natriuretic peptide reflects resistance to neutral endopeptidase *J Endocrinol* 2000 167 239 246
165. Pemberton CJ, Johnson ML, Yandle TG, Espiner EA. Deconvolution analysis of cardiac natriuretic peptides during acute volume overload. *Hypertension* 2000 36 355 359
166. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med.* 1999 Aug 19; 341(8):577-85.
167. Linssen GC, Damman K, Hillege HL, Navis G, van Veldhuisen DJ, Voors AA. Urinary N-terminal prohormone brain natriuretic peptide excretion in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2009 Jul 7;120(1):35-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.824581. Epub 2009 Jun 22.
168. Fu S, Luo L, Ye P, Yi S, Liu Y, Zhu B et al. The ability of NT-proBNP to detect chronic heart failure and predict all-cause mortality is higher in elderly Chinese coronary artery disease patients with chronic kidney disease. *Clinical Interventions in Aging*, vol. 8, pp. 409–417, 2013,
169. Rozes M, Vo-Van C, Deleaval P, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B et al. Brain Natriuretic Peptide Is a Marker of Fluid Overload in Incident Hemodialysis Patients,” *Cardiorenal Medicine*, vol. 7, no. 3, pp. 218–226, 2017.
170. İlerigelen B. Kalp Yetersizliği Tanısında BNP Kalp Yetersizliği Elektronik Haber Bülteni Yıl: 1 Sayı: 1 / 2008
171. Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, Ogawa Y, Hosoda K, Suga S, Shirakami et al. Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1990 Sep 13; 323(11):757-8.

172. Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, Lindahl B. Prognostic value of biomarkers during and after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jul 21; 54(4):357-64.
173. Muders F, Kromer EP, Griese DP, Pfeifer M, Hense HW, Riegger GA,. Evaluation of plasma natriuretic peptides as markers for left ventricular dysfunction. *Am Heart J*. 1997 Sep;134(3):442-9.
174. Nielsen LS, Svanegaard J, Klitgaard NA, Egeblad H et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnoea. *Eur J Heart Fail*. 2004 Jan;6(1):63-70.
175. Schultz M1, Faber J, Kistorp C, Jarløv A, Pedersen F, Wiinberg N et al. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Jan; 60(1):54-9.
176. Mirza SS, de Bruijn RF, Koudstaal PJ, van den Meiracker AH, Franco OH, Hofman A. Et al The N-terminal pro B-type natriuretic peptide, and risk of dementia and cognitive decline: a 10-year follow-up study in the general population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Apr;87(4):356-62. doi: 10.1136/jnnp-2014-309968. Epub 2015 Apr 27.
177. Li J, Yang , Qin W, Zhang G, Yuan J, Wang F.: Adaptive induction of growth differentiation factor 15 attenuates endothelial cell apoptosis in response to high glucose stimulus, *PLoS ONE*, vol. 8, no. 6, Article ID e65549, 2013.
178. Yokoyama-Kobayashi M, Saeki M, Sekine S, Kato S: Human cDNA encoding a novel TGF- β superfamily protein highly expressed in placenta. *Journal of Biochemistry*, vol. 122, no. 3, pp. 622–626, 1997.
179. Kempf T , Eden M , Strelau J, Naguib M, Willenbockel C, Tongers J et al. The transforming growth factor- β superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circulation Research*, vol. 98, no. 3, pp. 351–360, 2006

180. Fairlie WD, Moore AG, Bauskin AR, Russell PK, Zhang HP, Breit SN. MIC-1 is a novel TGF- β superfamily cytokine associated with macrophage activation. *Journal of Leukocyte Biology*, vol. 65, no. 1, pp. 2–5, 1999.
181. Lindahl B. The Story of Growth Differentiation Factor 15: Another Piece of the Puzzle. *Clinical Chemistry* 59:11 1550–1552 (2013)
182. Simm A, Nass N, Bartling B, Hofmann B, Silber RE, Navarrete Santos A. Potential biomarkers of ageing. *Biological Chemistry*, vol. 389, no. 3, pp. 257–265, 2008.
183. Ago T, Sadoshima J. GDF15, a cardioprotective TGF-beta superfamily protein. *Circ Res* 98: 294–297.
184. Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, Moore AG, Bansal M, He XY et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 94, no. 21, pp. 11514–11519, 1997.
185. Adela R Banerjee SK. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective. *Journal of Diabetes Research* Volume 2015, Article ID 490842, 14 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/490842>
186. Lind L, Wallentin L, Kempf T, Tapken H, Quint A, Lindahl B et al. Growth-differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and disease in the elderly: results from the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study. *Eur Heart J*. 2009 Oct; 30(19):2346-53.
187. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, Alexander JH, De Caterina R, Hanna M et al, Growth differentiation factor-15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation*, vol. 130, no. 21, pp. 1847–1858, 2014.

