

T.C
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYALİZ HASTALARINDA ERİTROPOETİN TEDAVİSİNİN
NUTRİSYON PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Başak EROL KARAGÖZOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Muammer BİLİCİ

ZONGULDAK, 2019

T.C
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYALİZ HASTALARINDA ERİTROPOETİN TEDAVİSİNİN
NUTRİSYON PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Başak EROL KARAGÖZOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Muammer BİLİCİ

ZONGULDAK, 2019

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Diyaliz Hastalarında Eritropoetin Tedavisinin Nutrisyon Parametreleri ile İlişkisi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Başak EROL KARAGÖZOĞLU

Tez Savunma Tarihi : 17/06/2019

Tez Danışmanı : Dr.Öğr.Üyesi Muammer BİLİCİ

Prof.Dr. Selim ERTOP
Jüri Başkanı

Dr.Öğr.Üyesi Muammer BİLİCİ

Üye



Doç.Dr. Erkan SENGÜL

Üye



UYGUNDUR



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Şehmus ERTOP'a, tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, anlayışını ve sabrını esirgemeyen tez danışmanım ve sevgili hocam Sayın Dr. Öğretim Üyesi Muammer BİLİCİ'ye, eğitimim süresince verdikleri destek ve eğitimime olan katkılarından dolayı tüm öğretim üyelerimize,

Tez çalışmamda verilerin analizlerinin yapılmasında yardımcı olan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Çağatay BÜYÜKUYSAL'a

Uzmanlık eğitimim boyunca yardım ve gayretlerini benden esirgemeyen tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, saygı ve sevgi duyduğum değerli meslektaşlarım Dr. Ayşegül KALYON ve Dr. Hanife YURDAKUL ERTAN'a,

Nefroloji kliniği ve diyaliz ünitesinin çalışkan ve özverili hemşireleri ve personellerine,

Beni bugünlere getiren, varlıklarıyla güç kazandığım ve benden desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, kızları olmaktan gurur duyduğum sevgili annem Taliha EROL ve babam Kurtuluş EROL'a, desteğini her zaman yanımda hissettiğim canım ablam Gülşah ÇAVGA'ya,

Hayatıma girdiği andan itibaren hiçbir zaman emeğini sabrını sevgisini yardımını esirgemeyen ve her zaman yanımda olan eşim Dr. Kemal KARAGÖZOĞLU'na içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Başak EROL KARAGÖZOĞLU

Zonguldak, 2019

ÖZET

Erol Karagözoğlu B., Diyaliz Hastalarında Eritropoetin Tedavisinin Nutrisyon Parametreleri İle İlişkisi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2019.

Giriş ve Amaç: Malnütrisyon, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) tanılı hastalarda sık görülen, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen, artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili önemli bir durumdur. SDBY’ de malnütrisyonun yanında bir diğer olumsuz klinik durum anemidir. Kronik böbrek hastalığı (KBH) olanlarda aneminin birçok nedeni olmakla birlikte en sık nedeni eritropoetin (EPO) yetersizliğine bağlı azalmış eritropoetindir. Bu yüzden eritropoetin replasmanı, KBH ve SDBY olanlarda aneminin en önemli tedavi yöntemlerinden biridir. SDBY tanılı hastalarda aneminin de malnütrisyon gelişimine katkıda bulunmasından dolayı anemi tedavisi ile aynı zamanda malnütrisyon da iyileşme gözlenmektedir. Çalışmamızda diyaliz tedavisi alan hastalarda, EPO tedavisi ile nutrisyon parametreleri arasındaki ilişkiyi deperlendirmek amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalında Ekim 2016- Ekim 2018 tarihleri arasında SDBY nedeniyle takipli, EPO tedavisi alan, haftada 3 kez hemodiyaliz (HD) tedavisi uygulanan 17’si kadın 26’sı erkek ve sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) uygulayan 4’ü kadın 3’ü erkek olmak üzere sırasıyla 43 HD ve 7 SAPD hastası dahil edildi. Hastalarda malnutrisyon varlığı; biyokimyasal parametreler ve Malnutrisyon İnflamasyon Skoru (MİS) hesaplanarak değerlendirildi. Çalışmaya diyaliz programımızda olup, iki yıl boyunca düzenli EPO kullanan, herhangi bir malign hastalığı, ağır karaciğer hastalığı, dekompanse kalp yetmezliği, ileri evre akciğer hastalığı ya da immobilizasyona sebebiyet verecek herhangi bir hastalığı olmayan, takipleri esnasında major cerrahi operasyon öyküsü bulunmayan hastalar dahil edildi. İstatistiksel inceleme, SPSS 23.00 programı kullanılarak yapıldı. Hesaplanan $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamızda komorbidite durumu, CRP, iştahsızlık ve kuru ağırlıkta azalma ile MİS arasında pozitif korelasyon saptanırken, albümin ile MİS arasında negatif korelasyon olduğu görüldü. MİS ile EPO kullanım süresi, diyaliz süresi ve

yaş arasında ise anlamlı korelasyon saptanmadı. İki yıllık EPO kullanımı boyunca bakılan laboratuvar tetkiklerindeki zamansal değişim dikkate alındığında başlıca laboratuvar parametrelerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Sadece HDL ve ürik asit tetkiklerinde anlamlı azalma gözlemlendi. İki yıllık EPO tedavisi sonrasında malnutrisyon olmayan hasta sayısının arttığı gözlemlendi. EPO tedavisi ile hemoglobin seviyelerinde anlamlı yükselme saptandı. Tedavi sonrası ferritin ve transferrin saturasyonunda da anlamlı artış gözlemlendi ($p<0.05$).

Sonuç: EPO tedavisi sonrası malnutrisyon yüzdesinin azalması; aneminin düzelmesiyle birlikte hastalarda fonksiyonel kapasitenin artması, iştah artışı ile diyet alımında artış meydana gelmesi ve kilo kaybının azalıp kilo artışının ortaya çıkması sonucu hesaplanan MİS’de azalma ile açıklanabilir. Laboratuvar parametrelerinde değişiklik olmaması ise bu farklı parametrelerin yaş, cinsiyet, inflamasyon, diyaliz etkinliği gibi birçok faktör tarafından da etkilenmesi ile ilişkilendirilebilir. Malnutrisyon yüzdesi düşerken laboratuvar parametrelerinde anlamlı değişiklik olmaması, yapılan birçok çalışmada önerildiği gibi nutrisyonel değerlendirmenin sadece laboratuvar parametreleri ile yapılmaması gerektiği görüşünü desteklemektedir. Diyaliz hastalarında EPO tedavisi ile nutrisyon parametreleri arasındaki ilişkiyi tam olarak aydınlatmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Son dönem böbrek yetmezliği, malnutrisyon, malnutrisyon inflamasyon skoru, eritropoetin

ABSTRACT

Erol Karagözoğlu B. The Relationship Between Erythropoietin Therapy and Nutritional Parameters in Dialysis Patients, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Thesis, Zonguldak, 2019.

Background and aims: Malnutrition is a common condition in patients with end-stage renal disease (ESRD), which adversely affects the quality of life and is also associated with increased mortality and morbidity. Additionally, another concomitant medical problem in patients with ESRD is anemia. In patients with chronic kidney disease (CKD), usually decreased erythropoiesis due to erythropoietin (EPO) deficiency results in anemia. Therefore, erythropoietin replacement is one of the most important treatment modalities in patients with CKD. Since anemia also contributes to the development of malnutrition in patients with ESRD, anemia treatment also improves malnutrition. In this study, we aimed to investigate the relationship between EPO treatment and nutritional parameters in patients receiving dialysis treatment.

Materials and methods: The study was performed with dialysis patients receiving EPO treatment and followed up with ESRD in Department of Nephrology, Zonguldak Bulent Ecevit University, Faculty of Medicine between October 2016 and October 2018. 43 patients, 17 females and 26 males, who underwent hemodialysis (HD) 3 times a week and 7 patients, 4 females and 3 males, who underwent continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) were included. Nutritional status of these patients was evaluated with biochemical parameters and using Malnutrition inflammation score (MIS). Patients included in our dialysis program who used regular EPO for two years, without any malignant disease, severe liver disease, decompensated heart failure, advanced lung disease or any disease that would cause immobilization, had no history of major surgery during their follow-up.

Results: In our study, a positive correlation was found between MIS and comorbidity, CRP, loss of appetite and dry weight, however there was a negative correlation between MIS points and albumin levels. There were no significant correlation between MIS points and the administration of EPO duration, dialysis

duration and age. There was no significant change in laboratory tests during two years of EPO treatment. Only HDL and uric acid levels showed a significant decrease. After two years of EPO treatment, it was observed that the number of patients without malnutrition increased. Hemoglobin levels were significantly increased with EPO treatment. After treatment, ferritin and transferrin saturation also increased significantly ($p < 0.05$).

Conclusion: The decrease in the percentage of malnourished patients after EPO treatment can be explained by the decrease in calculated MIS with the increase in functional capacity, increased appetite, and increased dietary intake, resulting in decreased weight loss and increased weight gain as a consequent of improvement anemia in patients. The absence of significant changes in laboratory parameters may be related to the influencing of laboratory parameters by many factors such as age, gender, inflammation, and dialysis efficiency. While the percentage of patients with malnutrition decreases, no significant changes in laboratory parameters support the opinion that nutritional evaluation should not be performed only with laboratory parameters as suggested in many studies. Further research is needed to fully elucidate the relationship between EPO therapy and nutritional parameters in dialysis patients.

Key Words: End-stage renal disease, malnutrition, malnutrition inflammation score, erythropoietin

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
ŞEKİL DİZİNİ	xiii
TABLO DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.1.1 Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı ve Sınıflandırması	3
2.1.2 Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi.....	6
2.1.3 Kronik Böbrek Hastalığı Etiyolojisi.....	7
2.1.4 Kronik Böbrek Hastalığı Risk Faktörleri	7
2.1.5 Kronik Böbrek Hastalığı Klinik Özellikleri ve Komplikasyonları	8
2.1.5.1 Tuz ve Su Tutulumu.....	8
2.1.5.2 Hipertansiyon	9
2.1.5.3 Kardiyovasküler Komplikasyonlar	9
2.1.5.4 Kemik Mineral Bozuklukları	9
2.1.5.5 Anemi.....	10
2.1.5.6 Metabolik Asidoz ve Elektrolit Bozuklukları	10
2.1.5.7 Üremik Semptomlar	10
2.1.6 Kronik Böbrek Hastalığı Yönetimi	11
2.1.6.1 Sıvı Dengesi	11
2.1.6.2 Hiperpotasemi	11
2.1.6.3 Metabolik Asidoz.....	12
2.1.6.4 Proteinüri.....	12
2.1.6.5 Hipertansiyon	12
2.1.6.6 Hiperlipidemi	13
2.1.6.7 Anemi.....	13

2.1.6.8 Kemik Mineral Bozuklukları	13
2.1.6.9 Kardiyovasküler Hastalık.....	14
2.1.6.10 Nutrisyon.....	14
2.1.6.11 Hiperürisemi.....	15
2.1.6.12 KBH' de Etiyolojik Nedenin Tedavisi	15
2.1.6.13 Renal Replasman Tedavisi.....	15
2.1.6.13.1 Diyaliz	15
2.1.6.13.1.1 Hemodiyaliz (HD).....	16
2.1.6.13.1.2 Periton Diyalizi (PD).....	17
2.1.6.13.1.3 Hemofiltrasyon.....	18
2.1.6.13.2 Kronik Diyalizde Tedavi Seçimi.....	18
2.2 Kronik Böbrek Hastalığında Anemi.....	19
2.2.1 Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Tedavisi.....	20
2.2.2 Eritropoetin Tedavisi.....	21
2.2.3 Eritropoetin Direnci	22
2.2.4 Eritropoetin Yan Etkileri.....	22
2.2.5 Eritropoetin Kullanımında Demir Eksikliği Tedavisi.....	23
2.3 Malnutrisyon	23
2.3.1 Kronik Böbrek Hastalarında ve Son Dönem Böbrek Yetmezliği Hastalarında Malnutrisyon	24
2.3.2 Kronik Böbrek Hastalarında Malnutrisyon Patogenezi	25
2.3.2.1 Metabolik Asidoz	25
2.3.2.2 Kronik İnflamasyon	26
2.3.2.3 Hormonal Değişiklikler.....	27
2.3.3 Kronik Böbrek Hastalığında Malnutrisyon Değerlendirmesi	28
2.3.3.1 Klinik Değerlendirme.....	28
2.3.3.1.1 Anamnez ve Fizik Muayene.....	29
2.3.3.1.2 Antropometrik Ölçümler	30
2.3.3.1.3 Vücut Kompozisyon Analizi.....	31
2.3.3.2 Laboratuvar Değerlendirme	32
2.3.3.3 Sistemik Değerlendirme Yöntemleri	33
2.3.3.3.1 Subjektif Global Değerlendirme Sistemi (SGD)	33

2.3.3.3.2 Malnutrisyon İnflamasyon Skoru (MİS).....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	36
3.1 İstatistiksel Analiz.....	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇLAR	55
7. KAYNAKLAR	56
8. EKLER.....	69
EK 1: Etik Kurul Onayı.....	69



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ACEİ	: Anjiyotensin Converting Enzim İnhibitörleri
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ALP	: Alkale fosfataz
APD	: Aletli Periton Diyalizi
APOL-1	: Apolipoprotein L1
ARB	: Angiotensin Reseptör Blokörü
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BUN	: Kan-üre azotu
Ca	: Kalsiyum
Cr	: Kreatinin
CREDIT	: Chronic Renal Disease In Turkey.
CRP	: C-Reaktif Protein
DEXA	: Dual Energy X-Ray absorpsiometry
DM	: Diyabetes Mellitus
EPO	: Eritropoetin
GF	: Büyüme Faktörü
GFH	: Glomeruler Filtrasyon Hızı
HD	: Hemodiyaliz
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme faktörü
K	: Potasyum
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcome

KKY : Konjestif Kalp Yetmezliği
KVH : Kardiyovasküler Hastalık
LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein
MDRD :Modification of Diet in Renal Diseases Study
Mg : Magnezyum
MIA : Malnutrisyon, İnflamasyon ve Ateroskleroz
MİS : Malnutrisyon İnflamasyon Skoru
n : Örneklem Sayısı
Na : Sodyum
NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence
NKF : National Kidney Foundation
NKFDQI: National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative
p : Anlamlılık Düzeyi
P : Fosfor
PCR : Protein Katabolizma Oranı
PCT : Prokalsitonin
PD : Periton diyalizi
PTH : Parathormon
r : Pearson Correlation
RRT : Renal Replasman Tedavisi
SAPD : Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
SDBY : Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SGD : Subjektif Global Değerlendirme
TDDK : Triseps Deri Kıvrım Kalınlığı
TND : Türk Nefroloji Derneği
VA : Vücut Ağırlığı
VKİ : Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1: Uygulanan diyaliz türüne göre cinsiyet dağılımı.	38
Şekil 2: EPO tedavisi altında diyaliz türüne göre MİS değerlendirilmesi.	42
Şekil 3: MİS' in EPO kullanımı öncesi ve sonrasına göre dağılımı.	43
Şekil 4: İki yıllık EPO tedavisi öncesindeki ve sonrasındaki malnutrisyon durumu.	44



TABLO DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1: KBH için tanı kriterleri.....	4
Tablo 2: GFH ve albuminüri kriterlerine göre KBH prognozu.....	5
Tablo 3: Malnutrisyon İnflamasyon Skoru	35
Tablo 4: Uygulanan diyaliz türüne göre yaş dağılımı.....	38
Tablo 5: HD ve SAPD hastalarının demografik bulguları, tedavi başlangıcındaki laboratuvar özellikleri.....	39
Tablo 6: Hastanın diyaliz süresini de kapsayan komorbidite durumu değerlendirmesi.	40
Tablo 7: HD ve SAPD hastalarının iki yıllık EPO tedavisi sonundaki ortalama laboratuvar tetkikleri.....	41
Tablo 8: MİS'in EPO kullanım öncesi ve sonrasına göre dağılımı.	42
Tablo 9: MİS'e göre malnutrisyon derecesi ve uygulanan diyaliz türü arasındaki ilişki	43
Tablo 10: EPO tedavisi altında MIS grupları arasında parametrelerin karşılaştırılması.....	45
Tablo 11: İki yıllık EPO tedavisi sonunda malnutrisyon durumuna göre laboratuvar tetkiklerinin ortalaması ve demografik bulguların dağılımı... ..	46
Tablo 12: 2 yıl sonundaki MIS ile değerlendirilen bulguların korelasyonu	48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali anlamına gelen yaygın bir durumdur.

