



T.C.
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

70 YAŞ VE ÜZERİNDEKİ KRONİK BÖBREK HASTALARINDA
FİBROBLAST GROWTH FAKTÖR-23 VE β -2
MİKROGLOBÜLİN DÜZEYİNİN ÖLÇÜLMESİ VE YAŞAM
KALİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nurcan YILDIRIM
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

SIVAS
2020



T.C.
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

70 YAŞ VE ÜZERİNDEKİ KRONİK BÖBREK HASTALARINDA
FİBROBLAST GROWTH FAKTÖR-23 VE β -2
MİKROGLOBÜLİN DÜZEYİNİN ÖLÇÜLMESİ VE YAŞAM
KALİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nurcan YILDIRIM
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Prof. Dr. N. Özlem SAYGILI YÖNEM
Doç. Dr. Süleyman KÖZ
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYELERİ

SIVAS
2020

ONAY SAYFASI

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İMZA

Üye: Prof. Dr. Özlem YÖNEM SAYGILI

Üye: Prof. Dr. Ferhan CANDAN

Üye: Doç. Dr. Türker TAŞLIYURT



Bu tez, 03/03/2020 tarih ve 2020/19 Sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

23/03/2020

Prof. Dr. İlhan ÇETİN

Tıp Fakültesi Dekanı



Tıpta uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

TEŞEKKÜR

4 yıllık asistanlık hayatımda akademik ve eğitim sürecime destek veren, anlayışını hiçbir zaman esirgemeyen, aynı zamanda bu tezi hazırlamam için değerli katkılarını sunan tez danışmanlarım Doç. Dr. Süleyman KÖZ'e, değerli hocam Prof. Dr. N. Özlem SAYGILI YÖNEM'e teşekkürü borç bilirim. Ayrıca eğitim-öğretim hayatım süresince desteklerini esirgemeyen ve emeği geçen tüm hocalarıma teşekkür ederim.

İstatistiksel değerlendirme ve tezimin yapımı konusunda yardımları için C.Ü.T.F. Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Dr. Öğretim Üyesi Ziyet ÇINAR'a, teşekkür ederim.

Yoğun iş tempoları arasında çalışmama özveriyle katkı sağlayan Dr. Hüsne KOÇAK'a, Dr. Cemil İNCİ'ye, teşekkür ederim.

Hayatımın tüm aşamalarında olduğu gibi tez yazım aşamasında da her türlü desteği veren anneme, babama ve bana her konuda yardımlarını esirgemeyen, kardeşlerime teşekkürü borç bilirim.

Dr. Nurcan YILDIRIM

Sivas, 2020

ÖZET

70 YAŞ VE ÜZERİNDEKİ KRONİK BÖBREK HASTALARINDA FİBROBLAST GROWTH FAKTÖR-23 VE β -2 MİKROGLOBÜLİN DÜZEYİNİN ÖLÇÜLMESİ VE YAŞAM KALİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nurcan YILDIRIM

İç Hastalıkları A.B.D Sivas, 2020

Türkiye'deki 70 yaş ve üstü diyaliz ve kronik böbrek yetmezliği hastalarında yaşam kalitesi açısından veri yetersizliği mevcuttur. Ek olarak, üremik toksin birikimi ile yaşam kalitesi arasında bir ilişki olup olmadığı konusunda daha önce çalışma yapılmamıştır. Birincil amacımız, 70 yaş üstü diyaliz ve kronik böbrek hastalarında yaşam kalitesini değerlendirmek ve yaşam kalitesinin β -2 mikroglobülin ve Fibroblast Growth Factor (FGF-23) ile ilişkisini araştırmaktır. İkincil amacımız, CRP, FGF-23 ve β -2 mikroglobülinin yaşam kalitesini tahmin etme konusunda aralarında fark olup olmadığını tespit etmektir.

Çalışmamıza kontrol grubu olarak kronik böbrek yetmezliği olmayan 30 birey alındı (Grup 1). En az üç ay süreli glomerüler filtrasyon hızı 30 ile 60 ml/dk/1,73 m² arasında olan 50 birey prediyaliz grubu olarak belirlendi (Grup 2). En az üç ay süreli rutin hemodiyaliz tedavisi alan 50 birey diyaliz grubu olarak belirlendi (Grup 3). Her üç gruptaki bireylere SF-36 yaşam kalitesi ölçeği uygulandı. Bireylerin demografik olarak yaş, cinsiyet, medeni hal, komorbid hastalıklar verileri alındı. Boy ve kilo ölçümü yapılarak her bireyin vücut kitle indeksi (BMI) hesaplandı. Dosya taraması şeklinde bireylerin son 45 güne ait total protein, albümin, kalsiyum, fosfor, parathormon, hemoglobin, ve son 1 yıla ait düşük molekül ağırlıklı lipoprotein (low density lipoprotein/LDL), trigliserid, yüksek molekül ağırlıklı lipoprotein (high density lipoprotein/HDL) verileri alındı. Diyaliz tedavisi alan bireylerde günlük rezidüel idrar miktarına bakıldı. Deneklerin serumlarında FGF-23 ve β -2 mikroglobülin çalışıldı.

Her üç grup arasında yaşam kalitelerini karşılaştırdığımız SF-36 ölçeğinin; fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, ağrı ve genel sağlık fonksiyonlarında Grup 3'te puanlar belirgin şekilde düşüktü, Grup 1'de ise yüksekti. Vitalite, ruhsal sağlık ve

fiziksel rol fonksiyonlarında her üç grup arasında fark önemsizdi ($p>0,05$). Emosyonel rol skalasında ise en yüksek puanlar Grup 3'te iken en düşük puanlar Grup 2'de idi.

Her üç grupta yaş, cinsiyet, medeni hal, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar varlığı açısından bakıldığında aralarındaki fark önemsiz bulundu ($p>0,05$). Her üç grup BMI yönünden karşılaştırıldığında ise Grup 3'te ($25,28\pm 5,26$) ortalama değerler diğer iki gruba göre belirgin olarak düşüktü ($p<0,05$).

Laboratuvar bulgularını karşılaştırdığımızda serum FGF-23, β -2 mikroglobülin, CRP, fosfat konsantrasyonları en yüksek grup 3'te iken en düşük Grup 2'de idi ($p<0,05$). Serum LDL, HDL, kalsiyum, hemoglobin ve albümin konsantrasyonları en yüksek Grup 1 de iken en düşük Grup 3'te ölçülmüştü ($p<0,05$). Total protein ve trigliserid düzeyleri arasında her üç grupta anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

FGF-23, β -2 mikroglobülin, CRP konsantrasyonları ile yaşam kalitesini karşılaştırıldığında; Grup 2'de FGF-23 ile ruhsal sağlık arasında negatif yönlü ($r=-0,347$, $p<0,05$) bir ilişki, β -2 mikroglobülin ile sosyal fonksiyon arasında negatif yönlü ($r=-0,283$, $p<0,05$) bir ilişki ve CRP ile genel sağlık arasında negatif yönlü ($r=-0,315$, $p<0,05$) bir ilişki bulundu. Bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemli olmasına rağmen bir ilişki ölçütü olarak zayıftı. FGF-23, β -2 mikroglobülin ve CRP ile diğer yaşam fonksiyonları arasında bulunan ilişki katsayılarının hepsi önemsizdi ($p>0,05$). Diğer gruplarda FGF-23, β -2 mikroglobülin, CRP ile yaşam kalitesi fonksiyonları arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

İleri yaşta kronik böbrek hastalığı olanlarda ve hemodiyaliz tedavisi alanlarda yaşam kalitesi anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

FGF-23, CRP ve β -2 mikroglobülin düzeyleri ile yaşam kalitesini karşılaştırdığımızda ise Grup 2 hastalarında FGF-23 arttıkça ruhsal sağlık skalasında azalma, β -2 mikroglobülin arttıkça sosyal fonksiyon skalasında azalma, CRP arttıkça genel sağlık skalasında azalma tespit edilmiştir. Ancak sonuçlarımızın doğrulanması için daha fazla katılımcının olduğu çalışmaların gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, Yaşam kalitesi, Fibroblast Büyüme Faktörü 23, β -2 mikroglobülin, CRP

ABSTRACT

MEASUREMENT OF FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23 AND β -2 MICROGLOBULINE LEVEL AND EVALUATION OF LIFE QUALITY IN CHRONIC KIDNEY PATIENTS AGED 70 YEARS AND OVER

Dr. Nurcan YILDIRIM

Department of Internal Medicine Sivas, 2020

There is lack of data regarding the quality of life in chronic renal failure or dialysis patients aged 70 and over in Turkey . In addition, the relationship between uremic toxin accumulation and quality of life has not been previously investigated. Our primary goal is to evaluate the quality of life in chronic kidney disease patients over 70 years of age and to investigate the relationship between quality of life and β -2 microglobulin together with, Fibroblast Growth Factor (FGF-23) levels. Our secondary goal is to determine if there is a difference between CRP, FGF-23 and β -2 microglobulin in predicting the quality of life

Thirty individuals without chronic renal failure were included as a control group (Group 1). 50 individuals who had a glomerular filtration rate of between 30 and 60 ml / min / 1.73 m² within at least three months were determined as predialysis group (Group 2). 50 individuals who received routine hemodialysis treatment for at least three months were determined as dialysis group (Group 3). SF-36 quality of life scale was applied to individuals in all three groups. Demographic data of individuals such as age, gender, marital status, comorbid diseases were obtained. Body mass index (BMI) of each individual was calculated by measuring height and weight. Their medical files were screened by means of total protein, albumin, calcium, phosphorus, parathormone, hemoglobin of last 45 day; their medical files were screened by means of low molecular weight lipoprotein (LDL), triglyceride, high molecular weight lipoprotein (high density lipoprotein/HDL) for the last one year. Daily residual urine volume was measured in individuals receiving dialysis treatment. FGF-23 and β -2 microglobulin were studied in the sera of the subjects.

When we compared the quality of life between the three groups, the scores of the SF-36 scale were significantly lower in Group 3 when compared with Group 1 by

means of physical function, social function, pain and general health functions ($p < 0.05$). The difference between the three groups was not significant in vitality, mental health and physical role functions ($p > 0.05$). In the emotional role scale, the highest scores were in the Group 3, while the lowest scores were in the Group 2.

In terms of age, gender, marital status, diabetes mellitus, hypertension and presence of cardiovascular diseases in all three groups, the difference between them was found to be insignificant ($p > 0.05$). When all three groups were compared in terms of BMI, the mean values in the Group 3 (25.28 ± 5.26) were significantly lower than the other two groups ($p < 0.05$).

When we compared the laboratory findings, serum FGF-23, β -2 microglobulin, CRP, phosphate concentrations were highest in the Group 3 and the lowest in the Group 1. Serum LDL, HDL, calcium, hemoglobin and albumin concentrations were measured highest in the Group 1 while lowest in the Group 3 ($p < 0.05$). No significant difference was observed by means of total protein and triglyceride levels when all three groups ($p > 0.05$) were compared.

When the relation between FGF-23, β -2 microglobulin, as well as, CRP concentrations and quality of life were investigated in the Group 2; a negative relationship ($r = -0.347$, $p < 0.05$) between FGF-23 and mental health, a negative relationship ($r = -0.283$, $p < 0.05$) between β -2 microglobulin and social function, a negative relationship ($r = -0.315$, $p < 0.05$) was found between CRP and general health. Although these relationship coefficients were statistically significant, they were weak as a relationship criterion. The correlation coefficients between FGF-23, β -2 microglobulin, CRP and other life functions were all insignificant ($p > 0.05$). In other groups, there was no significant relationship between FGF-23, β -2 microglobulin, CRP and quality of life functions.

Quality of life was found to be significantly lower in patients with advanced kidney disease and in patients undergoing hemodialysis treatment.

When we compare serum FGF-23, CRP, β -2 microglobulin levels with quality of life, as FGF-23 increased, a decrease in mental health scale, as β -2 microglobulin increased, a decrease in social function scale, and as CRP increased, a decrease in

health scale were observed in Group 2. 2. But we think that further studies with larger number of patients are needed to confirm our results

Key Words: Chronic kidney disease, Quality of life, Fibroblast Growth Factor 23, β -2 microglobuline, CRP



İÇİNDEKİLER TABLOSU

ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	iv
ABSTRACT	vii
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiv
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI.....	3
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı.....	3
2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı Sınıflandırılması;	4
2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığı Etiyolojisi.....	7
2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi.....	8
2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığı Patofizyolojisi ve Kliniği.....	8
2.1.6. Kronik Böbrek Hastalığında Tedavi.....	18
2.1.7. Kronik Böbrek Hastalığında Renal Replasman Tedavileri	20
2.2. FİBROBLAST GROWTH FAKTÖR – 23	24
2.2.1. FGF-23 Etki Mekanizması ve KBH.....	24
2.2.2. α Klotho Yapısı	25
2.3. β -2 MİKROGLOBÜLİN.....	27
2.4. C-REAKTİF PROTEİN (CRP).....	29
2.5. YAŞAM KALİTESİ	33
2.5.1. SF (Kısa form)-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği.....	35
3. GEREÇ ve YÖNTEM	38
3.1. Olgu Seçimi.....	38
3.2. Değerlendirmeye Alınan Değişkenler	39
3.3. Verilerin Toplanması.....	39
3.4. Çalışma Yöntemi.....	40
3.5. İstatiksel Analiz.....	43

4. BULGULAR	44
4.1. Demografik verilerin karşılaştırılması.....	44
4.2. Gruplar Arası Yaşam Kalitesinin Karşılaştırılması.....	46
4.3. Gruplar Arası Biyokimyasal Bulguların Karşılaştırılması;	49
4.4. Gruplar Arasında β -2 Mikroglobülin, CRP ve FGF-23 ile İlişkili Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi:.....	51
4.5. Grup 3'te KT/V, URR, Rezidüel İdrar Volümü ile İlişkili Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi:	54
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	68
7. KAYNAKÇA	70

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER

Şekil 1. Çalışmamızda FGF-23 standart eğrisi;	41
Şekil 2. Çalışmamızda Human CRP standart eğrisi;	42
Şekil 3. Çalışmamızda β -2 mikroglobülin standart eğrisi;	43



TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri.....	3
Tablo 2. 2012 KDIGO rehberine göre KBH sınıflandırılması.....	4
Tablo 3. Normal lipid metabolizması.....	16
Tablo 4. Üremide trigliserid patofizyolojisi.....	17
Tablo 5. Hemodiyalizde kullanılan diyalizat bileşenlerinin konsantrasyonları.....	21
Tablo 6. FGF-23 etki mekanizması.....	27
Tablo 7. KBH ‘ta inflamasyon nedenleri.....	31
Tablo 8. İnflamasyon (CRP) ve yaşam kalitesini gösteren örnek çalışmalar.....	33
Tablo 9. SF-36 ölçeği alt gruplar.....	37
Tablo 10. Gruplar arası demografik verilerin karşılaştırılması-1.....	44
Tablo 11. Eşlik eden hastalıkların gruplara göre dağılımı.....	45
Tablo 12. Son 6 ay içerisinde acil servise başvuru ve yatış öyküsünün gruplara göre dağılımı.....	46
Tablo 13. Gruplar arası yaşam kalitesinin karşılaştırılması.....	48
Tablo 14. Gruplar arası lipid parametrelerinin karşılaştırılması.....	49
Tablo 15. Gruplar arası üremik toksinlerin ve inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması.....	50
Tablo 16. Gruplar arası diğer biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.....	51
Tablo 17. Grup 1’de β -2 mikroglobülin, FGF-23 ve CRP ile ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirilmesi.....	52
Tablo 18. Grup 2’de β -2 mikroglobülin, FGF-23 ve CRP ile ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirilmesi.....	53
Tablo 19. Grup 3’de β -2 mikroglobülin, FGF-23 ve CRP ile ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirilmesi.....	54
Tablo 20. Grup 3’te rezidüel idrar volümü, kt/v ve urr değerleri ile ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirilmesi.....	55

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACEi:	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ARB:	Anjiyotensin II Reseptör Blokörleri
ACR:	Spot İdrarda Albümin Kreatinin Oranı
AFR:	Akut Faz Reaktanı
APD:	Ayaktan Periton Diyalizi
BKI:	Beden Kitle İndeksi
BUN:	Kan Üre Azotu
β-2 MG:	Beta-2 Mikroglobülin
Ca:	Kalsiyum
CKD-EPI:	Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İşbirliği
CREDİT:	Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması
CRP:	C Reaktif Protein
CrCl:	Kreatinin Klirensi
CMFP:	3-Karboksi-4-Metil-5-Propil-2-Furanpropiyonik Asit
CAPD:	Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
CCPD:	Sürekli Sirküler Periton Diyalizi
DKB:	Diyastolik kan basıncı
DM:	Diyabetes Mellitus
DG:	Diyaliz Grubu
DÖG:	Diyaliz Öncesi Grup
eGFR:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
ER:	Emosyonel rol
FGF 23:	Fibroblast Growth Faktör-23
FGFR:	Fibroblast Growth Faktör Reseptörü
FF:	Fiziksel Fonksiyon
HD:	Hemodiyaliz
HDL:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HT:	Hipertansiyon
IPD:	Aralıklı Periton Diyalizi

KDIGO:	Küresel Sonuçları İyileştiren Böbrek Hastalığı
K/DOQI:	Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite İnisiyatifi
KBH:	Kronik Böbrek Hastalığı
KVH:	Kardiyovasküler Hastalıklar
LDL:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
MDRD:	Modification of Diet in Renal Disease
MHC:	Majör Histokompatibilite Kompleksi
NIPD:	Aralıklı Gece Periton Diyalizi
NKF:	Ulusal Böbrek Vakfı
NO:	Nitrik oksit
PEM:	Protein-Enerji Malnutrisiyonu
PTH:	Parathormon
RRT:	Renal Replasman Tedavisi
SDBY:	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SF-36:	Kısa form-36
SF:	Sosyal Fonksiyon
SKB:	Sistolik Kan Basıncı
SKG:	Sağlıklı Kontrol Grubu
TMAO:	Trimetilamin-N-oksit
TİT:	Tam idrar tetkiki
TND:	Türk Nefroloji Derneği
TPD:	Tidal Periton Diyalizi
VLDL:	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotei

1.GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH); böbrek hasarı ve/veya en az 3 ay süreli glomerüler filtrasyon hızının(GFR) $< 60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ olarak tanımlanır (1).

KBH dünya çapında bir halk sağlığı sorunudur. Türkiye Nefroloji ve Transplantasyon Derneği'nin 2016 yılı verilerine göre ise son dönem böbrek yetmezliği prevalansı milyon nüfus başına 933 olarak hesaplanmış olup artmaktadır.

SDBY popülasyonunun büyümesinin kesin nedenleri bilinmemekle birlikte, nüfusun demografik değişiklikleri örneğin yaş, cinsiyet, ırk, eğitim düzeyleri gibi, ırksal ve genetik faktörler, KBH 'ın önceki aşamalarının ve KBH için risk faktörlerinin az tanınması bu büyümeyi kısmen açıklayabilmektedir (2).

SDBY hastaları sağlık kaynaklarının orantısız ve büyük bir bölümünü tüketmektedir. Bununla birlikte, SDBY tedavisine bağlı kaynakların büyüklüğüne ve diyaliz tedavisinin kalitesindeki önemli iyileşmelere rağmen, bu hastalarda önemli mortalite, morbidite ve düşük yaşam kalitesi devam etmektedir.

Fibroblast growth faktör-23 (Fibroblast büyüme faktörü, FGF-23); serum fosfat konsantrasyonunda rol oynayan bir peptittir (3). Kemik osteosit ve osteoblastları tarafından kalsitriol, artmış diyet fosfor yükü, kalsiyum ve parathormona yanıt olarak salgılanır. KBH'lı hastalarda kemik mineralizasyonu bozukluğuna ek olarak klirens azaldığı için de dolaşımdaki FGF-23 konsantrasyonu artar (4). KBH hastalarında artmış FGF-23 düzeyleri kardiyovasküler hastalık ve mortalite riskini de artırır. Klinik ve deneysel çalışmalar FGF-23 'ün sol ventrikül hipertrofisine neden olan doğrudan patojenik bir etkiye sahip olduğunu da göstermiştir (5).

C-reaktif protein (CRP); vücutta inflamasyon ve doku hasarı sonucu artan pozitif bir akut faz reaktanıdır. İnsanlarda azalan böbrek fonksiyonu nedeni ile serum C-reaktif protein (CRP) ve IL-6 seviyeleri kreatinin klerensi ile ters orantılı olarak artmaktadır (6,7). Ancak inflamasyon çift yönlü de olabildiğinden böbrek fonksiyonu ile inflamasyon arasındaki ilişki, sadece bir sonuç değil, aynı zamanda GFR kaybının da bir nedeni olmaktadır (8). Ayrıca rezidüel böbrek fonksiyonu olan son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında, nispeten diğer SDBY hastalarına göre daha yüksek serum CRP konsantrasyonları gözlenmektedir (9).

β -2 mikroglobülin; klas 1 majör histokompatibilite kompleksi proteinlerinin ağır zincirleri ile ilişkili küçük bir membran proteindir. Plazma konsantrasyonu 1-3

mikrogram/ml, yarılanma ömrü 3 saattir. β -2 mikroglobülin'in glomeruler membran boyunca geçişine izin verilir, fakat normalde filtre edilen β -2 mikroglobülin'inin %1'inden daha azı idrarla atılır, geriye kalan kısmı proksimal tubullerden reabsorbe edilir (10). Glomerüler böbrek hastalığında dolaşımdan filtre olamaz, böylece düzeyleri kanda artmış ve idrarda azalmış olur. Tübüler böbrek hastalığında ise reabsorbe olamadığından idrar seviyeleri artar, kan seviyeleri azalır. Böbrek transplantasyonu sonrasında artmış kan düzeyleri erken rejeksiyon bulgusu olabilir. SDBY'liğinde plazma düzeyleri 60 kat artmıştır (10). Uzun süreli diyaliz uygulanan hastalarda görülebilen diyalizle ilişkili amiloid, büyük ölçüde β -2 mikroglobülin 'den oluşur.

Bu çalışmada; KBH tanısı ile takip ettiğimiz ve aynı zamanda renal replasman tedavisi alan hastaların prospektif olarak yaş, cinsiyet, medeni hal gibi demografik özelliklerini de göz önünde bulundurarak plazma CRP, FGF-23, β -2 mikroglobülin düzeyleri ile yaşam kaliteleri arasındaki ilişkinin saptanması ve yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı;

Kronik böbrek hastalığı (KBH); çeşitli nedenlerle nefronların geri dönüşümsüz ve progresif kaybı ile karakterize insidans ve prevalansı giderek artan yüksek maliyetlere sebep olan morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek multisistemik bir hastalıktır (11). 2012 KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), K/DOQI (Kidney Disease Outcomes and Quality Initiative) ve NKF (National Kidney Foundation) kılavuzlarına göre kronik böbrek hastalığı tanımı; böbrek hasarı veya en az 3 ay süre ile Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) 'nın $60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ nin altında olmasıdır. Yine bu kılavuzlara göre böbrek hasarı; böbreğin fonksiyon bozukluğu ya da böbrekte yapısal hasarın saptanmasıdır (1). Bu hasarın göstergeleri; proteinüri, albuminüri ($>30 \text{ mg/gün}$), anormal idrar sedimenti, biyopsiyle saptanan histolojik bozukluklar, renal transplantasyon öyküsü, radyolojik olarak saptanan böbrek parankim hasarı olarak tanımlanmıştır.

Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanı Kriterleri

KBH kriterleri;	
1. Böbrek hasarı; GFR'de azalma olsun/olmasın 3 ay ve daha uzun süreli böbreğin yapısal veya fonksiyonel anormalitesi	<ul style="list-style-type: none">• Patolojik anormallikler veya,• Kanda veya idrarda böbrek hasarını gösteren markırların olması veya,• Radyolojik olarak görüntüleme yöntemlerinde anormallikler
2. GFR' de azalma	<ul style="list-style-type: none">• Böbrek hasarı olsun/olmasın 3 ay ve daha uzun süreli GFR $<60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$

2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı Sınıflandırılması;

Tablo 2. 2012 KDIGO rehberine göre KBH sınıflandırılması;

			Dirençli albuminüri düzeyine göre sınıflandırma;		
			A1	A2	A3
			Normal-Hafif artmış	Orta artmış	Ciddi artmış
			<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR(m/dk/1.73m ²) düzeyine göre sınıflandırma	G1	Normal veya yüksek	≥90		
	G2	Hafif azalmış	60-89		
	G3a	Hafif-orta azalmış	45-59		
	G3b	Orta-ciddi azalmış	30-44		
	G4	Ciddi azalmış	15-29		
	G5	Böbrek yetmezliği	<15		

(Mavi; düşük risk, sarı; orta risk, turuncu; yüksek risk, kırmızı; çok yüksek risk)

Evrelemede; A1- spot idrarda albümin kreatinin oranı (ACR)<30 mg/g veya 24 saatlik idrarda albümin miktarı <3 mg/mmol, A2- spot idrarda ACR 30-300 mg/g veya 24 saatlik idrarda 3-30mg/mmol, A3- spot idrarda ACR>300 mg /g veya 24 saatlik idrarda >30 mg/mmol olarak gösterilmiştir. GFR>60 olsa dahi spot idrarda albümin kreatinin oranı 300 mg/g ' ın üzerinde olması artmış mortalite ve son dönem böbrek yetmezliği riskini taşımaktadır (12). Öyle ki spot idrarda ACR<30 olduğu durumlarda dahi KBH için risk taşıdığı gösterilmiştir (13). Renal hasarın tespitinde öncelikle yapılması gerekenler GFR ölçümü ve idrar analizidir. KBH evrelendirilmesi ve prognozunun değerlendirilebilmesi için GFR ölçümünün bilinmesi gereklidir.

GFR ölçümü klinik uygulamada karmaşık, zaman alıcı ve zahmetlidir. Bu nedenle, genellikle serum belirteçlerinden tahmin edilir. GFR doğrudan ölçülmesede, GFR'yi belirlemenin en iyi yöntemi, ideal bir filtrasyon belirtecinin idrarda ölçülmesidir. İdeal bir filtrasyon belirteci; glomerülden serbestçe süzülen, toksik olmayan, böbrek tübülleri tarafından salgılanmayan veya yeniden emilmeyen ve böbrek tarafından atılımı sırasında değişmeyen, dolaşımda serbest bulunabilen madde olarak tanımlanır.

Ekzojen filtrasyon belirteçlerinin altın standardı İnülin Klirensi'dir. İnülin, glomerüllerden serbestçe süzülen ve böbrek tarafından salgılanmayan, yeniden emilen, sentezlenmeyen veya metabolize edilmeyen fizyolojik olarak inert bir maddedir. Bu nedenle, glomerüllerde filtrelenen inülin miktarı, idrarda ölçülebilen inülin miktarına eşittir. Bununla birlikte İnülin Klirensi'ni ölçmek, sürekli bir intravenöz infüzyon, çoklu kan örnekleri ve mesane kateterizasyonu gerektirir. Bu nedenle pahalı ve klinik pratikte uygulanması güç olduğundan yetersizdir (14) .

Klinik pratikte çeşitli klirens hesaplama formülleri kullanılır. Kreatinin Klirensi; glomerüler filtrasyon hızını tahmin etmek için yaygın kullanılan bir testtir (15). Hem Kreatinin Klirens ölçümü hem de tahmin denklemleri, böbrek fonksiyonunun bir göstergesi olarak kreatinine dayanır. Böbrek fonksiyonunun diğer belirteçleri arasında serum kreatinininden daha az yararlı olan kan üre azotu (BUN) ve serum sistatin C bulunur. Endojen filtrasyon belirteçleri sadece stabil böbrek fonksiyonu olan bireylerde GFR 'yi tahmin etmek için kullanılmaktadır (16). Örneğin akut böbrek hasarında GFR erkenden belirgin şekilde azalır. Böylece dolaşımda biriken filtrasyon belirtecinin böbrek hasar derecesinin şiddetini yansıtması için henüz yeterli zamanı yoktur.

Kreatinin; iskelet kasındaki kreatinin metabolizmasından ve diyetle protein alımından elde edilir. Nispeten sabit bir oranda dolaşıma salınır. Glomerül boyunca serbestçe süzülür ve böbrek tarafından yeniden emilmez veya metabolize olmaz. Bununla birlikte, idrar kreatininin yaklaşık %10 ila %40'ı tübüler sekresyona uğrar (17). Bu nedenle, GFR, böbrek tübülleri tarafından kreatinin sekresyonu, diyetle protein alımı, kişinin kas kütlesi, yaş, cinsiyet, ırk, etnik köken ve kronik hastalıklardan etkilenmektedir. Kreatinin değişim oranları göz önüne alındığında gerçek GFR 'yi tahmin etmede çeşitli denklemler geliştirilmiştir (18).

2.1.2.1. Kreatinin Klirens Formülü;

Kreatinin klerensi (CrCl) genellikle 24 saatlik bir idrar toplanması ile belirlenir. Tübüler sekresyonun etkisi göz ardı edilirse, filtrelenmiş kreatininin (GFR ürününe

ve serum kreatinin konsantrasyonuna [SCr] eşittir) tamamı atılır (atılan kreatinin; idrar kreatinin konsantrasyonuna [UCr] ve idrar volümüne [V] eşittir). Yani;

$$\begin{aligned} \text{GFR} \times \text{SCr} &= \text{UCr} \times \text{V} \\ \text{GFR} &= [\text{UCr} \times \text{V}] / \text{SCr} \end{aligned}$$

Bu formüle kreatinin klerensi denir ve tübüler sekresyondan uğrayan üriner kreatinin oranına bağlı olarak gerçek GFR' yi %10 ila %20 veya daha fazla aşma eğilimindedir (19) . Bir laboratuvar standart yöntemler kullanıyorsa, kreatinin klirens ölçümleri normal GFR 'li hastalarda sürekli olarak GFR 'den yüzde 10 ila 20 daha yüksek ve GFR düşükçe progresif daha yüksek olacaktır.