188. Johnen H, Lin S, Kuffner T, Brown DA, Tsai VW, Bauskin AR et al, Tumor-induced anorexia and weight loss are mediated by the TGF-beta superfamily cytokine MIC-1. *Nat Med.* 2007 Nov; 13(11):1333-40.
189. Ho JE, Hwang SJ, Wollert KC, Larson MG, Cheng S, Tibor Kempf T et al. Biomarkers of cardiovascular stress and incident chronic kidney disease. *Clinical Chemistry*, vol. 59, no. 11, pp. 1613–1620, 2013.
190. Breit SN, Carrero JJ, Tsai VW, Yagoutifam N, Luo W, Kuffner T et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15) and mortality in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Jan;27(1):70-5. doi: 10.1093/ndt/gfr575. Epub 2011 Sep 22.
191. Jiang J, Wen W, Sachdev PS. Macrophage inhibitory cytokine-1/growth differentiation factor 15 as a marker of cognitive ageing and dementia. *Current Opinion in Psychiatry: March 2016 - Volume 29 - Issue 2 - p 181–186* doi: 10.1097/YCO.0000000000000225
192. Yaffe K, Ackerson L, Kurella Tamura M, Le Blanc P, Kusek JW, Sehgal AR et al. Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitivestudy. *J Am Geriatr Soc.* 2010 Feb;58(2):338-45. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02670.x. Epub 2010 Jan 26.
193. C. R. Gale, C. N. Martyn, and C. Cooper. Cognitive impairment and mortality in a cohort of elderly people. *BMJ.* 1996 Mar 9; 312(7031): 608–611. doi: 10.1136/bmj.312.7031.608
194. Giang L.M, Weiner D.E. Agganis B.T, Scott T, Sorensen E.P, Tighiouart H et al. Cognitive function and dialysis adequacy: no clear relationship. *Am J Nephrol* 2011; 33: 33–38
195. Iyasere O, Okai D, Brown E. Cognitive function and advanced kidney disease: longitudinal trends and impact on decision-making. *Clinical Kidney Journal*, 2017, vol. 10, no. 1, 89–94 doi: 10.1093/ckj/sfw128
196. Dadu RT, Fornage M, Virani SS, Nambi V, Hoogeveen RC, Boerwinkle E et al. Cardiovascular biomarkers and subclinical brain disease in the atherosclerosis

- risk in communities study. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):1803-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001128. Epub 2013 May 9.
197. van Vliet P, Sabayan B, Wijsman LW, Poortvliet R, Simon P, Mooijaart SP et al. NT-proBNP, blood pressure, and cognitive decline in the oldest-old The Leiden 85-plus Study. *Neurology*. 2014 Sep 23; 83(13): 1192–1199. doi: 10.1212/WNL.0000000000000820
198. Daniels LB, Laughlin GA, Kritz-Silverstein D, Clopton P, Chen WC, Maisel AS et al. Elevated natriuretic peptide levels and cognitive function in community-dwelling older adults. *Am J Med*. 2011 Jul;124(7):670.e1-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.02.027.
199. Kara K, Mahabadi AA, Weimar C, Winkler A, Neumann T, Kälsch H et al. N-Terminal Pro-B Type Natriuretic Peptide is Associated with Mild Cognitive Impairment in the General Population. *J AlzheimersDis*. 2017;55(1):359-369.
200. Folsom AR, Nambi V, Bell EJ, Oluleye OW, Gottesman RF, Pamela L. Lutsey PL et al. Troponin T, N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide, and Incidence of Stroke The Atherosclerosis Risk in Communities Study. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000173>*Stroke*. 2013;44:961–967
201. Hu WT, Holtzman DW, Fagan A, Shaw LM, Perrin R, Arnold SE et al. Plasma multianalyte profiling in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neurology*. 2012 Aug 28; 79(9): 897–905. doi: 10.1212/WNL.0b013e318266fa70
202. Soares HD, Potter WZ, Pickering E, Kuhn M, Immermann FW, Shera DM et al. Plasma Biomarkers Associated With the Apolipoprotein E Genotype and Alzheimer Disease. *Arch Neurol*. 2012;69(10):1310-1317. doi:10.1001/archneurol.2012.1070
203. Cannone V, Huntley BK, Olson TM, Heublein DM, Scott CG, Bailey KR et al. Atrial Natriuretic Peptide Genetic Variant rs5065 and Risk for Cardiovascular Disease in the General Community. A 9-Year Follow-Up Study. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01344>*Hypertension*. 2013;62:860–865