GFH <15 ml/dk/1.73 m² olması ise son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olarak isimlendirilmiş ve renal replasman tedavisine (RRT) ihtiyaç duyulan dönemdir. Bu amaçla hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek nakli yöntemleri mevcuttur.

KBH ve SDBY varlığında kardiyovasküler, hematopoetik, endokrin, gastrointestinal ve santral sinir sistemi gibi pek çok sistem olumsuz yönde etkilenmekte ve birtakım komplikasyonlar gelişmektedir.

Diyaliz hastalarında anemi sık görülen komplikasyonlardan biri olup en önemli sebebi endojen eritropoetin (EPO) üretiminin azalmasıdır. Bu yüzden uygun diyaliz hastalarında dışardan EPO verilmesi, aneminin başlıca tedavi seçeneklerinden biri olmuştur.

Yapılan çalışmalarda EPO tedavisi sonrası anemide kısmi düzelme ile olumlu etkiler görülmüştür. Bu etkilerin başlıcaları hastaların yaşam kalitesinde artış, kognitif fonksiyonlarda düzelme, sol ventrikül hipertrofinde gerileme, efor kapasitesinde artış olarak sıralanabilir.

Diyaliz hastalarında sık görülen komplikasyonlardan biri de malnutrisyondur. Malnutrisyon, yetersiz beslenme ya da hastalıklara bağlı olarak meydana gelen beslenme bozuklukları nedeniyle vücutta ortaya çıkan değişikliklerin tümüne denir.

Malnutrisyon durumda kas kitlesi kaybı ve organ fonksiyon bozuklukları meydana gelir. Ayrıca tedavi başarısında azalma, enfeksiyonlara yatkınlık, yaşam kalitesinde düşüş görülmekte, hatta çoğu hastada mortalitede artışa neden olmaktadır. Bu sebeplerden dolayı ve sık görülmesi nedeniyle malnutrisyon tanı ve tedavisi önem arz etmektedir.

Anemi de diyaliz hastalarında malnutrisyon gelişmesine katkıda bulunan durumlardan biri olarak gösterilmiştir. Bu nedenle anemi tedavisinin malnutrisyon üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalar yapılmıştır.

Bu araştırma, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalında takip edilmekte olan diyaliz hastalarından EPO tedavisi alanlarda, EPO tedavisinin nutrisyon parametreleri ile olan ilişkisini araştırmak amacı ile planlanmış ve yürütülmüştür.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kronik Böbrek Hastalığı

Böbreklerin sıvı ve elektrolit dengesini korumak, kandan toksik maddelerin atılımını sağlamak, bazı hormonal etkiler ile kan basıncını kontrol etmek, eritrosit yapımını uyarmak ve D vitamini aktifleştirmek gibi çok önemli fonksiyonları mevcuttur. Bu nedenle böbrek sağlığını korumak çok önemli bir sağlık önceliğidir.

KBH, böbrek fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali anlamına gelen yaygın bir durumdur. Özellikle hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi diğer komorbiditelerin varlığında teşhis edilme eğilimindedir [1-3].

KBH varlığında kardiyovasküler, hematopoetik, endokrin, gastrointestinal ve santral sinir sistemi gibi pek çok sistem olumsuz yönde etkilenmektedir. Hastalığın erken dönemleri asemptomatik olabilmekte ve tanı gecikebilmektedir [4].

Bu yüzden KBH ilerlemesini ve kardiyovasküler olayları önlemek, akut böbrek hasarı ile ilişkili riskleri azaltmak, hasta güvenliğini artırmak ve ilaç yönetimini geliştirmek için etkili tanımlama ve yönetim gereklidir [5].

2.1.1 Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı ve Sınıflandırması

KBH, en az üç ay boyunca mevcut olan böbreğin yapısal veya fonksiyonel anormallikleri ile tanımlanan, glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma ile birlikte olan veya olmayan böbrek hasarı (patolojik anormallikler, laboratuvar ve görüntüleme testlerindeki anormallikler) veya böbrek hasarı ile birlikte olan veya olmayan üç ay ya da daha fazla süren GFH azalması ($<60 \text{ ml/dk/1.73m}^2$) şeklinde tanımlanmaktadır (Tablo 1) [6].

Tablo 1: KBH için tanı kriterleri.

Aşağıdakilerden birinin en az 3 ay boyunca bulunması gerekir:

- a) eGFR azalması (<60 mL / dak / 1.73 m²)
- b) Bir veya daha fazla böbrek hasarı göstergesi:
 - i. Albuminüri (idrara albümininin kreatinine oranı ≥ 30 mg / g [3 mg / mmol])
 - ii. Yapısal anormallikler (görüntüleme ile saptanan)
 - iii. İdrar sediment anormallikleri (hematüri, kırmızı veya beyaz kan hücresi kümeleri, oval yağ cisimcikleri veya yağlı küreler, granüler kümeler ve renal tübüler epitel hücreleri)
 - iv. Elektrolit ve tübüler bozukluklara bağlı diğer anormallikler
 - v. Histolojik anormallikler
 - vi. Böbrek nakil öyküsü

KBH, GFH kullanılarak ve yapısal böbrek anomalisinin veya albuminüri gibi diğer kronik böbrek hasarının varlığı veya yokluğu ile ölçülen, böbrek fonksiyon bozukluğu derecesine göre sınıflandırılır [7].

The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) organizasyonu KBH evrelerini GFH' ye göre beş evre (G1-G5) ve albuminüriye göre üç evre (A1-A3) olarak belirlemiştir (Tablo-2). Normal veya hafif derecede azalmış GFH (G1 veya G2) ve çok az ya da normal düzeyde olan albuminürisi (A1) bulunan kimse düşük riskli olarak kabul edilirken, GFH <60 ml/dk/1.73 m² ve orta derecede albuminürisi olan kimse mortalite, son dönem böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalık açısından daha büyük risk altındadır [8]. GFH <15 ml/dk/1.73 m² olması böbrek yetmezliği olarak isimlendirilmiş ve RRT' ye ihtiyaç duyulan dönemdir.

Tablo 2: GFH ve albuminüri kriterlerine göre KBH prognozu (KDIGO 2012).

GFH ve Albüminüri kategorilerine göre KBH prognozu: KDIGO 2012				Tekrarlayan albüminüri kategorileri Tanım ve aralık		
				A1	A2	A3
				Normal ila hafif derecede artmış	Orta derecede artmış	Çok artmış
<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol				
GFH kategorileri (ml/min/1.73m ²) Tanım ve aralık	G1	Normal veya yüksek	≥90	Green	Yellow	Orange
	G2	Hafif azalmış	60-89	Green	Yellow	Orange
	G3a	Hafif ila orta derece azalmış	45-59	Yellow	Orange	Red
	G3b	Orta derece ila çok azalmış	30-44	Orange	Red	Red
	G4	Çok azalmış	15-29	Red	Red	Red
	G5	Böbrek yetmezliği	<15	Red	Red	Red

KBH sınıflandırılması ve monitörizasyonu için GFH' yi hesaplamak gerekmektedir. Bunun için birtakım formüllere ihtiyaç vardır. İnülin klirensinin hesaplanması klasik metotlar içinde altın standarttır. Ancak intravenöz (iv) infüzyon ve süreli idrar biriktirmek gerektiği için klinik olarak uygulanabilir değildir [9].

Serum kreatin hem glomerüllerden filtre edildiği hem de proksimal tübülden salıverildiği için tek başına GFH'nin ideal bir belirteci değildir. Ayrıca kreatinin; kas kütlesi, yaş, cinsiyet, etnik köken, komorbiditeler, travma, egzersiz ve yüksek protein diyeti gibi birtakım faktörlerden etkilenen böbrek fonksiyonlarının kusurlu bir göstergesidir [10].

Kreatin klirensi sağlıklı bireylerde GFH' nin %20 daha fazla ve KBH olanlarda ise daha yüksek oranlarda hatalı hesaplanmasına sebep olmaktadır. Bu sebeplerden dolayı cinsiyet, yaş, vücut kütlesi, ırk gibi faktörlerin değerlendirilmesini içeren elliye yakın farklı GFH formülü bulunmaktadır [11].

Bu formüller içinde Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) ve Cockcroft and Gault (CG) formülleri en çok kullanılan ve önerilenlerdir [12].

GFH doğumdan itibaren 18. aya kadar artar ve yaklaşık 2. yılda yetişkin değerlerine ulaşır [13].

40 yaşından sonra ise GFH' de yılda 0.75 ml/dk düşüş saptanır [14].

GFH için normal değerler kadınlar için ise 95 ± 20 ml/dk, erkekler için 120 ± 25 ml/dk' dir [15].

Cockcroft-Gault Formülü:

$GFH = \left\{ \frac{[(140 - \text{yaş}) \times \text{vücut ağırlığı (kg)}]}{72 \times \text{serum kreatinini (mg/dl)}} \right\} \times 0.85$ (kadın ise)

MDRD Formülü (Modification of Diet in Renal Diseases Study):

$GFH = 186 \times (SKr)^{-1.154} \times (\text{Yaş})^{-0.203}$ (kadın ise) $\times 0.742$ (siyah ise) $\times 1.212$

2.1.2 Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi

Artan KBH insidansı, hastalığın önlenmesi ve daha iyi anlaşılması için epidemiyolojik yaklaşımı gerekli kılmaktadır. Demografik istatistikler tanımlanırken, yeterli bilgi yoktur. Ancak küresel dağılıma ilişkin KBH' nin gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde büyüyen bir sorun olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' nde KBH insidansı geçmiş dönemlere göre artarak yaklaşık %14'tür. En fazla artış evre-3 KBH grubunda gözlenmiştir. Yine en fazla artış 65 yaş ve üstü hasta grubunda gözlenmiştir. 20-64 yaş arası KBH insidansı ise %0.5' ten az olarak saptanmıştır [16].

Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise KBH insidansı %15.7 olarak saptanmıştır [17].

Diyaliz ile tedavi edilen SDBY hastalarının insidansı ise ülkelerin gelişmişlik seviyesine göre farklılıklar göstermektedir. Dünya genelinde yaklaşık bir milyon diyaliz hastası bulunmaktadır. Kuzey Amerika, Avrupa ve Japonya gibi gelişmişliğin fazla olduğu ülkelerde SDBY hastalarının sayısı en fazladır [16].

Ülkemizde de 2017 yılı sonu itibarıyla 77.311 hasta RRT almaktadır. En sık olarak hemodiyaliz tedavisi (%75.84) uygulanmakta, daha sonra transplantasyon (%15,33) ve periton diyalizi (%4.33) gelmektedir [18].

2.1.3 Kronik Böbrek Hastalığı Etiyolojisi

Yetişkin hastalarda KBH' nin en yaygın sebebi diyabettir. Hipertansiyon ikinci en sık görülen nedendir [19, 20]. Diyabet tanısından 5-10 yıl sonra hastaların üçte birinde makroalbuminüri (>300 mg albümin/24 saat) ve/veya glomerüler filtrasyon hızı <90 mL/dk/1.73 m² olarak tanımlanan böbrek hastalığı gelişir [21, 22].

Tanımlanabilir başka bir etiyoloji yoksa genellikle hipertansif hastalara hipertansif böbrek hastalığı tanısı koyulur. Daha az sık görülen nedenler arasında polikistik böbrek hastalığı, obstrüktif üropati, fokal segmental glomerüloskleroz, membranöz nefropati, lupus nefriti, amiloidoz ve hızlı ilerleyen glomerülonefrit gibi glomerüler nefrotik ve nefritik sendromlar bulunur.

2.1.4 Kronik Böbrek Hastalığı Risk Faktörleri

KBH kalıtsal komponenti olan bir durumdur. İdrardaki Tamm-Horsfall proteinini kodlayan uromodulin mutasyonları, sadece Afrika kökenlilerde saptanan APOL-1 gen mutasyonları ve renin-anjiyotensin sistemi genlerindeki birtakım farklılıklar ile KBH arasında yakın ilişki saptanmıştır [23-25].

KBH hastalarının aile üyeleri, yüksek KBH prevalansına ve riskine sahiptir. ABD' de 1995-2003 yılları arasında yapılan bir çalışmada, kalıtsal bozukluklar ve ürolojik nedenlerden kaynaklanan SDBY hastalarının %23' ünün SDBY olan yakın akrabası saptanmıştır. Yine yapılan çalışmalarda düşük sosyoekonomik durumun, alkol tüketimi ve sigara içiminin de KBH riskinde artışa sebep olduğu gösterilmiştir [26].

KBH' nin erkeklerde daha sık gözleendiği birçok kaynakta yazmaktadır. Buna karşın, Türkiye'de yapılan CREDIT çalışması, KBH' nin Türkiye'de kadınlarda erkeklerden (%18.4 ve %12.8) daha yüksek olduğunu göstermiştir. Renal fonksiyonların yaşla azaldığı bilinmektedir. CREDIT çalışmasında, her 10 yıllık artış için KBH yüzdesi, 1.45 ile 2.18 arasında değişmektedir [17].

Diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık KBH ile bağlantılı olarak kabul edilmektedir. Tip 2 diyabetli erişkinlerde KBH sıklığı yaklaşık %25

ile %40 arasındadır. ABD’de hipertansiyonlu erişkinlerde KBH sıklığı yaklaşık %30, obezlerde ise %17 oranında saptanmaktadır [27].