2.1.2.2. Cockcroft - Gault Formülü;

Stabil bir serum kreatininli hastada kreatinin klerensinin serum kreatinininden tahmin edilmesini sağlar (20) .

$$\text{CrCl(mL/min)} = \frac{(140\text{-Yaş}) \times \text{Yağsız vücut ağırlığı (kg)}}{\text{Cr (mg/dL)} \times 72}$$

Bu formül, kreatinin üretiminin ilerleyen yaşla birlikte azaldığı ve daha fazla kilolu bireylerde daha fazla olduğu varsayımlarını dikkate alır. Bununla birlikte, bu denklem obezitenin daha az yaygın olduğu bir noktada geliştirilmiştir. Mevcut çağda, daha yüksek kilo, daha fazla yağ kütlesi anlamına gelebilir ve daha fazla kas kütlesi anlamına gelmeyebilir. Kadınlar için, formül erkeklere kıyasla daha az olduğundan dolayı kas kütlesini açıklamak için 0.85 ile çarpmayı gerektirir.

Denklemden vücut yüzey alanı için göz önüne alınmamıştır. Bu nedenle, normal değerlerle karşılaştırmak için sonuçlar vücut yüzey alanına göre ayarlanmalıdır. Vücut yüzeyinin normalleştirilmesi, özellikle böbrek fonksiyonlarında azalma olanlar arasında bu denklemin doğruluğunu artırır (21). Cockcroft-Gault denklemi, standart kreatinin tahlilleri kullanılmadan önce geliştirilmiştir ve standartlaştırılmış referans materyallerine göre izlenebilir kreatinin değerleriyle kullanımı revize edilmemiştir. Bu nedenle, bugün çoğu laboratuvar tarafından ölçülen kreatinin değerleriyle Cockcroft-Gault denkleminin kullanılması, kreatinin klerensinin %10 ila %40'ı kadar fazla tahmin edilmesine neden olacaktır.

2.1.2.3. The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Formülü;

MDRD çalışmasına kaydolun, başlangıçta GFR 'nin idrarda iotalamat klerensi kullanılarak ölçüldüğü erişkin hastalar hakkındaki verilerden çeşitli denklemlerle elde edilmiştir (22). MDRD formülasyonunda iki ayrı denklem kullanılabilir.

MDRD formülünde 4 değişken (serum kreatinin, yaş, cinsiyet, etik köken), extended MDRD yönteminde (ex-MDRD) ise bu değişkenlere ek olarak kan üre azotu (BUN) ve albümin sonuçları da değerlendirmeye alındığı için 6 değişken yer almaktadır.

MDRD: $GFR (mL/min/1.73m^2) = 175 \times SCr^{(-1.154)} \times Yaş^{(-0.203)} \times (0.742 \text{ kadınsa}) \times (1.21 \text{ siyah ırksa})$

Ex-MDRD: $GFR (mL/dk/1.73 m^2) = 175 \times SCr^{(-1.154)} \times Yaş^{(-0.203)} \times BUN^{(-0.170)} \times Alb^{(0.318)} \times (0.762 \text{ kadınsa}) \times (1.212 \text{ siyah ırksa})$

Orijinal MDRD çalışma denklemi, altın standart teknikleri kullanılarak ölçülen kreatinin referans materyallerine göre standartlaştırılmış kreatinin değerleriyle kullanım için revize edilmiştir.

2.1.2.4. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Formülü;

Hem MDRD çalışması hem de Cockcroft-Gault denklemlerinden normal veya normale yakın GFR hesaplaması bakımından daha üstündür. CKD-EPI denklemi, normal veya hafifçe azaltılmış GFR 'ye sahip bireyler arasında GFR 'nin daha doğru tahminini sağlamak için geliştirilmiştir (yani, GFR değeri 1.73 m² başına 60 mL / dakikanın üzerinde olanlarda). Bu denklem 10 çalışmadan toplanan veriler kullanılarak geliştirilmiş ve çeşitli filtrasyon belirteçleri (örn. iohalamate) kullanılarak doğrudan GFR ölçümü olduğu 16 ek çalışmadan elde edilen verilere göre doğrulanmıştır (23). CKD-EPI denklemi, daha düşük GFR seviyesine sahip insanlar için MDRD çalışma denklemine benzer bir performansa sahiptir ve bu nedenle daha düşük GFR seviyesine sahip insanlar için de kullanılabilir (24).

$GFR = 141 \times \min(\text{Serum kreatinin}/kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\text{Serum kreatinin}/kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{age}} \times \text{Sex} \times \text{etnik köken}$

Kadın cinsiyet: Sex = 1.018; alpha = -0.329; kappa = 0.7

Erkek cinsiyet: Sex = 1; alpha = -0.411; kappa = 0.9

Siyahi ırk: 1.59, Diğer ırklar: 1

2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığı Etiyolojisi

KBH bilindiği üzere sadece dünya çapında olan bir halk sağlığı sorunu değil, aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklara ve erken ölümlere yol açan küresel, sosyoekonomik bir endişe kaynağıdır. KBH'nin etiyojisinin dağılımı ırka, ülkeye,

yaşa, cinsiyete göre değişmektedir. Ancak dünyanın her yerinde diyabete bağlı SDBY sıklığı her geçen gün artmaktadır. Diyabetik nefropati tüm ırk ve etnik kökenlerde KBH etiolojisinde ilk sırada yer almaktadır (25).

KBH'ın prognozunda olumsuz sonuçlara yol açan etkenlere risk faktörleri dersek, bu risk faktörleri; ileri yaş, ailede KBH öyküsü, kontrolsüz diyabet, kontrolsüz hipertansiyon, düşük doğum ağırlığı, enfeksiyonlar, düşük eğitim düzeyi, düşük sosyoekonomik durum, sigara içme öyküsü, dislipidemi, obezite, proteinüri olarak düşünülebilir (26).

2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi

Ülkemizde SDBY ile ilgili en doğru ve ulaşılabilir bilgiler Türk Nefroloji ve Transplantasyon Derneği'ne (TND) ait olup 2016 yılındaki verilere göre Türkiye'de renal replasman tedavisi gerektiren SDBY nokta prevalansı milyon nüfus başına 933 olarak saptanmıştır (bu sayıya çocuk hastalar dahildir) (27) . Yine 2016 yılı TND verilerine göre ülkemizde renal replasman tedavi (RRT) insidansı çocuk hastalar dahil milyon nüfus başına 140 olarak hesaplanmıştır.

2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığı Patofizyolojisi ve Kliniği

KBH hastaları doğrudan azalmış böbrek fonksiyonundan kaynaklanan semptom ve bulgularla başvurabilir. Bunlar ödem, hipertansiyon ve / veya azalmış idrar çıkışı olabilir. Bununla birlikte, birçok hastada klinik semptom yoktur. Bu tür hastalarda, böbrek hastalığı, ilgisiz bir bozukluğun değerlendirilmesinin bir parçası olarak elde edilen laboratuvar testleri ile tespit edilir.

KBH'nin süresine ve şiddetine bağlı olarak, hastalar ayrıca zayıflık ve kolay yorgunluk, anoreksi, kusma, zihinsel durum değişiklikleri ve nöbetler dahil olmak üzere uzun süreli böbrek yetmezliği belirtileri ile başvurabilirler.

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda rezidüel böbrek fonksiyon kaybının önemli klinik bulguları vardır. Bu durum, hastanın volüm kontrolü ve sağ kalımı üzerindeki olumsuz etkilere neden olur (28). Rezidüel böbrek fonksiyonunun iki temel bileşeni vardır; üremik toksinlerin renal klirensi ve idrar hacmi. Devam eden idrar çıkışı, sıvı-elektrolit dengesinin düzenlenmesini kolaylaştırır. Beslenme

durumunu ve sağ kalımı artırabilir (29). Rezidüel böbrek fonksiyonu 15 mL / dk'dan az olan anürik olmayan hastalarda bile, indoksil sülfat ve asimetrik dimetilarginin gibi üremik toksin düzeyleri diğer diyaliz hastalarına göre anlamlı derecede düşüktür(30).

Progresif böbrek yetmezliğine paralel olarak çoklu biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonların bozulması üremik sendrom olarak tanımlanır. Böylece KBH'ta kompleks fakat değişken semptomlarla karşı karşıya kalırız (31). Normalde, sağlıklı böbreklerden çok sayıda bileşen atılır. Üremik sendromda; yetersiz klirens nedeni ile üremik retansiyon solütleri vücutta birikir. Biriken bu solütler üremik sendroma katkıda bulduklarında üremik toksinler olarak adlandırılırlar. Yani; üremik toksinler; üremide vücutta biriken ve zararlı etkileri gösterilmiş solütlerlerdir.

Üremik toksinler kimyasal ve fiziksel özelliklerine göre üç ana gruba ayrılabilir:

- a. Üre gibi suda çözünür, proteine bağlı olmayan küçük bileşikler,
- b. Fenoller gibi küçük, lipitte çözünür ve / veya proteine bağlı bileşikler,
- c. β -2 mikroglobulin gibi daha büyük moleküller.

a. Küçük, suda çözünebilir üremik toksinler;

Üre; eritrositlerdeki Na-K-2Cl kotransportunu ve bir dizi volüm duyarlı hücresel transport mekanizmalarını inhibe eder (31). Na-K-2Cl kotransportu, hücre volüm dengesi ve ekstrarenal potasyum regülasyonu dahil olmak üzere çok sayıda hayati fonksiyona sahip bir mekanizmadır. Yine üre; makrofajlarda indüklenebilir nitrik oksit (NO) sentezini posttranskripsiyon sonrası düzeyde inhibe eder (32). En önemli ozmotik aktif üremik çözünen olarak, diyaliz sırasında üre plazma konsantrasyonundaki azalma çok hızlı gerçekleşirse üre diyaliz dengesizliğine neden olabilir (Disequilibrium sendromu). İlerleyen böbrek fonksiyon bozukluğu nedeni ile biriken üre siyanata dönüşür. Siyanatın aktif formu, izosiyanik asit ve karbomilat proteinleri diğer moleküllerin işlevlerini etkiler (32). Karbomillenmiş çözünenlerde ortaya çıkan artış, endotel hücre ölümüne ve düz kas hücre proliferasyonuna (33), endotele monosit adezyonuna (34) ve endotel hücre onarımının inhibisyonuna (35) neden olmaktadır. Tüm bu faktörler vasküler hasarda rol oynar. Artmış üre konsantrasyonları adipoz dokuda oksijen radikallerinin üretimini tetiklemiş olup insülin direnci oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Yine artmış üre konsantrasyonları ile pankreatik beta hücrelerinde de insülin direnci indüklenebilmektedir (36). Düz kas hücrelerinde, üre kaynaklı apoptoz ve hücre ölümü, aterojenezin ilerlemesine katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır (37).

Guanidinler; argininin büyük bir yapısal metabolit grubudur. Guanidino bileşikleri lökositler üzerinde hem proinflamatuar hem de antiinflamatuar etkiler gösterir (38). Guanidino süksinik asit ve guanidinopropionik asit, nötrofil süperoksit üretimini inhibe eder (39). Guanidino bileşiklerinin karışımı, doğal öldürücü hücre fonksiyonunu suprese eder (40).

Oksalat; primer hiperoksalüri dışında diyaliz hastalarında masif oksalat retansiyonu nadirdir (41). Bu bozuklukta oksalat metabolizmasının genetik değişiklikleri nedeniyle üretim artar. Bu tür hastalarda oksaloz, kalsiyum oksalatın birden fazla dokuda birikmesi ile karakterize edilir. Oksalat, endotelial hücrelerde hücre içi kalsiyumun artmasına neden olur (42), bu da endotelial proliferasyonun ve onarımın bozulmasına yol açar (43).

Trimetilamin-N-oksit (TMAO); üremik biyolojik sıvıların bir bileşenidir (44). Artmış TMAO'nun genel popülasyonda (45) ve KBH hastalarında (46) kardiyovasküler hastalık ve mortalite için potansiyel olarak önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. TMAO ayrıca böbrek hastalığının ilerlemesine de katkıda bulunabilir (47).

Fosfor; yüksek serum fosfat konsantrasyonu, üremik sendromun iki belirtisi olan kaşıntı ve hiperparatiroidizm ile açıkça ilişkilidir (48). Fosfor fazlalığı 1 alfa-hidroksilazı ve dolayısıyla aktif D vitamini metaboliti olan kalsitriol üretimini inhibe eder (49). Fosfor retansiyonu ayrıca bağırsak disfonksiyonuna ve bağırsak villerinin proliferasyonuna neden olarak poliamin metabolizmasında değişikliğe yol açar (50). Hiperfosfatemiyi ayrıca vasküler kalsifikasyon, proenflamatuar mekanizmalar ve klotho eksikliğiyle de ilişkilidir. Bu mekanizma, KBH'nin başlangıcında konsantrasyonda artış gösteren büyük bir molekül olan FGF-23'te artışa yol açar (51).

Hidrojen iyonları; metabolik asidoz, kas kaybına ve kemik mineral kaybına neden olabilir ve çocuklarda büyümeyi bozabilir.

b. Küçük lipitte çözünür ve / veya proteine bağlı üremik toksinler;

Homosistein; metiyoninin demetilasyonu ile üretilen kükürt içeren bir amino asittir. Üremide retansiyonu, S-adenosil-metiyonin ile rekabet eden ve metiltransferazları inhibe eden son derece toksik bir bileşik olan S-adenosil homosisteinin hücresel birikimi ile sonuçlanır (52). KBH hastalarında, normal bireylerde gözlenenlerin iki ila dört kat üzerinde toplam serum homosistein seviyeleri vardır. Böbrek yetmezliğinin derecesine ek olarak, serum konsantrasyonu

ayrıca besin alımına (örneğin metionin), vitamin durumuna (örneğin folat) ve genetik faktörlere de bağlıdır.

Furanpropiyonik asit; 3-karboksi-4-metil-5-propil-2-furanpropiyonik asit (CMPF) güçlü bir lipofilik üremik çözünen ve ilaç protein bağlanmasının başlıca inhibitörü olan bir ürofüranik yağ asididir. Pankreatik adacıklardan insülin sekresyonunun inhibisyonu ile de ilişkilendirilmiştir (53). Ayrıca nörolojik anormallikler ile CMPF'nin plazma konsantrasyonu arasında bir korelasyon vardır (54). CMPF neredeyse yüzde 100 proteine bağlı olduğundan, hemodiyaliz stratejileri ile uzaklaştırılması çok zordur. CMPF seviyeleri sadece periton diyalizi ile önemli ölçüde düşürülebilir.

İndoller; Barsakta triptofan metaboliti olan indol karaciğerde indol sülfata metabolize olur. İndoksil sülfat normal sağlıklı böbreklerde organik anyon transportör 3 tarafından sekresyona uğrar. KBH'ta protein bağlama bölgelerinde asidik ilaçlarla rekabet ederek ilaç toksisitesini artırır (55). Ateroskleroz için risk faktörlerinin hemodiyaliz hastalarında indoksil sülfat konsantrasyonu ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (56). Endotel hücre disfonksiyonu üremide yaygındır. İndoksil sülfat, endotel hücre proliferasyonunu ve onarımını inhibe ederek bu disfonksiyonda rol oynamaktadır (57). Ayrıca kardiyak fibroblastlar ve miyositler üzerinde doğrudan profibrotik, prohipertrofik ve proinflamatuvar etkilere sahiptir (58).

Fenil asetik asit; indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ekspresyonunun inhibisyonu (59), osteoblast proliferasyonu ve farklılaşması (60), vasküler düz kas hücrelerinde serbest oksijen radikallerin oluşumunun artırılması ile ilişkilendirilmiştir. Polimorfonükleer lökositlerin inflamatuvar yanıtını artırır.

P-kresol ve p-kresil sülfat; moleküler ağırlığı sadece 108 Dalton bir fenol olan P-kresol; lipofilik, üremik, proteinlere bağlı toksinlerin prototipi olarak kabul edilir. Güçlü protein bağları nedeniyle, klasik diyaliz ile uzaklaştırılmaları zordur. Yüksek akım diyalizi, düşük akı diyalizi ile karşılaştırıldığında, bu toksinlerin uzaklaştırılması üzerinde hiçbir yararlı etkisi yoktur (60). Ancak, periton diyalizi ile karşılaştırıldığında, p-kresol yüksek akım hemodiyaliziyle daha iyi temizlenir (61). Bununla birlikte, periton diyalizi olan hastalarda proteine bağlı toksinlerin plazma konsantrasyonları hemodiyalizdekilere göre daha düşüktür (62). P-kresol, tirozin ve fenilalanini metabolize eden bağırsak bakterileri tarafından üretilen bir protein katabolizması ürünüdür. Çevresel p-kresol kaynakları toluen, menthofuran ve sigara dumanıdır. P-kresil sülfat'ın proksimal tübül hücrelerde sitokin ve inflamatuvar genlerin ekspresyonunun artması, renin-anjiyotensin-aldosteronun aktivasyonu

yoluyla epitelyal ve mezotelyal geçiş, fibroz ve glomerüskleroz gibi túbüler hasar ve böbrek yetmezliğinin ilerlemesi ile ilgili etkileri olduğunu göstermiştir (63).

c. Orta moleküller;

Molekül ağırlığı 500 daltondan büyük periton diyalizi veya büyük porlu membranlar ile yapılan HD'le uzaklaştırılmaları mümkün moleküllerdir. Bu gruba uyan yaklaşık 40 molekül tanımlanmıştır (64). Bunların birçoğunun inflamasyon, pıhtılaşma, endotel hasarı veya düz kas hücre proliferasyonuna neden olan biyolojik etkileri vardır (65).

β -2 mikroglobülin; molekül ağırlığı yaklaşık 12,000 Dalton olup Majör Histokompatibilite kompleksi (MHC) grubu bir bileşendir. Plazma kons. 1-3 mikrogram/ml, yarılanma ömrü 3 saattir. Glomerüler filtrasyon, túbüler reabsorpsiyon ve proksimal túbülde katabolizma ile uzaklaştırılır. Uzun süreli diyaliz uygulanan hastalarda görülebilen diyalizle ilişkili amiloid, büyük ölçüde β -2 mikroglobülininden oluşur. Prospektif çalışmalarda, daha büyük gözenek boyutuna sahip membranlarla diyaliz tedavisi verilen hastalarda prediyaliz β -2 mikroglobülin düzeylerinde giderek azalma olduğu gösterilmiştir (66).

Parathormon; moleküler ağırlığı yaklaşık 9000 Dalton olan parathormon (PTH) genellikle büyük bir üremik toksin olarak tanınır. SDBY sırasında konsantrasyondaki artışı, renal klirens azlığından ziyade, glandüler sekresyonun artmasına bağlanabilir. Fazla PTH, hücre içi kalsiyumun artmasına neden olur ve hemen hemen her organ sisteminin işlevinde bozulmalara neden olur (67).

FGF-23 (Fibroblast Growth Faktör-23): FGF23, ilk defa fare beyninin ventrolateral nükleusunda tespit edilmiştir. FGF-23 geni insanlarda 12. kromozom üzerinde bulunur. Dolaşım sisteminde serum fosfat konsantrasyonlarının kontrolünde anahtar rol oynayan 251 amino asit kalıntısı içeren 32 kilodalton molekül ağırlığına sahip bir glikoproteindir. Kalsitriol, artmış diyet fosfat yükü, PTH ve kalsiyuma yanıt olarak kemik osteositleri ve osteoblastları tarafından salgılanır. FGF-23 düzeyleri, KBH hastalarında artmış kardiyovasküler hastalık riski ve mortalite ile ilişkilidir. FGF-23'ün sol ventrikül hipertrofisine neden olan doğrudan patojenik bir etkiye sahip olduğunu gösterilmiştir. FGF-23 ayrıca, renal distal túbülde sodyum ve kalsiyum emilimini arttırır. Bu etkiler, makul bir şekilde renal sodyum retansiyonu, volüm yüklenmesi, hipertansiyon ve kardiyak hipertrofiye yol açabilir.

KBH'li hastalarda başlıca laboratuvar bulguları artmış serum kreatinin konsantrasyonu ve artmış kan üre azotu (BUN)'dur. İdrar tahlilinde albüminüri ve/veya anormal idrar mikroskopisi görülebilir. Diğer yaygın laboratuvar anormallikleri

arasında anemi, hiperfosfatemi, hiperkalemi, metabolik asidoz, hipokalsemi ve yüksek parathormon (PTH) değerleri bulunur. Ayrıca D-vitamini metabolizması bozulur, Fibroblast Growth Faktör- 23 düzeyleri değişir. İskelet sisteminde kalsifikasyonlara neden olur. Kemik mineralizasyonu bozulur (68). Bu anormalliklerin mevcut olma derecesi böbrek fonksiyon bozukluğunun şiddetine bağlıdır. Tahmini GFR > 45 mL/dak/1.73 m² olan hastalarda hiperfosfatemi nadirdir. Öte yandan PTH, GFR 'nin hafif bir azalmasıyla (yani, 50 ila 60 mL/ dak /1.73 m²) hafifçe yükselebilir. Kronik böbrek hastalığı seyriinde görülen komplikasyonları başlıklar altında incelersek;

a. Kronik böbrek hastalığı- Kemik mineralizasyon bozukluğu;

2006 yılında KDIGO tarafından yapılan bir çalışmada kemik mineralizasyon anormallikleri içeren sistemik bozukluğu tanımlamak için CKD-MBD (chronic kidney disease-mineral and bone disorder / KBH- kemik mineralizasyon bozukluğu) teriminin kullanılması önerilmekte olup; bu bozukluğun patofizyolojisinde böbrek, paratiroid bezleri, kemik, bağırsak ve damarlar arasında bir dizi geri beslenme döngüsü içerir (68). Bu sistemin temel amacı, genellikle sistemin diğer bileşenlerindeki anormallikler pahasına kalsiyum ve fosfor dengesinin korunmasıdır. KBH'a bağlı kemik mineralizasyon bozukluğu çoğu zaman GFR <40 mL / dk 'nın altına düştüğünde gözlenir. Bazı komponentlerde (örneğin; serum kalsiyum, fosfor, PTH, D-vitamini gibi) KBH seyri sırasında daha erken evrelerde anormallikler görülebilir (69). Artmış FGF-23 seviyeleri, kemik mineralizasyon bozukluğu, vasküler kalsifikasyonlar da KBH' ın erken evrelerinde gözlemlenebilmektedir. İlerleyen nefron kaybı sonucu hem FGF-23 hem de PTH' nin etkisi ile geri kalan nefronlarda filtrelenmiş fosforun tübüler reabsorpsiyonunu azalır ve fosfor atılımı korunur. Kemik hastalığı KBH 'ın erken evrelerinde başlar (yani tahmini GFR 60 ila 89 mL / dak / 1.73 m² – evre 2) , ve KBH evre 5 (GFR <15 mL / dak / 1.73 m²) olan hastaların neredeyse tamamında pik yapar hale gelir (69). Vasküler kalsifikasyonlar daha erken evrelerde gelişir ve GFR düştükçe prevalansı artar, böylece diyaliz hastalarının yaklaşık yüzde 80'i koroner arter kalsifikasyonu görülür (70).

b. Hipervolemi;

Sodyum ve intravasküler volüm dengesi genellikle GFR 10 ila 15 ml/dak /1.73 m²'nin altına düşene kadar hemostatik mekanizmalarla korunur. Bununla birlikte, hafif ila orta derecede KBH olan hastalar, göreceli olarak volüm dengesi olmasına rağmen, hızlı sodyum alımına karşı daha az tepki verebilir ve bu nedenle volüm yüklenmesine eğilimlidir (71).

c. Hiperkalemi;

Potasyum dengesi KBH'lı hastalarda hem aldosteron sekresyonu hem de distal renal akım korunduğu sürece normal sınırlardadır. Ancak oligüri durumu, yüksek potasyum diyeti alınması veya hipoaldosteronizm gibi ek bir sorunu olan hastada hiperkalemi gelişir.

d. Metabolik Asidoz;

KBH 'ta işlev gören nefronların sayısı azaldıkça, başlangıçta nefron başına atılan amonyumda miktarında artışla asit atılımı korunur. Ancak, GFR 40 ila 50 mL / dk 'nın altında olduğunda toplam amonyum atılımı düşmeye başlar (72). Sonuç olarak KBH hidrojen iyonlarının tutulmasına yol açar. Tutulan asit, extraselüler alanda bikarbonat, doku tamponları ve kemik tarafından tamponlanır. Serum bikarbonat konsantrasyonunun <22 mEq / L olan prevalansı, KBH evre 1 ve 2'de <5'tir ve diyalize bağımlı olmayan KBH evre G5 olan hastalarda lineer olarak bu oran yaklaşık % 25'e yükselir (73).

e. D- vitamini metabolizma bozukluğu;

D vitamininin en aktif metaboliti olan dolaşımdaki kalsitriol (1,25-dihidroksivitamin D), esas olarak böbrekte sentezlenir. GFR <40 mL / dak / 1.73 m² olduğunda dolaşımdaki kalsitriol seviyeleri düşmeye başlar ve SDBY hastalarında tipik olarak belirgin şekilde azalır. İşleyen böbrek kütesinin kaybına ek olarak, kalsitriol üretimi de fosfat retansiyonu ile azalır. Kalsimimetikler, paratiroid bezindeki kalsiyum algılama reseptörünün kalsiyuma duyarlılığını allosterik olarak artıran maddelerdir. Kalsiyum algılayıcı reseptör; paratiroid bezinden PTH salgılanmasını ve paratiroid bezindeki hiperplaziyi düzenleyen temel faktördür. Henüz diyalize girmeyen KBH hastaları için onaylanmamış olsada, halen mevcut tek kalsimetik olan sinakalset, KBH olan prediyaliz hastalarında sekonder hiperparatiroidizmin tedavisinde yeni bir seçenektir (74).

f. Hipertansiyon;

KBH'li bireylerin yaklaşık yüzde 80 ila 85 'inde hipertansiyon mevcuttur. Hipertansiyonun tedavisi hem proteinürik KBH 'nın ilerlemesini yavaşlatabilir hem de kardiyovasküler komplikasyon oranını azaltabilir (75).

g. Anemi;

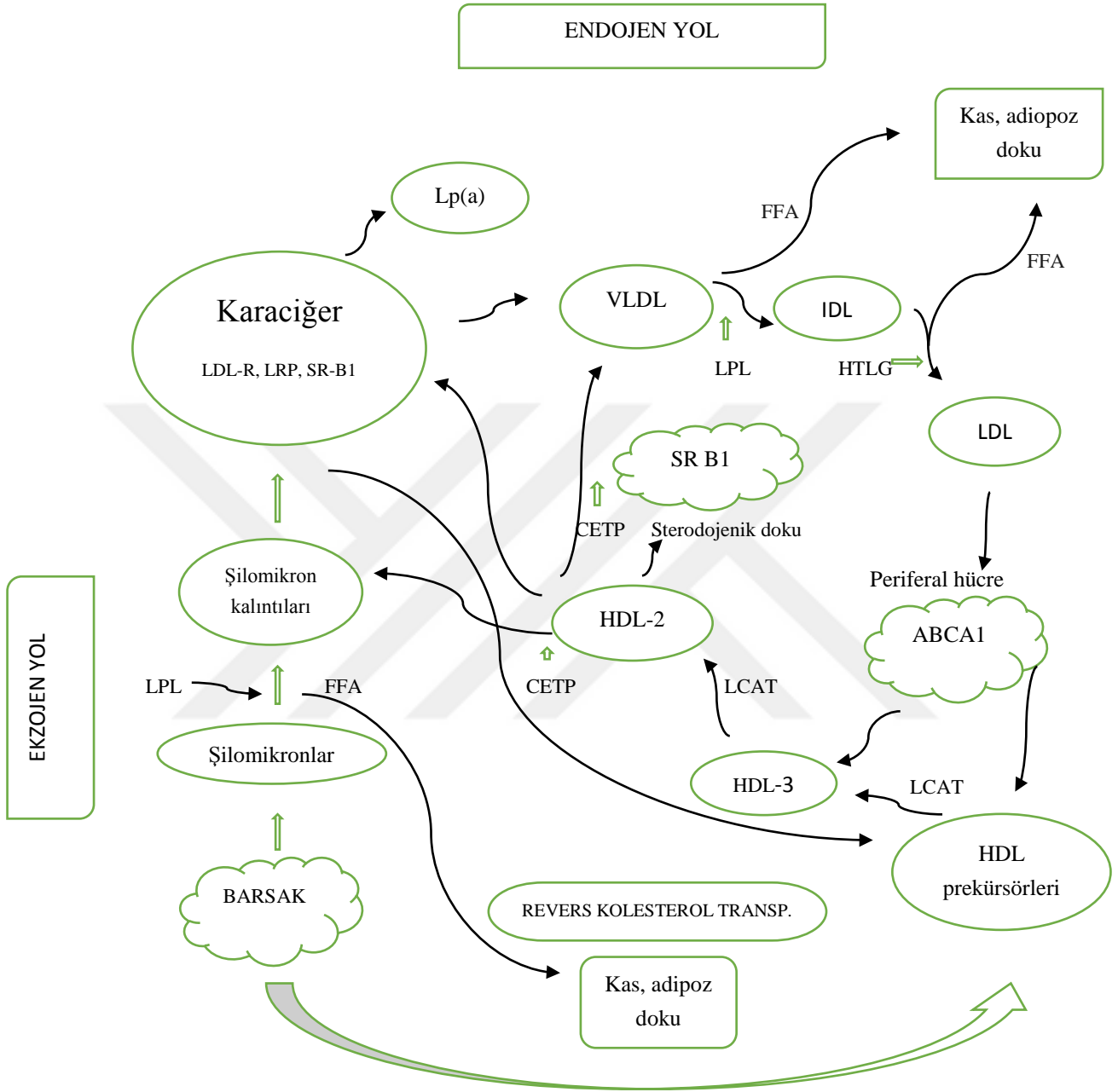
Henüz diyalize ihtiyaç duymayan KBH'lı kişilerin çoğunda anemi yaygın bir özelliktir, GFR 60 mL/dak/1.73 m² 'nin altına düştüğünde anemi giderek

derinleşmekte ve sıklığı artmaktadır (76). KBH'lı bireylerde anemi, çoğu zaman normositik ve normokromiktir. Bunun sebebi öncelikle böbrek hasarı nedeni ile eritropoetin üretiminin azalması ve kırmızı kan hücrelerinin azalmış sağ kalımına bağlıdır (77).