204. De Toledo Ferraz Alves TC¹, Ferreira LK, Wajngarten M, Busatto GF. Cardiac disorders as risk factors for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 20, 749-763.
205. Brown DA, Stephan C, Ward RL, Law M, Hunter M, Bauskin AR et al. Measurement of serum levels of macrophage inhibitory cytokine 1 combined with prostate-specific antigen improves prostate cancer diagnosis. *Clin. Cancer Res.* 12, 89–96.
206. Breit SN, Johnen H, Cook AD, Tsai VW, Mohammad MG, Kuffner T et al. The TGF-beta superfamily cytokine, MIC-1/GDF15: a pleiotropic cytokine with roles in inflammation, cancer and metabolism. *Growth Factors* 29, 187–195.
207. Baek SJ, Kim JS, Moore SM, Lee SH, Martinez J, Eling TE. Cyclooxygenase inhibitors induce the expression of the tumor suppressor gene EGR-1, which results in the up-regulation of NAG-1, an antitumorigenic protein. *Mol. Pharmacol.* 67, 356–364.
208. Schober A1, Böttner M, Strelau J, Kinscherf R, Bonaterra GA, Barth M et al. Expression of growth differentiation factor-15/ macrophage inhibitory cytokine-1 (GDF-15/MIC-1) in the perinatal, adult, and injured rat brain. *J. Comp. Neurol.* 439, 32–45.
209. Laukka EJ, Lövdén M, Kalpouzos G, Li TQ, Jonsson T, Wahlund LO, Fratiglioni LO et al. Associations between white matter microstructure and cognitive performance in old and very old age. *PLoS ONE* 8, e81419.
210. Fuchs T, Trollor JN, Crawford J, Brown DA, Baune BT, Samaras K et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 is associated with cognitive impairment and predicts cognitive decline – the Sydney Memory and Aging Study. *Aging Cell* Volume 12, Issue 5. <https://doi.org/10.1111/acel.12116>

EKLER

EK 1. Etik Kurulu Raporu

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | |
|----------------------------------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Hemodiyaliz Hastalarında Bilişsel Fonksiyonların NT-Pro BNP Ve MIC-1/GDF 15 Düzeyleri İle İlişkisi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | 181 |

| | | |
|-----------------------|------------------|--|
| ETİK KURULU BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU |
| | AÇIK ADRESİ: | KSÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Adres: Kayseri/Kahramanmaraş Yolu Üzeri Aşgâr Yerleşkesi 46000/K.MARAŞ |
| | TELEFON | (0344)3003424 |
| | FAKS | (0344)3003409 |
| | E-POSTA | tipkcek@ksu.edu.tr |

| | | | | | |
|--|---|---|---------------------------------|---------------------------------------|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI | Doç.Dr. Özkan GÜNGÖR | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI | İç Hastalıkları AD/ Nefroloji BD | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ | | | |
| | VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI | | | | |
| | DESTEKLEYİCİ | yok | | | |
| | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TDBTAK vb. gibi kaynaklardan destek alınlar için) | | | | |
| | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ | | | | |
| | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ | FAZ 1 | <input type="checkbox"/> | | |
| | | FAZ 2 | <input type="checkbox"/> | | |
| | | FAZ 3 | <input type="checkbox"/> | | |
| FAZ 4 | | <input type="checkbox"/> | | | |
| Güzelmsel ilaç çalışması | | <input type="checkbox"/> | | | |
| Tıbbi cihaz klinik araştırması | | <input type="checkbox"/> | | | |
| In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları | | <input type="checkbox"/> | | | |
| İlaç dışı klinik araştırma | <input checked="" type="checkbox"/> | | | | |
| - Anket çalışması - Kan, idrar ve doku gibi biyokimyasal, mikrobiyolojik ve patolojik materyaller ile yapılacak araştırma - Rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyaller ile yapılacak araştırma | | | | | |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> | ULUSAL <input type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> | |

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç.Dr. ERGİN ACIPAYAM
İmza:


Not: Etik kurul başkanı, imzasını ver oturduğu her sayfaya önce atmalıdır.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | Belge Adı | Tarihi | Versiyon Numarası | Dili | | |
|--------------------------------|--|--------------------------|--|--|------------------------------------|--------------------------------|
| | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ | yok | | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | 06.03.2017 | 02 | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| | OLGU RAPOR FORMU | yok | | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ | yok | | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> | |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı | Açıklama | | | | |
| | SKORTA | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | İLAN | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | YILLIK BİLDİRİM | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | SONUÇ RAPORU | <input type="checkbox"/> | | | | |
| GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ | <input type="checkbox"/> | | | | | |
| DİĞER: | <input checked="" type="checkbox"/> Bayyura Etik Form, Bayyura Formu, Örgençlikler, HGOF, Anket Formu | | | | | |
| KARAR BELGELERİ | Karar No: 20 | Tarih: 18.04.2018 | Onam: 2018/08 | | | |
| | Yukarıda bilgileri verilen bayyura dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereğiyle, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın bayyura dosyasında belirtilen merkezlere gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel tabakaya bulunmuşlarına toplantıya katılan etik kurul üyesi tam sayısının saflı çoğunluğu ile karar verilmiştir. Etik Hükme, elbise saklı, organ nakli ve yeni bir cerrahi yöntem ile ilgili çalışmalar ve geleneksel tıp uygulamaları ve tıbbi araştırmalar ile ilgili çalışmalar için ayrıca Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünden izin alınması gerekmektedir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan uygulamaları/çalışmaları için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan izin alınması gerekmektedir. | | | | | |

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

| | |
|--------------------------------------|--|
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyileştirme Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| BAŞKAN UNVANI / ADI / SOYADI: | Doç. Dr. Can ACIPAYAM |

| Unvanı/Adı/Soyadı | Unvanı/Adı | Kısmı | Cinsiyet | | Araştırma ile İlgili | | Kontrol * | | İmza |
|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|---|
| | | | E | K | E | H | E | H | |
| BAŞKAN Doç. Dr. Can ACIPAYAM | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | KSD Tıp Fakültesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |  |
| Doç. Alper ÇELİKBAĞ | Kardiyoloji | KSD Tıp Fakültesi | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Seren KÜÇÜKBAĞ | Tıbbi Fizyoloji | KSD Tıp Fakültesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Mustafa GÜL | Genel Hastalıkları | KSD Tıp Fakültesi | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Dr. Öğr. Üyesi Güler ÖZGÖZ | Anesteziyoloji ve Reanimasyon | KSD Tıp Fakültesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Dr. Öğr. Üyesi Arzuhan ERDOĞAN | İnfüzyon | KSD Tıp Fakültesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Dr. Öğr. Üyesi Selma YAMAN | İç Hastalıkları | KSD Tıp Fakültesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ERGİL | Fizyoloji | KSD Tıp Fakültesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Dr. Öğr. Üyesi Adnan BOĞANCI | Biyokimya | KSD Tıp Fakültesi | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Dr. Öğr. Üyesi Hediye ERAL | Klinik, Deneysel, Biyokimya | KSD Tıp Fakültesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Elvan AYDIN DOKUMACI | Genel | Ülke Hastanesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Öğr. Gör. Mustafa KAYAÇAY | Halk Sağlığı | KSD Halk Sağlığı MYD | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Hassan ŞERİFÇİ KÖKLÜ | Maternal ve Çocuk Sağlığı | Maternal ve Çocuk Sağlığı | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Elvan DOKUMACI | Maternal ve Çocuk Sağlığı | Maternal ve Çocuk Sağlığı | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| SORUŞTURUCU | | | | | | | | | |

*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Can ACIPAYAM
İmza: 

Not: Etik Kurul Başkanı, İmzasından önce aşağıdaki her sayfaya imza atmalıdır.