KBH ile ilişkili başlıca ilaçlar nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, antibiyotikler, iyotlu kontrast madde ve kemoterapötik ilaçlardır [28].

Çocuklarda KBH, nefrotoksik ajana bağlı meydana gelen ABY ’den sonra %70 oranında saptanmıştır [29].

Böbrek taşı hastalığı, KBH VE SDBY için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. [30]

Düşük doğum ağırlıklı doğma, gebelik yaşına göre küçük doğma, erken doğum gibi durumlar hayatın başlangıcındaki nefron sayısını etkilediği için, bu durumlar KBH riskini artırmaktadır [31]. Başlıca üç hastalıkta; HIV, malarya, tüberkülozda da artmış KBH riski mevcuttur [32]. İmpetigo, hepatit-B ve hepatit-C’ de de artmış KBH riski vardır [33, 34].

2009’ da yapılan bir çalışmada hastanede yatış sırasında ABY öyküsü olan yetişkinlerin, gelecek 12 ay içinde ABY atağı olmayanlara göre on kat daha fazla SDBY gelişme riski saptanmıştır [35].

2.1.5 Kronik Böbrek Hastalığı Klinik Özellikleri ve Komplikasyonları

KBH; kardiyovasküler olaylar, RRT gerektiren SDBY, mortalite ve kötü yaşam kalitesi gibi çeşitli olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilidir [36].

Progresif KBH, düşük böbrek fonksiyonu varlığında, birbiriyle etkileşime giren prevalansı yüksek olan birçok komplikasyonla bağlantılıdır [37].

GFH 35-50 ml/dk seviyesine inene kadar KBH’li hastalar asemptomatik olabilir. GFH 20-25 ml/dk seviyelerinde ise hastalarda üremik semptomlar başlar.

KBH’ de son döneme kadar potasyum düzeyi normal kalabilmektedir [38].

2.1.5.1 Tuz ve Su Tutulumu

Evre- 4 ve evre-5 KBH' de, su tutulumu ile birlikte olan sodyum tutulumu sıkça görülmektedir [39]. Bu durum sadece ödeme sebep olmayıp ayrıca hastada

hipertansiyon, düşük hayat kalitesi ve ayrıca diyastolik disfonksiyona neden olan sol ventrikül hipertrofisine sebep olabilir. Bu durumlarda tedavi yaklaşımı basit sıvı dengesi, tuz alımının kısıtlanması ve tiazidler ve loop diüretikler gibi natriüretik ajanların kullanımınıdır [40].

2.1.5.2 Hipertansiyon

Hipertansiyon; mevcut böbrek fonksiyonlarında azalma, kardiyovasküler hastalık (KVH) şiddeti ve mortaliteyi artırma etkileri olan KBH' nin en zarar verici komplikasyonlarından biridir [41].

2.1.5.3 Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Kardiyovasküler hastalıklar, KBH' li hastalarda azalan böbrek fonksiyonu ile sıklığı artan mortalite sebeplerinden biridir [37]. Yapılan bir çalışmada KBH evresi G5-A3 olan hastada böbrek hastalığı olmayan birine göre KVH' den ölüm riski 8.1 kat daha fazla bulunmuştur [42]. KBH' de aterosklerotik kardiyovasküler olay riski artmasına rağmen, KVH riskindeki artışın büyük kısmı sol ventrikül hipertrofisi, sistolik disfonksiyon, kapak hastalığı ve arteriyel kalsifikasyon gibi “aterosklerotik” olmayan patolojilere bağlıdır ve bu patolojiler atriyal ve ventriküler aritmi, kalp yetmezliği ve ani ölüm şeklinde kendini gösterebilir [43].

2.1.5.4 Kemik Mineral Bozuklukları

Kemik mineral bozuklukları; KDIGO tarafından biyokimyasal anormallikler, renal ostedistrofi spektrumu ve yumuşak doku kalsifikasyonu olarak tanımlanmıştır [44]. Sol ventrikül hipertrofisi kemik mineral bozukluklarına bağlı olarak gelişebilir.

Vitamin D eksikliği, yüksek fosfat düzeyi ve sekonder hiperparatiroidi monitörize edilip tedavi edilebilmekle beraber verilen tedavilerin faydaları kanıtlanmamıştır. Kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcılarının rolü, doku kalsiyum birikimi artırma potansiyelleri nedeni ile tartışmalıdır [45]. Mevcut bilgilere göre

tersiyer hiperparatiroidizmden kaynaklanan semptomları hafiflettiği için fosfat bağlayıcılar, nütisyonel vitamin D ve 1-25 hidroksi vitamin D kullanımı pragmatik bir yaklaşım olarak gözükmektedir.

2.1.5.5 Anemi

Anemi, KBH' nin demir replasmanı ve EPO ile tedavi edilebilen bir komplikasyonudur. EPO kullanımı semptomatik düzelme sağlarken yaşam süresi üzerine etkileri tam olarak anlaşılmış değildir [46]. EPO tedavisinin yan etkileri tam olarak bilinmemekle birlikte kardiyovasküler hastalık ve kanser riskini artırmaktadır [47]. EPO tedavisine ulaşımın zor olduğu ülkeler ile ulaşımın kolay olduğu gelişmiş ülkelerde aneminin yönetimi farklılıklar göstermektedir.

2.1.5.6 Metabolik Asidoz ve Elektrolit Bozuklukları

Metabolik asidoz, KBH' de sık görülür ve asit alımı ve üretimi, renal asit atılımını aştığında meydana gelir. Alkali tedavisi etkilidir ancak sodyum ve potasyum yükünü artırdığı için kullanımı sınırlıdır. Kronik metabolik asidoz, iskelet kası katabolizmasına, endokrin hormonlara duyarsızlığa ve kemik hastalığına katkıda bulunur ve KBH' nin ilerlemesini hızlandırabilir. Metabolik asidozun tedavisi ucuzdur, ancak tedavinin faydaları kanıtlanmamıştır ve mevcut alkali terapisine eşlik eden sodyum veya potasyum yüklemesi, özellikle KBH' nin daha ileri aşamalarında zararlı olabilir [40].

2.1.5.7 Üremik Semptomlar

Üremi anoreksi, yorgunluk, kaşeksi, kaşıntı, bulantı, huzursuz bacak sendromu, uyku bozuklukları ve cinsel işlev bozukluğu gibi birçok semptoma yol açabilir [48].

Kaşıntı yaygındır ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Kaşıntıda sebep muhtemelen üremik toksinlerin ciltte birikmesidir. Hiperparatiroidizm ve hiperfosfateminin tedavisi bazı hastalarda kaşıntının giderilmesinde etkili olabilir [44].

Huzursuz bacak sendromu normal böbrek fonksiyonu olan bireylerde tanınmasına rağmen, KBH ve diyaliz hastalarında çok daha yaygındır. Hem kaşıntı hem de huzursuz bacak sendromu; uyku bozukluğu, depresyon, düşük yaşam kalitesi, yüksek kardiyovasküler morbidite ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. Huzursuz bacak sendromunun semptomları, egzersizin yanı sıra gabapentin, dopaminerjik modülatörler, serotonin antidepresanları ve lityum gibi çeşitli farmakolojik ajanlarla hafifletilebilir [40].

Üremik toksinlere bağlı oluşan mukozal hasara bağlı olarak üremik gastroenterit görülebilmektedir [38].

2.1.6 Kronik Böbrek Hastalığı Yönetimi

2.1.6.1 Sıvı Dengesi

İleri evre KBH' de böbrek, sodyum alımındaki büyük değişikliklere uyum sağlayamaz. > 3–4 g/gün sodyum alımı hipertansiyona ve aşırı hacim yüküne, <1 g / gün alımı ise hacim azalmasına ve hipotansiyona neden olabilir. Çoğu hasta için 2 g / gün sodyum hedefi uygundur [48]. Günlük iki litre sıvı alımı, su dengesini korur. Ancak aşırı miktarda tuz kısıtlaması veya diüretik kullanımı, hücre dışı sıvı hacminin azalmasına ve GFH' de daha fazla düşüşe neden olabilir [49].

2.1.6.2 Hiperpotasemi

Hiperpotasemi genellikle potasyum kısıtlı diyet ve spironolakton, anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) gibi potasyumu artıran ilaçlardan kaçınılması ile düşürülebilir. Ayrıca metazon gibi böbreklerden potasyum atılımını artıran, kalsiyum rezonyum veya sodyum polistiren gibi barsaklardan potasyum atılımını artıran ilaçlar hiperkalemi tedavisinde kullanılmaktadır. Akut hiperkalemi iv kalsiyum glukonat, insülin infüzyonu, iv bikarbonat verilmesi, oral ya da rektal potasyum bağlayan reçinler verilmektedir. İnatçı hiperpotasemi diyaliz

endikasyonudur. Kronik hiperkalemiye oral sodyum polistiren 15-30 mg/gün ve potasyum kısıtlaması önerilmektedir[48].

2.1.6.3 Metabolik Asidoz

KBH' de plazma bikarbonat düzeyi 8 saatte bir 1 gr bikarbonat supplementleri ile replase edilerek 22 mmol/L üzerinde tutulmaya çalışılmalıdır. Ancak bikarbonat replasmanı yapılırken sodyum yüklemesine sebep olarak tansiyon ve ödeme sebep olunabilir [50].

2.1.6.4 Proteinüri

KBH' de nefron kaybına yanıt olarak artan efferent arteriyolde vazokonstrüksiyon ve buna bağlı olarak intraglomerüler hipertansiyon gelişir. ARB ve anjiyotensin converting enzim inhibitörleri (ACEİ) ile efferent arteriyoldeki vazokonstrüksiyon bloke edilerek bu sayede intraglomerüler basınç artışı ve proteinüri engellenerek KBH' deki progresyon yavaşlatılmış olur [51].

2.1.6.5 Hipertansiyon

Hipertansiyon, SDBY' nin en sık ikinci nedenidir. KBH' li hastalarda hedef kan basıncı 130/80 mmHg' nin altına düşürülmesidir. Proteinürili hastalarda 125/75 mmHg' nin altı hedeflenmelidir.

Proteinürili hastalarda ARB ve ACEİ ilaçlar ilk tercihtir. Ancak hastada hiperpotasemi durumu varsa o zaman kaliüretik diüretiklerin tercih edilmesi kan basıncı kontrolü için daha uygun bir seçenektir. Ayrıca ACEİ ve ARB ile tedavi başlanılan hastalarda 7-14 gün sonra böbrek fonksiyonlarını ve potasyum değerini kontrol etmek gerekmektedir [9, 52].

2.1.6.6 Hiperlipidemi

KBH' nin yaygın komplikasyonlarında biri de hiperlipidemidir. Artmış KVH riski ile ilişkilidir. KBH' de LDL hedefi 100 mg/dl' nin altı, trigliserid için ise 200 mg/dl' nin altıdır. Bu amaçla statin ve fibratlar kullanılabilir [6].

2.1.6.7 Anemi

Başka düzeltilebilir bir sebep olmadığında; EPO, hemoglobin hedefi 10-11 gr/dl aralığı hedeflenerek kullanılabilir. Farklı kılavuzlarda farklı hemoglobin hedef aralıkları belirtilmiştir. Demir eksikliği, aktif enflamasyon, malignite gibi durumlarda EPO tedavisi çok fazla etkili olmayabilir.

EPO tedavisi öncesi hastalarda demir depolarına bakılmalıdır. Eğer ferritin düzeyi <100 ng/ml ya da transferrin saturasyonu %20 'nin altında ise hastalara demir replasmanı yapılmalıdır. Bu amaçla hastalar eğer tolere edebilirse oral demir preparatları ile tolere edemezse iv demir replasmanı ile tedavi edilmelidir. EPO tedavisi alacak hastalarda ferritin için hedef aralık 200-500 ng/ml' dir. Eğer ferritin düzeyi >500ng/ml ise demir replasmanı kesilmelidir [48, 53]. Bazı zamanlarda KBH hastalarında eritrosit süpsansiyonu transfüzyonu gerekmele birlikte böbrek nakli olacak hastalarda allomimmunizasyon riskini minimize etmek için kan transfüzyonundan kaçınmak gerekmektedir [54].

2.1.6.8 Kemik Mineral Bozuklukları

Kemik mineral bozukluklarında öncelikle kan fosfor düzeyini kontrol etmek gerekmektedir. Bu amaçla fosfor kısıtlı diyet önerilmekte ve fosfor bağlayıcı ajanlar kullanılmaktadır. Evre 3 ve 4' te hedef fosfor düzeyi <4.5 mg/dl, SDBY'de ise <5.5 mg/dl' dir [48]. Fosfor bağlayıcı ajanlar kalsiyum karbonat/glukonat ya da kalsiyum asetat yemeklerle beraber günde üç kez kullanılmaktadır. Ancak serum kalsiyumunu yükseltme riski mevcut olup eğer kalsiyum düzeyi 10 mg/dl' nin üzerine çıkacak olursa kalsiyum içeren ajanlar

azaltılmalı ya da kesilmelidir. Bu durumda kalsiyum içermeyen fosfat bağlayıcıları kullanılabilir [52].

Parathormon (PTH) düzeyi normalin iki katına ulaştığında hastaya D vitamini analogları verilmektedir. Eğer hastada vitamin D suplementi kullanımı gerekiyorsa evre 1, 2, 3' te kolekalsiferol evre 4 ve 5'te ise kalsitriol kullanımı önerilmektedir. Kalsiyum ve fosfor yüksekliği olan hiperparatiroidilerde sinakalset gibi ajanlar kullanılmaktadır. Tersiyer hiperparatiroidizmde ise cerrahi müdahale önerilmektedir [55].

2.1.6.9 Kardiyovasküler Hastalık

GFH azalması ve proteinüri KVH ile ilişkilendirilmiştir. Bu yüzden KBH' nin herhangi bir evresinde artmış KVH riski mevcuttur. Bu yüzden NICE ve KDIGO kılavuzları KBH olanlarda KVH riskini azaltmak için statin ve antiagregan kullanımını önermektedir [56].

2.1.6.10 Nutrisyon

Protein alımının kısıtlanmasının faydalı olduğuna dair elde sağlıklı veri yoktur [49]. Protein içeren yiyecekler de fosfat içirme eğiliminde olduklarından, yüksek protein alımları yüksek fosfat alımlarıyla ilişkilidir. ADA kılavuzu diyabetli hastalarda ve erken evre KBH' li hastalarda 0.8-1 gr/kg/gün ve ileri evre KBH' li hastalarda ise 0,8 gr/kg/gün şeklinde protein alımı önermektedir [57]. Ayrıca GFH' nin yavaşlamasını azaltmada protein kısıtlamasının yararları, diyalizin başlatılmasından sonra yetersiz beslenme ve kaşeksi riskinden dolayı tartışmalıdır. KBH' li hastalarda 30-35 kcal / kg/ gün kalori alımı, <50–60 mEq/ gün potasyum alımı önerilmektedir. Fosforun 800-1000 mg / gün ile sınırlandırılması gerekir. Magnezyum içeren laksatif ve antasitler kontrendikedir [48, 58].