h. Dislipidemi;

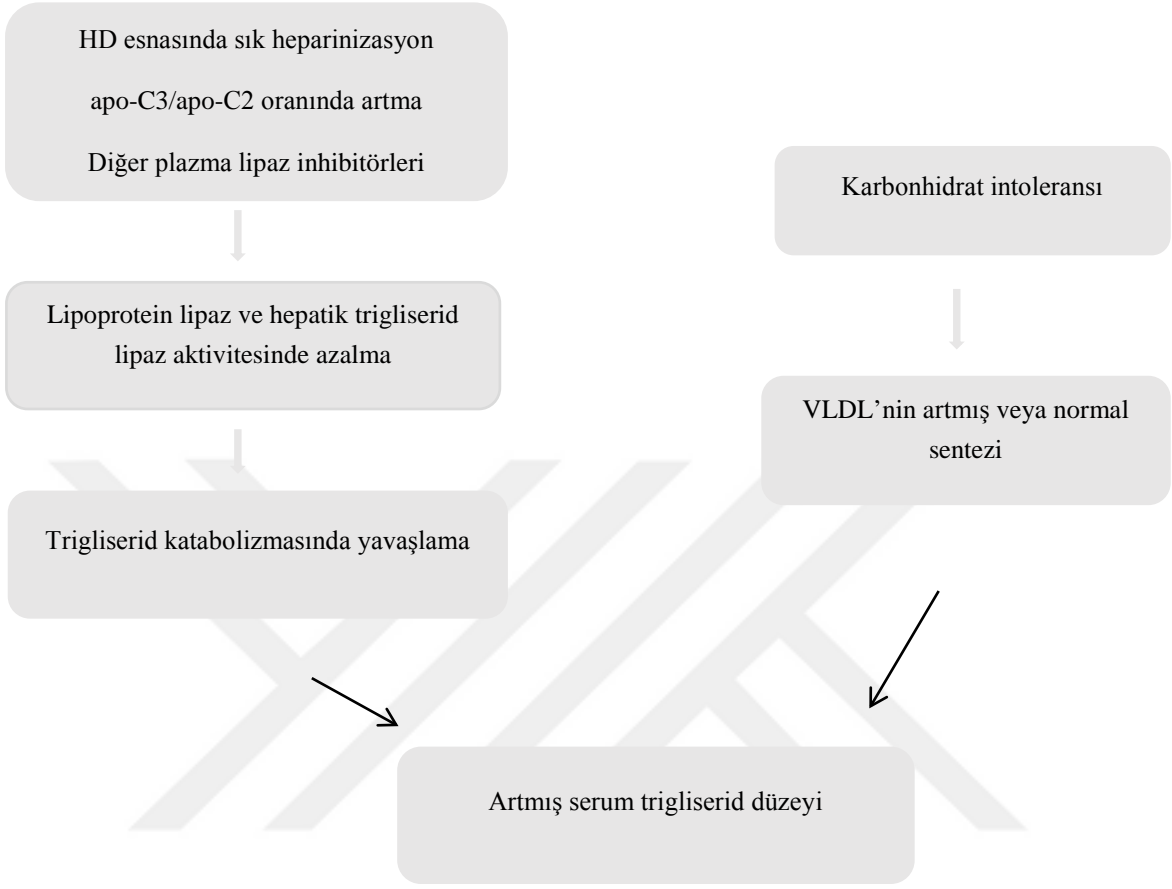
Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda anormal lipit metabolizması yaygındır. KBH 'da birincil bulgu hipertrigliseridemi'dir ancak toplam kolesterol konsantrasyonu genellikle normaldir (77). KBH hastalarının yaklaşık yüzde 40 ila 50'sinin açlık trigliserit düzeyleri 200 mg / dL (2.26 mmol / L)' nin üzerindedir. KBH hastalarında hipertrigliseridemiye; artan üretim hızı ve / veya daha düşük katabolik hız neden olur. Artmış karbonhidrat toleransı ve artmış hepatik çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) sentezi, trigliserit açısından zengin lipoprotein üretiminin artmasına katkıda bulunur. Azalan katabolik oran muhtemelen trigliseritleri enerji üretimi veya depolanması için serbest yağ asitlerine ayıran iki lipoprotein lipaz enzimi ve hepatik trigliserit lipazın azalmış aktivitesinden kaynaklanmaktadır. Bu bozulmuş klirens, apolipoprotein C-III ile zenginleşen dolaşımdaki trigliseritlerin bileşimindeki değişikliklerden kaynaklanır. Bu, inhibitör apolipoprotein C-III 'ün aktive edici apolipoprotein C-II'ye oranını artırır, bu da net bir plazma lipaz aktivitesine, dolayısıyla trigliserit bakımından zengin lipoproteinlerin daha düşük temizleme oranına ve plazmada lipoprotein kalıntılarının birikmesine neden olur (77). Trigliserit klirensinin azalmasına diğer potansiyel katkıda bulunanlar arasında lipoprotein lipaz sentezinin azalmasına neden olan sekonder hiperparatiroidizm ve beta-HDL gibi diğer dolaşımdaki lipoprotein lipaz inhibitörlerinin tutulmasıdır.

Tablo 3. Normal lipid metabolizması(79);



LPL; lipoprotein lipaz, CETP; kolesterol ester transfer protein, FFA; serbest yağ asitleri, HTLG; hepatik trigliserid lipaz, IDL; orta yoğunluklu lipoprotein, LCAT; lesitin kolesterol açiltransferaz, Lp(a); Lipoprotein a, LPL; lipoprotein lipaz, ABCA1; ATP bağlayıcı taşıyıcı

Tablo 4. Üremide trigliserid patofizyolojisi(79);



KBH hastalarının yaklaşık yüzde 20 ila 30'unun toplam serum kolesterol seviyesi 240 mg / dL (6.2 mmol / L)'nin üzerindedir. Serum kolesterol seviyesi; nefrotik sendromlu hastalarda veya periton diyalizi ile tedavi edilen hastalarda yüksek iken, hemodiyaliz hastalarında normal veya düşük konsantrasyonlardadır (78).

Düşük yoğunluklu lipoprotein / yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C /HDL-C) oranında artış yaygın olarak görülür. Artmış oran, hem HDL-C 'deki bir azalmaya hem de LDL-C'nin artmasına bağlıdır (80). KBH hastalarının yaklaşık yüzde 10 ila 45'inin 130 mg /dL (3.4 mmol/L) 'nin üzerinde LDL-C seviyeleri vardır (79).

KBH'lı hastalarda non-üremik bireylere kıyasla genellikle plazma HDL-C konsantrasyonlarında azalma görülür. Ayrıca HDL alt fraksiyonlarının KBH'lı hastalarda dağılımı non- üremik bireylere göre farklıdır. Düşük apo-AI seviyesi ve

azalmış LCAT (lesitin kolesterol açıltransferaz enzimi) aktivitesi nedeniyle serbest kolesterolün esterleştirilmesi ve dolayısıyla üremide HDL3'ün HDL2'ye dönüşümü azalır. HDL partiküllerinin kolesterol taşıma kabiliyeti azaldığında revers kolesterolün periferel hücrelerden karaciğere transportu bozulur ve progresif ateroskleroz oluşumuna neden olur (81). HDL' nin diğer bir önemli komponenti paraoksonaz enzimidir. Bu enzim LDL yapısında bulunan fosfolipitlerdeki okside yağ asitlerini hidrolize ederek anti-aterojenik etki göstermektedir (82). Plazma paraoksonaz aktivitesi KBH 'lı hastalarda azalır (83), böylece LDL ve muhtemelen HDL partikülleri oksidasyona yatkın hale gelir. Ayrıca, enfeksiyonla ilişkili veya üremi ile ilişkili inflamasyon, HDL'yi bir antioksidan partikülden prooksidan bir partiküle dönüştürebilir (84). Bunların hepsi KBH 'de aterojeze katkıda bulunur.

1. Seksüel fonksiyon bozukluğu;

İlerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda sıklıkla cinsel ve üreme fonksiyonlarında önemli anormallikler görülür. Örneğin, üremik erkeklerin % 70- %80 'inde erektil disfonksiyon, libido azalması ve cinsel ilişki sıklığında belirgin düşüşler içeren semptomlardan şikayetçidir (85); buna ek olarak, KBH olan kadınlarda menstrüasyon ve doğurganlık bozuklukları sıklıkla görülür ve genellikle hastada SDBY 'ye ulaştığında amenore görülür. Plazma kreatinin konsantrasyonu ≥ 3 mg / dL (265 mikromol / L) olan kadınlarda terme ulaşan gebelik nadirdir (86).

2.1.6. Kronik Böbrek Hastalığında Tedavi

KBH 'ta tedavide hedef; altta yatan patofizyolojiye dayanılarak kronik böbrek hastalığının ilerleyişini güveli bir şekilde yavaşlatmak veya tersine çevirmektir. Örneğin; RAAS aktivasyonunu, glomerüler hipertansiyonu, sistemik hipertansiyonu, proteinüriyi, inflamasyonu ve ilerleyici fibrozisi engellemek veya yavaşlatmak gibi. Ayrıca bunlara ek olarak klinik olarak değiştirilebilir risk faktörleri de KBH tedavi hedefinde çok önemlidir. Böbreğin süzme işlemi artık vücudun ihtiyacını karşılayamayacak duruma geldiğinde renal replasman tedavileri (RRT) akla gelir. Renal replasman tedavilerine uygun hastayı seçmek ve uygun tedavilere yeterli şekilde hastaları hazırlamak da gerekmektedir. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre tedavi önerileri(87);

- Tedavi öncelikle hastanın yaşına, komorbid hastalıklarına, KBH etiyojisine ve hastalığın progresyonuna göre kişiselleştirilmelidir.

- Hipertansiyon, hipotansiyon, diyabetes mellitus, nefrotoksik ajanlar, üriner sistem anormallikleri gibi predispozan faktörler mümkün olduğu kadar kontrol altına alınmalı veya ortadan kaldırılmalıdır.
- Hastanın KBH evresine ve klinik durumuna göre uygun nütrisiyon sağlanmalıdır (88).
- Diyabetik ve 24 saatlik idrarda albümin miktarı 30-300 mg arasında olan erişkinlerde ARB (anjiotensin reseptör blokörü) veya ACE-I (anjiotensin konverting enzim inhibitörü) kullanılması,
- İdrarda albümin miktarı >30 mg/24 saat olan hastalarda sistolik kan basıncı (SKB) >130 mm Hg veya diyastolik kan basıncı >80 mm Hg ise antihipertansif tedavi,
- İdrarda albümin miktarı <30 mg/24 saat olan hastalarda SKB>140 veya DKB>90 ise antihipertansif tedavi,
- İdrarda albümin atılımı >300 mg/24 saat olan tüm hastalarda ACE-I veya ARB tedavileri,
- Diyabetiklerde hedef hemoglobin A1c (HbA1c) değerinin %7.0 civarında tutulması,
- Günlük tuz tüketiminin <90mmol (<2gr) tutulması,
- Hastaların yaşına uygun fiziksel aktiviteye teşvik edilmesi,
- Sigaradan uzak durulması,
- Kişinin kilo takibinin optimum değerlerde tutulması,
- Anemi takibinde GFR 30-59 ml/dk/1.73 m² (GFR kategori G3a-G3b) en az yılda bir kontrol, GFR <30 ml/dk/1.73 m² (GFR kategori G4-G5) olanlar ise en az yılda iki kontrol,
- KBH 'lı hastalarda lipid modifikasyonun sağlanması, uygun hastalarda LDL-C seviyelerini düşürücü statin tedavilerinin başlanması,
- GFR <45 ml/dk/1.73m² olan hastalarda serum fosfat miktarının laboratuvar referans değerleri arasında tutulması,
- Yüksek PTH değerlerinin öncelikle hiperfosfatemi, hipokalsemi, D-vitamini eksikliği açısından değerlendirilmesi,
- Serum bikarbonat konsantrasyonunun <22 mmol/l olduğu durumlarda oral bikarbonat tedavilerinin başlanması,
- Kardiyovasküler hastalılara karşı KBH 'lı bireylerin yakın takip edilmesi,
- KBH 'lı hastaların ilaç kullanımında GFR 'ye göre renal doz ayarına dikkat edilmesi,

- GFR<60ml/dk/1.73m² olan bireylerde iyot içeren radyokontrast madde verilecekse; hiperosmolar ajanlardan kaçınılması, mümkün olan en düşük radyokontrast dozunun kullanılması, işlem öncesi ve sonrasında potansiyel nefrotoksik ajanlardan kaçınılması; işlem öncesi, işlem sırasında ve işlemden sonra salin infüzyonu ile yeterli hidrasyonun sağlanması, işlemden 48-96 saat sonra tekrar GFR ölçümü yapılması,
- GFR<15ml/dk/1.73m² olan hastalarda gadolinyumlu içeren kontrast madde kullanılmaması,
- Kontrendikasyon yok ise KBH 'lı tüm bireylerin yıllık influenza aşısı yapılması,
- GFR<30ml/dk/1.73m² olan bireylerde böbrek hastalığının irreversibl ve progresif ilerleyişi devam ediyor ise uygun RRT açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (87).

2.1.7. Kronik Böbrek Hastalığında Renal Replasman Tedavileri (RRT)

Progresif ilerleyen KBH 'lı hastaların yönetimi multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Bu multidisipliner yaklaşım farklı RRT yöntemlerini, transplantasyon hakkında bilgilendirme gereksinimini, diyet ve eğitim danışmanlığını, vasküler cerrahi, etik, psikolojik ve sosyal bakımı da içine almalıdır (87).

Bu renal replasman tedavileri hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyon şeklindedir.

Hemodiyaliz (HD): Üreminin belirti ve semptomlarını azaltmak amacı ile böbreklerin bazı temel fonksiyonlarını kısmen yerine koyan ekstrakorporal bir tedavi yöntemidir. SDBY tedavisinde kullanılan hemodiyaliz yönteminde öncelikle difüzyon yolu ile üremik toksinlerin, konveksiyon yolu ile sıvı hacminin azaltılması, değişkenli diyalizat çözeltileri kullanılarak hiperkalemi, asidoz gibi metabolik anormalliklerin düzeltilmesi amaçlanmaktadır. Hemodiyaliz prosedüründe iki majör komponent vardır; diyalizat (diyaliz solüsyonu) ve diyalizör.

Diyalizörler, içi boş elyafların veya paralel membran plakalarının diyalizat içinde süspanse edildiği bir poliüretan kapsülden oluşur. Elyaf lar veya plakalar, kan ve diyalizatın aktığı yarı geçirgen bir zar olarak işlev görür. Bu zarı geçerek çözünenler

ve su hastanın intravasküler bölmesi ile diyalizör içinde bulunan diyaliz sıvısı arasında hareket eder.

Üremik toksinlerin atılması, sıvı hacminin azaltılması, hiperkalemi, asidoz gibi metabolik anormalliklerin düzeltilmesi amacıyla çeşitli diyalizat solüsyonları kullanılmaktadır.

Tablo 5. Hemodiyalizde kullanılan diyalizat bileşenlerinin konsantrasyonları;

Sodyum (mEq/L)	134-140
Potasyum (mEq/L)	0 – 4
Kalsiyum (mmol/L)	1.25 - 1.75 (<2.5 mEq/L)
Magnezyum(mmol/L)	0 - 0.75 (0 to 1.5 mEq/L)
Klor (mEq/L)	87 – 120
Bikarbonat (mEq/L)	25 – 40
Glukoz (g/dL)	0 – 0.2

Bir hastada hemodiyalizi tedavi yöntemi olarak seçtiğimiz varsayarsak diyaliz dozu, renal replasmanını optimize etmek için gereken tedavi süresinin hesaplanması gereklidir. Hemodiyaliz rejimlerinde işlem başına süre 3.5 saatten az ve Kreatinin Klirensi'nde 10 ml/dk/1.73m²'den az artış var ise diyaliz uygulamasının yetersiz olduğu ve muhtemelen daha kısa yaşam süresine yol açması kaçınılmazdır. Bu nedenle yıllık ölüm oranı böyle tedavi alan hastalarda %20'den fazladır. Birçok kanser türüne göre SDBY'de beş yıllık mortalite oranı daha yüksektir (88).

Hemodiyaliz uygulanan hastaların yönetiminde iki temel konu, reçete edilmesi gereken optimal diyaliz miktarının belirlenmesini ve gerçekte bireysel hastalara verilen diyaliz miktarının ölçülmesidir. Klirens; herhangi bir zamanda diyalizat sıvısında çözünen madde miktarı olarak tanımlandığında, bir diyaliz seansı sırasında uzaklaştırılan toplam çözünen madde miktarı hesaplanabilir. Böylece hastalara uygun diyaliz dozu belirlenebilir. Diyaliz dozunu ölçmek için kullanılan tüm yöntemler üre

klirensine dayanır. En iyi yöntem bilinmemekle birlikte, Kt / V (K; klirens ml/dk, t; zaman dk, V; çözünen maddenin dağılım hacmi ml) çoğu nefrolog tarafından kullanılmaktadır. Üre; diyaliz dozunu tanımlamak için kullanılan indeks moleküldür. Çünkü küçük molekül ağırlığı olmasıyla bir diyaliz membranı boyunca kolayca yayılması ve daha da önemlisi hastanın ağırlığından total vücut suyu hesaplanarak dağılımı kolayca anlaşılır (88).

$$Kt/V = -\ln(R - 0.03) + [(4 - 3.5R) \times (UF \div W)] \quad (101)$$

UF: Litre cinsinden ultrafiltrasyon hacmi

W: Kilogram cinsinden diyaliz sonrası ağırlık

R: Diyaliz öncesi ve sonrası kan üre azotu (BUN) oranı

Bu formül ve beraberindeki nomogramda, şu anda önerilen Kt / V hedeflerini kapsayan aralık olan 0,7 ve 2,0 için sistematik hata çok azdır (89).

Daha basit ama geleneksel bir diyaliz dozu ölçümü de üre azaltma oranı (URR)'dır. URR, tek bir diyaliz sırasında ürenin (BUN) fraksiyonel olarak azaltılmasıdır. Hesaplamak kolaydır, ancak Kt / V oranından daha az doğrudur, çünkü diyaliz sırasında üre dağılım hacminin sabit kaldığını varsayar (90).

$$URR = (1 - [\text{postdiyaliz BUN} \div \text{prediyaliz BUN}])$$

Hemodiyaliz için üç ana vasküler girişim türü vardır: primer arteriyovenöz (AV) fistüller, AV greftler ve tünel hemodiyaliz kateterleri. Kalıcı bir vasküler erişimin yerleştirilmesini kolaylaştırmak için, GFR 20 ila 25 mL/dk/1.73m² olduğunda hastaların cerrahi yönlendirilmesi gerekmektedir (91).

Periton Diyalizi (PD): Periton diyalizi ve diyaliz eğitimine başlamadan önce karın boşluğuna periton diyaliz kateterinin yerleştirilmesi gerekmektedir. Kateter; konulur konulmaz kullanılmaya başlanabilse de sıvı kaçağı riskini en aza indirmek için diyalize başlamadan önce en az 10 ila 14 gün beklemek tercih edilir (88).

Periton diyalizi ile tedavide tek mutlak kontrendikasyon, peritoneal membran eksikliğidir. Önemli engeller arasında cerrahi olarak düzeltilemeyen periton skarları, adezyonlar, fitiklar veya ostomiler; hastanın ve / veya bakıcının değişik tokuş yapmasını engelleyen fiziksel, bilişsel veya psikolojik bozukluklar ve malzemeleri depolamak için uygun bir ortamın bulunmaması yer alır (88).

Periton diyalizinde CAPD (sürekli ambulator periton diyalizi), APD (otomatik periton diyalizi), CCPD (sürekli sirküler periton diyalizi), NIPD (aralıklı gece periton

diyalizi), TPD (tidal periton diyalizi), IPD (aralıklı periton diyalizi) gibi tedavi modaliteleri vardır (88).

Renal Transplantasyon: Böbrek nakli, SDBY olan çoğu hasta için tercih edilen tedavidir. Başarılı bir böbrek nakli, yaşam kalitesini iyileştirir ve diyalizin tedavilerine kıyasla hastaların çoğunda mortalite riskini azaltır. Transplantasyon tedavisinde perioperatif riski, sağkalımı ve transplant adaylığını etkileyebilecek olan mevcut hastalıkların saptanması ve tedavi edilmesi için potansiyel böbrek nakli alıcılarının dikkatle değerlendirilmesi önemlidir.

Transplantasyon ile ilgilenen ve kontrendikasyon olmayan hastalar, tahmini GFR <30 mL/dk/1,73 m² olduğunda bir transplantasyon programına yönlendirilmelidir (92). Bu erken sevk, tam bir değerlendirme ve transplantasyondan önce göreceli kontrendikasyonları ele almak için gerekli olabilecek müdahalelere yeterli zaman tanır. Ayrıca adayın potansiyel canlı verici seçeneklerini zamanında keşfetme fırsatı verir, bu da diyalize ihtiyaç duymadan nakil yapılmasını kolaylaştırabilir. Renal fonksiyonun bozulma oranını kesin olarak tahmin etmek zordur ve ideal olarak nakil diyaliz gerekmeden önce yapılmalıdır. Çalışmalar; hastalar diyalize ihtiyaç duymadan önce ilk nakillerini aldıklarında hasta ve greft sağ kalımının iyileştiğini bildirmişlerdir, ancak ikinci nakil alan hastalar için durum böyle değildir (93). Transplantasyonun optimal zamanlaması kesin olarak bilinmemektedir. Böbrek fonksiyonu eşik bir klerens seviyesinin ötesinde geri dönüşü olmayan bir şekilde kötüleşene kadar hastalara böbrek nakli yapılmamalıdır. Bu mutlak seviye belirsiz kalır, ancak üremi belirtileri veya semptomları ile ilişkili olmayan bir derece böbrek fonksiyonunu temsil etmelidir. Daha yüksek böbrek fonksiyonlarında transplantasyon, daha düşük seviyelerde transplantasyondan daha üstün sonuçlar sağlamaz (94). 2005 Kanada Transplantasyon Derneği (CST) konsensüs kılavuzları, GFR <20 mL/dk olmadığı ve 6 ila 12 aylık bir süre boyunca progresif, geri dönüşü olmayan bozulma kanıtı olmadığı sürece transplantasyonun yapılmaması gerektiğini önermektedir (95).

Aktif enfeksiyonlar, aktif malignite, reversibl böbrek yetmezliği, uyuşturucu madde kullanımı, kontrolsüz psikiyatrik hastalık, belgelenmiş aktif ve devam eden tedaviye uyumsuzluk varlığında transplantasyon yapılmaz. Nakil sonrası bir yıldan az yaşam beklentisi olan hastalarda tüm merkezlerde nakil olasılığını engellemesine rağmen, bireyin böbrek nakli için uygun olmadığı da evrensel olarak kabul edilmiş olup bir yaşam beklentisi yoktur. Alıcı yaşı transplantasyon için bir kontrendikasyon değildir (96). 60 yaşın üzerindeki birçok hasta ve 70 yaşın üzerindeki seçilmiş hastalar güvenli bir şekilde ve kabul edilebilir oranda uzun süreli greft fonksiyonu ile

nakledilmiştir. 2012 Transplant Alıcıları Bilimsel Kayıt (SRTR) raporunda, 65 yaşın üzerindeki alıcılar ölen donör alıcıların yüzde 18'ini ve canlı donör alıcıların yüzde 20'sini oluşturmuştur (97). Bununla birlikte, nakil için değerlendirilmek üzere, beklenen bekleme süresini aşan tahmini bir yaşam beklentisi olmalı ve sınırlı yaşam beklentisinin naklin potansiyel yararını en aza indirdiği durumlarda böbrek nakli yapılmamalıdır.

2.2. FİBROBLAST GROWTH FAKTÖR – 23 (FGF-23)

FGF ailesinin 22 üyesi vardır. FGF ailesi etki mekanizmalarına göre 7 ayrı filogenetik subgruba ayrılır. Otokrin, parakrin veya endokrin etkilere sahiptirler. Hormon benzeri veya endokrin FGF grubu, Fgf 15, Fgf19, Fgf21 ve Fgf 23'tür.

FGF23, endokrin etki gösteren FGF19 alt ailesinin bir üyesidir. İlk defa fare beyninin ventrolateral nükleusunda tespit edilmiştir. FGF-23 geni insanlarda 12. kromozom üzerinde bulunur. Dolaşım sisteminde serum fosfat konsantrasyonlarının kontrolünde anahtar rol oynayan 251 amino asit kalıntısı içeren 32 kilodalton molekül ağırlığına sahip bir glikoproteindir. Kalsitriol, artmış diyet fosfat yükü, PTH ve kalsiyuma yanıt olarak kemik osteositleri ve osteoblastları tarafından salgılanır. FGF-23 ün reseptörleri FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, FGFR-4 olmak üzere 4 tanedir. FGFR-1 distal tübülden, FGFR-3 proksimal tübülden sekrete edilir. Endokrin etkiye sahip FGF grup üyeleri aktif heparan sülfat bağlanma bölgesine sahip olmadıkları için ekstraselüler matriks ile hidrojen iyonu yapamaz. Bu nedenle bu grup üyelerinin reseptörlere bağlanma afiniteleri düşüktür ve reseptörlere bağlanabilmeleri için bir kofaktöre ihtiyaç duyarlar. FGF-23'ün FGFR'lerine bağlanmak için ihtiyaç duyduğu kofaktör α -Klotho proteindir (98) .

2.2.1. FGF-23 Etki Mekanizması ve KBH

FGF-23 'ün pirimer işlevi; azalmış kalsitriol üretimi yoluyla bağırsaklardan fosfat atılımını artırarak ve renal fosfat reabsorbsiyonunu azaltarak serum fosfat konsantrasyonunu normal seviyelerde korumaktır. Renal proksimal tübüler hücrelerde FGF-23, FGF reseptörüne (FGFR) ve onun klotho kofaktör kısmına bağlanır, bu da lüminal membran sodyum fosfat kotransporter (Na / Pi) down regülasyonuna neden olur (99). Bu durum serum fosfat yeniden emiliminin

azalmasına ve idrar fosfat atılımının artmasına neden olur. FGF-23 ayrıca 1-alfa-hidroksilaz enziminin proksimal tübüler ekspresyonunu inhibe ederek böbrek tarafından kalsitriol sentezinin azalmasına da neden olur. Bu nedenle, FGF-23 doğrudan idrar fosfat atılımını artırır ve kalsitriol üretimini down regüle ederek bağırsaklardan fosfat emilimini dolaylı olarak azaltır. Her iki hormonal eylemin net etkisi serum fosfat konsantrasyonunu düşürmektir (100). KBH hastalarında, serum kalsiyum, fosfor veya PTH seviyelerindeki değişikliklerden önce FGF-23 seviyeleri artar. Ayrıca KBH'ta artmış FGF-23 konsantrasyonları aynı zamanda azalmış klirens de bağlıdır (101).

FGF-23 paratiroid bezinin PTH sekresyonunu baskılar (102). Bununla birlikte, KBH hastaları arasında, yüksek FGF-23 konsantrasyonlarına rağmen yüksek PTH konsantrasyonlarının varlığı, paratiroid bezinin yüksek FGF-23 konsantrasyonlarına nispeten dirençli hale geldiğini düşündürmektedir. Bu hiperplastik paratiroid bezinde FGFR-1 ve klotho proteininin belirgin şekilde azalmış ekspresyonu ile ilişkili olabilir (103).

FGF-23'ün ölçümü henüz rutin olarak kullanılan klinik bir test değildir. Ancak yapılan çalışmalarda KBH ve hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda serum konsantrasyonları kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur.

2.2.2. α Klotho Yapısı

Tek geçişli bir transmembran protein olan α -klotho; esas olarak proksimal ve distal renal tübüllerin hücre yüzey zarında eksprese edilir ve FGF-23 reseptör aktivasyonu için gereklidir (104). Bu protein ekstraselüler bölgede büyük bir N-terminal alan (domain), bir transmembran alan(domain), ve küçük bir intraselüler bölgede C-terminal alandan oluşur.

Ekstraselüler domain, ADAM-10 ve ADAM-17 metalloproteinazları ile ayrılır ve çözünür klotho olarak dolaşımda serbest bırakılır; klothonun ana fonksiyonel formu dolaşımdadır, ancak kan, idrar ve beyin omurilik sıvısında da tespit edilir. Osteositler de ayrıca güçlü bir kemik oluşumu ve kemik kütlesi düzenleyicisi olarak rol oynayabilecek klotho eksprese eder (105).

Klotho ekstraselüler domain doğrudan FGF-23'e bağlanmaz, ancak FGF-23'ü sadece FGFR'den çok daha yüksek bir afinite ile reseptör kompleksine bağlamasını artırır (106). FGF-23, kofaktör klotho ile bir geri bildirim ilişkisine sahiptir. Bu

nedenle, klotho eksikliği FGF-23 seviyelerini artırabilirken, yüksek FGF-23 seviyeleri düşük 1,25-dihidroksivitamin D yoluyla klotho eksikliğini şiddetlendirir (107).

Klotho ekspresyonu azalan GFR ile kademeli olarak azalır. Klothodaki azalma geçici olarak FGF-23'teki artışla çakışmaktadır, bu da bu düşüşün FGF-23 konsantrasyonundaki ilerleyen artıştan kısmen sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, hiperplastik paratiroid bezleri üzerindeki klotho ekspresyonundaki azalma, FGF-23 tarafından direnç gelişimine ve bozulmuş paratiroid supresyonuna katkıda bulunabilir (108). Bir çalışma, proteinürinin hem plazma fosfat hem de FGF-23 konsantrasyonlarında yükselmeye ve üriner fosfat atılımında bozulmaya neden olduğunu göstermiştir (109). Bu çalışmada FGF-23'ün düşük fosfatürik etkisi, renal klotho ekspresyonunun azalması ve proksimal tübül Na/Pi IIa kotransporter ekspresyonunun artması ile ilişkiliydi (109).