EK 2. İntihal Raporu

HEMODİYALİZ HASTALARINDA SERUM NT-PRO BNP VE MAKROFAJ İNHİBİTÖR SİTOKİN-1 (MIC-1/GDF15) DÜZEYLERİNİN KOGNİTİF FONKSİYONLARLA İLİŞKİSİ

By GÜLSÜM AKKUŞ

WORD COUNT 12438 TIME SUBMITTED 28-AUG-2019 10:02AM
PAPER ID 49871136

HEMODİYALİZ HASTALARINDA SERUM NT-PRO BNP VE MAKROFAJ İNHİBİTÖR SİTOKİN-1 (MIC-1/GDF15) DÜZEYLERİNİN KOGNİTİF FONKSİYONLARLA İLİŞKİSİ

ORIGINALITY REPORT

8%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

| | | |
|---|--|-----------------|
| 1 | tsn.org.tr Internet | 108 words — 1% |
| 2 | old.tkd.org.tr Internet | 102 words — 1% |
| 3 | www.mocatest.org Internet | 91 words — 1% |
| 4 | ABACI, Ayhan, HIZLI, Şamil, ÖZDEMİR, Osman, RAZİ, Cem Hasan, KOÇAK, Mesut, AKIN, Okan and KARAKUŞ, Nimet. "Obez çocuklarda serum magnezyum düzeyinin insülin direnci ile olan ilişkisi", Galenos Yayıncılık, 2010. Publications | 60 words — < 1% |
| 5 | nefroloji2015.org Internet | 54 words — < 1% |
| 6 | dspace.trakya.edu.tr Internet | 49 words — < 1% |
| 7 | ŞENGÜL, Erkan, BİNNETOĞLU, Emine and YILMAZ, Ahmet. "Kronik böbrek hastalarında serum ürik asit düzeyi ile glukoz, HbA1c, lipid profili, vücut kitle indeksi ve kan basıncı arasındaki ilişki", TUBITAK, 2011. Publications | 40 words — < 1% |
| 8 | www.dergipark.ulakbim.gov.tr Internet | 35 words — < 1% |

| | | |
|----|--|-----------------|
| 9 | www.sagliginsesi.com Internet | 35 words — < 1% |
| 10 | acikerisim.deu.edu.tr Internet | 31 words — < 1% |
| 11 | www.algiaba.com.tr Internet | 31 words — < 1% |
| 12 | docplayer.biz.tr Internet | 27 words — < 1% |
| 13 | tepecikeah.saglik.gov.tr Internet | 20 words — < 1% |
| 14 | ÇETİN, Mehmet Mustafa, YILMAZ, Zeki, ARTIŞ, Tarık, DENİZ, Kemal and SARAYMEN, Recep. "The effect of edaravone on liver damage in controlled experimental non-heart-beating donor model", Erciyes Üniversitesi, 2012. Publications | 19 words — < 1% |
| 15 | GÜRSU, Meltem and KAZANCIOĞLU, Rümeyza. "Diyalize geç mi başlanmalı ?", Haseki Hastanesi, 2011. Publications | 19 words — < 1% |
| 16 | www.slideshare.net Internet | 17 words — < 1% |
| 17 | HÜZMELİ, Esra Doğru, DUMAN, Taşkın and YILDIRIM, Hatice. "Türkiye'de İnmeli Hastalarda Telerehabilasyonun Etkinliği Pilot Çalışma", Türk Nöroloji Derneği, 2017. Publications | 16 words — < 1% |
| 18 | acikerisim.selcuk.edu.tr:8080 Internet | 16 words — < 1% |
| 19 | SOFU, Tuğba, Tunçkiran, ÜSTÜNER, Füsun, ŞENTÜRK, Banu, Arslan, İNCE, Sadık and CİRİT, Mustafa. "Kronik böbrek yetmezliği hastalarında MCP-1, bryokimyasal parametreler ve fibrinojen düzeyleri ile karotis İMT ilişkisinin incelenmesi", İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi, 2008. Publications | 16 words — < 1% |
| 20 | library.cu.edu.tr Internet | 15 words — < 1% |
| 21 | YILMAZ, Dilek, SÖNMEZ, Ferah, KARAKAŞ, Sacide, YAVAŞCAN, Önder, AKSU, Nejat and KURT, İmran. "Kronik böbrek hastalıklı çocuklarda sıvı dağılımının biyoelektrik impedans analizle değerlendirilmesi", Pamukkale Üniversitesi, 2016. Publications | 13 words — < 1% |
| 22 | www.gecekitapligi.com Internet | 12 words — < 1% |
| 23 | "Abstracts of the 47th Annual Meeting of the EASD, Lisbon 2011", Diabetologia, 2011 Crossref | 12 words — < 1% |
| 24 | www.istanbulsaglik.gov.tr Internet | 11 words — < 1% |
| 25 | istanbulsaglik.gov.tr Internet | 11 words — < 1% |
| 26 | GÖRGEL, Ahmet Fazıl, YILMAZ, Tuğba, KESLER, Ferhat, AYDIN, Gülşah, COŞKUN YAVUZ, Yasemin, DEMİRCİOĞLU, Didem, İNANÇ, Elif, ALTUNÖREN, Orçun, GÜNGÖR, Özkan and YILMAZ, Mahmut İlker. "Hemodiyaliz Hastalarının Böbrek Nakline Bakış Açısı", Türk Nefroloji Derneği, 2016. Publications | 11 words — < 1% |
| 27 | EROĞLU, Serpil, SADE, Leyla Elif, BİLGİÇ, Ayşe, KANYILMAZ, Süleyman, DEMİRTAŞ, Koray, ÖZDEMİR, Nurhan and MÜDERRİSOĞLU, Haldun. "Periton diyalizi ile tedavi edilen kronik böbrek yetmezlikli hastalarda Doku Doppler görüntüleme özellikleri", TÜBİTAK, 2010. Publications | 10 words — < 1% |