2.1.6.11 Hiperürisemi

Ürik asit yüksekliğinde tedavi sadece guta sebep olduğunda ve düzeyi >13 mg/dl'yi geçtiğinde önerilmektedir [59].

2.1.6.12 KBH' de Etyolojik Nedenin Tedavisi

KBH' nin ilerlemesini önlemek için etyolojik nedenlerin tedavisi çok büyük önem arz etmektedir. Bunlar diyabette optimize glikoz kontrolü, glomerülonefrit için immünomodülatör ajanlar ve polikistik böbrek hastalığında sitogenezi geciktirici spesifik tedavilerdir [48, 58].

2.1.6.13 Renal Replasman Tedavisi

GFH <15 ml/dk/1.73 m² olması RRT' ye ihtiyaç duyulan dönemdir. Bu amaçla tercih edilmesi gereken en değerli yöntem canlı donörden böbrek naklidir. Kadavradan böbrek nakli diyalizden daha değerli bir yöntemdir. Hemodiyaliz planlanan progresif KBH' li hastalar için vasküler erişimin sağlanması SDBY' de yapılması gereken önemli bir işlemdir [52].

2.1.6.13.1 Diyaliz

Diyaliz yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ile diyaliz solüsyonu arasında meydana gelen sıvı-solüt değişimini içeren bir tedavi şeklidir. Diyaliz SDBY' ni tedavi edici olmayıp yaşamı destekleyen bir tedavi yöntemidir.

Diyaliz solüsyonunda kanda istenmeyen solütlerin konsantrasyonu kana göre daha azdır. Bu sayede istenmeyen solütler diyaliz sıvısına doğru difüze olarak kanda istenen seviyelere düşürülür. Diyaliz böbrek işlevi görerek vücuttan istenmeyen atıkların atılmasını sağlayarak son dönem böbrek hastalarında kanın normal fonksiyonel duruma gelmesini sağlar [60].

Diyaliz sıvısında üre kreatin gibi artık ürünler bulunmaz. Potasyum gibi istenmeyen solütlerin konsantrasyonu ise minimal düzeydedir. Periton diyaliz sıvısında ise potasyum bulunmaz. Hemodiyalizde azami verim alabilmek için zıt akımlar prensibine göre diyalizat ve kanın akış yönü terstir.

İlk olarak 1913' te deneysel olarak köpeklerde hemodiyaliz uygulaması yapılmıştır. 1923' te ise insanda ilk periton diyalizi uygulaması yapılmıştır. 1944' te ise insanda ilk hemodiyaliz uygulaması yapılmıştır [61].

Otuz-kırk yıl önce RRT ihtiyacı olan hastalar günler-haftalar içinde kaybedilmekte iken günümüzde diyaliz konusunda sağlanan gelişmeler sayesinde hastaların yaşam süresi ve yaşam kalitesinde artış sağlanmıştır.

Tekniğine bağlı olarak diyalizin üç çeşidi vardır: hemodiyaliz, periton diyalizi ve hemofiltrasyon.

2.1.6.13.1.1 Hemodiyaliz (HD)

HD' de hastanın kanı arada yarı geçirgen bir membran aracılığı ile diğer tarafta diyaliz solüsyonu ile zıt yönde akışları sağlanır [62]. Temizlenen kan tekrar intravasküler alana geri döner. Ultrafiltrasyon (UF) ile de diyaliz devresindeki kanın hidrostatik basıncı artırılarak serbest suyun kandan diğer tarafa geçişi sağlanır. HD işlemi için yaklaşık dakikada 200-600 ml' lik bir kan akışı gerekmektedir [61]. Bir hemodiyaliz seansında hastanın kuru ağırlığına göre tipik olarak 2-5 kg sıvı alınabilir [60].

HD işleminde atık temizleme etkinliği normal bir böbrekten çok daha fazla olduğundan sürekli yapılması gerekmeyip haftada iki ya da üç gün ya da daha az, her seans dört saat sürecek şekilde yapılır.

Her hemodiyaliz reçetesi sıklığı, süresi gibi değişkenleri içeren farklılıklar gösterebilir. Genel olarak haftada 2-3 kez ve her seans 3-4 saat sürer. Ancak gece diyalizi yapan küçük bir hasta grubunda ise haftada altı gece ve her seansta sekiz saat süren diyaliz düzenlemeleri de vardır [62].

Sentetik diyaliz membranları ile daha efektif HD yapılabilmektedir. Selüloz membranlar daha ucuz olmasına rağmen amiloidozdan sorumlu tutulmakta ve tercih edilmemektedir.

HD' de kullanılan suyun steril olması gerekmemektedir ancak hasta kanı ile temasa geçen diyalizattaki koloni sayısı mililitrede 2000 koloniden az olmalıdır [61].

Hemodiyalizde iv katater, arteriyovenöz (AV) fistül ve sentetik greft olmak üzere üç ana erişim yolu vardır. Erişim tipi hastanın böbrek yetmezliğinin süresine ve vasküler sağlığına bağlıdır. Bazen hastalarda AV fistül ve greftin olgunlaşması için süre gerektiği için aynı anda birkaç yol bulunabilir.

İV kataterler tünelli ve tünelsiz olmak üzere iki kısımdır. Tünelli kataterler enfeksiyona karşı bir direnç oluşturur. Kısa ve orta vadeli olarak planlanmıştır. Tünelsiz kataterler ise yaklaşık on gün ömrü olan erişim yollarıdır.

Katater ile erişim dezavantajları nedeni ile daha çok acil erişimin gerektiği durumlarda ve fistül veya greft olgunlaşması sırasında diyaliz ihtiyacı varsa kullanılır [60].

SDBY olan hastalar genellikle idrar yapamadıklarından, bu hastalarda HD esnasında ekstra sıvının uzaklaştırılması da sağlanır. Bu nedenle hastalarda genellikle ani olarak uzaklaştırılan sıvının miktarına da bağlı olarak yorgunluk, düşük tansiyon, baş ağrısı, bacak krampları görülebilir. HD ayrıca intravasküler erişimin kaynağına göre değişen enfeksiyona yatkınlık oluşturur. HD hastalarında septisemi, endokardit, osteomyelit riski artmıştır.

Daha önceleri kanın HD cihazında pıhtılaşması sık görülürken antikoagülanların kullanılmasıyla bu durum azalmış ancak antikoagülan kullanımına bağlı olarak kontrolsüz kanama riski artmıştır. Ayrıca hastalarda antikoagülana karşı alerjik reaksiyon da gelişebilir [63].

2.1.6.13.1.2 Periton Diyalizi (PD)

PD' de özel bir solüsyon, bir tüp yardımıyla abdominal boşluğa verilir. Burada barsakları saran peritoneal membran yarı geçirgen bir membran gibi görev yapar. Sıvı abdominal boşlukta artıkları temizlemek için bir süre bırakılır ve daha sonra tüp yardımıyla tekrar dışa alınır. Bu işlem gün içinde birkaç kez tekrarlanır. Periton diyalizi hemodiyalizden daha az etkilidir bu yüzden günlük olarak yapılır. UF ise daha yavaş ve daha hafiftir. UF için diyaliz sıvısının glikoz yoğunluğu

arttırılır. Periton diyalizi uygulaması daha kolaydır. Ancak başarılı olabilmesi için iyi bir eğitim gerekmektedir. Periton diyalizinde peritonit en ciddi komplikasyondur. Katater çıkış yeri ve tünel enfeksiyonları daha sık görülür ancak daha selim seyretmektedir [64].

Periton diyaliz hastalarının büyük bir kısmında sıvı fazlalığı mevcuttur. Bunun nedeni periton diyaliz hastalarında kuru ağırlığın belirlenmesinin, dehidratasyona işaret eden belirti ve semptomların yetersizliğinden dolayı daha karmaşık ve zor oluşu nedeniyledir.

2.1.6.13.1.3 Hemofiltrasyon

Hemofiltrasyon, HD' ye benzer bir tedavidir ancak bu durumda zar daha fazla gözeneğe sahiptir ve daha büyük miktarda suyun ve çözünen maddelerin içinden geçmesine izin verir. Genellikle 12-24 saat süren yavaş ve sürekli bir tedavi şeklidir. Bu tedavi şekli UF' nin yavaş ve yumuşak olması nedeniyle yoğun bakıdaki akut böbrek yetmezliği hastaları için idealdir [65].

2.1.6.13.2 Kronik Diyalizde Tedavi Seçimi

Akut diyaliz tedavisi gerektiğinde tercih edilen yol HD olup hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda PD tercih edilebilir.

Kronik diyalizde PD ve HD iki ayrı tedavi seçeneği olup, her birinin kendine özgü avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Ayrıca her iki yöntemde zaman zaman karşılaşılan olumsuzluklar nedeniyle her iki yöntem arasında geçiş yapmak gerekebilmektedir.

Çoğu hasta (>%80) genellikle her iki tedavi seçeneği için de uygun olup tedavi seçimi çoğunlukla tıbbi gerekçelere dayanmaz. Ancak bazı faktörler bir seçeneği bir dereceye kadar daha uygun yapabilir.

Hastanın diyaliz işlemi ile daha az zaman harcaması, malnutrisyonun daha az olması, kilo alımının daha az olması, hastaneye yatma gereksiniminin daha az olması HD' nin avantajları, özgürlüğün kısıtlanması, merkeze transport sorunu,

diyaliz sırasında gelişen komplikasyonlar, hepatit riski, hemodiyaliz erişim yollarında meydana gelen problemler ise HD' nin başlıca dezavantajlarıdır [66].

Daha stabil kan basıncı ve biyokimyasal parametrelerin olması, bir merkeze bağlılığın daha az olması, daha serbest diyet ve sıvı alımının olması, daha iyi anemi kontrolü ve daha iyi korunmuş rezidüel böbrek fonksiyonlarının olması periton diyalizinin avantajları; peritonit riski, daha fazla malnütrisyon, hiperlipidemi ve obezite riski, diyaliz yeterlilik hedeflerine ulaşamama, reflü özafajit ve konstipasyon gibi gastrointestinal semptomların sıklığı ise periton diyalizinin başlıca dezavantajlarıdır [67].

Tam gün çalışma hayatı olanlar, küçük çocuğu olan anneler, iyi aile desteği, iyi motivasyon, erken transplantasyon olasılığı yüksek olan hastalar PD için daha uygun hastalardır. Kötü aile desteği, kötü motivasyon, ciddi komorbidite, vücut kilosu >110 kg, sorumsuz, kötü hijyen sahibi ve kötü el-göz koordinasyonu olan hastalar için HD daha uygun olan tedavi yöntemidir [66].

2.2 Kronik Böbrek Hastalığında Anemi

Dünya sağlık örgütü verilerine göre anemi, erkeklerde hemoglobin seviyesinin 13 g/dl, bayanlarda 12 g/dl ve gebelerde 11 g/dl' nin altında olması, hematokrit seviyesinin ise erkeklerde %39, bayanlarda %36 ve gebelerde %33' ün altında olması olarak tanımlanmaktadır [68, 69].

Böbrek kaynaklı anemi (erkeklerde <130 g/l, kadınlarda <120 g/l), çoğunlukla GFH <60 ml/dk/1.73 m² (KBH evre 3-5) olduğunda ortaya çıkan KBH' nin en önemli komplikasyonlarından biridir. GFH <43 ml/dk/1.73 m² olduğunda GFH azalması ile hemoglobin düşüşü arasında lineer bir ilişki saptanmıştır. GFH' deki her 5 birimlik düşüşte hemoglobin seviyesi yaklaşık olarak 3 g/l düşer [68, 70].

Anemi sadece KBH progresyonunun değil ayrıca KBH' de en önemli ölüm nedeni olan kardiyovasküler komplikasyonların doğrudan bağımsız bir belirleyicisi olarak da kabul edilmektedir [71, 72].

KBH' de anemi tetkik edilirken MCV, ferritin, retikülosit, transferrin saturasyonu, vitamin B12, folik asit bakılmalıdır [69-71].

KBH' de başlıca anemi nedeni endojen EPO üretiminin azaltılmasıdır. Bunun yanında eritrosit ömrünün kısalması, EPO' ya karşı reseptör duyarlılığının azalması ve kronik inflamasyon ve demir eksikliği sayılabilir [68, 72, 73]. Bu sebeplere ek olarak yetersiz beslenmeye bağlı folik asit ve vitamin B12 eksikliğine bağlı gelişen inefektif eritropoez nedeni de anemi meydana gelebilmektedir. Üremik toksinler, yetersiz diyaliz, kanama, alüminyum birikimi, hiperparatiroidi diğer anemi nedenleri olarak sayılabilir.

Hemodiyaliz hastalarında sık görülen demir eksikliğinin başlıca nedenleri arasında; tetkik amaçlı fazla ve sık kan alma, hemodiyaliz setinde kan kalması, demir emilimini azaltan fosfor bağlayıcı ajanların kullanımı ve gizli kanamalar sayılabilir [74].

KBH' de anemi genellikle normokrom normositerdir. Retikülosit sayısı ise normal ya da hafif yükselmiştir. Retikülosit sayısındaki bu durum, EPO yetersizliğine rağmen anemiye yanıt olarak eritropoezin tetiklendiğini göstermektedir [70, 71, 75]. Bu da muhtemelen hemodiyaliz prosedürleri sırasında meydana gelen kan kayıplarının kemik iliğini tetiklemesi ile açıklanabilir. Uzun süren hemodiyaliz seanslarından sonra hastalarda hipokrom mikrositer anemi şeklinde kendini gösteren demir eksikliği anemisi gelişebilir [76, 77].

Alüminyum birikimine bağlı olarak gelişen anemide de hipokrom mikrositer anemi gözlenmektedir. EPO yetersizliğine bağlı olarak meydana gelen anemi de hemoglobin seviyesi 7 gr/dl altında beklenmez. Bu durumda genellikle altta yatan başka bir patoloji araştırılmalıdır [61].

2.2.1 Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Tedavisi

KBH' de anemi tedavi edilirken öncelikle altta yatan sebebin tedavi edilmesi esas yaklaşımdır. Eğer hastada EPO eksikliği düşünülüyorsa EPO replasmanı yapılması, eğer demir eksikliği düşünülüyorsa uygun olan yoldan (iv ya da oral) demir replasmanı yapmak gerekir. Alüminyum yüklenmesine bağlı bir anemi gelişmişse o takdirde deksferrioksamin kullanılabilir. Böyle bir durumda ayrıca hastalarda alüminyum içeren fosfor bağlayıcılardan uzak durulmalıdır. Hiperparatiroidi de anemi sebeplerinden biri olup bu durumun gerek medikal

gerekse cerrahi yoldan engellenmesi de anemi de tedavi yaklaşımlarından biridir. Folik asit veya vitamin B12 eksikliği saptanması durumunda ise uygun şekilde bu iki vitaminin replasmanı tedavi edici yoldur. Folik asit eksikliği günlük yeteri kadar protein alan hastalarda sık rastlanmayacak olup gerekirse 1 gr/gün şeklinde verilebilir [61].