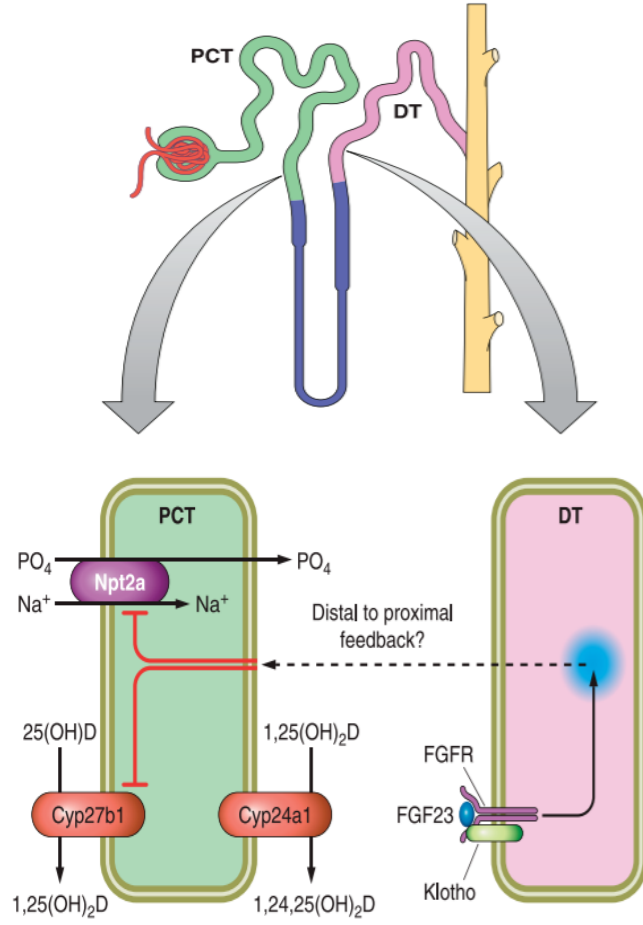
FGF-23 düzeyleri, KBH hastalarında artmış kardiyovasküler hastalık riski ve mortalite ile ilişkilidir (110). Klinik ve deneysel çalışmalar FGF-23'ün sol ventrikül hipertrofisine neden olan doğrudan patojenik bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (111). FGF-23 ayrıca, renal distal tübülde sodyum ve kalsiyum emilimini artırır (112). Bu etkiler, makul bir şekilde renal sodyum retansiyonu, hacim aşırı yüklenmesi, hipertansiyon ve kardiyak hipertrofiye yol açabilir.

Otozomal dominant hipofosfatemik rikets, X'e bağlı hipofosfatemik rikets ve tümöre bağlı osteomalazide FGF-23 düzeyi artmıştır. Bu proteinin artışı fosfatüri, hipofosfatemi, düşük 1,25 dihidroksivitamin-D vitamini düzeyi ile bozulmuş iskelet mineralizasyonuna neden olur (113).

Diyetteki fosforun artışı FGF-23 salgısını uyarır, alfa hidroksilazı inhibe ederek 1,25 dihidroksivitamin-D düzeyini azaltır. Yüksek 1,25 dihidroksivitamin-D vitamini düzeyi doğrudan FGF-23 seviyesini artırır (113).

Primer hiperparatiroidi, McCune-Albright sendromu, Jansen hastalığında da yükseltilen PTH'nun doğrudan kemikten FGF-23 salınımını artırdığı düşünülmektedir (113).

Tablo 6. FGF-23 etki mekanizması;



2.3. β -2 MİKROGLOBÜLİN

β -2 mikroglobülin; yaklaşık 12.000 dalton ağırlığında MHC (majör histokompatibilite kompleksi) grubuna ait bir moleküldür. Bilinen majör böbrek disfonksiyonu olmayan bir popülasyonda periferik vasküler hastalık için biyobelirteçleri araştıran bir analizde β -2 mikroglobülin, vasküler hastalık gelişimi ile potansiyel bir bağlantı olduğunu düşündüren tek belirteçtir (114). β -2 mikroglobülinin bilişsel işlevi bozduğu ve yaşlanma yanlısı bir faktör olarak işlev gördüğü gösterilmiştir (115). β -2 mikroglobülin fibrilleri osteoblast, osteoklast ve kondrositlerin işlevini ve / veya canlılığını da etkiler (116).

Serum β -2 mikroglobulin değerleri, immun sisteminin aktivasyon belirteçlerin yanı sıra bazı hematolojik malignitelerde de bir tümör belirteci olarak ortaya çıkmıştır. İdrar β -2 mikroglobulin değerleri böbrek filtrasyon bozukluklarını gösterir.

Hem serum hem de idrardaki değerlerin ölçülmesi, immun sistem problemini bir böbrek bozukluğundan ayırt etmeye yardımcı olabilir. Düşük serum β -2 mikroglobulin seviyeleri esasen β -2 mikroglobulinin bir prognostik belirteç (multipl miyelom, lenfoma, lösemi) olarak kullanıldığı durumlarda azalmış hastalık aktivitesini veya böyle bir hastalık sürecinin yokluğunu gösterir. Bununla birlikte, düşük β -2 mikroglobulin seviyeleri hiçbir zaman daha kesin testlerin yokluğunda belirli bir hastalığı (örn. Lenfoma) dışlamak için kullanılmaz.

Artan idrar β -2 mikroglobulin seviyeleri böbreğin tübüler bozukluklarını yansıtır. Bu gibi durumlarda, serum β -2 mikroglobulin seviyeleri genellikle normaldir, çünkü işlev bozukluğu tübüler reabsorpsiyondadır. Multipl skleroz, AIDS demans kompleksi ve hematolojik tümörlerin meningeal yayılması gibi belirli durumlarda da artmış BOS beta 2 mikroglobulin seviyeleri görülür.

Normal çalışan böbrekte β -2 mikroglobülin glomerüler filtrasyon ile temizlenir ve proksimal tübüllerde katabolize edilir. Referans aralıklı serum seviyeleri 1.5-3 mg / L'dir. Böbrek yetmezliğinde; bozulmuş böbrek katabolizması, β -2 mikroglobülinin sentezinde ve salınmasında bir artışa neden olur ve seviyeleri 10-60 kat artabilir. Bu durum; β -2 mikroglobülin amiloidozunun altında yatan ana patojenik süreç olduğu varsayılmaktadır. β -2 mikroglobülin amiloidozun klinik belirtileri, hasta 5 yıl diyaliz tedavisi geçirmeden önce neredeyse hiç ortaya çıkmaz. Diğer amiloid tiplerinin aksine, β -2 mikroglobülin amiloid büyük ölçüde osteoartiküler bölgelerle sınırlıdır (117). Hastalar genellikle ellerinde karakteristik bir karpal tünel sendromu, omuz ağrısı ve fleksör tenosinovit üçlüsü ile başvururlar. β -2 mikroglobülin amiloidoz tanısı öncelikle doku veya kemik biyopsisi ile konur.

Serum β -2 mikroglobülin düzeyleri periton diyalizi hastalarında hemodiyaliz hastalarına göre daha düşüktür. Bu durum periton diyalizi ile endojen rezidüel böbrek fonksiyonunun daha iyi korunmasına bağlı olarak açıklanabilir, çünkü periton diyalizi tek başına β -2 mikroglobülini zayıf bir şekilde temizler (118) Gastrointestinal sistem, kalp ve dil gibi bölgelerde viseral tutulum bulunmuştur, ancak klinik belirtileri nadirdir. En ciddi komplikasyon, paraplejik bağlara neden olabilecek paravertebral ligamentleri ve intervertebral diskleri yok eden β -2 mikroglobülin amiloid birikintilerdir. Ancak nadir de olsa ölümcül aritmiler ve gastrointestinal kanamalar da tanımlanmıştır (119). Diyalize bağlı amiloidozun klinik ekspresyonu böbrek nakli sonrası kaybolduysa, kemik kistleri ve doku β -2 mikroglobülin yatakları gibi altta yatan patolojik süreçler devam etmektedir (120). β -2 amiloidozun prognozu; diyaliz süresine, hastanın yaşına, hastanın diyaliz yaşına ve kullanılan diyaliz membranının tipine bağlıdır.

Prospektif çalışmalarda, daha büyük gözenek boyutuna sahip membranlarla diyalize giren hastalarda prediyaliz β -2 mikroglobülin düzeylerinde giderek azalma olduğu gösterilmiştir (66).

Son olarak, HEMO çalışmasının post-hoc analizi; serum β -2 mikroglobülin düzeylerinin mortalite ile ilişkili olduğunu ve prediyaliz düzeyindeki her 10 mg / L artışın mortalitede %11 artışla ilişkili olduğunu bulmuştur (121). Daha sonraki analizlerde bu mortalitenin enfeksiyonlarla ilişkili olduğu ortaya konmuştur (122). Ancak, bu veriler; rezidüel böbrek fonksiyonu, bias veya inflamasyon gibi nedenlerle de değişmiş olabilir.

2.4. C-REAKTİF PROTEİN (CRP)

Akut faz reaktanları (AFR); serumda inflamasyon ve doku hasarı sonucu konsantrasyonları artan (pozitif akut faz reaktanları) veya albümin gibi azalan (negatif akut faz reaktanları) proteinlerdir (123). Akut faz yanıtı olarak adlandırılan bu fenomenin farkındalığı ilk olarak pnömokokal pnömoninin akut fazı sırasında hastaların serumunda C-reaktif protein (CRP) keşfi ile ortaya çıkmıştır (124).

CRP, 120 kilodalton ağırlığında, non-kovalent bağlı, beş özdeş alt birimden meydana gelen, "pentraxin" ailesinden, bir prototip akut faz proteindir. Akut faz yanıtında hızlıca yükselmesi, 24-48 saat içinde binlerce kat artabilmesi, hızlıca eski seviyelerine inmesi, diürenal varyasyon göstermemesi, yaş ve cinsiyet farkı göstermemesi çarpıcı biyolojik özelliklerindedir (125).

CRP referans aralıkları 0-10 mg/L'dir. CRP yükselmeleri, bulaşıcı hastalıklar ve bulaşıcı olmayan inflamatuvar bozukluklar dahil olmak üzere bir dizi nedenden dolayı akut ve kronik inflamasyon ile ilişkili olarak ortaya çıkar. Çok hassas tahlillerle tespit edilen CRP seviyelerinde çok küçük değişiklikler, rutinde görülen akut veya kronik inflamatuvar durumların yokluğunda dahi metabolik streslerle ilişkili olarak da ortaya çıkabilmektedir.

KBH'lı ve özellikle SDBY olan kişilerde akut ve kronik inflamatuvar süreçler yaygındır. Bu; üremik ortam, dolaşımdaki yüksek proinflamatuvar sitokin seviyeleri, oksidatif stres, protein-enerji kaybı (PEM), artmış enfeksiyon insidansı (özellikle diyaliz erişimiyle ilgili) dahil olmak üzere birçok altta yatan faktörden kaynaklanmaktadır. İnflamasyonun tanımı bu ortamda net olmasa da, en az üç ay

içinde 5 mg / L'nin üzerinde artan C-reaktif protein (CRP) seviyeleri KBH ile ilişkili kronik inflamasyon olarak değerlendirilebilir (126).

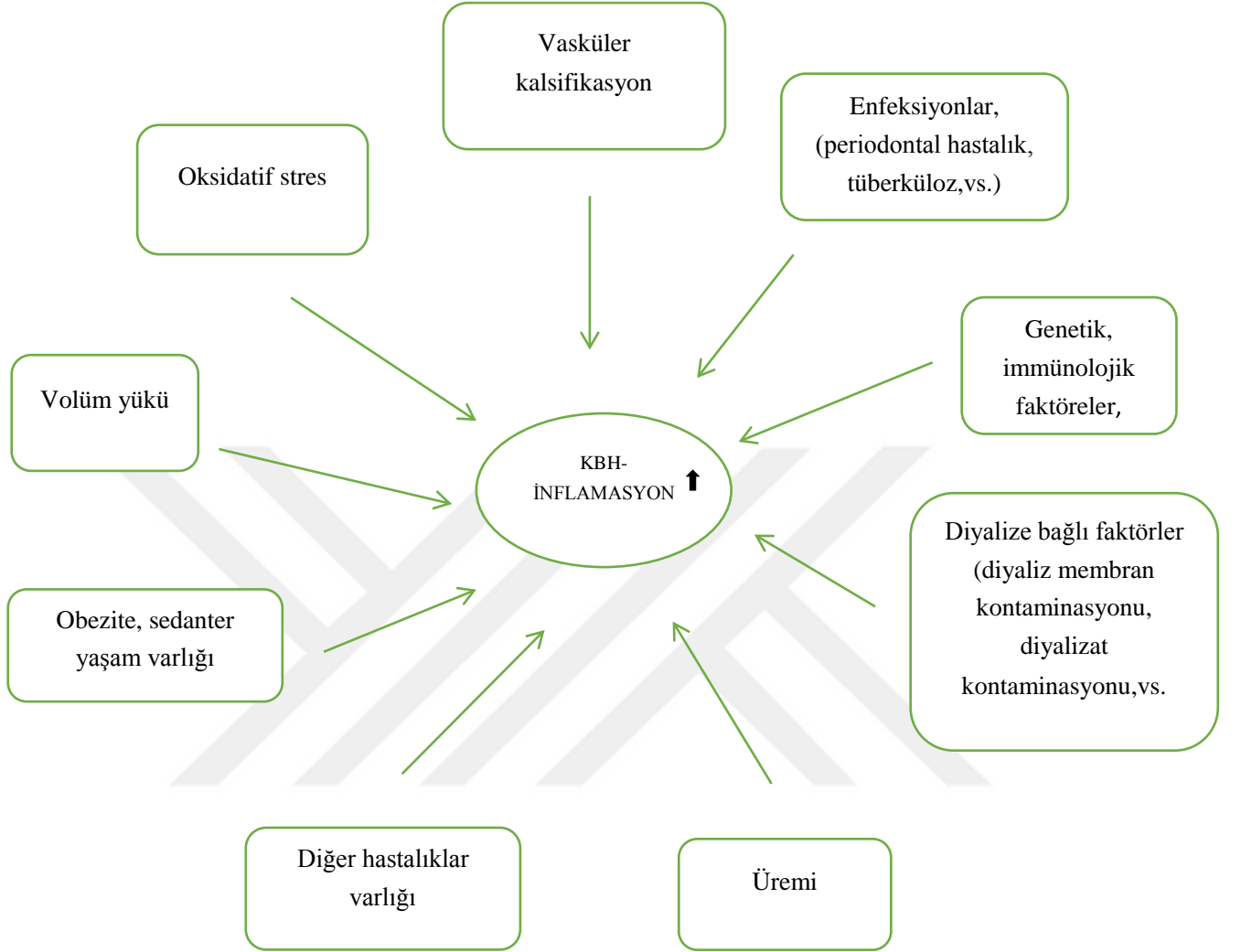
İsmine rağmen, "akut" faz tepkisi aylar ve yıllar boyunca devam edebilir ve kronikleşebilir. Bu tür kronik iltihaplanma durumlarında, CRP (normal aralık <1 mg / L) dahil olmak üzere pozitif akut faz proteinleri hafif ama kalıcı olarak artabilir, bu durum aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir predispozan faktördür (128). Bununla birlikte, birçok KBH hastasında, özellikle idame diyaliz hastalarında, serum CRP düzeyleri sürekli olarak 5 ila 50 mg / L arasındadır, ancak geniş dalgalanma da gösterebilirler (127).

KBH 'li hastalar arasında, inflamatuvar bir durumun varlığı; hızlandırılmış ateroenez, protein-enerji kaybı ve anemi ile de yakından ilişkili olabilir (128).

Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda inflamatuvar yanıtta genel bir artış;

- Komorbid hastalıkların artan varlığı,
- Aşırı volüm yükü sonucu endotoksinemi
- Düşük antioksidan seviyeleri,
- Oksidatif stres artışı,
- Proinflamatuvar sitokinlerin azalmış renal klirensi ile açıklanabilir.

Tablo 7. KBH 'ta inflamasyon nedenleri;



KBH hastalarında devam eden iltihaplanmanın altında yatan ve / veya arttırabilen daha önce belirtilen nedenlere ek olarak, hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda;

- Diyaliz tüpü ve diyaliz membranlarına, özellikle daha az biyoyumlu zarlara (örn., Kuprofan membranlar) maruz kalma (129),
- Diyaliz suyunun kalitesi düşük olması ve kontaminantların geri filtrelenmesi veya geri difüzyonu sonucu endotoksinlere maruz kalma,
- Bir biyofilm oluşumu yoluyla kronik veya tekrarlayan gizli enfeksiyonu barındırabilecek yabancı cisimlerin (politetrafloroetilen [PTFE] kronik erişim greftleri gibi) veya intravenöz kateterin varlığı(130),
- İntravenöz demir tedavileri,
- Eksize edilmemiş pıhtılaşmış arteriyovenöz (AV) greft varlığı gibi nedenler de kronik inflamasyonu şiddetlendirebilir.

Periton diyalizi hastalarında da yine benzer faktörler kronik inflamasyonu artırabilir. Bunlar;

- Açık, gizli peritonit veya periton diyaliz kateteri ile ilişkili enfeksiyonların atakları (131),
- Biyouyumlu maddeler veya endotoksinler içerebilen periton diyalizi çözeltilisine sürekli maruz kalma (131),
- Kalan böbrek fonksiyon kaybı ve aşırı sıvı yüklenmesi (131).

KBH'lı hastalarda inflamasyonun klinik sonuçları sonuçları;

- **Kardiyovasküler hastalıklarda artış:** KBH'lı hastalarda CRP, IL-6 (interlökin-6), TNF- α , adezyon molekülleri, CD40 gibi artan inflamasyon mediyatörlerinin kardiyovasküler hastalıklarda (Koroner arter hastalıkları, strok, periferik arter hastalıkları gibi) artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (132).
- **Refrakter anemi:** KBH'lı hastalarında kronik inflamatuvar durum eritropoetin duyarlılığında azalma ve anemiye sebep olmasına rağmen bu etki için tam mekanizma henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Çok sayıda inflamatuvar sitokin kemik iliğinde eritropoezi baskılaması, eritroid progenitör hücrelerin apoptozunda artış da anemi oluşumuna katkıda bulunur. Ayrıca karaciğerden sentezlenen ve barsaklardan demir emilini baskılayan hepsidin molekülünün artışı da KBH'a bağlı anemi mekanizmasında rol oynar.
- **Protein- enerji malnutrisyonu (PEM):** Albümin; prealbumin ve transferrin gibi diğer besin belirteçlerine benzer bir negatif akut faz proteindir. Bu proteinlerin sentezi sırasında inflamasyon, azalmış serum albümin konsantrasyonu ile sonuçlanır. Ayrıca inflamasyon katabolik sitokinlerin plazmada artışına sebep olur. İnflamasyon mediyatörlerinin ve katabolik sitokinlerin plazma konsantrasyonları ilerlemiş KBH hastalarında ve diyaliz hastalarında artmıştır. Örneğin; böyle bir sitokin olan Tümör Nekrozis Faktör (TNF- α) sitokini hem katabolik süreçleri teşvik eder hem de anoreksiyi indükler (133).
- **Enfeksiyonlara yatkınlık:** PEM konak direncini azaltarak enfeksiyonlara yatkınlığa neden olur. Çünkü arjinin ve glutamin gibi bazı besinlerin bağışıklık yanıtını artırdığını gösteren çalışmalar vardır (134).
- **Düşük yaşam kalitesi,**
- **Morbidite ve mortalitede artış.**

Tablo 8. İnflamasyon (CRP) ve yaşam kalitesini gösteren örnek çalışmalar;

Çalışma;	CRP düzeyi;	Hayat kalitesi değ. ölçeği;	Bulgu;
Atasoy ve ark. 2013 (135)	9,74±6,60	SF-36	Enerji alt grubu eşit, diğer alanlarda kbh yaşam kalitesi kötü
Pagels ve ark. 2012 (136)	KBH E4: 4(1.6–8.9) KBH E5: 6 (5–23)	SF-36	Tüm KBH evrelerinde yaşam kalitesi kötü. En kötü E5 KBH
Kalender ve ark. 2006 (137)	HD:1.37 ± 2.34 (0.38) CAPD:0.36±0.80(0.10)	SF-36	CAPD hastalarının yaşam kalitesi HD hastalarından daha iyi
KZadeh ve ark. 2001(138)	Yaşayan: 11.6 ± 14.1 Ölen: 23.5 ± 23.6	SF-36	Yaşayanlarda (57 ± 18.1) ruh sağlığı boyut skoru, ölenlere (38.2 ± 9.9) kıyasla anlamlı olarak daha yüksek, fiziksel sağlık boyutu benzer

Böbrek hastalığı olan kişilerde inflamasyonun şiddet derecesini değerlendirmek için bir konsensüs yaklaşımı yoktur. Tüm SDBY veya KBH ‘lı hastalarda inflamatuvar belirteçlerin rutin izlenmesi, çoğu guidline tarafından önerilmemesine rağmen, hasta yönetimini geliştirebilir.

2.5. YAŞAM KALİTESİ

Kesin olarak tanımlanması zor olsa da, yaşam kalitesi çoğu insan için doğal bir anlama sahiptir. Yaşam kalitesi;

- Sağlıklı yaşam,
- Yeterli barınma,
- İstihdam,
- Kişisel ve aile güvenliği,
- Eğitim ve boş zaman araştırmaları gibi küresel yaşam memnuniyetini etkileyen geniş kavramlardan oluşmaktadır.

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ise; genel yaşam kalitesi kavramından daha geniştir. Kişinin olağan veya beklenen fiziksel, duygusal ve sosyal refahının tıbbi bir

durumdan veya tedavisinden ne ölçüde etkilendiği olarak tanımlanabilir (139). Bu tanım yaşam kalitesinin geniş çapta kabul gören iki yönünü içermektedir: Öznellik ve çok boyutluluk (140). Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, hastalığın veya tedavinin etkinliğini öznel bir değerlendirme ile temsil eder; aynı objektif sağlık durumuna sahip bireysel hastalar, beklentiler ve baş etme yeteneklerindeki benzersiz farklılıklar nedeniyle farklı yaşam kaliteleri bildirebilirler (141). Sonuç olarak, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi mümkün olduğunca dış gözlemcilerden (yani bakıcılar veya sağlık uzmanları) ziyade bireyin bakış açısından ölçülmelidir. Klinik araştırmalarda yaşam kalitesinin ölçülmesi, tedavi seçeneklerinin ve özellikle yeni tedavi yöntemlerinin yaşam kalitesine etkilerinin değerlendirilmesinde çok önemlidir.

Ciddi bir hastalığın veya tedavinin sonucunu değerlendirmek için sağ kalım süresi, yaşam kalitesi ve hastaya ekonoik maliyetine bakılır. Bunlar arasında sağ kalım süresinin en önemli olduğu düşünülse de hastalığın yaşam kalitesi üzerindeki etkisi giderek daha fazla kabul görmektedir.

İki (veya daha fazla) tedaviyi karşılaştıran klinik çalışmalar, özellikle tedaviyle ilişkili yan etkiler önemli olduğunda, genel klinik faydayı belirlemenin bir yolu olarak bir yaşam kalitesi analizini gerektirir. Kontrol tedavisi ile karşılaştırıldığında, alternatif tedavi seçeneği nispi sağ kalım yararı ve yaşam kalitesinin çeşitli kombinasyonları ile ilişkili olabilir. Bunlar;

- Daha kısa sağ kalım ve daha kötü yaşam kalitesi
- Daha kısa sağ kalım ancak daha iyi yaşam kalitesi
- Benzer sağ kalım ancak daha iyi yaşam kalitesi
- Daha uzun sağ kalım, daha iyi yaşam kalitesi

Hiçbir birey, hem daha kısa sağ kalım hem de daha kötü bir yaşam kalitesi ile sonuçlanan bir tedaviyi bilerek seçmemesine rağmen, tedavi sırasında artmış yaşam kalitesi biraz daha sağ kalım süresinden (özellikle kanser tedavisi sırasında) ağır basmaktadır.

Çeşitli klinik çalışmalarda kronik böbrek hastalarında yaşam kalitesi ile hemoglobin, HDL, LDL, PTH, kreatinin, kalsiyum, fosfor, albümin, D-vitamini, HbA1c gibi laboratuvar parametrelerinin ilişkisi açıklanmaya çalışılmıştır. Bu çalışmalarda kronik böbrek hastalığı olan bireylerde yaşam kalitesi düşük çıkmıştır (135,136,137).

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirmesi için çok çeşitli doğrulanmış ve güvenilir anketler mevcuttur (142).

Genel sağlık durumu: Genel sağlık durumu anketleri tüm popülasyonlar için geçerlidir ve tıbbi hastalığı olan ve olmayan kişiler tarafından doldurulabilir. Bu anketler sağlıklı ve hasta popülasyonlar veya farklı yaş grupları gibi çeşitli gruplar arasında karşılaştırma yapmak için kriterler sağlar. Örnekler arasında Nottingham Sağlık Profili (NHP) ve Kısa Form-36 (SF-36) (143) bulunmaktadır.

Genel hastalık durumu: Genel hastalık anketleri, herhangi bir tıbbi hastalığı veya durumu olan popülasyonlara uygulanabilir ve farklı hastalıkları, hastalık şiddetini veya müdahale türlerini karşılaştırmak için kullanılabilir. Bu tür çapraz hastalık karşılaştırmaları, sınırlı sağlık kaynaklarının tahsisinde giderek daha önemlidir (139). Genel sağlık durumunun llmesine ek olarak; bu araçlar tipik olarak bireyin, hastalığın veya sakatlığın fonksiyonel etkisi hakkındaki algısını değerlendirir.

Hastalığa özgü durumu: Hastalığa özgü önlemler, belirli hastalıkları (r. Kanser, diyabet), spesifik tedavi türlerini (rn. Kemoterapi, akciğer nakli, palyatif bakım) veya spesifik semptomları (rn. Bulantı, idrarını tutamamak) içerir. Bu nlemler spesifik hastalıklar için daha ayrıntılı bir değerlendirme sağlar.

PROMIS (Hasta Raporlu Sonuçlar lm Bilgi Sistemi): Yukarıdaki üç kategorinin özelliklerini birleştiren yeni bir dizi çok boyutlu yaşam kalitesi leği sunmaktadır.

Neuro-QoL (Nörolojik Bozukluklarda Yaşam Kalitesi projesi): Birçok nörolojik bozukluklarda uygulanabilir. PROMIS'e benzer bir metodoloji kullanarak oluşturulmuştur.

2.5.1. SF (Kısa form)-36 Yaşam Kalitesi leği

SF-36; genel sağlık durumunu değerlendirmek için tasarlanmış, hasta tarafından bildirilen bir yaşam kalitesi leğidir (143). Hastalığa özgü değildir. Ölçek, 8 alanda düzenlenen 36 sorudan oluşmaktadır. Bu alanlar; fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, genel sağlık, bedensel ağrı, zihinsel sağlık, sosyal fonksiyon, canlılık / yorgunluk ve duygusal rol. Bu sekiz alandan elde edilen veriler iki kategoride özetlenebilir: Fiziksel bileşen puanı ve zihinsel bileşen puanı. Özellikle, SF-36 sonuçları, farklı hastalıklara sahip hastaların yaşam kalitesini karşılaştırmakta faydalıdır. SF-36 puanlarının yükseltilmesi, sağlık durumunun iyileştirildiğinin bir göstergesidir.

SF-36 yaşam kalitesini ölçmede kullanılan en yaygın jenerik ölçümlerden biridir (144). Ölçek bir kendini değerlendirme ölçeğidir ve hasta tarafından çok kısa sürede

doldurulabildiği belirtilmektedir. Beş dakika gibi kısa sürede doldurulabilmesi, sağlık durumunun olumsuz olduğu kadar olumlu yönlerini de değerlendirilebilmesi ve özürllükteki küçük değişimleri saptamada varolan diğer ölçeklerden (örneğin Nottingham sağlık profili) daha duyarlı olması SF-36'nın avantajları arasında sayılmaktadır.

SF-36 yaşam kalitesi ölçeği; 1992 yılında Rand Corporation tarafından geliştirilmiştir (144). 1999 yılında Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Koçyiğit ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (145).

Anket, 14 yaş ve üstü kişiler tarafından kendi kendine yönetim ve eğitimli bir görüşmeci tarafından şahsen veya telefonla yönetim için oluşturulmuştur. SF-36'nın gelişim tarihi, belirli öğelerin kökeni ve seçimlerinin altında yatan mantık özetlenmiştir.

SF-36 yalnızca tek bir puan vermez. Her bir alt ölçek için ayrı ayrı toplam puan vermektedir. Puanlar 0-100 arasındadır. Puan sayısı arttıkça yaşam kalitesi ölçeği olumlu yönde artmaktadır.