| | | |
|----|--|-----------------|
| 28 | acikerisim.dicle.edu.tr Internet | 10 words — < 1% |
| 29 | anadolubv.org.tr Internet | 10 words — < 1% |
| 30 | DEMİRTAŞ, Erdal, GÜLER, Sertaç, DUYMAZ, Hikmet, SOYUDURU, Murat, KINIKLI, Sami and COŞKUN, Figen. "Evaluation of animal-related injuries from the perspective of 7423 cases admitted to Emergency Department", Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2016. Publications | 10 words — < 1% |
| 31 | "EUROANAESTHESIA 2006: Annual Meeting of the European Society of Anaesthesiology, Madrid, Spain, June 3–6, 2006", European Journal of Anaesthesiology, 06/2006 Crossref | 10 words — < 1% |
| 32 | acikerisim.pau.edu.tr Internet | 10 words — < 1% |
| 33 | ÖZDEMİR, Oya and BİLGİÇ, Mukadder, Ayşe. "Hemodiyaliz hastalarında kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi", Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği, 2010. Publications | 9 words — < 1% |
| 34 | SARIHASAN, Esra, TÜR, Hediye Ayla, KÖKSAL, Ersin, ÜSTÜN, Faik Emre, KOCAMANOĞLU, İsmail Serhat, KAYA, Cengiz, ÜSTÜN, Yasemin Burcu and SARIHASAN, Bahriye Binnur. "Zor entübasyon düşünülen olgularda Storz DCI videolaringoskop ve Truview EVO2 videolaringoskopun entübasyon koşulları ve hemodinami yönünden karşılaştırılması", Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2015. Publications | 9 words — < 1% |
| 35 | ÇELİK, İstemi Han and ERDEVE, Ömer. "Patent Duktus Arteriosus Tanısında Biyokimyasal Belirteçlerin Rolü", Logos Yayıncılık, 2013. Publications | 9 words — < 1% |
| 36 | TOTAN, Büşra, YILDIRAN, Hilal and AYYILDIZ, Feride. "Yetişkinlerde Renal Transplantasyon Öncesi ve Sonrasında Tıbbi Beslenme Tedavisi", Türkiye Diyetisyenler Derneği, 2016. Publications | 9 words — < 1% |
| 37 | GÜL, Asiye, ÜSTÜNDAĞ, Hülya and ZENGİN, Neriman. "Böbrek nakli yapılan hastalarda öz-bakım gücünün değerlendirilmesi", TÜBİTAK, 2010. Publications | 9 words — < 1% |
| 38 | www.thd.org.tr Internet | 9 words — < 1% |
| 39 | tkd.org.tr Internet | 9 words — < 1% |
| 40 | www.selcukmedj.org Internet | 9 words — < 1% |
| 41 | www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 Internet | 8 words — < 1% |
| 42 | www.mikrobik.net Internet | 8 words — < 1% |
| 43 | dspace.baskent.edu.tr:8080 Internet | 8 words — < 1% |
| 44 | jntong.co.kr Internet | 8 words — < 1% |
| 45 | dspace.lib.ntua.gr Internet | 8 words — < 1% |
| 46 | ifiremember.blogspot.com Internet | 8 words — < 1% |
| 47 | "Oral Communications", Internal and Emergency Medicine, 2012 Crossref | 6 words — < 1% |

EXCLUDE QUOTES OFF

EXCLUDE MATCHES OFF

EXCLUDE OFF

BIBLIOGRAPHY