2.2.2 Eritropoetin Tedavisi

1980'lerin sonuna kadar renal anemi kan transfüzyonu ile düzeltilmeye çalışılmıştır. İlk olarak 1989' da epoetin- α ve daha sonra 1990' da epoetin- β piyasaya sunulmuş ve bu tarihlerden sonra EPO tedavisi ile ilgili birçok çalışma yapılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalarda EPO tedavisi sonrası anemide kısmi düzelme ile olumlu etkiler görülmüştür. Bu etkilerin başlıcaları hastaların yaşam kalitesinde artış, kognitif fonksiyonlarda düzelme, sol ventrikül hipertrofinde gerileme, efor kapasitesinde artış olarak sıralanabilir.

Yapılan bir çalışmada hemogloblin (Hb) seviyesini 10 gr/dl altından 10-12 gr/dl arasına çıkarmakla sol ventrikül hipertrofinde (SVH) gerileme gözlenmiş ancak Hb seviyesini 10-12 gr/dl seviyesinden 12 gr/dl üzerine çıkarmakla SVH' de anlamlı bir fark görülmemiştir. Ayrıca Hb seviyesini daha yukarılara çekmek serebrovasküler olay ve mortalitede artış ile ilişkili bulunmuştur [78].

Yapılan farklı çalışmalar neticesinde EPO tedavisinde amaç, hemogloblin değerlerini normale getirmek olmayıp farklı kaynaklarda farklı değerler belirtilse de 10-11 gr/dl seviyelerinde tutmaktır [48, 53]. KDIGO 2012' ye göre renal anemide eğer hemogloblin düzeyi 10 gr/dl' nin altında ise EPO tedavisi önerilmektedir [71].

Hedef Hb seviyesine dört ay içinde ulaşılmalıdır [70].

Geçmişinde malignite öyküsü olan ve diabetes mellitus, KVH, malignite gibi inme riski yüksek hastalarda EPO tedavisi kişisel bazda değerlendirilmelidir. EPO tedavisi öncesi varsa demir eksikliğinin düzeltilmesi gerekmektedir [70, 71, 79].

Kısa etkili EPO (epoetin-alfa veya beta) hastalara subkutan 50 IU/ kg/ hafta veya iv 100 IU/ kg/ hafta olarak uygulanır. Bu da yaklaşık olarak 6000 IU/ hafta şeklinde bir doza tekabül etmektedir. Subkutan uygulama EPO' nun

yarılanma ömrünü uzatarak daha düşük doz kullanım ve böylece daha ekonomik ve daha uygun yol olarak gözükmektedir. Hb seviyesinde yükselme ayda 1-2 gr/dl şeklinde olmalıdır. 1 gr/dl' den daha az veya 2gr/dl' den daha fazla değişim meydana gelmesi durumunda haftalık EPO dozunda %25 oranında titrasyon yapılmalıdır. Tedavi başlangıcında Hb kontrolü iki haftada bir, sonrasında ayda bir ve hedef Hb seviyelerine ulaşıldığında ise iki ayda bir yapılmalıdır. Eğer Hb seviyesindeki artış uygun ise mevcut dozda devam edilmelidir [70, 71, 80, 81].

2.2.3 Eritropoetin Direnci

Maksimum dozda EPO kullanımına rağmen (subkutan 300 iu/kg/hafta, iv 450 iu/kg/hafta) hedef Hb ve hematokrit seviyelerine 5-6 ay içerisinde ulaşılamaması durumunda EPO direncinden bahsedilir. Böyle bir durumda altta yatan sebebin tespit edilip tedavi edilmesi gerekmektedir.

EPO direncinin en önemli nedeni demir eksikliğidir. Diğer nedenler arasında enfeksiyon, kan kaybı, inflamasyon, alüminyum toksisitesi, kanın biyoyumsuz membranlara maruz kalması, hiperparatiroidi sayılabilir. ACEİ ve ARB kullanımının EPO direncine neden olabileceğini belirten çalışmalar olsa da bu durum tartışmalıdır.

2.2.4 Eritropoetin Yan Etkileri

En sık görülen yan etkiler ilk bir iki dozda görülen ve 24 saat içinde düzelen grip benzeri semptomlar ve hipertansiyondur. Diğer yan etkiler alerjik ve anaflaktik reaksiyonlar, hiperkalemi (nadir), hiperviskozite, trombozis, kanserin ilerlemesi olasılığı sayılabilir. Kazanılmış saf kırmızı hücre aplazisi (KSKHA) de nadir ancak hayatı tehdit eden bir yan etkidir. Antikor aracılı KSKHA otoimmün, viral veya neoplazi veya bazı ilaç tedavilerinin sonucu olabilir. Otoantikörler hem endojen hem de eksojen EPO' ya etki eder. Özellikle subkutan kullanımlarda meydana gelmekte olduğundan epoetin üretici firması diyaliz hastalarında iv uygulanmasını önermektedir.

2.2.5 Eritropoetin Kullanımında Demir Eksikliği Tedavisi

EPO tedavisi öncesi varsa demir eksikliğini düzeltilmesi bir zorunluluktur. Demir eksikliği gelişiminin temel nedeni yılda yaklaşık 3-4 lt' ye varan ve yaklaşık 2 gr demire eşdeğer olan kan kayıplarıdır. Bu kan kayıplarının sebepleri; diyaliz setinde kan kalması, tetkik amaçlı alınan kanlar, katater kullanımı sırasında kan kaybı, diyaliz başında cildin delinme yerinden kan kayıpları ve gastrointestinal gizli kanamalar şeklinde sıralanabilir [70, 71, 77].

Hb seviyesini normal seviyede tutabilmek için diyaliz tedavisi alan hastalara diyalizin son iki saatinde ferritin düzeyini de kontrol ederek iki haftada bir 200 mg iv demir replasmanı önerilmektedir [82].

Ferritin için optimal aralık 100-500 mcg/L aralığıdır. Ancak 100-800 mcg/L aralığı da tolere edilebilir aralıktır. Optimal transferrin saturasyonu ise %30-40 aralığıdır. Tolere edilebilir aralık ise %20-50 arasındadır [55, 69].

2.3 Malnutrisyon

Malnutrisyon, yetersiz beslenme ya da hastalıklara bağlı olarak meydana gelen beslenme bozuklukları nedeniyle vücutta ortaya çıkan değişikliklerin tümüne denir [83].

Bir başka tanımlama ise tüketilen besin maddelerinin alımı ile metabolizma ihtiyacı arasında devam eden dengesizliktir. Malnutrisyon denildiğinde genellikle protein ve/veya protein enerji malnutrisyonu kastedilmektedir [84].

Malnutrisyon meydana geliş sebeplerine bağlı olarak primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Besinlerin teminindeki kıtlık, ekonomik faktörler gibi birtakım sıkıntılardan dolayı alımının kısıtlanması primer malnutrisyon, besinlerin temininde bir sıkıntı olmayıp altta yatan yeme ve yutma bozukluğu, iştahsızlık, kanser, pankreas yetmezliği, kusma, ishal ve malabsorbsiyon gibi birtakım organik sebeplerden dolayı meydana gelen malnutrisyon ise sekonder malnutrisyondur. Travma, ateş, stres, gebelik, laktasyon, yanık gibi sebeplerle

vücutun artan enerji gereksinimi nedeniyle ortaya çıkan malnutrisyon da sekonder malnutrisyon içinde değerlendirilmektedir [83].

Solunumsal patolojisi olan hastalarda %45, hastanede yatan hastalarda %30-60, inflamatuvar barsak hastalığı olanlarda %80 ve malign hastalığı olanlarda ise %85'e varan oranlarda malnutrisyon gözlenebilmektedir [84].

Malnutrisyon durumunda kas kitlesi kaybı ve organ fonksiyon bozuklukları meydana gelir. Ayrıca tedavi başarısında azalma, enfeksiyonlara yatkınlık, yaşam kalitesinde düşüş görülmekte, hatta çoğu hastada mortalitede artışa neden olmaktadır. Bu sebeplerden dolayı ve sıklığı dolayısıyla malnutrisyonun tanı ve tedavisi önem arz etmektedir [85, 86]. Malnutrisyon tanısı son altı ayda vücut ağırlığının %10' dan daha fazlasının kaybedilmesi ile ya da kabul edilen bazı malnutrisyon skorlama sistemleri ile hastanın değerlendirilmesi ile koyulmaktadır. Hastalık ve zedelenme durumunda sekonder malnutrisyon gözlenmektedir. Bu iki durumda interlökin-1 ve tümör nekroz faktör (TNF) gibi birtakım sitokinlerin etkisiyle yönlendirilen artmış protein katabolizması ve artmış kalori ihtiyacı doğar. Sitokinlerin etkisiyle iskelet kas kitlesinden, 5-6 kat daha fazla aminoasit serbestleşir. Serbestleşen bu aminoasitler glukoneogenezde kullanılır ya da özellikle hayati organlar tarafından alınır. Hastalık-zedelenme durumunda %80'e kadar artabilen bazal enerji ihtiyacı ve yaklaşık 2.5 kat kadar artabilen protein katabolizması nedeniyle meydana gelen enerji-protein metabolizmasındaki bu adaptif mekanizma ile somatik komponentten viseral komponente doğru aminoasit kayması olarak hayati organların fonksiyonlarının korunması sağlanır.

Basit açlığa bağlı malnutrisyonda nütrisyonel desteğin sağlanması ile malnutrisyon ortadan kalkarken, hastalık ve zedelenmeye bağlı malnutrisyonda ise nütrisyonel destek ile kas kitlesinin restorasyonu, altta yatan inflamatuvar süreç düzeltilmediği sürece mümkün olmaz [84].

2.3.1 Kronik Böbrek Hastalarında ve Son Dönem Böbrek Yetmezliği Hastalarında Malnutrisyon

KBH ve SDBY' de var olan birtakım metabolik ve nütrisyonel bozukluklar sebebiyle malnutrisyon sık olarak gözlenmektedir. Bu bozuklukların başlıcaları

üremiye ve asidoza sekonder protein ve aminoasit metabolizmasındaki bozukluklar, iştahsızlık, glukagon ve parathormon gibi katabolik hormonların artışı, anabolik hormonların aktivitesinde azalma, artmış enfeksiyon varlığı, çeşitli sebeplere sekonder yetersiz gıda alımı, diyalizle nutrient kaybı ve tetkik amaçlı sık kan alımıdır [87].

National Kidney Foundation (NKF), hemodiyaliz hastaları için 1.2 gr/kg/gün protein alımını ve 35 kkal/kg/gün kalori alımını önermektedir. Ancak yapılan araştırmalarda hastaların %82-90' ının önerilen değerlerin altında protein-enerji alımı olduğu saptanmıştır. Gerek bu sebeple gerekse diyalizatla 4-8 gr/gün aminoasit kaybı gibi birtakım faktörler dolayısıyla malnutrisyon sıklığı hemodiyaliz hastalarında %18-75, periton diyalizi hastalarında ise %10-50 gibi yüksek oranlarda saptanmaktadır [88, 89].

GFH 50 ml/dl' nin altında olan hastalarda oral alım bozukluğu başladığı ve böbrek fonksiyonlarındaki azalma ile oral alımın daha da bozulduğu saptanmıştır [90].

NKF' ye göre hemodiyalize giren hastalarda diyaliz öncesi serum albumin değerinin 3,4 g/dl, kreatinin değerinin 8 mg/dl altında olması; ideal kiloya göre %10' dan fazla kilo kaybı veya %20' den fazla kilo fazlalığı; klinik parametrelerin malnutrisyonu göstermesi, diyet ile protein alımının 0,8 g/kg ve kalori alımının 25 kkal/kg altında oluşu malnutrisyonu destekleyen bulgulardır [91].

2.3.2 Kronik Böbrek Hastalarında Malnutrisyon Patogenezi

KBH' de protein enerji malnutriyonu üç ana sebeple ilişkilendirilmektedir. Bunlar metabolik asidoz, kronik inflamasyon ve hormonal bozukluklardır.

2.3.2.1 Metabolik Asidoz

Metabolik asidoz KBH' nin en erken ve en sık görülen bulgularındandır. Artan NH₄ atılımını sağlamak için üretilen daha fazla NH₃ üretimi esnasındaki reaksiyon; kompleman aktivasyonuna, tübülointerstisyel inflamasyona ve fibrozise sebep olmaktadır [92].

Metabolik asidoz, KBH ve SDBY 'de hızlanmış protein katabolizması, negatif azot dengesi ve yağsız vücut kütlesi kaybında önemli bir rol oynar. Asidoz, ubiquitin-proteazom sistemini (UPS) ve kaspaz-3'ü aktive ederek proteolizi aktive eder [93].

Kaspaz-3, UPS aracılı bozulma için uygun substratlar sağlayarak, astomiyosini ve miyofibrilleri ayırır. Asidoz ayrıca insülin direncine, büyüme hormonu direncine ve glukokortikoid hipersekresyonuna katkıda bulunur. Bu hormonal bozukluklar protein katabolizmasına katkıda bulunur. Dolayısıyla asidozun düzeltilmesi, kanıtlanmış olmasa da KBH ve SDBY' deki asidoz ile ilişkili bilinen olumsuz etkileri düzeltebilir [40, 92].

2.3.2.2 Kronik İnflamasyon

Kronik inflamasyon KBH ve SDBY' nin belirgin bir özelliğidir. KBH' nin erken evrelerinde bile saptanan değişmiş barsak mikrobiyotası, inflamasyonun oluşumunda önemli bir rol oynar. Protein sindiriminin bozulması, proteolitik bakterilerin bağırsak protein fermantasyonunu artırır ve bağırsak mukozasına zarar veren NH₃ / NH₄OH gibi toksik metabolitlerin üretimi artar. Barsak endotelinin zarar görmesi ile bakteri endotoksinleri ve birtakım toksik metabolitler kana geçer ve bazı inflamatuvar sitokinlerin salınımı uyarılır [92].

Ayrıca KBH' de artan ürik asit, barsaklarda üreaz ve ürikaz üreten bakterilerin seleksiyonuna sebep olur. Bu bakteriler ayrıca indol ve p-kresol dahil bazı toksinleri üretme yeteneğine sahiptir. Bu toksinler de inflamasyonu uyaran birtakım yollara dahil olurlar [94].

Hem HD hem de PD, önde gelen inflamasyon kaynaklarıdır [95]. Dolayısıyla KBH ve SDBY' deki negatif protein dengesi, çoklu sitokin (TNF- α , IL-1 ve IL-6) kaynaklı mekanizmaların aktivasyonuna bağlanabilir [96].