Tablo 9. SF-36 ölçeği alt gruplar;

Sorular	Skala	Boyutlar	
3. Kuvvet gerektiren aktiviteler	Skala 1. Fiziksel fonksiyon	F İ Z İ K S E L	
4.Orta aktivite			
5.Asansör ihtiyacı, bakkal taşıma			
6. Birkaç kat merdiven çıkma			
7.Tek kat merdiven çıkma			
8.Eğilmek, çömelmek			
9.Birkaç km'den fazla yürümek			
10.Birkaç yüz metre yürümek			
11.Yüz metre yürümek			
12.Kendi başına banyo yapmak, giyinmek			
13.Son 1 ay içerisinde bedensel sağlık nedeni ile günlük aktivitelerde geçirilen zamanın kısalması	Skala 2. Fiziksel rol	S A Ğ L I K	
14.Yapılan işlerde daha az başarı			
15.Yapılan iş çeşidinde kısıtlanma			
16.Günlük aktivitelerde aşırı efor			
21.Son 1 ayda ağrı hissi	Skala 3. Bedensel ağrı	R U H S A L	
22.Ağrı nedeni ile aktivite etkilenme			
1.Genel sağlık değerlendirmesi	Skala 4. Genel sağlık algısı		S A Ğ L I K
36.Sağlık Mükemmel			
34.Herkes kadar sağlıklı			
33.Daha kolay hasta			
35.Sağlığın kötüleşmesi	Skala 5. Vitalite(canlılık)		R U H S A L
23.Dolu dolu yaşam hissi			
27.Enerjik			
29.Yıpranmış, bitkinlik hissi			
31.Yorgunluk	Skala 6. Sosyal fonksiyon	S A Ğ L I K	
32.Sosyal aktivite sıklığı			
20.Sosyal zaman	Skala 7. Emosyonel rol	S A Ğ L I K	
17.Son 1 ay içerisinde kaygı nedeni ile günlük aktivitelerde geçirilen zamanın kısalması			
18.Kaygı- aktivitede kısıtlanma			
19.Kaygı- aktivitelerde dikkatsizlik			
24.Öfkeli	Skala 8. Ruhsal sağlık	S A Ğ L I K	
25.Neşesiz, morali bozuk			
26.Huzurlu			
28. Üzgün			
30.Mutlu	2.Bir yıl öncesine göre sağlığın değişimi	S A Ğ L I K	

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı'nda yürütülmüştür. Çalışmamız için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul başkanlığından 23.10.2018 tarih ve 2018-10/04 sayılı karar ile izin alınmıştır. Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (CÜBAP) tarafından T-854 nolu proje ile desteklenmiştir. Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapılmıştır.

3.1. Olgu Seçimi

Çalışma grupları Nisan 2019 ile Ekim 2019 tarihleri arasında oluşturuldu. Toplamda 130 birey çalışmaya dahil edildi. Bireyler kendi aralarında üç gruba ayrıldı. Birinci grup sağlıklı kontrol (SKG), ikinci grup herhangi bir RRT tedavisi almamış KBH grubu (diyaliz öncesi grup/DÖG), üçüncü grup ise RRT alan grup (diyaliz grubu/DG). Çalışmaya alınan olan tüm denekler 70 yaş ve üstündedir. DG, çalışmaya onam veren, Sivas ilinde ikamet eden diyaliz hastalarından oluşturulmuştur. DÖG, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nefroloji Polikliniğine müracaat eden, çalışmaya onam veren hastalardan oluşturulmuştur. SKG, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi polikliniklerine, hipertansiyon, hiperlipidemi, kontrol altındaki diyabet, sağlık raporu gibi nedenlerle müracaat eden ve çalışma için onam veren kişilerden seçilmiştir. Örnek hacmi; DG için 50 birey, DÖG için 50 birey, SKG için 30 birey belirlenmiştir.

Bireylerin çalışmaya dahil olma kriterleri:

- 70 yaş ve üzerinde olanlar
- DG için en az üç aydır bir diyaliz programında renal replasman tedavisi alanlar
- SKG için en az üç ay süreli GFR>60 ml/dk/1.73m² olanlar
- DÖG için en az üç ay süreli GFR 30 ile 60 ml/dk/1.73m² arasında olanlar
- DÖG için ayrıca DM tanısı olanlarda proteinürisi olmayanlar
- İletişim sorunu olmayanlar
- Çalışma hakkında bilgilendirilmiş onam formu vermeyi kabul edenler

Dışlama kriterleri:

- Ağır iskemik kalp hastalığı olanlar

- Ağır solunum yetmezliği olanlar
- Kanser tedavisi alanlar
- Her üç grupta mental bozukluğu ve verileri eksik olanlar
- 70 yaşından küçük olanlar

3.2. Değerlendirmeye Alınan Değişkenler

Çalışmaya alınan tüm bireylerde; yaş, boy, kilo, medeni hal, son 6 ay içerisinde yatış öyküsü, son 6 ay içerisinde acile başvuru öyküsü, HDL, LDL, trigliserid, kreatin, total protein, albümin, kalsiyum, fosfor, parathormon, hemoglobin, CRP, FGF-23, β -2 mikroglobülin değerlerine bakıldı. Diyaliz grubunda ise bunlara ek olarak KT/V, URR, rezidüel idrar hacmi de değerlendirildi.

3.3. Verilerin Toplanması

Çalışmaya alınan tüm bireylerin demografik özellikleri; yaş, medeni hal, komorbid hastalıklar, diyalize başlama tarihleri dosya taramasıyla veya hastalarla görüşülerek kaydedildi. Tüm bireylerin boy ve kilo ölçümleri yapıldı ve kilo(kg)/boy(m²) formülüyle beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplandı. Son altı ay içerisinde acil servise başvuru ve hastanede yatış öyküsü olup olmadığı sorgulandı. Bu bireylerin dosya taraması şeklinde 12 saatlik açlık sonrası elde edilen son 1 yıla ait lipid profili (trigliserid, HDL, LDL) ve son 45 güne ait kreatin, total protein, albümin, kalsiyum, fosfor, parathormon, hemoglobin değerleri ve ayrıca diyalize giren gruptaki bireylerde ek olarak rezidüel idrar volümü, kt/v, urr değerleri kaydedildi.

Çalışmaya katılan tüm hasta ve gönüllülerden 5 ml antikoagülan içermeyen tüp, EDTA'lı tüpte kan alındı. Alınan numuneler 5 dakika 4000 devir/dakika hızla santrifüj edilerek plazması ayrıştırıldı. Ayrılan plazma çalışılmak üzere -84 °C'de saklandı. Tüm numuneler toplandıktan sonra plazmada FGF-23, β -2 mikroglobülin ve CRP değerleri Cumhuriyet Üniversitesi İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

KBH tanısı konulan tüm hastalar GFR düzeyine göre diyaliz tedavisi alan bireyler (Grup 3) ve henüz diyaliz tedavisine başlanmamış bireyler (Grup 2) olmak üzere gruplandırıldı. GFR değeri CKD-EPI denklemi ile hesaplandı. Sağlıklı kontrol grup GFR>60 ml/dk/1.73m² olan bireyler, KBH'lı diyaliz öncesi grup GFR 30 ila 60 ml/dk/1.73m² arasında olan hastalar ve diyaliz tedavisi alan hastalar olmak üzere 3 grup oluşturuldu.

Grup 1;(Sağlıklı grup) n:30

Grup 2;(diyaliz öncesi grup) n:50

Grup 3;(diyaliz grubu) n:50

Grup 2 tanımlaması yapılırken DM olan bireylerde GFR düzeyine ek olarak son 6 ay içerisindeki TİT (tam idrar tetkiki) sonuçları da bakıldı. Son 6 ay içerisinde DM tanısı olup TİT' de proteinürisi olan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmaya toplam 130 kişi dahil edildi. Tüm çalışma gruplarındaki bireylerle yüz yüze görüşülerek SF-36 yaşam kalitesi ölçeği uygulandı.

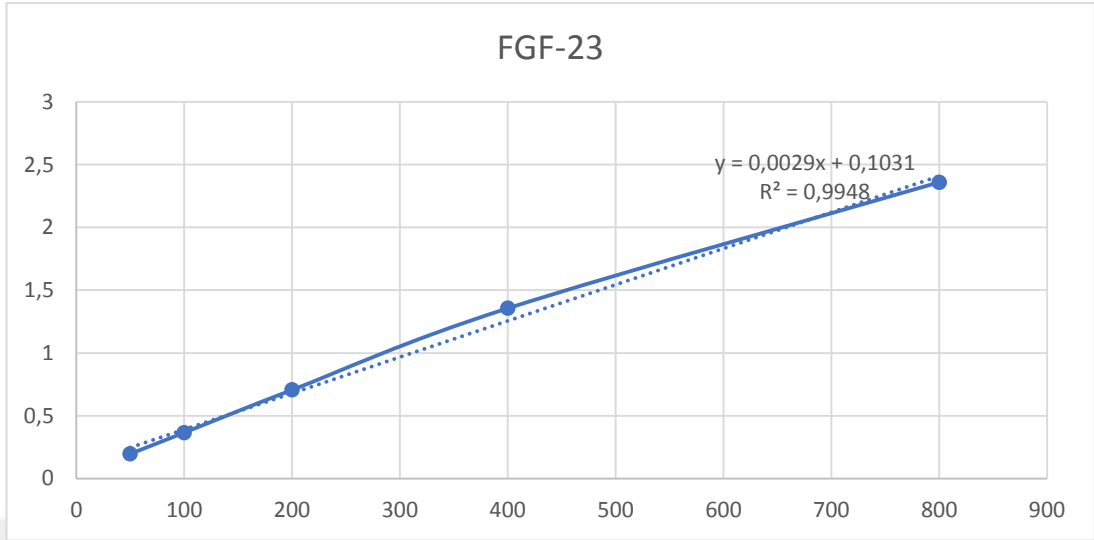
3.4.Çalışma Yöntemi

Çalışmaya dahil olma kriterlerine sahip, katılmayı kabul eden kişilere SF-36 ölçeği araştırmacı (NY) ve/veya araştırmacının görevlendirdiği bir hekim tarafından yüz yüze görüşülerek uygulandı. Sorulara katılımcı cevap verdi, refakatçisinin müdahalesine izin verilmedi. Her bir soru katılımcının verdiği cevaplar doğrultusunda değerlendirildi.

Plazma FGF-23, β -2 mikroglobülin, CRP düzeylerini belirlemek için Lot No:202001olan Life Biotek Medikal Bilgi Teknolojiler Ltd. Firmasına ait SunRed ELISA kitleri kullanıldı. -84 derecede muhafaza edilen serumlar oda ısısına getirildi. Prospektuslara uygun şekilde sandviç Elisa yöntemi ile çalışıldı.

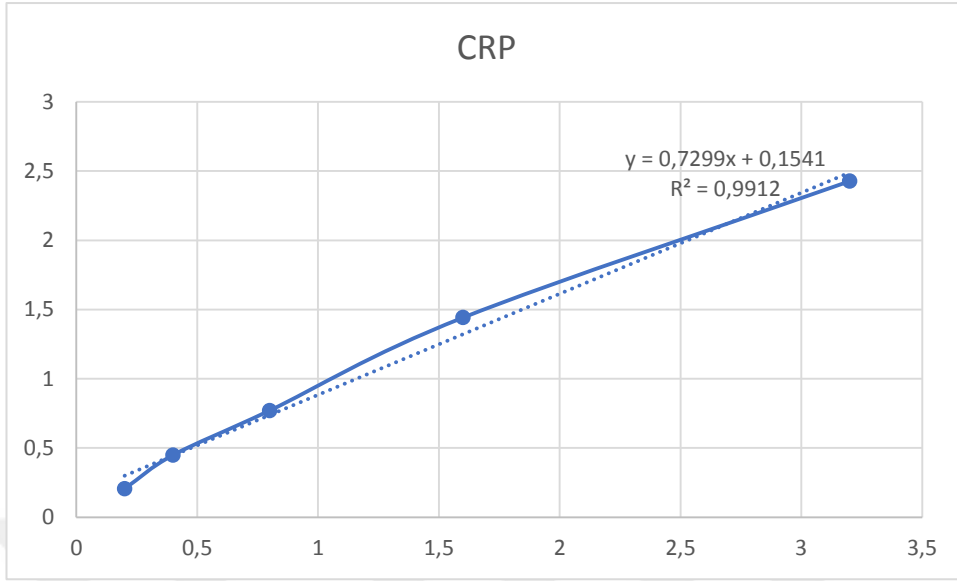
Referans numarası DZE201120060FGF-23olan FGF-23 kiti için; kitin içinden çıkan standart kontrol serumu (1600 pg/ml); 800 pg/ml, 400 pg/ml, 200 pg/ml, 100 pg/ml, 50 pg/ml olacak şekilde dilüe edildi. 50 μ l standartlar 5 kuyucuğa küçükten büyüğe doğru eklendi. Diğer kuyulara 40 μ l hasta serumları eklendi. Sonrasında 10 μ l FGF-23 antikorunu sadece serum kuyularına eklendi. Ardından 50 μ l streptavidin blank hariç tüm kuyulara eklendi. Ağız kapatıldı. Nazıkçe sallandı ve 60 dakika 37 °C'de Nüve İnkübatörde inkübe edildi. Sonrasında membran açıldı, sıvı döküldü, 350 μ l yıkama solüsyonu ile 1-2 dakika yıkandı. Yıkama işlemi ihtiyaca göre tekrarlandı (5 kez). 50 μ l Kromojen A ve sonra Kromojen B tüm kuyulara eklendi. 10 dakika daha 37 °C'de ışıkta 5 dakika süreyle inkübe edildi. 50 μ l Kromojen C tüm kuyulara eklendi. 15 dakika sonra 450 nm dalga boyunda Biotek Epoch isimli cihazda absorbans ölçümü yapıldı. İlk standartların absorbans ölçümleri değerlendirildi ve standartlar ile grafik üzerinde bir eğri çizildi. Çizilen grafiğe göre absorbanslardan derişimler pg/ml cinsinden hesaplandı.

Şekil 1. Çalışmamızda FGF-23 standart eğrisi;



Referans numarası ise DZE201121799 olan CRP kiti için; kitin içinden çıkan standart kontrol serumu (6,4 mg/L); 3,2 mg/L, 1,6 mg/L, 0,8 mg/L, 0,4 mg/L, 0,2 mg/L olacak şekilde dilüe edildi. 50 µl standartlar 5 kuyucuğa küçükten büyüğe doğru eklendi. Diğer kuyulara 40 µl hasta serumları eklendi. Sonrasında 10 µl CRP antikoru sadece serum kuyularına eklendi. Ardından 50 µl streptavidin blank hariç tüm kuyulara eklendi. Ağız kapatıldı. Nazikçe sallandı ve 60 dakika 37 °C'de Nüve İnkübatörde inkübe edildi. Sonrasında membran açıldı, sıvı döküldü, 350 µl yıkama solüsyonu ile 1-2 dakika yıkandı. Yıkama işlemi ihtiyaca göre tekrarlandı (5 kez). 50 µl Kromojen A ve sonra Kromojen B tüm kuyulara eklendi. 10 dakika daha 37 °C'de ışıktan uzak şekilde inkübe edildi. 50 µl stop solüsyonu tüm kuyulara eklendi. 15 dakika sonra 450 nm dalga boyunda Biotek Epoch isimli cihazda absorbans ölçümü yapıldı. İlk standartların absorbans ölçümleri değerlendirildi ve standartlar ile grafik üzerinde bir eğri çizildi. Çizilen grafiğe göre absorbanslardan derişimler mg/L cinsinden hesaplandı.

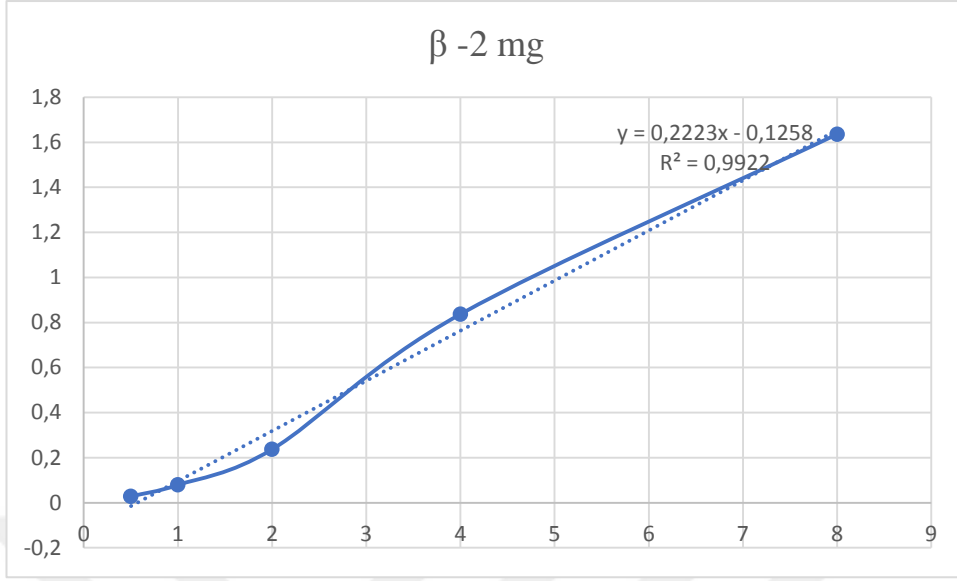
Şekil 2. Çalışmamızda Human CRP standart eğrisi;



Referans numarası DZE201121107 olan β -2 mikroglobülin kiti için; kitin içinden çıkan standart kontrol serumu (16 mg/L); 8 mg/L, 4 mg/L, 2 mg/L, 1 mg/L, 0,5 mg/L olacak şekilde dilüe edildi. 50 μ l standartlar 5 kuyucuğa küçükten büyüğe doğru eklendi. Diğer kuyulara 40 μ l hasta serumları eklendi. Sonrasında 10 μ l β -2 mikroglobülin antikoru sadece serum kuyularına eklendi. Ardından 50 μ l streptavidin blank hariç tüm kuyulara eklendi. Ağız kapatıldı. Nazikçe sallandı ve 60 dakika 37 °C'de Nüve İnkübatörde inkübe edildi. Sonrasında membran açıldı, sıvı döküldü, 350 μ l yıkama solüsyonu ile 1-2 dakika yıkandı. Yıkama işlemi ihtiyaca göre tekrarlandı (5 kez). 50 μ l Kromojen A ve sonra Kromojen B tüm kuyulara eklendi. 10 dakika daha 37

°C'de inkübe edildi. 50 μ l Kromojen B eklendi. 15 dakika sonra 450 nm dalga boyunda Biotek Epoch isimli cihazda absorbans ölçümü yapıldı. İlk standartların absorbans ölçümleri değerlendirildi ve standartlar ile grafik üzerinde bir eğri çizildi. Çizilen grafiğe göre absorbanslardan derişimler mg/L cinsinden hesaplandı.

Şekil 3. Çalışmamızda β -2 mikroglobülin standart eğrisi;



3.5. İstatiksel Analiz

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS 22.0 (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı) programına yüklenerek verileri değerlendirmede parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde bağımsız ikiden fazla grupta elde edilen ölçümler karşılaştırılırken tek yönlü varyans analizi, analiz sonucunda önemlilik kararı verildiğinde farklılık yapan grup ya da grupları bulmak için Tukey testi, parametrik varsayımlar yerine getirilemediğinde bağımsız ikiden fazla gruptan elde edilen ölçümler karşılaştırılırken Kruskal-Wallis testi, analiz sonucunda önemlilik kararı verildiğinde farklılık yapan grup ya da grupları bulmak için Mann-Whitney U testi, değişkenler arasındaki ilişkileri bulmak için Pearson korelasyon analizi, sayılma elde edilmiş verilerin değerlendirilmesinde Ki Kare testi kullanılmış ve yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik verilerin karşılaştırılması

Çalışmaya alınan bireylerden en az 3 ay süreli GFR düzeyi 60 ml/dk/1.73m²'nin üzerinde olanlar kontrol grubu; Grup 1 olarak belirlendi. Grup 1; 19 erkek ve 11 kadın olmak üzere 30 bireyden oluşmaktadır. En az 3 ay süreli GFR düzeyi 30 ve 60 ml/dk/1.73m² arasında olan bireyler diyaliz öncesi grup; Grup 2 olarak belirlendi. Grup 2; 28 erkek ve 22 kadın olmak üzere 50 bireyden oluşmaktadır. En az 3 ay süreli rutin hemodiyaliz tedavisi alan bireyler diyaliz grubu; Grup 3 olarak belirlendi. Grup 3; 24 erkek ve 26 kadın olmak üzere 50 bireyden oluşmaktadır.

Tablo 10. Gruplar arası demografik verilerin karşılaştırılması-1;

Değişkenler	Grup 1 (n:30)	Grup 2 (n:50)	Grup 3 (n:50)	p değeri
Cinsiyet (Kadın%/Erkek%)	36,7/63,3	44,0/56,0	52,0/48,0	0,398
Yaş (Ort ± SD)	75,00±4,74	77,46±5,67	76,00±5,34	0,122
Medeni hal (Evlili%/Bekar%)	80,0/20,0	58,0/42,0	58,0/42,0	0,096
BMI (kg/m²) (Ort ± SD)	28,35±4,15	29,18±4,83	25,28±5,26	0,001*

*p <0,05 ÖNEMLİ, p >0,05 önemsiz, Ort:ortalama, SD;standart sapma, BMI:vücut kitle indeksi,

*Grup 1 ile Grup 3 ve Grup 2 ile Grup 3 arasındaki farklılıklar önemli; Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark önemsiz

Gruplar arasında, yaş, cinsiyet ve medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (P<0,05, Tablo 10)

Grup 3'ün BMI düzeyi diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü. Gruplara ilişkin değerlendirmede; gruplar ikişerli karşılaştırıldığında Grup 1 ile Grup 3 ve Grup 2 ile Grup 3 arasındaki farklılıklar önemli bulunurken (p<0,05); Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark önemsiz bulunmuştur (p>0,05, Tablo 10).

Tablo 11. Eşlik eden hastalıkların gruplara göre dağılımı;

	DM		HT		KVH		DH	
	S	%	S	%	S	%	S	%
Grup 1	11	36,7	19	63,3	7	23,3	21	70
Grup 2	22	44,0	38	76,0	23	46,0	50	100
Grup 3	26	52	34	68,0	25	50,0	50	100
	x ² : 1,84 p: 0,389		x ² :1,58 p: 0,452		x ² : 5,91 p: 0,052		x ² : 32,23 p: 0,001*	

p<0,05 ÖNEMLİ, p>0,05 önemsiz, DM:Diyabetes mellitus, HT:Hipertansiyon, KVH:Kardiyovasküler hastalık, DH:Diğer hastalık, S:Sayı

Grup 1’de 11 birey DM, 19 birey HT, 7 birey KVH ve 21 birey diğer hastalıklara sahipken; grup 2’de 22 birey DM, 38 birey HT, 23 birey KVH ve bireylerin tamamı diğer hastalıklara sahiptir. Grup 3’te ise 26 birey DM, 34 birey HT, 25 birey KVH ve bireylerin tamamı diğer hastalıklara sahiptir (Tablo 11).

Her üç gruptaki bireylerde DM, HT, ve KVH varlığı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılıklar önemsiz bulunmuştur (p> 0,05, Tablo11).

Her üç gruptaki bireyler diğer hastalıklar varlığı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık önemli bulunmuştur (p<0,05). Gruplara ilişkin değerlendirmede; gruplar ikiyeşerli karşılaştırıldığında Grup 1 ile Grup 2 ve Grup1 ile Grup 3 arasındaki farklılıklar önemli bulunurken (p<0,05); Grup 2 ile Grup 3 arasındaki fark önemsiz bulunmuştur (p>0,05, Tablo11).

Tablo 12. Son 6 ay içerisinde acil servise başvuru ve yatış öyküsünün gruplara göre dağılımı;

	Yatış Öyküsü		Acile Başvuru	
	S	%	S	%
Grup 1	8	26,7	9	30,0
Grup 2	12	24,0	19	38,0
Grup 3	14	28,0	25	50,0
	x ² : 0,21 p: 0,899		x ² : 3,36 p: 0,186	

p>0,05 Önemsiz, S:Sayı

Grup 1’de son altı ay içerisinde 8 bireyin herhangi bir klinikte yatış öyküsü ve 9 bireyin acil servise başvuru öyküsü varken; Grup 2’de son altı ay içerisinde 12 bireyin yatış öyküsü ve 19 bireyin acil servise başvuru öyküsü vardır. Grup 3’te ise son altı ay içerisinde 14 bireyin yatış öyküsü ve 25 bireyin acil servise başvuru öyküsü vardır (Tablo 12).

Her üç gruptaki bireyler son altı ay içerisinde yatış öyküsü ve acil servise başvuru açısından karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılıklar önemsizdir (p>0.05, Tablo 12).

4.2. Gruplar Arası Yaşam Kalitesinin Karşılaştırılması

Fiziksel Fonksiyon: Her üç gruptaki bireylerin fiziksel fonksiyon puanları yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık önemli bulunmuştur (p<0,05). Gruplara ilişkin ortalama değerler ikişerli karşılaştırıldığında Grup 1 ile Grup 3 ve Grup 2 ile Grup 3 arasındaki farklılıklar önemli bulunurken (p<0,05), Grup 1 ile Grup 2 arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0.05). Bu skalada en düşük puanlar Grup 3’te iken (ortalama: 22,70), en yüksek puanlar Grup 1’de (ortalama 52,83) hesaplanmıştır (Tablo 13).

Fiziksel Rol: Her üç gruptaki bireylerin fiziksel rol puanları yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0,05, Tablo 13).

Emosyonel Rol: Her üç gruptaki bireylerin emosyonel rol puanları yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık önemli bulunmuştur (p<0,05). Gruplara ilişkin ortalamalar ikişerli karşılaştırıldığında Grup 2 ile Grup 3 ve Grup 1

ile Grup 3 arasındaki farklılıklar önemli bulunurken ($p<0,05$), Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$). Bu skalada en yüksek puanlama Grup 3'te (ortalama 73,33) iken, en düşük puanlama Grup 2'de (ortalama 43,33) hesaplanmıştır (Tablo 13).

Vitalite: Her üç gruptaki bireylerin vitalite puanları yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$, Tablo 13).

Ruhsal Sağlık: Her üç gruptaki bireylerin ruhsal sağlık puanları yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$, Tablo 13).

Sosyal Fonksiyon: Her üç gruptaki bireylerin sosyal fonksiyon yönünden puanları karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplara ilişkin ortalamalar ikişerli karşılaştırıldığında Grup 1 ile Grup 3 ve Grup 2 ile Grup 3 arasındaki farklılıklar önemli bulunurken ($p<0,05$); Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$). Bu skalada en yüksek puanlama Grup 1 de (ortalama 77,08) iken, en düşük puanlama Grup 3'te (ortalama 45,75) hesaplanmıştır (Tablo 13).

Ağrı: Her üç gruptaki bireylerin ağrı yönünden puanları karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplara ilişkin ortalamalar ikişerli karşılaştırıldığında Grup 1 ile Grup 3 ve Grup 1 ile Grup 2 arasındaki farklılıklar önemli bulunurken ($p<0,05$); Grup 2 ile Grup 3 arasındaki fark önemsizdir ($p>0,05$). Bu skalada en yüksek puanlama Grup 1'de (ortalama 68,25) iken, en düşük puanlama Grup 3'te (ortalama 52,95) hesaplanmıştır (Tablo 13).

Genel Sağlık: Her üç gruptaki bireylerin genel sağlık yönünden puanları karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplara ilişkin ortalamalar ikişerli karşılaştırıldığında grup 1 ile grup 3 arasındaki fark önemli bulunurken ($p<0,05$); Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 2 ile Grup 3 arasındaki farklılıklar önemsizdir ($p>0,05$). Bu skalada en yüksek puanlama Grup 1'de iken (ortalama 60,00), en düşük puanlama Grup 3'te (ortalama 43,30) hesaplanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Gruplar arası yaşam kalitesinin karşılaştırılması;

		S	Ort	SD	Ortanca	Min	Max	Sonuç
Fiziksel fonksiyon	Grup 1	30	52,83	30,27	50,00	5,00	100,00	KW=23,30
	Grup 2	50	44,68	28,96	45,00	0,00	100,00	p=0,001*
	Grup 3	50	22,70	18,79	20,00	0,00	90,00	
Fiziksel rol	Grup 1	30	43,33	49,10	0,00	0,00	100,00	KW=1,14
	Grup 2	50	33,00	46,13	0,00	0,00	100,00	p=0,565
	Grup 3	50	42,00	49,85	0,00	0,00	100,00	
Emosyonel rol	Grup 1	30	57,77	47,89	100,00	0,00	100,00	KW=9,87
	Grup 2	50	43,33	47,26	16,66	0,00	100,00	p=0,007*
	Grup 3	50	73,33	44,16	100,00	0,00	100,00	
Vitalite	Grup 1	30	43,66	30,22	52,50	0,00	90,00	KW=2,41
	Grup 2	50	40,70	28,46	40,00	0,00	100,00	p=0,299
	Grup 3	50	47,80	20,92	52,50	10,00	95,00	
Ruhsal sağlık	Grup 1	30	61,20	17,39	60,00	28,00	92,00	KW=1,08
	Grup 2	50	65,60	17,96	68,00	20,00	100,00	p=0,581
	Grup 3	50	62,24	14,79	64,00	32,00	92,00	
Sosyal fonksiyon	Grup 1	30	77,08	27,08	87,50	12,50	100,00	KW=21,54
	Grup 2	50	64,75	30,69	62,50	,00	100,00	p=0,001*
	Grup 3	50	45,75	27,15	43,75	,00	100,00	
Ağrı	Grup 1	30	68,25	25,47	77,50	12,50	100,00	KW=6,47
	Grup 2	50	54,30	33,22	55,00	0,00	100,00	p=0,039*
	Grup 3	50	52,95	26,08	55,00	0,00	100,00	
Genel sağlık	Grup 1	30	60,00	19,11	62,50	10,00	90,00	KW=13,52
	Grup 2	50	51,10	22,75	50,00	15,00	95,00	p=0,001*
	Grup 3	50	43,30	16,67	45,00	5,00	85,00	

*p<0,05 Önemli, p>0,05 Önemsiz, S: Sayı, Ort: Ortalama, SD: Standart sapma, Min: Minimum, Max: Maximum

4.3. Gruplar Arası Biyokimyasal Bulguların Karşılaştırılması;

a. Lipid parametrelerinin karşılaştırılması:

Her üç gruptaki bireylerin HDL ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplara ilişkin ortalama değerler ikişerli karşılaştırıldığında Grup 1 ile Grup 3 ve Grup 2 ile Grup 3 arasındaki farklılıklar önemli bulunurken ($p<0,05$), Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$, Tablo 14).

Her üç gruptaki bireylerin LDL ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplara ilişkin ortalama değerler ikişerli karşılaştırıldığında Grup 1 ile Grup 3 ve Grup 2 ile Grup 3 arasındaki farklılıklar önemli bulunurken ($p<0,05$), Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$, Tablo 14).

Her üç gruptaki bireylerin trigliserid ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$, Tablo 14).