TNF- α , IL-1 ve IL-6 'nın açlık hissi, kas katabolizması, albumin, prealbumin ve transferin sentezi üzerine olumsuz etkileri ile malnutrisyon patogenezinde önemli faktörler oldukları düşünülmektedir [88].

2.3.2.3 Hormonal Değişiklikler

Asidoz, inflamasyon ve üremik toksinlerin hormonal değişikliklere katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bu değişikliklerin başlıcaları; insülin, büyüme hormonu (BH), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), testesteron ve vitamin-D' ye olan dokulardaki dirençtir. KBH hastalarındaki bu insülin direnci artmış protein katabolizması ile ilişkilidir. Yüksek protein parçalanmasından kaynaklanan negatif azot dengesi ve hiperaminoasidemi, diyabet hastalarında insülin uygulamasıyla tersine çevrilebilir [92]. Ayrıca, diyaliz de azalan insülin direncini kısmen düzeltebilir ve doku insülin duyarlılığını artırabilir [97].

KBH' de azalmış BH klirensi nedeniyle kanda normal ya da artmış BH seviyesine rağmen doku düzeyinde direnç artışı vardır [98].

Serum IGF-1 seviyeleri de normal olabilir (veya ileri KBH' de azalmış.) serum IGF bağlayan protein (IGFBP) düzeyi de azalmış klirens dolayısıyla artar. Artan serum IGFBP dolaşımdaki IGF' yi bağlayarak biyoyararlanımını azaltır [99].

GH ve IGF-1'e doku direnci göz önüne alındığında, böbrek yetmezliği olan çocukların büyüme geriliği göstermesi şaşırtıcı olmamalıdır. Yetişkinlerde ise bu direnç kendini protein katabolizması ve protein yetersiz beslenmesi olarak gösterir. Bu direnç neticesinde kaspaz-3 aktive olur ve aktomiyosin kompleksleri ve miyofibrillerin bölünmesi artar, kas yaralanması durumunda onarım ve kas kütlelerinin korunması engellenir [100, 101].

Testesteron iskelet kasında hipertrofiye ve pozitif nitrojen dengesine neden olan anabolizan bir hormondur [101]. Ancak KBH' de kandaki seviyesi artan prolaktin nedenli azalır [102].

Böbrek nakli başarılı bir şekilde gerçekleştirilen hastalarda hipogonadizmin gerilemesi, üremik ortamın ne kadar toksik ama aynı zamanda geri dönüşümlü yapısını göstermektedir. KBH' nin erken evrelerinde bile, negatif protein dengesinin önemli bir bileşeni olan, azalmış endojen testosteron ile kas kütle kaybının önemli bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir [103].

KBH ve SDBY' deki bir diğler önemli hormonal kusur, glukokortikoidlerin artan üretimi ve aktivitesidir. KBH' de metabolik asidoz ve inflamatuvar durum patolojik olarak adrenal glukokortikoid üretimini ve aktivitesini arttırır [104].

Bu artış proteolitik yolların düzenlenmesi ve hücre içi büyüme hormonu aracılı sinyalleme yollarının bozulması dahil olmak üzere birçok mekanizma yoluyla kas proteinin bozulmasına katkıda bulunur. [100]

Aktif D vitamini (1,25-OH₂ D vitamini) replasmanının, kas büyüklüğü ve kuvvetini ayrıca serum albümin konsantrasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. [105] KBH deki D vitamini eksikliği, RAAS hiperaktivasyonuna katkıda bulunur ve bu durum, zihinsel durumun da dahil olduğu birçok olumsuz etkiye sebep olur ve değışen zihinsel durum zayıf beslenmeye sebep olur. [105]

KBH ve SDBY 'de, katabolik hormonların aktivitesi artmış ve anabolik hormonlara direnç artmıştır. Bu değışiklikler, asidemi, inflamasyon ve azalan gıda alımı gibi diğler üremik koşullar ile birlikte, negatif azot dengesine ve yağsız vücut kütesinin kaybına neden olmaktadır [92].

2.3.3 Kronik Böbrek Hastalığında Malnutrisyon Değıerlendirmesi

Beslenme durumunu düzenli olarak değıerlendirilmesi KBH takibinin bir parçası olmalıdır. Bu sayede hastalarda malnutrisyonun erken teşhisi mümkün olup gelişmesi muhtemel komplikasyon riski ve mortalite azaltılmış olur. İdeal malnutrisyon parametreleri mortalite ve morbidite ile ilişkili olmalı, böylece hastalarda hastaneye yatış, ölüm riski ve nutrisyon ihtiyacı hakkında yol gösterici olmalıdır.

Nutrisyonel durum değıerlendirmesinde altın standart bir yöntem olmayıp klinik muayene ve biyokimyasal testlerin birlikte yorumlanması en doğru sonuca ulaştıracaktır [106].

2.3.3.1 Klinik Değıerlendirme

Nutrisyonun klinik olarak değıerlendirilmesi anamnez, fizik muayene, antropometrik ölçümler ve vücut kompozisyon analizini içermektedir.

2.3.3.1.1 Anamnez ve Fizik Muayene

KBH veya SDBY olan hastalarda nutrisyonel değerlendirmede anamnez ve fizik muayene dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

Malnutrisyon tanısını koymada en önemli bulgu kilo kaybıdır. Hastalarda kilo kaybı sorgulanmalıdır. Bir ayda $\geq\%5$ ve altı ayda $\geq\%10$ şeklinde kilo kaybı malnutrisyon tanısı koydurur [107].

Diyaliz hastalarında kilo değerlendirmesi dikkatli yapılmalıdır. Kuru ağırlık, aylık olarak yeniden değerlendirilmelidir [106].

İştah sorgulaması yapılmalıdır. Hastanın iki veya daha fazla öğünde öğünün ancak $\%50$ ' sini tüketmesi kötü beslenmeyi göstermektedir [107].

Hastaların gıda alımının değerlendirilmesi, nutrisyon değerlendirmesinde etkili bir yoldur. Hastalar aldıkları gıdaların listelerini çıkartarak, bu listelerden hastaların günlük aldıkları kalori, protein, karbonhidrat miktarı hesaplanabilir [106].

Diyetteki protein alımı protein catabolic rate (PCR) ile hesaplanır. PCR 1-1.4 gr/ideal kilo/gün aralığında olan hastalarda mortalitede anlamlı düşme saptanmış, PCR 1 gr/ideal kilo/gün altında olan hastalarda ise mortalitede önemli oranda artma saptanmıştır [108].

Hastanın mevcut enerji ihtiyacının $\%67$ ' sinden azını tüketmesi beslenme yetersizliği olarak değerlendirilmelidir [107].

Hastalarda eşlik eden diabet, gastrointestinal hastalık, alkolizm ve kronik inflamasyona sebep olabilecek hastalıklar sorgulanmalıdır. Hastanın yaşadığı çevre, sosyal koşulları, evde yemek hazırlama olanakları ve maddi olanaklar sorgulanmalıdır. Bu faktörlerdeki olumsuzluklar hastanın gıda alımını etkileyerek malnutrisyonda etkili olabilir [106].

Fizik muayenede kas gücü, fonksiyonel kapasite, cilt ve saç değişiklikleri, ödem değerlendirmesi yapılmalıdır. Hastanın yürüme hızı, egzersiz toleransı ve el sıkma gücüne ait kayıtlar ile fonksiyonel kapasitedeki değişiklikler hakkında fikir sahibi olunabilir [106].

2.3.3.1.2 Antropometrik Ölçümler

Antropometrik ölçümler, basit, güvenli, pratik ve uygun maliyetli olması nedeniyle diyaliz merkezlerinde kolay uygulanan nutrisyonel değerlendirme sağlar [109].

Antropometrik ölçümlerin başlıcaları vücut ağırlığı/uzunluğu, vücut kitle indeksi (VKİ), ideal vücut ağırlığı, üst orta kol çevresi, triseps veya biceps deri kıvrım kalınlığı, kol çevresi ölçümü, kol kas alanı ölçümüdür. Triseps ve subskapuler cilt kalınlığı yağ miktarı hakkında bilgi verirken, üst orta kol çevresi ölçümü kas kitlesi hakkında bilgi vermektedir [110].

Dokuların hidrasyon durumundan etkilenmesi gözlemciler arası ölçümlerde anlamlı ölçüde farklılıklar olması antropometrik ölçümlerin dezavantajlarından. Ayrıca kısa zamandaki nutrisyonel değişiklikleri ve spesifik nutrisyonel bozuklukları tanımlamaz [111].

VKİ nutrisyon değerlendirmesinde kolay değerlendirilebilir bir parametredir. Ancak malnutrisyon için cut-off değerleri net değildir. Dünya Sağlık Örgütüne göre VKİ 18.5 kg/m²' den düşük olanlar malnutre olarak değerlendirilmelidir. Ancak bu değerlerin eşik kabul edilmesi tartışmalıdır. Çünkü yapılan çalışmalarda görülmüştür ki VKİ' nin 22 kg/m²' den düşük bulunması artmış mortalite riski ortaya çıkarmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda eşik değer olarak 22 kg/m²' nin tercih edilmesi malnutrisyon tanısı koymak için daha uygun görülmüştür [111].

Yapılan çalışmalarda deri kıvrım kalınlığı ölçümü, nutrisyonel değerlendirmede kullanışlı bir yöntem olarak görülmemektedir. Diğer yöntemlerle normal saptanan hastalarda yüksek oranda malnutrisyon tanısı koyulmasına sebep olmaktadır [111].

Kol çevresi ölçümü hem kas hem de yağ dokusu hakkında fikir verir. Ağırlığın ölçümü mümkün olmadığında kullanılabilir. Düşük kol çevresi ölçümü, artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Baldır çevresi ölçümü, yaşlılarda kol çevresi ölçümünden daha duyarlı bir yöntemdir. Baldırın en geniş yerinden ölçüm yapılır. Üst kol çevresinin 22 cm ve baldır çevresinin 31 cm' nin altında olması malnutrisyonla alakalı olabilir. Ama bu sonuçlar yaşlılarda ödem, cilt

elastikiyetinin kaybı, kas atrofisi gibi durumlardan dolayı yanlış değerlendirmelere sebep olabilir [108]. Kol çevresi ölçümleri sıvı-elektrolit dengesizliğinden etkilenir [112].

Hastanın nutrisyonel değerlendirmesi esnasındaki kilosunun ideal vücut ağırlığına oranı %80-90 arasında ise hafif enerji yetersizliği, %70-80 arasında ise orta derecede enerji yetersizliği, %70' in altında ise ağır enerji yetersizliği olarak tanımlanmaktadır [107].

2.3.3.1.3 Vücut Kompozisyon Analizi

Biyoiimpedans analizi (BİA), dual energy X-ray Absorptiometry (DEXA), magnetik rezonans görüntüleme (MRG), vücut kompozisyon analizi için kullanılan yöntemlerdir. BİA kolay uygulanabilir, ucuz, yapandan asgari düzeyde etkilenen bir yöntemdir. BİA sayesinde hastanın toplam vücut suyu, yağsız vücut kitlesi, yağ kitlesi ve hücre dışı sıvı miktarı hakkında fikir elde edilir [113]. Ancak KIDOQI 2000'de HD hastalarının rutin nütrisyonel değerlendirmesinde BİA önerilmemektedir [111].

DEXA ile de kemik mineral dansitesi, total vücut kitlesi, yağ kitlesi, yağsız vücut kitlesi hakkında bilgi edinilir. DEXA vücut bileşimini değerlendirmede en güvenilir metot olarak gözükmektedir [114].

Yağsız vücut kitlesinin ölçümünde ise BİA daha doğru bir yöntem olarak gözükmektedir. Ancak her iki yönteminde sonuçları son dönem böbrek yetmezliğinden etkilenmektedir [115].

Vücut kompozisyon analizinde MRG' nin kullanımının sağlıklı insanlarda güvenilir olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir. Ancak SDBY hastalarında bu yöntemlerle yapılan analizler sınırlıdır ve maliyetli bir yöntemdir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda nutrisyonel değerlendirmede rutin amaçlı değil de araştırma amaçlı kullanımı önerilmektedir [116].

2.3.3.2 Laboratuvar Değerlendirme

Hastaların nutrisyonel değerlendirmesinde en sık kullanılan laboratuvar parametresi albumindir. Yapılan birçok çalışma, albuminin nutrisyon değerlendirmesinde güvenilir bir belirteç olduğunu göstermiştir. Albumin ayrıca beslenmedeki düzelmeye anlamlı bir şekilde yanıt verir. KBH ve SDBY' de değişmiş vücut sıvısı dengesi ve bu hastalıklarda mevcut olan kronik inflamasyon gibi birtakım albumin seviyesini etkileyebilecek kısıtlamalara rağmen albumin KBH' de ve SDBY' de nutrisyonel durum ve düşük protein depolarını değerlendirmede rutin olarak kullanılmaktadır [117].

Diyaliz ncesi albumin düzeyi 3.4 gr/dl' nin altında ise diğer bulgularla birlikte malnutrisyon lehine yorumlanabilir [106].

Prealbumin ve transferrin albumine alternatif olarak görülmektedir. Bu parametreler nutrisyonel değişikliklere daha erken tepki göstermektedir ve daha kesin ölçümler ifade edebilirler. Ancak her iki belirtecin de inflamasyondan etkilenmesi dezavantajlarıdır. Diğer bir dezavantaj ise iki parametrenin nutrisyonel değerlendirmede albumin kadar çalışması olmamasıdır. Ayrıca düzenli olarak kontrol etmek için albumine göre daha maliyetli gzlmektedirler [117].

Prealbuminin tekrarlayan ölçümleri nutrisyonel değerlendirmede daha değerli olmakla birlikte plazma seviyesi 30 mg/dl' nin altında olması malnutrisyon lehine yorumlanabilir [106].

Plazma homosistein düzeyi de SDBY hastalarında nutrisyon değerlendirmesinde kullanılabilir. Her ne kadar KBH ve SDBY hastalarında hiperhomosisteinemi saptansa da homosistein seviyesi, nutrisyonel durumu iyi olan hastalarda malnutre olan hastalardan daha yüksek bulunur. Homosistein seviyesi ile albumin seviyesi ve protein alımı korelasyon gösterir [117].

Plazma kolestrol düzeyi de nutrisyonel değerlendirmede kullanılmaktadır. Malnutre kişilerde kolestrol seviyesi düşer. Yapılan çalışmalarda özellikle 120 mg/dl altındaki kolesterol düzeyleri ile komplikasyonlar arasında ilişki bulunmuştur [118].

Protein alımı ve nutrisyonel durum değerlendirmesinde kullanılan diğer bir parametre kan üre nitrojenidir (BUN). Diyaliz öncesi düşük BUN düzeyleri yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur [119].

Kreatin de yağsız vücut kitlesinin hesaplanmasında kullanılmaktadır.

Paradoksal olarak hiperkolesterolemi, artmış kreatin düzeyi ve homosistein seviyeleri SDBY hastalarında daha olumlu bir sonuçla ilişkili görünmektedir [117].

2.3.3.3 Sistemik Değerlendirme Yöntemleri

Protein-enerji malnutrisyonunun tanısı, genellikle oral enerji alımı, vücut ağırlığı, antropometrik ölçümler, kilo kaybı, laboratuvar parametreler ve vücut kompozisyon analizleri gibi objektif ölçümlere dayanmasına ve bu ölçümlerin morbidite ve mortalite ile korelasyon göstermesine rağmen tek başına hiçbir ölçüm yeterli olmamaktadır. Bu ölçümlerin kombinasyonları ile seçicilik ve duyarlılık arttırmaktadır. Bu amaçla nutrisyonel skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları matematiksel denklemlerle, bazıları da subjektif ve klinik değerlendirmelerle yapılmaktadır.

KBH ve SDBY hastalarında en sık kullanılan skorlama sistemleri subjektif global değerlendirme sistemi (SGD) ve malnutrisyon inflamasyon skorudur (MİS).

2.3.3.3.1 Subjektif Global Değerlendirme Sistemi (SGD)

SGD pratik, ucuz, farklı disiplinler tarafından kolayca ve hızlı bir şekilde uygulanabilecek bir yöntemdir. Yapılan çalışmalarda SDBY hastalarında nutrisyon değerlendirmesinde iyi bir tanı aracı olduğu gösterilmiştir. SGD ile enfeksiyon, yara iyileşmesinde gecikme ve uzun süre hastanede kalma gibi komplikasyonlar öngörülebilir [120]. Ancak SGD için duyarlılık, özgüllük, doğruluk, gözlemciler arası değişkenlik ve diğer nutrisyonel değerlendirme sistemleriyle korelasyon konusunda daha fazla çalışma gerektirmektedir [111].

2.3.3.3.2 Malnutrisyon İnflamasyon Skoru (MİS)

MİS ise diyaliz hastalarında nutrisyon değerlendirmesinde kullanılan diğer bir yöntemdir. Bu skortlama sistemi SGD' ye göre daha fazla sorgulama içerir. MİS on parametre içerir. On parametreden yedisi SGD' deki yedi parametreyi içerir ve bunlar son altı ay içinde kilo kaybı, iştahta azalma, ishal ve bulantı gibi gastrointestinal semptomlar, komorbidite, fonksiyonel kapasite, deri altı yağ dokusu kaybı ve kas kitlesi kaybıdır. Serum albumin, total demir bağlama kapasitesi ve VKİ ile MİS' te toplam on parametre değerlendirilir ve bu on parametrenin toplam skoru 0-30 arasındadır. Her soruda 0-3 arası skor verilir [121].

Yapılan bir çalışmada MİS' in renal yetmezliği olan hastalarda SGD' ye göre daha güvenilir bir yöntem olduğu öne sürülmüştür [122].

Tablo 3: Malnutrisyon İnflamasyon Skoru [116]**(A)Hastanın tıbbi geçmişi**

1)Dializ sonu kuru ağırlık değişimleri(Son 6 ay içindeki)			
0	1	2	3
Kuru ağırlıkta değişme yok veya kilo kaybı 0.5 kg'dan az	Hafif kilo kaybı(0.5 kg ile 1kg arası)	%5'den az fakat 1 kg'dan fazla kayıp	%5'den fazla kg kaybı
2)Diet alımı			
0	1	2	3
İyi iştah veya beslenmede kötüleşme olmaması	Zaman zaman solid alımlarında sıkıntı	Sıvı gıda alımında orta derecede azalma	Kötü iştah
3)Gastrointestinal belirtiler			
0	1	2	3
Normal	Hafif belirtiler; Bulantı v.s.	Sık kusma ve orta derecede GIS bel.	Sık ishal, kusma veya anoreksia
4)Fonksiyonel kapasite			
0	1	2	3
Normal	Yorgunluk, ara sıra halsizlik	Banyo'ya gitmek gibi aktivitelerde zorluk	En basit aktivitelerde zorlanma
5)Dializ süresinide kapsayan co-morbid durumlar			
0	1	2	3
1 yıldan az dializ süresi ve sağlık problemi yok	1-4 yıl arası diyaliz süresi ve hafif co-morbid durum	4 yıldan fazla diyaliz süresi ve orta derecede co-morbid(en az birtane MCC*)	2 veya daha fazla MCC*

(B)SGA kriterlerine uygun fizik muayene

6)Azalmış yağ deposu veya azalmış derialtı yağ dokusu			
0	1	2	3
Normal	Hafif	Orta	Ciddi
7)Kas erime belirtileri(klavikula,skapula,diz)			
0	1	2	3
Normal	Hafif	Orta	Ciddi

©Vücut kitle indeksi

8)BMI:Wt(kg)/Ht2(m)			
0	1	2	3
VKİ 20 kg/m2'den fazla	BMI:18-19,99 kg/m2	BMI:16-17,99 kg/m2	BMI 16/kgm2'den az

(D)Laboratuar parametreleri

9)Serum albümin			
0	1	2	3
Albümin 4.0 g/dL'den fazla	Albümin:3.5-3.9 g/dL	Albümin:3.0-3.4 g/dL	3.0 g/dL'den düşük albümin seviyesi
10)Serum total demir bağlama kapasitesi			
0	1	2	3
TDBK 250 mg/dL'den fazla	TDBK:200-249mg/dL	TDBK:150-199 mg/dL	150 mg/dL'den az TDBK

MCC*:Major ko-morbid durumlar(class 3-4 Kalp yetmezliği,AIDS,ciddi koroner arter hastalığı,major nörolojik sekel,metastatik malgnite v.s.).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalında Ekim 2016-Ekim 2018 tarihleri arasında SDBY nedeniyle takipli, EPO tedavisi alan, haftada 3 kez HD tedavisi uygulanan 17'si kadın 26'sı erkek ve sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) uygulayan 4' ü kadın 3' ü erkek olmak üzere sırasıyla 43 HD ve 7 SAPD hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya diyaliz programında olup, iki yıl boyunca düzenli EPO kullanan, herhangi bir malign hastalığı, ağır karaciğer hastalığı, dekompanse kalp yetmezliği, ileri evre akciğer hastalığı ya da immobilizasyona sebebiyet verecek herhangi bir hastalığı olmayan, takipleri esnasında major cerrahi operasyon öyküsü bulunmayan hastalar dahil edildi.

Hastalar HD (n=43) ve PD (n=7) tedavilerine göre iki gruba ayrıldı. HD tedavisi bikarbonatlı tamponlu diyaliz solüsyonu ve sentetik zarlar (1.4-1.8 m²) kullanılarak uygulandı. Diyaliz süresince hastaların kan akımı 300-350 ml/dakika olarak tutuldu ve diyaliz süresi dört saat olarak standardize edildi. Hemodiyaliz seansının hastaların Kt/V değeri en az 1.2 olacak şekilde ayarlanması planlandı. Hastaların kan örnekleri hemodiyaliz hastaları için hafta ortası diyaliz günü işlem öncesi ve SAPD hastalarının kanları karın boşken sabah saat 08-10 arasında alındı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, diyaliz süreleri, boy-kilo ölçümleri, komorbid hastalıkları, EPO kullanım süreleri, iki yıllık laborotuar değerleri incelendi. Laboratuvar parametreleri içinde kalsiyum, fosfor, hemoglobin, lenfosit sayısı, platelet sayısı, CRP, ferritin, albumin, üre giriş, kreatinin giriş, sodyum, potasyum, ürik asit, transferrin saturasyonu, total demir bağlama kapasitesi, trigliserit, LDL, HDL ve total kolesterol yer almaktaydı.

Elde edilen veriler doğrultusunda HD ve SAPD uygulanmakta olan hastaların EPO kullanımının 0., 6., 12., 18. Ve 24. aylarında biyokimyasal parametreleri karşılaştırılarak ve MİS hesaplanarak, EPO kullanımının nutrisyon parametreleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Hastalarından yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni durumu, HD alma süresi ve sıklığı bilgileri, PD süresi ve değişim sayısı bilgileri diyaliz takip

dosyaları taranarak elde edilmiştir. Hastalara ait demografik özellikler tablo 5' te gösterilmiştir.

Bütün hastalarda malnutrisyon varlığı anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile araştırıldı. Bunun için hasta dosyaları tarandı ve diyaliz takip çizelgeleri kontrol edildi. Bu bilgiler doğrultusunda, EPO kullanımından itibaren altı aylık periyotlar ile iki yıllık MİS' ler hesaplandı. Nutrisyon değerlendirmesinde hastanın biyokimyasal parametreleri ile MİS esas alındı.

MİS puanlaması önerildiği şekilde yapıldı ve fizik muayene bulguları gözden geçirilerek değerlendirildi. Hastaların günlük diyaliz takip dosyalarından iki yıl boyunca altı aylık periyotlar içerisindeki kilo kaybı, gastrointestinal semptomlar (anoreksi, bulantı, kusma, bulantı, ishal), diyetteki besin alımı, fonksiyonel kapasite ve eşlik eden hastalıkları tarandı. Elde edilen sonuçlar hastanın beslenme durumunu gösterecek şekilde puanlandırıldı. Tüm hastaların iki yıl boyunca kilo ve VKİ' leri altı aylık periyotlarla kaydedildi. VKİ, diyaliz sonu ağırlık ile boyun oranlanması sonucu metrekare cinsinden hesaplandı.

3.1 İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 programında yapılmıştır. Nicel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle; nitel değişkenler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin farklı zamanlardaki değişim Friedman testi ile incelenmiştir. Nicel değişkenler arası ilişkiler Spearman ve Pearson korelasyon katsayıları ile incelenmiştir. Nitel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Fisher ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel karşılaştırmalarda p değeri 0,05'in altındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

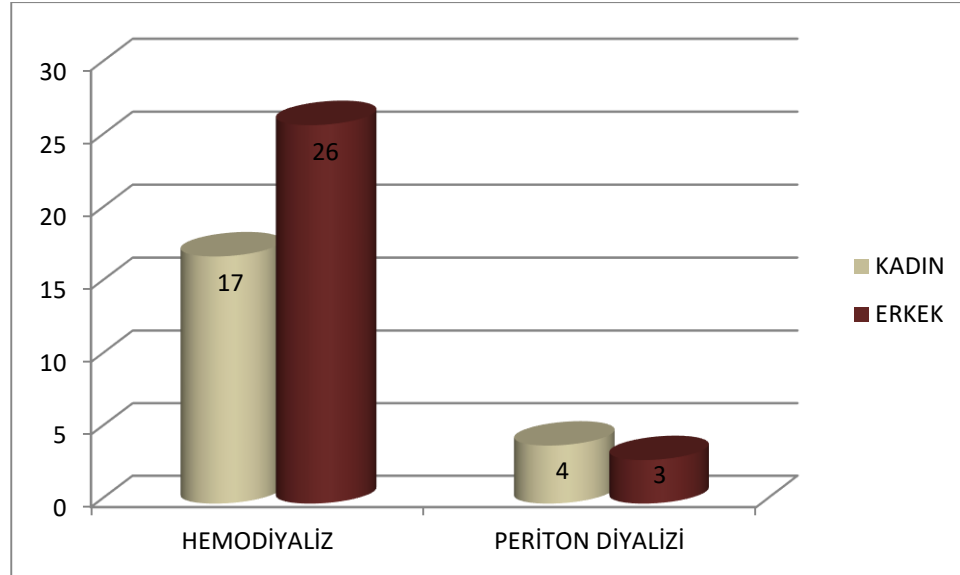
4. BULGULAR

Çalışmaya Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalında Ekim 2016-Ekim 2018 tarihleri arasında SDBY nedeniyle takipli, EPO tedavisi alan, haftada üç kez HD tedavisi uygulanan 17'si kadın 26'sı erkek ve SAPD uygulayan 4'ü kadın 3'ü erkek olmak üzere sırasıyla 43 HD ve 7 SAPD hastası dahil edildi. Hastaların yaşları 22 ile 87 yıl arasında değişmekle birlikte; HD hastalarının yaş ortalaması $62,77 \pm 10,56$, SAPD hastalarının yaş ortalaması $54,00 \pm 18,938$ idi. Hastaların uygulanan diyaliz türüne göre yaş dağılımı tablo 4' te ve cinsiyet dağılımı şekil 1' de gösterilmiştir.

Tablo 4: Uygulanan diyaliz türüne göre yaş dağılımı.

Diyaliz Türü	Ortalama \pm Ss (yıl)	Sayı (N)	Minumum (yıl)	Maximum (yıl)	Yüzde (%)
HD	$62,77 \pm 10,56$	43	43	87	%86
SAPD	$54,00 \pm 18,93$	7	22	75	%14
Toplam	$61,54 \pm 12,20$	50	22	87	%100

Kısaltmalar: HD: hemodiyaliz, SAPD: Sürekli ayaktan periton diyalizi Ss: Standart sapma.



Şekil 1: Uygulanan diyaliz türüne göre cinsiyet dağılımı.

HD hastalarının ortalama diyaliz uygulanma süresi $4,60 \pm 2,15$ yıl SAPD hastalarının ortalama diyaliz süresi $6,86 \pm 4,59$ iken HD hastalarının ortalama EPO kullanma süresi $3,60 \pm 1,63$ ve SAPD hastalarının ortalama EPO kullanım süresi $2,86 \pm 0,37$ olduğu görüldü.

HD ve SAPD hastalarının demografik bulguları ile EPO tedavisi başlangıcındaki laboratuvar bulguları tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: HD ve SAPD hastalarının demografik bulguları, Tedavi Başlangıcındaki Laboratuvar Özellikleri.

	HD (n=43) Ort±Ss	SAPD (n=7) Ort±Ss
Glukoz (mg/dl)	130,00± 45,76	120,14± 33,77
Yaş (yıl)	62,70± 10,50	54,00± 18,90
Cinsiyet (E/K) (%)	60,50/ 39,50	42,90/ 57,10
Diyaliz süresi (yıl)	4,60± 2,10	6,80± 4,50
Kreatinin (mg/dl)	4,20± 2,80	9,20± 4,50
Üre (mg/dl)	105,47± 59,99	131,71± 32,56
HDL (mg/dl)	40,72 ± 12,93	38,86± 7,403
LDL (mg/dl)	103,07± 49,14	106,43± 35,61
Trigliserit (mg/dl)	163,09± 85,96	203,57± 118,41
Total kolesterol (mg/dl)	184,42± 65,95	185,57± 51,63
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)	1,57± 0,61	1,957± 0,75
Hemoglobin (g/dl)	9,00± 0,70	8,914± 0,71
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)	209,53± 78,89	197,57± 55,26
Ferritin (ng/dl)	314,29± 282,85	235,98± 106,45
Kalsiyum (mg/dl)	8,66± 0,75	8,88± 0,32
Fosfor (mg/dl)	4,48± 0,97	4,48± 0,88
Albumin (mg/dl)	3,65± 0,52	3,68± 0,33
Sodyum (mmol/l)	137,77± 3,86	138,00± 2,08
Potasyum (mmol/l)	4,50± 1,043	4,10± 0,33
Total protein (gr/dl)	6,70± 0,70	6,61± 0,16
Ürik asit (mg/dl)	6,69± 1,92	6,12± 1,20
CRP (mg/l)	19,82± 22,33	10,34± 8,20
ALT (U/L)	14,21± 9,41	12,43± 7,39
AST (U/L)	19,14± 12,46	13,00± 6,42
Transferrin saturasyonu (%)	31,15± 18,90	22,07± 6,46
Total demir bağlama kapasitesi (ug/dl)	226,51± 63,25	252,57± 31,10

Kısaltmalar: HD: Hemodiyaliz, SAPD: Sürekli ayaktan periton diyalizi, Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma E: Erkek K: Kadın, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, CRP: C-reaktif protein ALT: Alanin aminotransferaz AST: Aspartat aminotransferaz.