Tablo 14. Gruplar arası lipid parametrelerinin karşılaştırılması;

Değişkenler	Grup 1 (n:30) (Ort ± SD)	Grup 2 (n:50) (Ort ± SD)	Grup 3 (n:50) (Ort ± SD)	p değeri
HDL	49,50±14,80	48,24±12,02	40,22±11,30	p=0,001*
LDL	121,33±38,74	107,54±27,91	86,22±28,41	p=0,001*
TRG	141,00±79,47	112,80±36,25	150,36±76,367	p=0,054

* $p<0,05$ ÖNEMLİ, $p>0,05$ Önemsiz, Ort: Ortalama, SD: Standart Sapma, TRG: Trigliserit, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

b. Gruplar arası üremik toksinlerin ve inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması:

Her üç gruptaki bireylerin PTH ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplara ilişkin ortalama değerler ikişerli karşılaştırıldığında Grup 1 ile Grup 3 ve Grup 2 ile Grup 3 arasındaki farklılıklar önemli bulunurken ($p<0,05$), Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$, Tablo 15).

Her üç gruptaki bireylerin β -2 mikroglobülin ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplara ilişkin ortalama değerler ikişerli karşılaştırıldığında Grup 1 ile Grup 3 ve Grup 2 ile Grup 3 arasındaki farklılıklar önemli bulunurken ($p<0,05$), grup 1 ile grup 2 arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$, Tablo 15).

Her üç gruptaki bireylerin FGF-23 ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplara ilişkin ortalama değerler ikişerli karşılaştırıldığında Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 1 ile Grup 3 arasındaki farklılıklar önemli bulunurken ($p<0,05$), Grup 2 ile Grup 3 arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$, Tablo 15).

Her üç gruptaki bireylerin CRP ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplara ilişkin ortalama değerler ikişerli karşılaştırıldığında Grup 1 ile Grup 3 arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$), Grup 2 ile Grup 3 ve Grup 1 ile Grup 2 arasındaki farklılıklar önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$, Tablo 15).

Tablo 15. Gruplar arası üremik toksinlerin ve inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması;

		S	Ort	SD	Ortanca	Min	Max	Sonuç
CRP	Grup 1	30	0,46	0,88	0,15	0,01	4,21	KW=12,89
	Grup 2	50	0,57	0,93	0,18	0,01	3,56	p=0,001*
	Grup 3	50	1,09	1,33	0,44	0,01	4,69	
β-2 MG	Grup 1	30	1,59	1,46	0,95	0,04	5,37	KW=17,53
	Grup 2	50	2,84	3,33	1,11	0,08	11,23	p=0,001*
	Grup 3	50	5,43	4,65	5,12	0,06	16,00	
FGF-23	Grup 1	30	97,21	83,63	78,93	6,86	391,00	KW=31,46
	Grup 2	50	253,07	1023,04	134,96	2,37	7206,00	p=0,001*
	Grup 3	50	311,88	336,74	141,86	5,13	1084,10	
PTH	Grup 1	30	50,31	22,83	48,15	17,2	117,00	KW=66,82
	Grup 2	50	68,79	32,30	59,97	18,8	153,00	p=0,001*
	Grup 3	50	319,95	293,37	225,50	8,4	1434,30	

* $p<0,05$ ÖNEMLİ, CRP: C-reaktif protein, β -2 mg: β -2 mikroglobülin, PTH: Parathormon, FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü-23

c. Gruplar arası diğer biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması:

Her üç gruptaki bireylerin total protein ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$, Tablo 16).

Her üç gruptaki bireylerin serum albümin, kalsiyum, fosfor ve hemoglobin ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılıklar önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplara ilişkin ortalama değerler ikişerli karşılaştırıldığında Grup 1 ile Grup 3 ve Grup 2 ile Grup 3 arasındaki farklılıklar önemli bulunurken ($p<0,05$), Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$, Tablo 16).

Tablo 16. Gruplar arası diğer biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması;

Değişkenler	Grup 1 (n:30) (Ort \pm SD)	Grup 2 (n:50) (Ort \pm SD)	Grup 3 (n:50) (Ort \pm SD)	p değeri
T. protein	70,13 \pm 3,63	70,28 \pm 5,16	69,56 \pm 5,94	p=0,772
Albümin	44,06 \pm 2,73	42,20 \pm 3,67	37,20 \pm 5,29	p=0,001*
Ca	9,36 \pm 0,51	9,18 \pm 0,43	8,67 \pm 0,66	p=0,001*
P	3,36 \pm 0,42	3,37 \pm 0,55	4,34 \pm 0,93	p=0,001*
Hb	14,06 \pm 1,51	13,32 \pm 1,72	10,83 \pm 1,53	p=0,001*

* $p<0,05$ ÖNEMLİ, $p>0,05$ Önemsiz, T. protein: Total protein, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, Hb: Hemoglobin

4.4. Gruplar Arasında β -2 Mikroglobülin, CRP ve FGF-23 ile İlişkili Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi:

Grup 1’de FGF-23, β -2 mikroglobülin ve CRP ile yaşam kalitesi fonksiyonları arasında bulunan korelasyon katsayılarının hepsi istatistiksel olarak önemsiz ve çok küçüktür (Tablo 17).

Grup 2’de FGF-23 ile ruhsal sağlık arasında negatif yönlü ($r=-0,347$) bir ilişki, β -2 mikroglobülin ile sosyal fonksiyon arasında negatif yönlü ($r=-0,283$) bir ilişki ve CRP ile genel sağlık arasında negatif yönlü ($r=-0,315$) bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemli (Pearson $<0,05$) bulunmuştur. FGF-23, β -2

mikroglobülin ve CRP ile diğer yaşam fonksiyonları arasında bulunan ilişki katsayılarının hepsi önemsizdir (Tablo 18).

Grup 3'te FGF-23, β -2 mikroglobülin ve CRP ile yaşam kalitesi fonksiyonları arasında bulunan korelasyon katsayılarının hepsi istatistiksel olarak önemsiz ve çok küçüktür (Tablo 19).

Tablo 17. Grup 1'de β -2 mikroglobülin, FGF-23 ve CRP ile ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirilmesi;

Yaşam kalitesi fonksiyonları		FGF-23	B-2 MG	CRP	Sayı
Fiziksel fonksiyon	r	0,236	-0,317	0,197	
	p	0,209	0,088	0,297	30
Fiziksel rol	r	0,098	-0,361	0,161	
	p	0,607	0,050	0,394	30
Emosyonel rol	r	0,009	-0,163	0,232	
	p	0,963	0,390	0,218	30
Vitalite	r	0,125	-0,173	0,233	
	p	0,510	0,360	0,216	30
Ruhsal sağlık	r	-0,035	-0,309	0,306	
	p	0,856	0,097	0,100	30
Sosyal fonksiyon	r	-0,100	-0,164	0,004	
	p	0,600	0,385	0,983	30
Ağrı	r	-0,086	-0,200	-0,041	
	p	0,653	0,290	0,832	30
Genel sağlık	r	0,043	-0,296	0,095	
	p	0,823	0,112	0,619	30

CRP: C-reaktif protein, β -2 mg: β -2 mikroglobülin, FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü-23

Tablo 18. Grup 2’de β -2 mikroglobülin, FGF-23 ve CRP ile ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirilmesi;

Yaşam kalitesi fonksiyonları		FGF-23	B-2 MG	CRP	Sayı
Fiziksel fonksiyon	r	-0,017	-0,096	-0,117	
	p	0,909	0,516	0,430	50
Fiziksel rol	r	-0,102	-0,119	-0,099	
	p	0,482	0,409	0,494	50
Emosyonel rol	r	-0,141	-0,068	-0,171	
	p	0,327	0,640	0,236	50
Vitalite	r	-0,200	-0,050	-0,171	
	p	0,164	0,731	0,234	50
Ruhsal sağlık	r	-0,347*	0,038	-0,125	
	p	0,013	0,796	0,388	50
Sosyal fonksiyon	r	0,058	-0,283*	-0,175	
	p	0,691	0,047	0,225	50
Ağrı	r	-0,080	-0,119	-0,164	
	p	0,580	0,412	0,255	50
Genel sağlık	r	-0,236	-0,203	-0,315*	
	p	0,099	0,158	0,026	50

CRP: C-reaktif protein, β -2 mg: β -2 mikroglobülin, FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü-23

Tablo 19. Grup 3’de β -2 mikroglobülin, FGF-23 ve CRP ile ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirilmesi;

Yaşam kalitesi fonksiyonları		FGF-23	B-2 MG	CRP	Sayı
Fiziksel fonksiyon	r	-0,195	-0,109	-0,192	
	p	0,176	0,450	0,181	50
Fiziksel rol	r	-0,108	-0,216	-0,088	
	p	0,456	0,133	0,544	50
Emosyonel rol	r	0,132	0,092	0,155	
	p	0,359	0,526	0,282	50
Vitalite	r	-0,048	-0,120	-0,012	
	p	0,738	0,406	0,933	50
Ruhsal sağlık	r	-0,134	-0,130	-0,106	
	p	0,352	0,368	0,465	50
Sosyal fonksiyon	r	-0,160	-0,148	-0,129	
	p	0,266	0,305	0,373	50
Ağrı	r	-0,057	-0,019	-0,029	
	p	0,693	0,893	0,841	50
Genel sağlık	r	-0,048	-0,077	-0,027	
	p	0,743	0,596	0,853	50

CRP: C-reaktif protein, β -2 mg: β -2 mikroglobülin, FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü-23

4.5. Grup 3’te KT/V, URR, Rezidüel İdrar Volümü ile İlişkili Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi:

Sadece fiziksel fonksiyon ve rezidüel idrar volümü arasında pozitif yönlü $r=0,358$ bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişki katsayısı istatistiksel açıdan önemlidir ($p<0,05$). Buna göre rezidüel idrar volümü arttıkça fiziksel fonksiyon artmaktadır. Fakat bir ilişki ölçütü olarak bu değer zayıftır (Tablo 20).

Rezidüel idrar volümü ile diğer yaşam kalitesi fonksiyonları arasında bulunan korelasyon katsayıları, kt/v ve urr ile tüm yaşam kalitesi fonksiyonları arasında bulunan korelasyon katsayıları önemsizdir ve çok küçüktür (Tablo 20).

Tablo 20. Grup 3'te rezidüel idrar volümü, kt/v ve urr değerleri ile ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirilmesi;

Yaşam kalitesi fonksiyonları		Kt/v	Urr	Rez. İdr	Sayı
Fiziksel fonksiyon	r	-0,124	-0,094	0,358*	
	p	0,389	0,517	0,011	50
Fiziksel rol	r	0,106	0,137	0,099	
	p	0,462	0,344	0,492	50
Emosyonel rol	r	0,182	0,143	-0,065	
	p	0,205	0,323	0,652	50
Vitalite	r	0,117	0,090	0,269	
	p	0,419	0,536	0,059	50
Ruhsal sağlık	r	0,088	0,107	0,082	
	p	0,543	0,460	0,571	50
Sosyal fonksiyon	r	0,156	0,180	0,200	
	p	0,281	0,212	0,165	50
Ağrı	r	-0,013	0,038	0,087	
	p	0,926	0,792	0,546	50
Genel sağlık	r	0,059	0,075	0,170	
	p	0,686	0,606	0,238	50

Rez. İdr: rezidüel idrar volümü (ml/24 saat)

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı; çeşitli nedenlerle nefronların geri dönüşümsüz ve progresif kaybı ile karakterize insidans ve prevalansı giderek artan yüksek maliyetlere sebep olan morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek multisistemik bir hastalıktır (11). Özellikle SDBY hastalarında RRT alanların kalitesindeki önemli iyileşmelere rağmen yüksek oranda mortalite, morbidite ve düşük yaşam kalitesi devam etmektedir.

Yaşam kalitesi; sağlıklı yaşam, yeterli barınma, istihdam, kişisel güvenlik ve aile güvenliği, eğitim ve boş zaman araştırmaları gibi küresel yaşam memnuniyetini etkileyen geniş kavramlardan oluşmaktadır. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ise; kişinin olağan veya beklenen fiziksel, duygusal ve sosyal refahının tıbbi bir durumdan veya tedavisinden ne ölçüde etkilendiğidir.

Biz; çalışmamızda 30 kronik böbrek hastalığı olmayan, 50 KBH olup herhangi bir RRT almamış ve 50 KBH-RRT almakta olan 70 yaş ve üzeri bireyler arasında yaş, medeni durum, komorbid hastalıklar varlığı gibi demografik verilerle beraber biyokimyasal parametreler ve rezidüel idrar miktarı, kt/v, urr değerlerini göz önüne alarak katılımcıların yaşam kalitesi arasındaki farkları ve bu parametrelerin yaşam kalitesi üzerindeki etkisini araştırdık. Amacımız ileri yaşta kronik böbrek hastalarında yaşam kalitesini artırmak olduğunda verdiğimiz tedavilerle ne kadar başarılı olabildiğimizi merak ettik. İleri yaşta birçok parametreyi göz önüne alarak yaşam kalitesini artırmak için yeni tedavi yöntemleri geliştirilebilirliği açısından inceledik.

Zhou ve arkadaşları; 2017 yılında iki yıldan daha fazla diyaliz tedavisi alan 125 bireyde SF-36 ölçeğini kullanarak yaptıkları bir çalışmada (146) katılımcıların cinsiyet, yaş, medeni durum, uyruk, eğitim durumu, diyaliz için fon kaynağı gibi genel bilgiler ile rezidüel idrar hacmi, primer hastalık ve diyaliz şekli gibi klinik verileri göz önüne alarak yaşam kalitesini inceledi. Katılımcıların 13'ü 35 yaş ve altı, 28'i 36-50 yaş, 39'u 51-65 yaş arası ve 45'i 66 yaş ve üstü, 65'i erkek ve 60'ı kadındı. SF-36 ile yaşam kalitesi skorlamasında kadın hastalarda toplam puan, erkek hastalardakinden anlamlı derecede düşüktü. Fizyolojik fonksiyon, fiziksel rol ve vücut ağrısı boyutlarında, erkek hastalarda skor kadın hastalardakinden anlamlı derecede yüksekti. Diğer boyutlarda, erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Yaşam kalitesi skoru artan yaşla birlikte azaldı ve farklar

istatistiksel olarak anlamlıydı. Fiziksel fonksiyon, canlılık ve sosyal fonksiyon boyutları için toplam puan, artan yaşla birlikte kademeli olarak azaldı ve farklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Diğer boyutlarda da, yaş arttıkça puanlar azaldı, ancak farklılıklar önemli ölçüde değildi. Bizim çalışmamızda da 70 yaş ve üstü katılımcılarda SF- 36 skorlamasında gruplar arası farklılıkları incelediğimizde fiziksel fonksiyon (FF)skalasında en düşük puanlama diyaliz grubunda (22,70±18,79), en yüksek puanlama kontrol grubunda (52,83±30,27) tespit edildi. Sosyal fonksiyon (SF) skalasında yine FF skalasında olduğu gibi en düşük puanlama diyaliz grubunda (45,75±27,15), en yüksek puanlama ise kontrol grubunda (77,08±27,08) tespit edildi. Yine Zhou ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (146) 66 yaş ve üzerindeki bireylerde emosyonel rol (ER) skalasında diyaliz tedavisi alan hastalarda artan yaş ile beraber puanlamalar artarken (66 yaş ve üzeri için puanlama 86,67±34,38) bizim çalışmamızda da 70 yaş ve üzeri bireylerde diyaliz tedavisi alan grupta ER skalasında puanlamalar diğer gruplara göre yüksekti (73,33±44,16). Ancak Zhou ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (146) vitalite skalasında puanlama ileri yaş ile beraber hemodiyaliz hastalarında anlamlı olarak azalırken bizim çalışmamızda ise yaş grupları homojen dağılan kontrol, prediyaliz ve diyaliz grubu bireyler arasındaki fark önemsizdi. Yine farklı olarak bizim çalışmamızda genel sağlık skalasında gruplar arasında anlamlı farklılık varken ve en düşük puanlama diyaliz grubunda iken (43,30±16,67), Zhou ve arkadaşlarının çalışmasında (146) 66 yaş ve üzeri hemodiyaliz hastalarında diğer yaş grubu hemodiyaliz hastaları ile karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuş ancak puanlamalar (50,80±14,25) azalmıştı.

Zhou ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (146); eğitim durumu, fon kaynağı ve medeni durum yaşam kalitesi skorunu önemli ölçüde etkilememişti. Yine rezidüel idrar hacmi, KBH nedenleri (diyabet gibi) ve diyaliz yöntemi toplam SF-36 skorunu önemli ölçüde etkilemedi. Tüm boyutlar için skorlar karşılaştırıldığında, rezidüel idrar hacmi olan hastalarda skorlar, rezidüel idrar hacmi olmayan hastalardan daha yüksekti (66,84 ± 10,96 vs. 58,68 ± 14,58). KBH nedeni diyabetik nefropati olan hastalarda, fiziksel fonksiyon (FF) skoru diyabetik nefropatisi olmayan hastalardan anlamlı olarak daha düşüktü (60,59 ± 20,40'a karşı 67,25 ± 29,62,). Diğer boyutlarda önemli bir fark gözlenmedi. Bunun nedeni, diyabetin birden fazla organda fonksiyon kaybına yol açması olabileceği düşünülmüştür. Biz ise çalışmamıza bu nedenden dolayı prediyaliz grubuna diyabetik nefropati olan bireyleri dahil etmedik. Ancak prediyaliz ve diyaliz grubu hastalarımıza DM varlığı açısından baktığımızda gruplar arasındaki farklılık önemsizdi.

Zhou ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (146) genel olarak, cinsiyet ve yaş hasta yaşam kalitesini etkileyen önemli faktörler iken, eğitim durumu ve rezidüel idrar hacmi hastanın yaşam kalitesini kısmen etkileyebildiği; sağlık sigortası, medeni durum ve diyaliz şeklinin hasta yaşam kalitesi üzerinde çok az etkiye sahip olduğu görülmüştü. Biz de çalışmamızda diyaliz grubu hastalarda rezidüel idrar miktarının yaşam kalitesi skalalarından fiziksel fonksiyon ile ilişkisini zayıf olsa da önemli bulduk. Medeni durum ve yaş yönünden her üç grup arasındaki fark önemsizdi.

Kalender ve arkadaşları (137); 2006 yılında konservatif tedavi uygulanan 23 KBH hastası, 68 HD hastası, 47 CAPD hastası ve 66 sağlıklı birey ile beraber yaptıkları prospektif bir çalışmada katılımcıların serum CRP, ferritin, albümin, hemoglobin ve hematokrit (Hct) seviyeleri ölçülerek katılımcılara SF-36 yaşam kalitesi ölçeği ile Beck Depresyon Envanteri (BDI) ve Bilişsel Depresyon Endeksi (CDI) uyguladı. Hastaların analizi tedavi yöntemlerine (HD, CAPD ve KBH) ve depresyon varlığına göre yapılmış olup yaş, cinsiyet ve diğer demografik değişkenlerin dağılımı HD, CAPD, KBH gruplarında ve kontrol grubunda benzerdi. Hemodiyaliz grubundaki bireylerin yaş ortalaması $51,0 \pm 15,2$ idi. Serum CRP düzeyi HD grubunda CAPD, KBH ve sağlıklı birey gruplarına göre daha yüksekti. Bizim çalışmamızda ise 70 yaş ve üzeri prediyaliz ve diyaliz grubu hastalarımız arasında serum CRP düzeyleri arasındaki farklılık önemsizdi. Ancak kontrol ve diyaliz grubu hastalarımız arasındaki fark önemli bulundu. Diyaliz grubunda serum CRP konsantrasyonları diğer gruplara göre daha yüksekti. En düşük CRP konsantrasyonları ise kontrol grubunda ölçüldü.

Kalender ve arkadaşlarının çalışmasında (137) serum ferritin düzeyi HD grubunda en yüksek, KBH grubunda ise en düşüktü. Hb, Hct ve serum albümin düzeyleri hasta grupları arasında farklı değildi. SF-36'nın tüm boyutları kontrol grubuna kıyasla hasta gruplarında daha kötü idi. CAPD hastalarında yaşam kalitesi, kontrol denekleri ile hemen hemen aynı aralıktaydı. Depresif hastaların oranı HD hastalarında daha yüksekti. Tüm SF-36 alt ölçeklerinin ortalama skorları depresyon hastalarında depresyonu olmayan hastalardan daha düşüktü. Bu gruplarda yaş, cinsiyet, hastalık süresi ile sosyo-demografik faktörler (iş, evlilik vb.), eşlik eden hastalık sayısı ve SF-36 alt ölçek puanları arasında önemli bir ilişki yoktu. Tüm hastalarda tüm SF-36 alt ölçek puanları ile BDI ve CDI puanları arasında anlamlı ters korelasyon vardı. SF-36 fiziksel ve toplam özet skorları ile Hct (hemotokrit) ve serum albümin düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı, ancak HD hastalarında SF-36'nın fiziksel, zihinsel ve toplam özet skorları ile serum CRP seviyesi arasında ters bir korelasyon

vardı. Diğer hasta gruplarında SF-36 skorları ile biyokimyasal parametreler arasında ilişki bulunmadı.

Bizim çalışmamızda ise tüm katılımcılara sadece SF-36 yaşam kalitesi ölçeği uygulanmış olup çalışma grupları arasında demografik verilerde (yaş, cinsiyet, medeni hal ve son altı ay içerisinde herhangi bir kliniğe yatış ve/veya acil servise başvuru öyküsü) gruplar arasında fark önemsizdi. Ayrıca gruplar arasında DM, HT ve KVH varlığı açısından da farklılıklar önemsizdi. Sadece diğer ek hastalıklar varlığı açısından değerlendirildiğinde prediyaliz ve diyaliz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı farklılık vardı. SF- 36 skorlamasında gruplar arası farklılıkları incelediğimizde fiziksel fonksiyon (FF) skalasında kontrol ile diyaliz grubu ve prediyaliz ile diyaliz grubu arasındaki farklılık önemli bulunmuş olup en düşük puanlama diyaliz grubunda ($22,70 \pm 18,79$), en yüksek puanlama kontrol grubunda ($52,83 \pm 30,27$) tespit edildi. Sosyal fonksiyon (SF) skalasında yine fiziksel fonksiyon skalasında olduğu gibi kontrol ile diyaliz grubu ve prediyaliz ile diyaliz grubu arasındaki farklılık önemli bulunmuş olup en düşük puanlama diyaliz grubunda ($45,75 \pm 27,15$), en yüksek puanlama ise kontrol grubundaydı ($77,08 \pm 27,08$). Ağrı skalasında ise kontrol ile diyaliz grubu ve kontrol ile prediyaliz grubu arasındaki farklılık önemli bulunmuş olup yine en düşük puanlama skoru diyaliz grubunda ($52,95 \pm 26,08$) ve en yüksek puanlama skoru ise kontrol grubundaydı ($68,25 \pm 25,47$). Genel sağlık (GS) skalasında kontrol ile diyaliz ve kontrol ile prediyaliz grubu arasındaki farklılık önemli bulunmuş olup en düşük puanlama diyaliz grubunda ($43,30 \pm 16,67$) ve en yüksek puanlama kontrol grubundaydı ($60,00 \pm 19,11$). Emosyonel rol skalasında prediyaliz ile diyaliz ve kontrolle diyaliz grubu arasındaki farklılık önemli bulunmasına rağmen bu skalada en yüksek skor diğer skalalardan farklı olarak diyaliz grubunda ($73,33 \pm 44,16$), en düşük skor ise prediyaliz grubunda ($43,33 \pm 47,26$) bulunmuştu. Bunun nedeni çalışmaya alınan bireylerde son 1 ay içerisinde kaygı düzeyi kontrol ve prediyaliz grubuna katılan bireylerin sosyal hayatta daha fazla sorumluluk alması veya diyaliz grubundaki bireylerin çevrelerinde bakım ortamlarının hazır olması ve kolaylıkla çevrelerinden yardım alması olabilir. Çünkü diğer skalalarda (GS, FF, SF gibi) diyaliz grubu en düşük puanlamaya kontrol grubu ise en yüksek puanlamaya sahipti. Fiziksel rol, vitalite, ruhsal sağlık skalalarında ise Kalender ve arkadaşlarının çalışmasından (137) farklı olarak gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca serum CRP düzeyleri ile yaşam kalitesi arasında ilişkiyi incelediğimizde CRP ile genel sağlık skalası arasında negatif yönlü bir ilişki bulmamıza ve bu ilişkiler istatistiksel açıdan önemli olmasına rağmen bir ilişki ölçütü olarak zayıftı. Yine bizim katılımcılarımızda gruplar arası serum albümin ve hemoglobin konsantrasyonlarını karşılaştırdığımızda diyaliz grubu

hastalarda prediyaliz grubundaki hastalara göre ortalama değerleri daha düşük bulduk ve prediyaliz ile diyaliz arasındaki bu farklılık istatistiksel açıdan da anlamlı idi. SF-36 yaşam kalitesi fonksiyonları ile serum albümin ve hemoglobin konsantrasyonunu karşılaştırdığımızda ise anlamlı bir ilişki bulamadık.

Kalantar-Zadeh ve arkadaşları (147); 2001 yılında en az üç aydır rutin HD tedavisi alan 18 yaş üzeri 65 hastada yaptıkları prospektif bir çalışmada katılımcıların yaşam kalitesi ölçümleri ile 12 aylık dönemde hastaneye yatış sıklığı, nutrisiyon ve ölüm oranları arasındaki ilişkiyi incelediler. Bu çalışmada yaşam kalitesi ölçęü olarak SF-36 kullanıldı. Laboratuvar verileri olarak kt/v, serum CRP, albümin, kreatinin, kolesterol, hemoglobin, ferritin, demir, transferrin saturasyonu, PTH bakıldı. Ayrıca katılımcıların yaşı, diyaliz yaşı, BMI, kızılötesi vücut yağ ölçüm yöntemi (Near infrared measured body fat %) gibi veriler de incelendi ve katılımcıların tümünün 12 aylık dönemde hastaneye yatış verileri elde edildi. Çalışmaya katılan hastaların yaşları 22 ile 87 ($54,5\pm 15,8$ yıl) arasında değişmekteydi. Kadınlar ortalama olarak erkeklerden 11 yıl daha yaşlıydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. SF-36 toplam skoru erkeklerde ($58,2\pm 17,1$) kadınlara ($50,6\pm 17,1$) kıyasla biraz daha yüksekti, ancak bu fark istatistiksel olarak önemsizdi. Kadınların erkeklere ($\%24,3\pm 7,3$) kıyasla vücut yağları ($\%33,4\pm 6,6$) daha yüksekti, ancak her iki cinsiyetin BKİ'si esasen eşitti. Kt/v oranı kadınlar arasında anlamlı derecede yüksekti. Hemoglobin, serum transferrin ve demir doyumluk oranı erkeklerde kadınlardan biraz daha yüksekti, ancak bu farklılıkların istatistiksel önemi marjinaldi. SF-36 ölçümleri ile yatış sıklığı ve yatış günleri arasında anlamlı korelasyonlar bulundu. Düşük yaşam kalitesi skoruna sahip bireyler 12'den daha fazla hastanede yatış yaşadıklarını ifade etti. BMI ve SF36 skorları arasında anlamlı ters korelasyonlar gözlemlendi, bu da daha yüksek BMI değerine sahip daha obez hastaların düşük yaşam kalitesi skorlarına sahip olduğunu gösterdi. Yüksek serum albümin konsantrasyonu olan hastalarda SF-36, fiziksel ve zihinsel sağlık skorları daha yüksekti. Diğer laboratuvar değerleri arasında, sadece serum hemoglobin seviyesi; SF-36 skoru ile anlamlı bir korelasyon gösterdi ve anemik hastaların algılanan yaşam kalitesinin daha kötü olduğunu ifade etti. Serum CRP düzeyi ise; istatistiksel olarak önemsiz hale gelen SF-36 ölçęü ile zayıf, ters bir korelasyon gösterdi. SF-36 toplam skoru, hayatta kalan hastalarda ($56,3\pm 17,4$), ölenlere ($41,4\pm 11,0$) göre anlamlı olarak daha yüksekti. Sekiz SF-36 ölçęü arasında, bedensel ağrı, SF ve ER (emosyonel rol) hayatta kalan ve ölen hastalar arasında benzer sonuçlar göstermişti. SF36'nın iki ana boyutu arasında, sağ kalan hastalarda ($57\pm 18,1$) ruh sağlığı boyut skoru, ölen hastalara ($38,2\pm 9,9$) göre anlamlı olarak daha yüksekti. Hayatta kalan ve ölen hastalar arasında fiziksel sağlık boyut skoru da benzer bir eğilim gösterdi. Hayatta

kalan hastalarda ölen hastalara kıyasla serum albümin ve kolesterol düzeyleri daha yüksek, serum CRP düzeyleri ise daha düşüktü.

Bizim çalışmamızda Kalantar-Zadeh ve arkadaşlarının çalışmasından (147) farklı olarak; 70 yaş ve üzeri diyaliz grubu hastalarımızda kt/v, urr ve diğer laboratuvar verileri ile SF-36 yaşam kalitesi ölçeği arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Bunun nedenini çalışmamızdaki tüm katılımcıların yaşı 70 ile 90 arasında olması, katılımcıların diğer ek hastalıklarının fazla olması ve laboratuvar verilerinin tek ölçüm olması şeklinde düşünmekteyiz. Ancak çalışmamızda hasta gruplarına göre kontrol, prediyaliz ve diyaliz grubu arasında laboratuvar verilerini karşılaştırdığımızda serum CRP, PTH, FGF-23, β -2 mg, HDL, LDL, albümin, kalsiyum, fosfor, hemoglobin konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu. Albümin, kalsiyum, fosfor, PTH, hemoglobin, LDL ve HDL düzeylerinin kontrol ile diyaliz ve prediyaliz ile diyaliz grupları arasındaki farklılıkları önemli bulundu.

Shaf ve arkadaşları (148); 2010 yılında 18 yaş üzeri ve üç aydan uzun süredir rutin diyaliz tedavisi alan 734 katılımcı arasında yaptıkları prospektif bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında rezidüel idrar miktarının yaşam kalitesi, inflamasyon ve mortalite ile ilişkisini incelediler. Bu katılımcılar 11 Ekim 1995'ten Haziran 1998'e kadar 19 ayrı ABD eyaletlerinden seçildi ve seçilen bireyler 31 Aralık 2004 yılına kadar takip edildi. Başlangıçta 734 katılımcıda en az 250 ml/gün idrar çıkışı vardı. İlk yılda, 60 katılımcı öldü ve 36 hastaya nakil yapıldı. İlk yılda ölenlerin öncelikli ölüm sebebi kardiyovasküler hastalıklar idi. Çalışmaya katılan hastalarda BMI, serum albümin, ca, fosfor, potasyum, ferritin, transferrin saturasyonu ve hemoglobin değerlerine bakıldı. Diyaliz dozu kt/v olarak hesaplandı. Komorbid hastalıklar varlığında hastalık değerlendirme indeksi (Index of Coexistent Disease/ICED) uygulandı. Başlangıçtaki 734 katılımcıdan 481'i (%66) 2,657 kişi-yıllık takipte (ortanca, 3,2 yıl) öldü. Rezidüel idrar çıkışının mortalite üzerine etkisi en çok 1. yılda idrar çıkışı olan kişiler için belirgindi. Başlangıçta idrar çıkışı ve korunmuş rezidüel renal fonksiyonu gösteren 1. yıl, diğerlerine göre %35 daha düşük ölüm riski ile ilişkiliydi ve bu koruyucu etki, demografik, klinik ve tedavi özellikleri de dahil olmak üzere varsayılan çelişkiler için kapsamlı bir ayarlamadan sonra bile devam etti. Başlangıçta idrar çıkışı olan katılımcılarda genel olarak daha iyi yaşam kalitesi ve daha az diyet kısıtlaması bildirmişti.

Biz de çalışmamızda 50 rutin hemodiyaliz hastasında SF-36 ölçeği kullanılarak rezidüel idrar miktarı, kt/v ve urr ile yaşam kalitesini arasındaki ilişkiyi araştırdık. Kt/v ve urr ile 70 yaş ve üzeri rutin hemodiyaliz hastalarında SF-36'nın tüm yaşam

kalitesi fonksiyonları ile arasında bir ilişki bulamadık. Sadece fiziksel fonksiyon ile rezidüel idrar volümü arasında pozitif yönlü bir ilişki bulduk. Buna göre rezidüel idrar volümü arttıkça fiziksel fonksiyon artmaktaydı. Ancak rezidüel idrar volümü ile diğer yaşam kalitesi fonksiyonları arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak önemsiz bulduk.

Rambod ve arkadaşları (149); 2009 yılında 5 yıllık prospektif bir çalışma ile hemodiyaliz hastalarının malnutrisiyon ve inflamasyon skorunun yaşam kalitesi ve mortalite üzerindeki etkisini inceledi. 1 Ekim 2001 ve 31 Aralık 2006'ya kadar 893 HD hastası çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınma kriterleri en az 8 hafta rutin HD tedavisi almış olmak ve 18 yaşından büyük olmaktı. Akut enfeksiyonu olan ve/veya 6 aydan daha az beklenen yaşam beklentisi olan hastalar çalışmadan hariç tutuldu. Yaşam kalitesi ölçeği olarak SF-36 ölçeği kullanıldı. Laboratuvar verileri olarak serum yüksek hassasiyetli CRP, IL-6, TNF- α , albümin, prealbümin, homosistein, kreatinin, hemogloblin, lökosit, lenfosit, ca, fosfor, bikarbonat, ferritin, demir, transferrin saturasyonu ölçümleri alınmıştı. Katılımcıların demografik olarak yaş, cinsiyet, medeni hal, komorbid hastalıkları; fizik muayene bulguları olarak triseps ve biseps deri kıvrım kalınlığı, BMI de değerlendirilmişti. Tüm katılımcılarda malnutrisiyon-inflamasyon skoru (MIS) bakılmıştı. Katılımcıların ortalama yaşı 53,6 \pm 14,9 yıl, %47'si kadındı. Bu çalışmada kötü bildirilen yaşam kalitesi skorları daha yüksek MIS değerlerine sahipti. Kötüleşen MIS çeyreklerinde ve SF-36 boyutlarında sağlıkla ilgili daha düşük yaşam kalitesi gözlenmiştir.

Bizim çalışmamızda ise 30 kontrol, 50 prediyaliz ve 50 rutin hemodiyaliz hastası arasında BMI değerlerini karşılaştırdığımızda; kontrol grubunda BMI (28,35 \pm 4,15) en yüksek iken diyaliz grubunda en düşük (25,28 \pm 5,26) bulduk. Kontrol grubu ile diyaliz grubu ve prediyaliz grubu ile diyaliz grubu arasındaki farklılıklar önemli iken; kontrol ile prediyaliz arasındaki fark önemsizdi. Albümin düzeylerini her üç grup arasında karşılaştırdığımızda en yüksek kontrol grubunda iken (44,06 \pm 2,73), en düşük diyaliz grubunda (37,20 \pm 5,29) olduğunu gösterdik. Yine serum kalsiyum, hemogloblin ölçümleri karşılaştırdığımızda serum albümin düzeyinde olduğu gibi en yüksek değerlerin kontrol grubunda ve en düşük değerlerin diyaliz grubunda olduğunu gördük. Serum fosfat değeri ise en yüksek diyaliz grubunda iken prediyaliz ile diyaliz grubu arasındaki ölçümler benzerdi. HDL ve LDL ölçümlerinde de her üç grubu karşılaştırdığımızda en yüksek değerler kontrol grubunda en düşük değerler ise diyaliz grubunda idi. Yaşam kalitesi fonksiyonları ise her üç grupta karşılaştırıldığında fiziksel fonksiyon, ağrı, sosyal fonksiyon ve genel sağlık skalalarında en düşük puanlar diyaliz grubunda, en yüksek puanlar ise kontrol

grubunda görüldü. Ancak her grupta ayrı ayrı yaşam kalitesi fonksiyonları ile serum albümin, hemoglobin, HDL, LDL seviyeleri ve BMI değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı ilişki bulunamadı. Bunun nedeni olarak çalışmamızda diğer çalışma örneklerinden farklı olarak katılımcı sayımızın az olması ve katılımcılarımızın yaş ortalamasının ileri olması şeklinde düşündük.

Tsai ve arkadaşları (150); 2016 yılında yaptıkları bir çalışmada KBH evre-3 ve evre-4 hastalarda düşük hemoglobin seviyeleri ile Fibroblast Growth Faktör-23 (FGF-23) seviyeleri arasındaki ilişkiyi 53 stabil hasta üzerinde incelediler. Hastaların ortalama yaşı $66,4 \pm 12,8$, ortalama glomerüler filtrasyon hızı (GFR) $33,5 \pm 13,9$ ml/dak/1,73m², medyan FGF-23 seviyesi 200 pg/mL idi. Bizim çalışmamızda GFR 30 ile 60 ml/dk/1,73 m² arasında olan bireylerde ortalama yaş $77,46 \pm 5,67$ olup FGF-23 ortalama değer 253,07 pg/mL, diyaliz grubu bireylerde ise ortalama yaş $76,00 \pm 5,34$ olup ortalama FGF-23 değeri 311,88 pg/mL idi.

Fliser ve arkadaşları (151); 2007 yılında 227 KBH hastasında yaptıkları bir çalışmada FGF-23'ün KBH progresyonunda etkisini araştırdı. Katılımcılar GFR düzeyine göre 90 üzerinde, 60-89 arasında, 30-59 arasında ve 30'un altında olmak üzere dört gruba ayrıldı. Renal disfonksiyonun ilerleyen aşamalarında serum kalsiyum, fosfor, PTH ve hem c-terminal hem de intakt FGF-23 konsantrasyonlarında devamlı ve önemli bir artış bulundu. Ek olarak, serum fosfat düzeyi; ilerlemiş böbrek yetmezliği olan hastalarda anlamlı derecede yüksekti. Bu çalışmada KBH progresyonunda yeni bir belirteç olarak FGF-23 dikkat çekmekte olup; prediyaliz hastalarında ve idame hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda, yüksek serum FGF-23 seviyeleri serum fosfat düzeyleriyle korelasyon göstermiş ve çok yüksek serum FGF-23 seviyeleri ile sonuçlanan bozulmuş bir geri beslenme döngüsüne işaret etmişti. Hafif ve orta dereceli KBH'lı çalışma popülasyonundaki bulgular ise; geniş bir GFR aralığında böbrek fonksiyonundaki azalmanın, özellikle sadece c-terminal FGF-23'te değil, aynı zamanda intakt FGF-23 konsantrasyonlarında belirgin bir artışla paralel olduğu bu çalışma ile gösterilmişti.

Bizim çalışmamızda da GFR 30 ile 60 arasında olan 50 prediyaliz grubu katılımcımızın serum kalsiyum konsantrasyonları ortalama $9,18 \pm 0,43$, serum fosfat konsantrasyonları ortalama $3,37 \pm 0,55$, serum intakt FGF-23 konsantrasyonları ortalama 253,07 pg/ml ve ortalama PTH konsantrasyonları $68,79$ olarak hesaplandı. Hemodiyaliz grubunda olan 50 katılımcımızın ise serum kalsiyum konsantrasyonları ortalama $8,67 \pm 0,66$, serum fosfat konsantrasyonları ortalama $4,34 \pm 0,93$, serum intakt FGF-23 konsantrasyonları ortalama 311,88 pg/ml ve ortalama PTH konsantrasyonları 319,95 olarak hesaplandı. Bizim çalışmamızda Fliser ve

arkadaşlarının (166) yaptıkları çalışmayı destekler nitelikte olup renal disfonksiyon arttıkça serum fosfat, FGF- 23 ve PTH konsantrasyonları arttı ve bu artış istatistiksel olarak da önemli bulundu.

Isakova ve arkadaşları (152); 2011 yılında 21 ile 74 yaş arası GFR düzeyi 20 ile 70 arasında 3612 kişi üzerinde yaptıkları prospektif bir çalışmada KBH'ta FGF-23 düzeylerinin mortalite ve SDBY ilerleme üzerinde etkisini araştırdı. Başlangıçtaki ortalama tahmini GFR 42,8 ml/dk/1,73 m² (\pm 13,5 mL/dak/1,73 m²) idi. Ortalama serum fosfat seviyesi 3,7 mg/dl (\pm 0.7mg/dl) ve katılımcıların %89'unda normal fosfat seviyeleri (4,6 mg/dL) olmasına rağmen, medyan FGF-23 seviyesi 145,5 pg/ml idi. Ortalama 3,5 yıllık takip sırasında 266 katılımcı öldü ve 410 kişi son dönem böbrek yetmezliğine ulaştı. Ortanca FGF-23 düzeyleri ölenlerde (234 ortalama, 142-416 pg/mL) veya son dönem böbrek yetmezliğine (236 ortalama, 160-372 pg/mL) ulaşanlarda, diğerlerine göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Biz; 30 KBH olmayan, 50 KBH (GFR: 30- 60 ml/dl/1,73m²), 50 rutin hemodiyaliz tedavisi alan bireyler arasında yaptığımız çalışmada serum intakt FGF-23, Ca, fosfat, PTH konsantrasyonlarını ölçtük ve yaşam kalitesi ile aralarında ilişkiyi inceledik. Kontrol grubunda FGF-23 konsantrasyonları ortalama 97,21 pg/ml, KBH grubunda ortalama 253,07 pg/ml, diyaliz grubunda 311,88 pg/ml ölçüldü. Kontrol grubuna göre serum fosfat, PTH, FGF-23 düzeyleri KBH ve diyaliz grubunda anlamlı olarak artmış olup böbrek disfonksiyonu ilerledikçe PTH, fosfat ve FGF-23 konsantrasyonlarının artmakta olduğunu gösterdik. Yaşam kalitesi ile karşılaştırdığımızda kontrol grubunda FGF-23, Ca, fosfat, PTH ile yaşam kalitesi fonksiyonları arasında bir ilişki bulamadık. Prediyaliz grubunda FGF-23 ile ruhsal sağlık arasında negatif yönlü bir ilişki bulduk. Bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemli olmasına rağmen bir ilişki ölçütü olarak zayıftı. Bu bize zayıfta olsa prediyaliz hastalarında FGF-23 arttıkça ruhsal sağlıkta azalma olduğunu gösterdi. Diğer yaşam kalitesi fonksiyonları ile serum Ca, fosfat, PTH arasında bir ilişki bulamadık. Yine diyaliz grubunda da FGF-23, Ca, fosfat, PTH ile yaşam kalitesi fonksiyonları arasında bir ilişki bulamadık.

Atasoy ve arkadaşları (135); 2013 yılında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 100 KBH (hemodiyalize giren ve girmeyen şeklinde) ve 30 kontrol katılımcı üzerinde yapmış oldukları çalışmada kronik böbrek hastalığında yaşam kalitesini araştırdılar. Yaşam kalitesini ölçmek için SF-36 ölçeği kullanıldı. Yaş, cinsiyet, medeni hal gibi demografik verilerin yanı sıra laboratuvar verileri olarak serum CRP, albümin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, hemoglobin, LDL, HDL, kreatinin bakıldı. Katılımcıların yaşları 18 ile 86 yaş arası değişmekte olup ortalama

yaş 60,42±14,38 idi. Üç grup arasında yaş, cinsiyet, medeni durum bakımından anlamlı bir farklılık yoktu. Ayrıca gelir ve ev durumu bakımından da 3 grup arasında anlamlı fark yoktu. Her 3 grupta da sigara ve alkol kullanımı açısından da fark yoktu. Serum CRP düzeyi HD e girenlerde 9,6 ±7,5 mg/l; HD girmeyenlerde 9,9 ±5,1mg/l, kontrol grubunda 0,71 ±0,50 mg/l ölçülmüştür. Serum CRP düzeyi HD'e giren ve girmeyenlerde benzer olup kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Bizim çalışmamızda da serum CRP düzeyleri; Atasoy ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde prediyaliz ve diyaliz hastalarında kontrol grubu bireylerden daha yüksek konsantrasyonlarda ölçüldü. Kontrol grubunda CRP düzeyini 0,46 mg/l, prediyaliz grubunda 0,57 mg/l, diyaliz grubunda ise 1,09 mg/l bulduk. Kontrol ile prediyaliz ve prediyaliz ile diyaliz grubu arasında konsantrasyonlar farklı da olsa anlamlı farklılık bulamadık. Ancak kontrolle diyaliz grubu arasında CRP düzeyinde farklılık anlamlı olup diyaliz grubunda konsantrasyonları daha yüksek bulduk. Atasoy ve arkadaşlarının (135) yaptıkları çalışmada CRP ile yaşam kalitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bizim yaptığımız çalışmada ise prediyaliz grubunda CRP ile genel sağlık arasında negatif yönlü bir ilişki bulduk. Bu; prediyaliz grubunda CRP düzeyi arttıkça genel sağlık algısında azalma olduğunu göstermiş olup diğer yaşam kalitesi fonksiyonları CRP arasında anlamlı bir ilişki gösteremedik. Diyaliz grubu ve kontrol grubunda serum CRP düzeyleri ile yaşam kalitesi arasında bir ilişki bulamadık.

Pagels ve arkadaşları (136); 2012 yılında 535 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada farklı evrelerde kronik böbrek hastalarının yaşam kalitelerini araştırdılar. KBH evre 2-5 arasındaki 535 katılımcıya SF-36 yaşam kalitesi ölçeği uygulandı. Her bireyde kan basıncı ve BMI'i ölçüldü. Laboratuvarda hemoglobin, albümin, CRP, fosfat, parathormon (PTH) ve kreatinin değerlerine bakıldı. Serum CRP konsantrasyonları evre 2-3 hastalarda 2.4 (1-4.4) mg/l, evre 4 hastalarda 4 (1.6-8.9) mg/l, evre 5 hastalarda 6 (5-23) mg/l olarak ölçülmüştü. Tüm yaşam kalitesi fonksiyonlarında puanlar GFR <45 ml/dk /1,73 m² ve CRP ≥ 5 mg /l, Hb ≤ 11 g /L ve albümin ≤35 g / L olanlarda önemli ölçüde düşüktü. BMI ≤ 20 olan hastalar BMI > 20 olanlara göre ≥61 yaş grubunda yaşam kalitesi fiziksel sağlık boyutunda daha düşük puanlar gösterdi. KBH evre 2-5 bireyler arasında CRP ve kardiyovasküler hastalıkların yaşam kalitesi fiziksel sağlık boyutunda en belirgin belirteç olduğu ardından GFR düzeyi, diyabet varlığı ve yaşın yaşam kalitesini etkilediği görüldü.

Bizim çalışmamızda da Pagels ve arkadaşlarının çalışmalarına (136) benzer olarak KBH evre 5 rutin hemodiyaliz programındaki hastalarımızın yaşam kalitesine baktığımızda yaşam kalitesi fonksiyonlarından fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, ağrı, genel sağlık algısı skalalarında puanların düştüğünü gördük. Yine bu

skallardaki puanlamalar kontrol grubuna göre prediyaliz hastalarında da azalmıştır. Ancak Pagels ve arkadaşlarının (136) alışmasından farklı olarak bizim katılımcılarımız 70 yaş üzerinde bireylerdi. Biz diğer laboratuvar verileri ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkileri incelediğimizde CRP düzeyi ile prediyaliz hastaları ve FGF-23 ile yine prediyaliz hastaları arasındaki yaşam kalitesi haricinde diğer laboratuvar verileri ile anlamlı ilişki bulamadık.

Okuno ve arkadaşları (153); 2008 yılında 490 hemodiyaliz hastasında yaptıkları bir çalışmada serum β -2 mg (β -2 mikroglobülin) düzeyinin hemodiyaliz hastaları üzerinde mortaliteye etkisini araştırdılar. Çalışmaya katılan hastalara haftada 3 defa yüksek akım membranına sahip diyaliz uygulanıyordu. Her diyaliz seansı, haftada üç kez seans başına yaklaşık 1,2 olan hedef kt/v'ye ulaşmak için 3,5 ila 4,5 saat arasındaydı. Rutin laboratuvar yöntemlerini kullanarak ayda iki kez serum albümin, kreatinin, kan üre azotu, CRP ve hematokrit ölçüldü. Serum β -2 mg konsantrasyonu latex immunoassay yöntemi ile ölçüldü. Ortalama serum β -2 mg konsantrasyonları normal olarak 32.5 (\pm 7.2) mg /l ölçüldü. Diyaliz süresi <5 yıl olan hastalarda, serum β -2 mg konsantrasyonları diyaliz süresi ile anlamlı bir korelasyon gösterdi ve 5 yıl üzerinde tedavi edilen hastalarda daha yüksek olma eğilimi gösterdi. Serum albümin düzeyleri düşük β -2 mg grubunda, yüksek β -2 mg grubundakinden anlamlı olarak daha yüksek iken, CRP seviyeleri düşük β -2 mg grubunda düşük, yüksek β -2 mg grubunda yüksekti. İki grup arasında hematokrit, kan üre azotu veya kreatinin değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Hemodiyaliz hastaları üzerine yapılan bu çalışmada, nispeten daha uzun hemodiyaliz süreleri (87,4 \pm 75,7 ay) olan hastalarında serum β -2 mg düzeylerinin anlamlı bir mortalite belirleyicisi olduğu gösterildi.

Biz ise 70 yaş ve üzeri 30 kontrol (KBH olmayan), 50 hemodiyaliz hastası ve 50 prediyaliz (GFR: 30-60 arasında) hastası ile yaptığımız çalışmada serum β -2 mg düzeylerinin yaşam kalitesine etkisini araştırdık. Daha önce literatürde böyle çalışma yapılmamış olup Okuno ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bir mortalite belirteci olarak gösterilen serum β -2 mikroglobülinin yaşam kalitesi ile ilişkisini merak ettik. 50 prediyaliz hastası ve 50 rutin HD hastası arasında; diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve diğer hastalıklarla ilişkili farklılık yoktu. Kontrol grubu; diğer hastalıklar varlığı açısından bakıldığında prediyaliz ve diyaliz grubuna göre anlamlı olarak farklı ve düşüktü. Gruplara yaş, medeni durum açısından da bakıldığında anlamlı farklılık yoktu. Serum β -2 mikroglobülin düzeyleri kontrol grubunda ortalama 1,59 mg/l, prediyaliz grubunda 2,84 mg/l, diyaliz grubunda 5,43 mg/l olarak ölçülmüş olup kontrol ile diyaliz ve prediyaliz ile diyaliz arasındaki farklılıkları önemli bulduk. Yaşam kalitesi ile karşılaştırdığımızda

prediyaliz grubunda β -2 mg ile sosyal fonksiyon arasında negatif yönlü bir ilişki bulduk. Bu prediyaliz hastalarında β -2 mikroglobülin düzeyi arttıkça sosyal fonksiyonun azaldığını gösterdi. Ancak diğer gruplar ve yaşam kalitesi fonksiyonları arasında β -2 mg ile ilişki bulamadık. Çalışmanın daha fazla katılımcı ile tekrarlandığında daha iyi sonuçlar verebileceğini düşünmekteyiz.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda 70 yaş ve üzerindeki kronik böbrek hastalarında FGF-23 ve β -2 mikroglobülin düzeylerinin değerlendirilmesi ve yaşam kalitesi ile arasındaki ilişki incelenmiştir.

Çalışmamıza 70 yaş ve üzerinde kronik böbrek hastalığı olmayan 30 birey, en az üç süreli GFR 30 ile 60 arasında olan 50 birey ve en az üç ay süreli rutin hemodiyaliz tedavisi alan 50 birey alınmıştır.

Bireylerin yaş, cinsiyet, medeni hal, komorbid hastalıkları gibi özellikleri incelenmiştir. Yaş, cinsiyet, medeni hal, acil servise başvuru, yatış öyküsünde gruplar arasındaki fark önemsiz bulunmuştur. Diyabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar varlığı açısından bakıldığında yine gruplar arasındaki fark önemsizdi. Diğer hastalıklar varlığı açısından bakıldığında prediyaliz ve diyaliz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı fark vardı ve bu gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti.

Ölçülen BMI'ler değerlendirildiğinde en düşük değerler diyaliz grubunda, en yüksek değerler kontrol grubunda elde edilmiştir. Ancak yaşam kalitesi ile karşılaştırıldığında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Ölçülen FGF-23, β -2 mikroglobülin ve CRP konsantrasyonları en yüksek diyaliz grubunda, en düşük kontrol grubundadır.

Yaşam kalitesi ise SF-36 ölçeğinde fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, ağrı ve genel sağlık alt skalalarında en düşük puanlar diyaliz grubunda, en yüksek puanlar kontrol grubunda görülmüştür. Emosyonel rol skalasında ise en yüksek puanlamalar diyaliz grubunda en düşük puanlamalar prediyaliz grubunda görülmüştür.

Prediyaliz grubunda FGF-23 ile ruhsal sağlık arasında negatif yönlü ($r=-0,347$, $p<0,05$) bir ilişki, β -2 mikroglobülin ile sosyal fonksiyon arasında negatif yönlü ($r=-0,283$, $p<0,05$) bir ilişki ve CRP ile genel sağlık arasında negatif yönlü ($r=-0,315$, $p<0,05$) bir ilişki bulunmuştur. FGF-23, β -2 mikroglobülin ve CRP ile diğer yaşam fonksiyonları arasında bulunan ilişkiler önemsizdir.

Diğer gruplarda FGF-23, CRP ve β -2 mikroglobülin konsantrasyonları ile yaşam kalitesi fonksiyonları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

PTH konsantrasyonları en yüksek diyaliz grubunda iken en düşük kontrol grubunda ölçülmüştür. Ancak yaşam kalitesi ile karşılaştırıldığında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Diğer laboratuvar verileri ile yaşam kalitesi karşılaştırdığımızda anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Diyaliz grubunda rezidüel idrar miktarı ile yaşam kalitesinde pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur. Rezidüel idrar miktarı arttıkça yaşam kalitesi artmaktadır.

İleri yaşta kronik böbrek hastalığı olan bireylerde renal disfonksiyon derecesine bağlı olarak BMI düşmekte olup, yaşam kalitesi kötüdür. Yeni bir üremik toksin olarak araştırılan FGF-23, ve bir mortalite belirteci olan β -2 mikroglobülin düzeyleri renal disfonksiyon derecesine bağlı olarak artmaktadır. Kronik inflamasyonu değerlendirmede ise CRP düzeylerine baktığımızda yine renal disfonksiyon derecesine göre artmaktadır. Ancak ileri yaşta kronik böbrek hastalığı olan bireylerde serum FGF-23 ve β -2 mikroglobülin konsantrasyonları ile bir inflamasyon belirteci olan CRP konsantrasyonlarının yaşam kalitesi ile ilişkisini araştırdığımızda çalışmamızı daha fazla katılımcı ile tekrarladığımızda daha doğru sonuçlar elde edeceğimizi düşünmekteyiz.

7. KAYNAKÇA

1. Drawz P, Rahman M. Chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 162(11):ITC1-16. Jun 2015
2. Zoccali C, Kramer A, Jager KJ. Chronic kidney disease and end-stage renal disease-A review produced to contribute to the report “the status of health in the European union: Towards a healthier Europe.” Vol. 3, *NDT Plus*. Oxford University Press, 213–24, 2010.
3. Liu S, Gupta A, Quarles LD. Emerging role of fibroblast growth factor 23 in a bone-kidney axis regulating systemic phosphate homeostasis and extracellular matrix mineralization. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, Vol. 16, 329–35, 2007.
4. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren Ö, Jüppner H, Jonsson KB. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int [Internet]*, 64(6):2272–9, Dec 2003. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815495985>
5. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest [Internet]*, 121(11):4393–408, 1 Nov 2011. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21985788>
6. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Bianchi AM, Norpoth M, et al. C reactive protein in patients with chronic renal diseases. In: *Renal Failure*. May-Jul, 551–62, 2001.
7. Stenvinkel P, Heimbürger O, Wang T, Lindholm B, Bergstrom J, Elinder G. High serum hyaluronan indicates poor survival in renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis [Internet]*, 34(6):1083–8, Dec 1999. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10585318>
8. Guessous I, Ponte B, Marques-Vidal P, Paccaud F, Gaspoz JM, Burnier M, et al. Clinical and biological determinants of kidney outcomes in a population-based cohort study. *Kidney Blood Press Res [Internet]*, 39(1):74–85, 2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25011916>
9. Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P, Bergström J, Lindholm B. Association between inflammation and changes in residual renal function and peritoneal transport rate during the first year of dialysis. *Nephrol Dial Transplant [Internet]*, 16(11):2240–5, 1 Nov 2001. Available from: <http://academic.oup.com/ndt/article/16/11/2240/1933128>
10. Eckfeldt JH. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. Transfusion [Internet], 39(7):794–794, Jul 1999. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1537-2995.1999.39070794.x>

11. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* [Internet], 67(6):2089–100, Jun 2005. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815506984>
12. CKD Evaluation and Management – KDIGO [Internet], 2012. Available from: <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/>
13. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, Sandberg S, Aakre KM, Current Issues in Measurement and Reporting of Urinary Albumin Excretion. *Clinical Chemistry*, 55(1), 24–38 | 10.1373/clinchem, 2008.106567 [Internet]. Available from: <https://scihub.bban.top/10.1373/clinchem.2008.106567>
14. Rahn KH, Heidenreich S, Brückner D. How to assess glomerular function and damage in humans. *Journal of Hypertension*, Vol. 17, 309–17, 1999.
15. Doolan PD, Alpen EL, Theil GB. A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. *The American Journal of Medicine*, Vol. 32, 65–79. 1962.
16. Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int*, 69(2):399–405, Jan 2006.
17. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.*,28(5):830–8, 1985
18. Chen S. Retooling the creatinine clearance equation to estimate kinetic GFR when the plasma creatinine is changing acutely. *J Am Soc Nephrol.*,24(6):877–88, 31 May 2013.
19. Van Acker BAC, Koopman MG, Arisz L, Koomen GCM, de Waart DR. Creatinine clearance during cimetidine administration for measurement of glomerular filtration rate, *Lancet*, 340(8831):1326–9, 28 Nov 1992.
20. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16(1):31–41, 1976.
21. Shoker A, Hossain MA, Koru-Sengul T, Raju DL, Cockcroft D. Performance of creatinine clearance equations on the original Cockcroft-Gault population. *Clin Nephrol.*,66(2):89–97, Aug 2006.
22. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med.*,130(6):461–70, 16 Mar 1999 .
23. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.*, 150(9):604–12, 5 May 2009.

24. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR Using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Creatinine Equation: More Accurate GFR Estimates, Lower CKD Prevalence Estimates, and Better Risk Predictions., *American Journal of Kidney Diseases*, Vol. 55;622–7, 2010.
25. Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen SC. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* [Internet],5(1):2–7, 1 Jun 2015. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2157171615321006>
26. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease [Internet]. *The Lancet*. Lancet Publishing Group, Vol. 379,165–80, 2012. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673611601785>
27. Bakanlığı TCS. Türk Nefroloji Derneği Yayınları Published by the Turkish Society of Nephrology 2 3. Y ı l Kayıtları.
28. Bragg-Gresham JL, Fissell RB, Mason NA, Bailie GR, Gillespie BW, Wizemann V, et al. Diuretic Use, Residual Renal Function, and Mortality Among Hemodialysis Patients in the Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* [Internet], 49(3):426–31, Mar 2007. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17336704>
29. Suda T, Hiroshige K, Ohta T, Watanabe Y, Iwamoto M, Kanegae K, et al. The contribution of residual renal function to overall nutritional status in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* [Internet], 15(3):396–401, Mar 2000. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10692527>
30. Toth-Manikowski SM, Sirich TL, Meyer TW, Hostetter TH, Hwang S, Plummer NS, et al. Contribution of “clinically negligible” residual kidney function to clearance of uremic solutes. *Nephrol Dial Transplant* [Internet], 15 Mar 2019; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30879076>
31. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, et al. Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int.*,63(5):1934–43,1 May 2003.
32. Prabhakar SS, Zeballos GA, Montoya-Zavala M, Leonard C. Urea inhibits inducible nitric oxide synthase in macrophage cell line. *Am J Physiol* [Internet], 273(6):C1882-8, 1997. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9435493>
33. Kraus LM, Kraus J. Carbamoylation of amino acids and proteins in uremia. In: *Kidney International, Supplement* [Internet], S102-7, 2001. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11168993>
34. Apostolov EO, Shah S V., Ok E, Basnakian AG. Carbamylated low-density lipoprotein induces monocyte adhesion to endothelial cells through intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet], 27(4):826–32, Apr 2007. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17255534>

35. Sun JT, Yang K, Lu L, Zhu Z Bin, Zhu JZ, Ni JW, et al. Increased carbamylation level of HDL in end-stage renal disease: Carbamylated-HDL attenuated endothelial cell function. *Am J Physiol - Ren Physiol* [Internet], 310(6):F511–7, 15 Mar 2016. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26764205>
36. Koppe L, Nyam E, Vivot K, Fox JEM, Dai XQ, Nguyen BN, et al. Urea impairs β cell glycolysis and insulin secretion in chronic kidney disease. *J Clin Invest* [Internet], 126(9):3598–612, 1 Sep 2016. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27525435>
37. Hénaut L, Mary A, Chillon JM, Kamel S, Massy ZA. The impact of uremic toxins on vascular smooth muscle cell function [Internet]. *Toxins*. MDPI AG; 10, 218. 2018. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6651/10/6/218>
38. Schepers E, Glorieux G, Dou L, Cerini C, Gayrard N, Louvet L, et al. Guanidino compounds as cause of cardiovascular damage in chronic kidney disease: An in vitro evaluation. *Blood Purif* [Internet], 30(4):277–87, Dec 2010. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/320765>
39. Hirayama A, Noronha-Dutra AA, Gordge MP, Neild GH, Hothersall JS. Inhibition of neutrophil superoxide production by uremic concentrations of guanidino compounds. *J Am Soc Nephrol* [Internet], 11(4):684–9, Apr 2000. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10752527>
40. Asaka M, Iida H, Izumino K, Sasayama S. Depressed natural killer cell activity in uremia. Evidence for immunosuppressive factor in uremic sera. *Nephron* [Internet], 49(4):291–5, 1988. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/185078>
41. Marangella M, Petrarulo M, Cosseddu D, Vitale C, Linari F. Oxalate balance studies in patients on hemodialysis for type I primary hyperoxaluria. *Am J Kidney Dis* [Internet], 19(6):546–53, Jun 1992. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1595703>
42. Recht PA, Tepedino GJ, Siecke NW, Buckley MT, Mandeville JT, Maxfield FR, et al. Oxalic acid alters intracellular calcium in endothelial cells. *Atherosclerosis* [Internet], 173(2):319–26, Apr 2004. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15064109>
43. Levin RI, Kantoff PW, Jaffe EA. Uremic levels of oxalic acid suppress replication and migration of human endothelial cells. *Arteriosclerosis* [Internet], 10(2):198–207, 1990. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2317157>
44. Lindner A, Vanholder R, De Smet R, Hinds TR, Vogeleere P, Sandra P, et al. HPLC fractions of human uremic plasma inhibit the RBC membrane calcium pump. *Kidney Int* [Internet], 51(4):1042–52, Apr 1997. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9083269>

45. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease, *Nature*, 472(7341):57–65, 7 Apr 2011.
46. Mueller DM, Allenspach M, Othman A, Saely CH, Muendlein A, Vonbank A, et al. Plasma levels of trimethylamine-N-oxide are confounded by impaired kidney function and poor metabolic control. *Atherosclerosis* [Internet], 243(2):638–44,1 Dec 2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26554714>
47. Velasquez MT, Ramezani A, Manal A, Raj DS. Trimethylamine N-oxide: The good, the bad and the unknown [Internet]. *Toxins*. MDPI AG. Vol. 8, 2016. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27834801>
48. Coburn JW, Salusky IB. Control of Serum Phosphorus in Uremia [Internet]. Vol. 320, *New England Journal of Medicine*, 1140–2, 1989. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198904273201709>
49. Llach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: The trade-off hypothesis revisited. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol. 25, 663–79. 1995.
50. Imanishi Y, Koyama H, Inaba M, Okuno S, Nishizawa Y, Morii H, et al. Phosphorus intake regulates intestinal function and polyamine metabolism in uremia. *Kidney Int* [Internet], 49(2):499–505, Feb 1996. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8821836>
51. Evenepoel P, Rodriguez M, Ketteler M. Laboratory Abnormalities in CKD-MBD: Markers, Predictors, or Mediators of Disease? [Internet]. *Seminars in Nephrology*. W.B. Saunders, Vol. 34, 151–63, 2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24780470>
52. Perna AF, Ingrosso D, De Santo NG, Galletti P, Zappia V. Mechanism of erythrocyte accumulation of methylation inhibitor S-adenosylhomocysteine in uremia. *Kidney Int* [Internet], 47(1):247–53, Jan 1995. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7731153>
53. Nagy E, Liu Y, Prentice KJ, Sloop KW, Sanders PE, Batchuluun B, et al. Synthesis and Characterization of Urofuranoic Acids: In Vivo Metabolism of 2-(2-Carboxyethyl)-4-methyl-5-propylfuran-3-carboxylic Acid (CMPF) and Effects on in Vitro Insulin Secretion. *J Med Chem* [Internet], 60(5):1860–75, 9 Mar 2017. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28171722>
54. Costigan Mg, Gilchrist tl, Lindup We. Synthesis and Physicochemical Properties of the Furan Dicarboxylic Acid, 3-Carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic Acid, an Inhibitor of Plasma Protein Binding in Uraemia. *J Pharm Pharmacol* [Internet], 48(6):635–40, Jun 1996. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8832500>

55. Vanholder R, Van Landschoot N, De Smet R, Schoots A, Ringoir S. Drug protein binding in chronic renal failure: evaluation of nine drugs. *Kidney Int* [Internet], 33(5):996–1004, May 1988. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3392889>
56. Taki K, Tsuruta Y, Niwa T. Indoxyl sulfate and atherosclerotic risk factors in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* [Internet], 27(1):30–5, Mar 2007. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215572>
57. Dou L, Bertrand E, Cerini C, Faure V, Sampol J, Vanholder R, et al. The uremic solutes p-cresol and indoxyl sulfate inhibit endothelial proliferation and wound repair. *Kidney Int* [Internet], 65(2):442–51, Feb 2004. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14717914>
58. Lekawanvijit S, Adrahtas A, Kelly DJ, Kompa AR, Wang BH, Krum H. Does indoxyl sulfate, a uraemic toxin, have direct effects on cardiac fibroblasts and myocytes? *Eur Heart J* [Internet], 31(14):1771–9, Jul 2010. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20047993>
59. Jankowski J, van der Giet M, Jankowski V, Schmidt S, Hemeier M, Mahn B, et al. Increased plasma phenylacetic acid in patients with end-stage renal failure inhibits iNOS expression. *J Clin Invest* [Internet], 112(2):256–64, Jul 2003. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12865413>
60. Yano S, Yamaguchi T, Kanazawa I, Ogawa N, Hayashi K, Yamauchi M, et al. The uraemic toxin phenylacetic acid inhibits osteoblastic proliferation and differentiation: an implication for the pathogenesis of low turnover bone in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* [Internet], 22(11):3160–5, Nov 2007. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17640942>
61. Lesaffer G, De Smet R, Lameire N, Dhondt A, Duym P, Vanholder R, Intradialytic removal of protein-bound uraemic toxins: role of solute characteristics and of dialyser membrane, 15(1):50-7, Jan 2000. *PubMed - NCBI* [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10607767>
62. Evenepoel P, Bammens B, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Superior dialytic clearance of β_2 -microglobulin and p-cresol by high-flux hemodialysis as compared to peritoneal dialysis. *Kidney Int* [Internet], 70(4):794–9, 28 Aug 2006. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16820785>
63. Schepers E, Glorieux G, Vanholder R. The gut: The forgotten organ in Uremia? [Internet]. *Blood Purification*, Vol. 29, 130–6. 2010. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20093818>
64. Vanholder R, Pletinck A, Schepers E, Glorieux G. Biochemical and clinical impact of organic uremic retention solutes: A comprehensive update [Internet]. *Toxins*. MDPI AG, Vol. 10, 2018. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29316724>

65. Vanholder R, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, Clark W, Cohen G, et al. Uremic toxicity: Present state of the art. *International Journal of Artificial Organs*, Vol. 24, 695–725, 2001.
66. Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B, Ronco C, Marcelli D, La Greca G, et al. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. *Kidney Int.*;50(4):1293–302, 1996.
67. Massry SG, Smogorzewski M. Mechanisms through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uremia. *Seminars in Nephrology*, Vol. 14; 219–31, 1994.
68. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*, Vol. 69, 1945–53, 2006.
69. Fang Y, Ginsberg C, Sugatani T, Monier-Faugere MC, Malluche H, Hruska KA. Early chronic kidney disease-mineral bone disorder stimulates vascular calcification. *Kidney Int.*,85(1):142–50, 2014.
70. Qunibi WY, Abouzahr F, Mizani MR, Nolan CR, Arya R, Hunt KJ. Cardiovascular calcification in Hispanic Americans (HA) with chronic kidney disease (CKD) due to type 2 diabetes. *Kidney Int.* ,68(1):271–7, Jul 2005.
71. Weir MR, Fink JC. Salt intake and progression of chronic kidney disease: An overlooked modifiable exposure? A commentary. *Am J Kidney Dis.*;45(1):176–88, 2005.
72. Growth AIN, With M, Acidosis M. Metabolic acidosis: An unrecognized cause of morbidity in the patient with chronic kidney disease, 68:15–23, 2005.
73. Kovesdy CP. Metabolic acidosis and kidney disease: Does bicarbonate therapy slow the progression of CKD? *Nephrol Dial Transplant*, 27(8):3056–62, Aug 2012.
74. Cusumano AM. KDIGO clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). In: *Revista de Nefrologia, Dialisis y Trasplante*. Asociacion Regional de Dialisi y Trasplantes Renales de Capital Federal y Provincia de Buenos Aires, 49–55, 2011.
75. Stefanski A, Schmidt KG, Waldherr R, Ritz E. Early increase in blood pressure and diastolic left ventricular malfunction in patients with glomerulonephritis. *Kidney Int.*,50(4):1321–6, 1996
76. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, *J Am Soc Nephrol*, 13(2):504–10, 2002.
77. Nguyen LM, Meaney CJ, Rao GG, Panesar M, Krzyzanski W. Application of

- Reticulocyte-Based Estimation of Red Blood Cell Lifespan in Anemia Management of End-Stage Renal Disease Patients. *AAPS J* [Internet], 22(2):40, 3 Mar 2020. Available from: <http://link.springer.com/10.1208/s12248-020-0424-9>
78. Weiner DE, Sarnak MJ. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *Journal of General Internal Medicine*, Vol. 19, 1045–52, 2004.
 79. Kwan BCH, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, Vol. 18, 1246–61, 2007.
 80. Reiss AB, Voloshyna I, De Leon J, Miyawaki N, Mattana J. Cholesterol metabolism in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. W.B. Saunders, Vol. 66, 1071–82, 2015.
 81. Koch M, Kutkuhn B, Trenkwalder E, Bach D, Grabensee B, Dieplinger H, et al. Apolipoprotein B, fibrinogen, HDL cholesterol, and apolipoprotein(a) phenotypes predict coronary artery disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* [Internet], 8(12):1889–98, Dec 1997. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9402091>
 82. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis [Internet]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. Lippincott Williams and Wilkins, Vol. 21; 473–80, 2001. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.ATV.21.4.473>
 83. Dantoine TF, Debord J, Charmes JP, Merle L, Marquet P, Lachatre G, et al. Decrease of serum paraoxonase activity in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* [Internet], 9(11):2082–8, Nov 1998. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9808094>
 84. Solakivi T, Jaakkola O, Salomäki A, Peltonen N, Metso S, Lehtimäki T, et al. HDL enhances oxidation of LDL in vitro in both men and women. *Lipids Health Dis* [Internet], 4(1):25, 20 Oct 2005. Available from: <http://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-511X-4-25>
 85. Rosas SE, Joffe M, Franklin E, Strom BL, Kotzker W, Brensinger C, et al. Prevalence and determinants of erectile dysfunction in hemodialysis patients. *Kidney Int.*,59(6):2259–66, Jun 2001.
 86. Tangren J, Nadel M, Hladunewich MA. Review-Advances in CKD 2018 Pregnancy and End-Stage Renal Disease. *Blood Purif* [Internet], 45:194–200, 2018. Available from: www.karger.com/bpu
 87. Official Journal Of the international Society Of nephrology KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Internet], 2012. Available from: www.publicationethics.org
 88. Gilbert SJ, Weiner DE, Gipson DS, Perazella MA, Tonelli M. National Kidney Foundation’s Primer on Kidney Disease [Internet], 2014. Available from: www.elsevier.com/permissions.

89. Daugirdas JT, Depner TA. A Nomogram Approach to Hemodialysis Urea Modeling. *Am J Kidney Dis* [Internet], 23(1):33–40, Jan 1994. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638612808092>
90. Cheng YL, Choi KS, Chau KF, Li CS, Yung CU, Yu AW, et al. Urea reduction ratio that considers effects of ultrafiltration and intradialytic urea generation. *Am J Kidney Dis* [Internet], 37(3):544–9, Mar 2001. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638601800111>
91. Sidawy AN, Spergel LM, Besarab A, Allon M, Jennings WC, Padberg FT, et al. The Society for Vascular Surgery: Clinical practice guidelines for the surgical placement and maintenance of arteriovenous hemodialysis access. *J Vasc Surg* [Internet], 48(5 SUPPL.):2S-25S. Nov 2008. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19000589>
92. Bunnapradist S, Danovitch GM. Evaluation of Adult Kidney Transplant Candidates. *Am J Kidney Dis* [Internet], 50(5):890–8. Nov 2007. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S027263860701147X>
93. Ojo AO, Wolfe RA, Agoda LY, Held PJ, Port FK, Leavey SF, et al. Prognosis after primary renal, transplant failure and the beneficial effects of repeat transplantation: Multivariate analyses from the United States renal data system. *Transplantation* [Internet], 66(12):1651–9, 27 Dec 1998. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9884254>
94. Ishani A, Ibrahim HN, Gilbertson D, Collins AJ. The Impact of Residual Renal Function on Graft and Patient Survival Rates in Recipients of Preemptive Renal Transplants. *Am J Kidney Dis* [Internet], 42(6):1275–82, Dec 2003. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14655201>
95. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Kiberd B, Landsberg D, et al. Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation [Internet]; *CMAJ*. Canadian Medical Association; Vol. 173, 1181–4, 2005. Available from: <http://www.cmaj.ca/cgi/doi/10.1503/cmaj.051291>
96. Ismail N, Hakim RM, Helderman JH. Renal replacement therapies in the elderly: Part II. Renal transplantation. *Am J Kidney Dis* [Internet], 23(1):1–15, Jan 1994. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8285183>
97. U.S. Department of Health and Human Services. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report - United States Organ Transplantation. Suppl 1, *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, Vol. 14, 1–192, 2014.
98. Martin A, David V, Darryl Quarles L. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways [Internet], *Physiological Reviews*, Vol. 92, 131–55, 2012. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00002.2011>

99. Miyamoto KI, Ito M, Tatsumi S, Kuwahata M, Segawa H. New aspect of renal phosphate reabsorption: The type IIc sodium-dependent phosphate transporter [Internet], *American Journal of Nephrology*, Vol. 27, 503–15, 2007. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687185>
100. Saito H, Kusano K, Kinoshita M, Ito H, Hirata M, Segawa H, et al. Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na⁺-dependent phosphate co-transport activity and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ production, *J Biol Chem.*, 278(4):2206–11, 24 Jan 2003.
101. Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K, Nagasue K, Okuno S, Yoshihara A, et al. FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. In: *Kidney International* [Internet], Blackwell Publishing Inc;1943–6, 2004. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15086938>
102. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* [Internet], 117(12):4003, Dec 2007–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17992255>
103. Komaba H, Goto S, Fujii H, Hamada Y, Kobayashi A, Shibuya K, et al. Depressed expression of Klotho and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. *Kidney Int* [Internet], 77(3):232–8, Feb 2010. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19890272>
104. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* [Internet], 444(7120):770–4, 7 Dec 2006. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17086194>
105. Komaba H, Kaludjerovic J, Hu DZ, Nagano K, Amano K, Ide N, et al. Klotho expression in osteocytes regulates bone metabolism and controls bone formation. *Kidney Int* [Internet], 92(3):599–611, 1 Sep 2017. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28396120>
106. Kuro-o M. Klotho as a regulator of fibroblast growth factor signaling and phosphate/calcium metabolism [Internet]. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, Vol. 15, 437–41, 2006. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16775459>
107. Hu MC, Kuro-O M, Moe OW. Klotho and chronic kidney disease. *Contrib Nephrol* [Internet], 180:47–63, 2013. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/346778>
108. Hu MC, Shi M, Zhang J, Quiñones H, Griffith C, Kuro-o M, et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* [Internet], 22(1):124–36, Jan 2011. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115613>
109. De Seigneux S, Courbebaisse M, Rutkowski JM, Wilhelm-Bals A, Metzger M, Khodo SN, et al. Proteinuria increases plasma phosphate by altering its tubular handling. *J Am Soc Nephrol* [Internet], 26(7):1608–18, 1 Jul 2015.

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349200>

110. Scialla JJ, Xie H, Rahman M, Anderson AH, Isakova T, Ojo A, et al. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD. *J Am Soc Nephrol* [Internet], 25(2):349–60, Feb 2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24158986>
111. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* [Internet], 121(11):4393–408, 1 Nov 2011. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21985788>
112. Andrukhova O, Smorodchenko A, Egerbacher M, Streicher C, Zeitz U, Goetz R, et al. FGF23 promotes renal calcium reabsorption through the TRPV5 channel. *EMBO J* [Internet], 33(3):n/a-n/a, 3 Jan 2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24434184>
113. Alon US. Clinical practice - Fibroblast growth factor (FGF)23: A new hormone [Internet]. *European Journal of Pediatrics*, Vol. 170, 545–54, 2011. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21193927>
114. Wilson AM, Kimura E, Harada RK, Nair N, Narasimhan B, Meng XY, et al. β 2-Microglobulin as a biomarker in peripheral arterial disease: Proteomic profiling and clinical studies. *Circulation* [Internet], 116(12):1396–403, 18 Sep 2007. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17724262>
115. Smith LK, He Y, Park JS, Bieri G, Snethlage CE, Lin K, et al. β 2-microglobulin is a systemic pro-aging factor that impairs cognitive function and neurogenesis. *Nat Med* [Internet], 21(8):932–7, 8 Aug 2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26147761>
116. Porter MY, Routledge KE, Radford SE, Hewitt EW. Characterization of the response of primary cells relevant to dialysis-related amyloidosis to β 2-microglobulin monomer and fibrils. *PLoS One* [Internet], 6(11):e27353, 9 Nov 2011. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22096558>
117. Kelly A, Apostle K, Sanders D, Bailey H. Musculoskeletal pain in dialysis-related amyloidosis. *Can J Surg* [Internet], 50(4):305–6, Aug 2007. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17897520>
118. Evenepoel P, Bammens B, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Superior dialytic clearance of β 2-microglobulin and p-cresol by high-flux hemodialysis as compared to peritoneal dialysis. *Kidney Int* [Internet], 70(4):794–9, 28 Aug 2006. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16820785>
119. Matsuo K, Nakamoto M, Yasunaga C, Goya T, Sugimachi K. Dialysis-related amyloidosis of the tongue in long-term hemodialysis patients. *Kidney Int* [Internet], 52(3):832–8, Sep 1997. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815602411>
120. Mourad G, Argilés A. Renal transplantation relieves the symptoms but does not reverse beta 2-microglobulin amyloidosis. *J Am Soc Nephrol* [Internet], 7(5):798–804, May 1996. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8738817>

121. Cheung AK, Rocco M V., Yan G, Leypoldt JK, Levin NW, Greene T, et al. Serum β -2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: Results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* [Internet], 17(2):546–55, Feb 2006. Available from: <http://www.jasn.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2005020132>
122. Cheung AK, Greene T, Leypoldt JK, Yan G, Allon M, Delmez J, et al. Association between serum β 2-microglobulin level and infectious mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet], 3(1):69–77, Jan 2008. Available from: <http://cjasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.2215/CJN.02340607>
123. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation [Internet]. Epstein FH, editor. *New England Journal of Medicine*, Vol. 340, 448–54. 1999. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199902113400607>
124. Kushner I, Samols D. Oswald Avery and the pneumococcus. *Pharos Alpha Omega Alpha Honor Med Soc* [Internet], 74(2):14–8, 2011. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21615066>
125. Dong Q, Wright JR. Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages. *J Immunol* [Internet], 156(12):4815–20, 15 Jun 1996. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648129>
126. Kalantar-Zadeh K. Recent advances in understanding the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome in chronic kidney disease patients: What is next? [Internet]. *Seminars in Dialysis*, Vol. 18;365–9, 2005. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16191172>
127. Kalantar-Zadeh K. Inflammatory marker mania in chronic kidney disease: Pentraxins at the crossroad of universal soldiers of inflammation [Internet]. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, Vol. 2; 872–5, 2007. Available from: <http://cjasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.2215/CJN.02750707>
128. Rashid Qureshi A, Alvestrand A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 13(SUPPL. 1), 2001.
129. Schindler R, Boenisch O, Fischer C, Frei U. Effect of the hemodialysis membrane on the inflammatory reaction in vivo. *Clin Nephrol*. 53(6):452–9, 2000.
130. Sabry AA, Elshafey EM, Alsaran K, Shalaby M, Alsherbeiny S, Abdelkader M. The level of C-reactive protein in chronic hemodialysis patients: A comparative study between patients with noninfected catheters and arteriovenous fistula in two large Gulf hemodialysis centers. *Hemodial Int* [Internet], 18(3):674–9, Jul 2014. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/hdi.12145>

131. Pecoits-Filho R, Stenvinkel P, Wang AY-M, Heimbürger O, Lindholm B. Chronic inflammation in peritoneal dialysis: the search for the holy grail? *Perit Dial Int* [Internet], 24(4):327–39, Jul-Aug 2004. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15335146>
132. Cachofeiro V, Goicochea M, García De Vinuesa S, Oubiñ P, Lahera V, Luñ J. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int* [Internet],74(111):S4–9, 2008. Available from: <http://www.kidney-international.org>
133. Flores EA, Bistrrian BR, Pomposelli JJ, Dinarello CA, Blackburn GL, Istfan NW. Infusion of tumor necrosis factor/cachectin promotes muscle catabolism in the rat. A synergistic effect with interleukin 1. *J Clin Invest*, 83(5):1614–22, 1989.
134. Ding La, Li JS. Gut in diseases: Physiological elements and their clinical significance. *World Journal of Gastroenterology*. WJG Press, Vol. 9,2385–9, 2003.
135. İsmail Atasoy, Hülya Çolak, Yasemin Akdeniz, Mehmet Tanrısev, Beyhan Özyurt. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Yaşam Kalitesi Quality of Life in Chronic Renal Failure, 23(3):133–41, 2013. Available from: http://www.journalagent.com/terh/pdfs/Terh_23_3_133_141.pdf
136. Pagels AA, Söderkvist BK, Medin C, Hylander B, Heiwe S. Health-related quality of life in different stages of chronic kidney disease and at initiation of dialysis treatment. *Health Qual Life Outcomes* [Internet], 10(1):71, 18 Jun 2012 Available from: <http://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7525-10-71>
137. Kalender B, Ozdemir AC, Dervisoglu E, Ozdemir O. Quality of life in chronic kidney disease: Effects of treatment modality, depression, malnutrition and inflammation. *Int J Clin Pract*, 61(4):569–76, 2007.
138. Kalantar-zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. Association Among SF36 Quality of Life Measures and Nutrition, Hospitalization, and Mortality in Hemodialysis, 2001; Available from: www.ajkdjournal.org/abs31_2/ScoreSheet.htm
139. Cella DF. Measuring quality of life in palliative care. In: *Seminars in Oncology*, p. 73–81. 1995.
140. Aaronson NK. Quality of life: what is it? How should it be measured? Vol. 2, *Oncology* (Williston Park, N.Y.), 69–76, 64, 1988.
141. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes [Internet]. *New England Journal of Medicine*, 334:835–40, 1996. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199603283341306>
142. Kirkova J, Davis MP, Walsh D, Tiernan E, O’Leary N, LeGrand SB, et al. Cancer symptom assessment instruments: A systematic review [Internet]. *Journal of Clinical Oncology*. Vol. 24,1459–73, 2006. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.02.8332>

143. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (Sf-36):I. conceptual framework and item selection. *Med Care*,30(6):473–83, 1992.
144. Jacobson A, Barofsky I, Cleary P, Rand L. Reliability and validity of a diabetes quality-of-life measure of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetes Care*,11(9):725–32. 1988
145. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Kısa Form-36 (SF-36)'nın Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği. Reliability and Validity of the Turkish Version of Short Form-36 (SF-36) [Internet]. 1999. Available from: https://www.researchgate.net/publication/301799662_Kisa_Form-36_SF-36'nin_Turkce_Versiyonunun_Guvenilirligi_ve_Gecerliliği_Reliability_and_Validity_of_the_Turkish_Version_of_Short_Form-36_SF-36
146. Zhou X, Xue F, Wang H, Qiao Y, Liu G, Huang L, et al. The quality of life and associated factors in patients on maintenance hemodialysis – a multicenter study in shanxi province. *Ren Fail* [Internet], 39(1):707–11,2017. Available from: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2017.1398095>
147. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. Association among SF36 quality of life measures and nutrition, hospitalization, and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*,12(12):2797–806, 2001.
148. Shafi T, Jaar BG, Plantinga LC, Fink NE, Sadler JH, Parekh RS, et al. Association of residual urine output with mortality, quality of life, and inflammation in incident hemodialysis patients: The Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) study. *Am J Kidney Dis* [Internet], 56(2):348–58, Aug 2010. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20605303>
149. Rambod M, Bross R, Zitterkoph J, Benner D, Pithia J, Colman S, et al. Association of Malnutrition-Inflammation Score With Quality of Life and Mortality in Hemodialysis Patients: A 5-Year Prospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis* [Internet], 53(2):298–309, Feb 2009. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19070949>
150. Tsai MH, Leu JG, Fang YW, Liou HH. High fibroblast growth factor 23 levels associated with low hemoglobin levels in patients with chronic kidney disease stages 3 and 4. *Med (United States)* [Internet], 95(11):e3049, Mar 2016. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26986127>
151. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A, et al. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) study. *J Am Soc Nephrol* [Internet],18(9):2601–8, Sep 2007. Available from: <http://www.jasn.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2006080936>
152. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA - J Am Med Assoc.*,305(23):2432–9, 15 Jun 2011.

153. Okuno S, Ishimura E, Kohno K, Fujino-Katoh Y, Maeno Y, Yamakawa T, et al. Serum beta2-microglobulin level is a significant predictor of mortality in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]; 24(2):571–7, Feb 2009. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18799606>

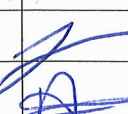
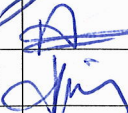
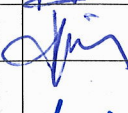
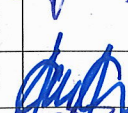

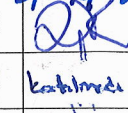
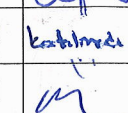
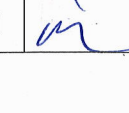


KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	70 yaş ve üzerindeki kronik böbrek hastalarında ve kronik böbrek hastalığına bağlı renal replasman tedavisi alan hastalarda FGF-23 (fibroblast growth factor-23) ve b-2(beta-2) mikroglobülin düzeyinin ölçülmesi ve yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
		BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
		OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	<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 type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018-10/04	Tarih: 23.10.2018			
	<p>Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.</p> <p>İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.</p>				

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. N. Özlem Saygılı Yöner

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. N. Özlem Saygılı Yöner (Başkan)	Gastroenteroloji	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayşe Demirkazık	Biyofizik	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Derya Özdemir Doğan	Protetik Diş Tedavisi	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gülay Yıldırım (Başkan Yardımcısı)	Tıp Tarihi ve Etik	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ahmet Altun (Bildirimlerden sorumlu üye)	Tıbbi Farmakoloji	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğret. Üyesi Ziyet Çınar	Biyoistatistik	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğret. Üyesi Mahmut Ekici	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğret. Üyesi Hatice Acar Çınar	Din Psikolojisi	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. N. Özlem Saygılı Yöner

İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	70 yaş ve üzerindeki kronik böbrek hastalarında ve kronik böbrek hastalığına bağlı renal replasman tedavisi alan hastalarda FGF-23 (fibroblast growth factor-23) ve b-2(beta-2) mikroglobülin düzeyinin ölçülmesi ve yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı TR-58140 Merkez/Sivas
	TELEFON	0 346 219 10 10 / Dahili: 2092
	FAKS	-
	E-POSTA	cuetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Süleyman Köz			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nefroloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	--			
	DESTEKLEYİCİ	--			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	--			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	--			
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
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: Prof. Dr. N. Özlem Saygılı Yöнем

İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	70 yaş ve üzerindeki kronik böbrek hastalarında ve kronik böbrek hastalığına bağlı renal replasman tedavisi alan hastalarda FGF-23 (fibroblast growth factor-23) ve b-2(beta-2) mikroglobülin düzeyinin ölçülmesi ve yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Uzm. Dr. Mustafa Tosun	Dermatoloji	Sivas Numune Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Ahmet Yılmaz	Aile Hekimi	Sivas Sağlık Müdürlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Mehmet Sevim	Avukat	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğret. Mehmet Şahin	Türk Dili Edebiyatı Öğretmeni	Sivas Kongre Anadolu Lisesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. N. Özlem Saygılı Yöner
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.