Hastaların diyaliz sürelerini de kapsayan komorbidite durumu değerlendirmesi tablo 6 da gösterilmiştir.

Tablo 6: Hastanın diyaliz süresini de kapsayan komorbidite durumu değerlendirmesi.

	Sayı (N)	Yüzde (%)
1-4 yıl arası diyaliz süresi ve hafif komorbid durum	9	18,0
4 yıldan fazla diyaliz süresi ve orta derecede komorbid durum (en az bir tane major komorbidite)	15	30,0
2 veya daha fazla major komorbid durum	26	52,0
Total	50	100,0

İki yıllık EPO kullanımı boyunca bakılan laboratuvar tetkiklerindeki zamansal değişim dikkate alındığında açlık kan şekeri, kreatin, LDL, tirigliserit, kolesterol, lenfosit, platelet, kalsiyum, fosfor, albümin, sodyum, potasyum, total protein, CRP, AST, TDBK tetkiklerinde anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0.05$).

İki yıllık EPO kullanımı boyunca bakılan HDL ve ürik asit tetkiklerinde anlamlı azalma gözlenirken ($p=0.023$ ve $p=0,019$), Hb ve transferrin saturasyonu tetkiklerinde anlamlı artış gözlendi ($p<0,001$ ve $p=0,042$).

HD ve SAPD hastalarının iki yıllık EPO tedavisi sonundaki ortalama laboratuvar tetkikleri tablo 7' de gösterilmiştir.

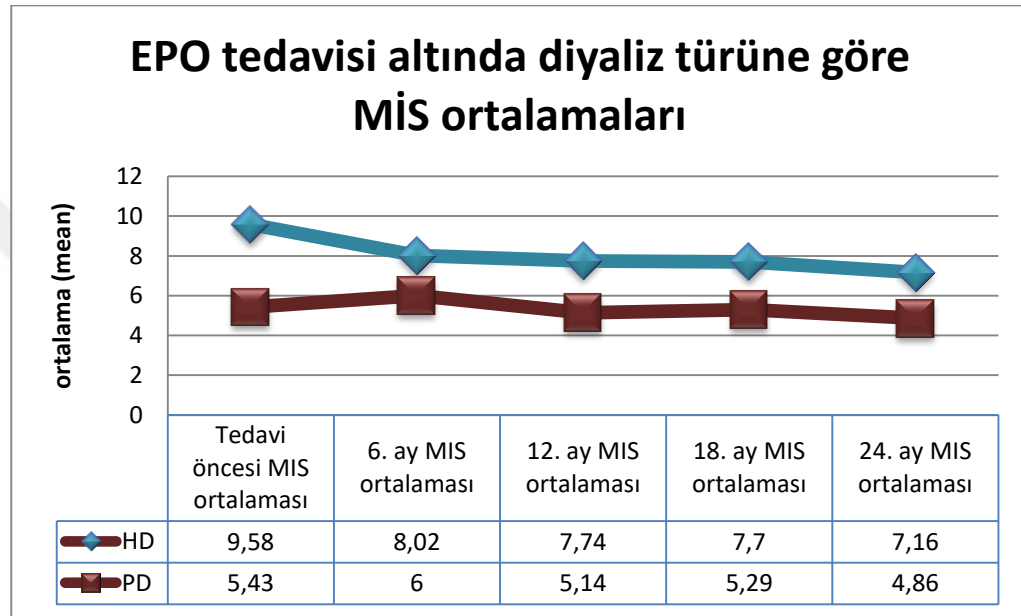
Tablo 7: HD ve SAPD hastalarının iki yıllık EPO tedavisi sonundaki ortalama laboratuvar tetkikleri.

	HD (n=43) Ort±SS	SAPD (n=7) Ort±SS
Glukoz (mg/dl)	157,33± 82,05	116,29± 16,39
Kreatinin (mg/dl)	4,00± 1,61	9,7± 3,90
Üre (mg/dl)	76,88± 45,12	101,14± 39,30
HDL (mg/dl)	38,26± 9,96	34,14± 7,79
LDL (mg/dl)	98,02± 33,32	94,14± 22,91
Trigliserit (mg/dl)	170,02± 90,57	240,57± 171,21
Total kolesterol (mg/dl)	171,60± 54,68	171,43± 50,53
Lenfosit (10 ³ /µL)	1,45± 0,61	1,84± 1,29
Hemoglobin (g/dl)	10,67± 1,05	10,95± 1,37
Platelet (10 ³ /µL)	182,53± 64,89	203,86± 42,70
Ferritin (ng/dl)	520,44± 421,20	522,57± 192,57
Kalsiyum (mg/dl)	8,73± 0,91	9,70± 0,58
Fosfor (mg/dl)	4,68± 1,44	5,24± 1,55
Albumin (mg/dl)	3,71± 0,50	3,8± 0,44
Sodyum (mmol/l)	137,81± 2,97	137,57± 3,95
Potasyum (mmol/l)	4,08± 0,94	3,72± 0,69
Total protein (gr/dl)	6,75± 0,59	6,70± 0,52
Ürik asit (mg/dl)	6,27± 1,45	5,54± 0,81
CRP (mg/l)	16,87± 20,40	10,25± 8,39
Alt (U/L)	12,49± 6,98	14,43± 8,96
Ast (U/L)	17,14± 8,68	16,71± 8,26
Transferrin saturasyonu (%)	31,65± 12,40	30,73± 12,88
Total demir bağlama kapasitesi (ug/dl)	206,21± 32,85	236,00± 46,81

Kısaltmalar: EPO: Eritropoetin HD: Hemodiyaliz SAPD: Sürekli ayaktan periton diyalizi, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein CRP: C-reaktif protein ALT: Alanin aminotransferaz AST: Aspartat aminotransferaz, Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma.

Hastaların EPO kullanımını öncesindeki ve iki yıl EPO kullanımını boyunca altı aylık periyotlar ile MİS' leri hesaplandı. Skorlar; 0-5 arası 'malnutrisyon yok', 5-10 arası 'hafif malnutrisyon' ve >10 olduğunda 'ağır malnutrisyon' olarak gruplandırıldı. Bu gruplamaya göre; başlangıçta 12 hastada (%24) malnutrisyon yok, 18 hastada (%36) hafif malnutrisyon var, 20 hastada (%40) ağır malnutrisyon

var iken, iki yıllık EPO kullanımı sonrası malnutrisyon olmayan hasta sayısının 21'e (%42) yükseldiği, ağır malnutrisyonu olan hasta sayısının ise 10'a (%20) gerilediği gözlemlendi (Tablo 8) (Şekil 3). Malnutrisyon skorlamasındaki bu değişimin anlamlı olarak azaldığı ve altı aylık periyotlar ile MİS' ler karşılaştırıldığında ilk altı aylık periyotta anlamlı değişimin başladığı belirlendi ($p<0,001$) (Şekil 2).

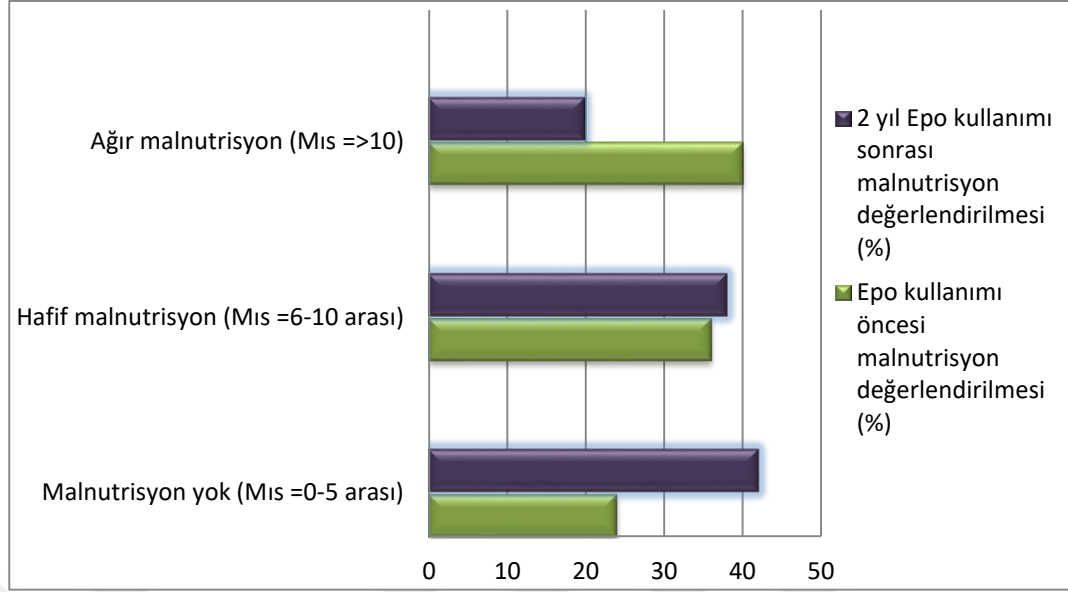


Şekil 2: EPO tedavisi altında diyaliz türüne göre MİS değerlendirilmesi.

Tablo 8: MİS'in EPO kullanım öncesi ve sonrasına göre dağılımı.

	Epo kullanımı öncesi malnutrisyon değerlendirilmesi		2 yıl Epo kullanımı sonrası malnutrisyon değerlendirilmesi	
	Sayı (N)	Yüzde (%)	Sayı (N)	Yüzde (%)
Malnutrisyon yok (MIS= 0-5 arası)	12	24	21	42
Hafif malnutrisyon (MIS= 6-10 arası)	18	36	19	38
Ağır malnutrisyon (MIS≥ 10)	20	40	10	20

Kısaltmalar: EPO: eritropoetin MİS: malnutrisyon İnflamasyon Skoru.



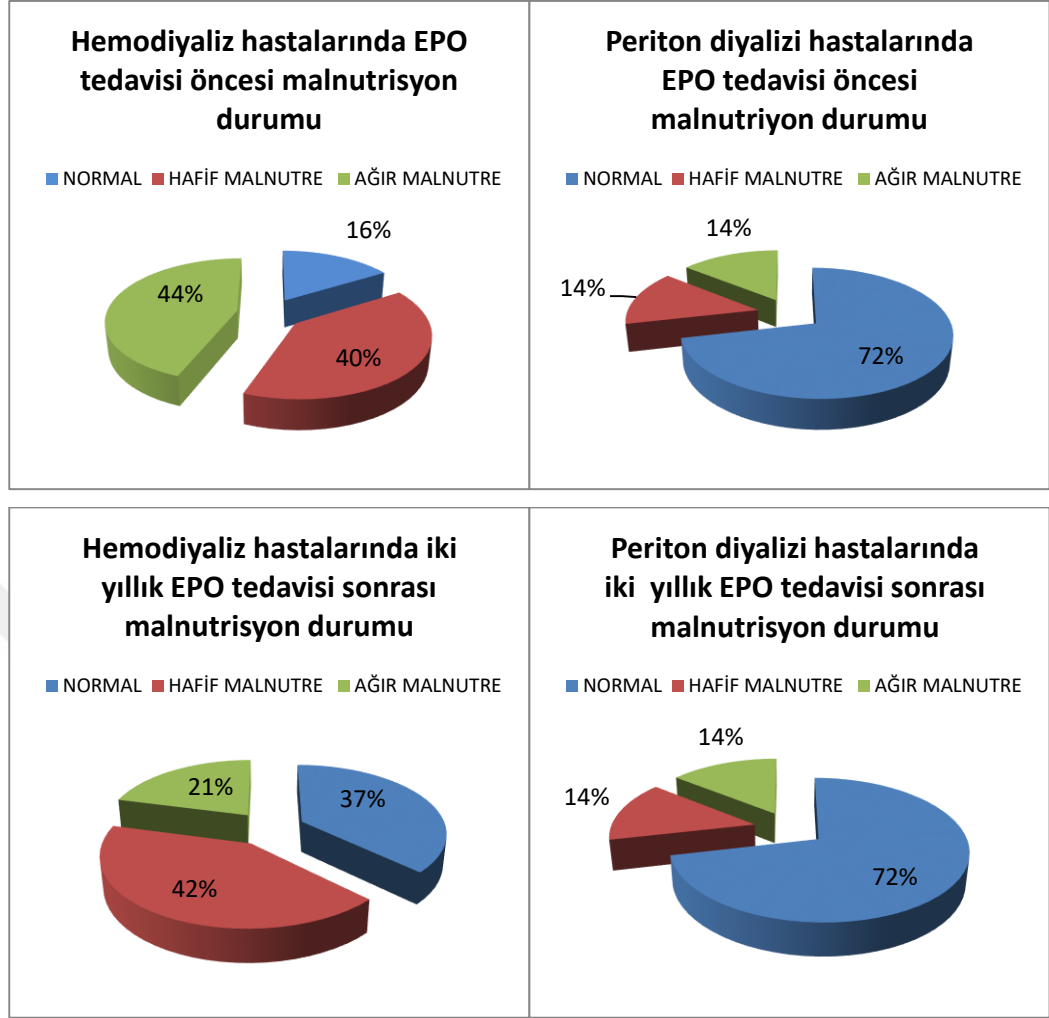
Şekil 3: MİS' in EPO kullanımı öncesi ve sonrasına göre dağılımı.

Uygulanan diyaliz türüne göre malnutrisyon dereceleri karşılaştırılması tablo 9 de gösterilmiştir.

Tablo 9: MİS'e göre malnutrisyon derecesi ve uygulanan diyaliz türü arasındaki ilişki

MALNUTRİSYON DERECESESİ		HD	SAPD
malnutrisyon saptanmayan hasta (MİS=0-5)	Sayı (%)	16(76,2)	5(23,8)
	Uygulanan diyaliz türü ile arasındaki yüzde (%)	37,2	71,4
	Tüm hastalar arasındaki yüzde (%)	32,0	10,0
hafif malnutrisyon saptanan hasta (MİS=6-10)	Sayı (%)	18(94,7)	1(5,3)
	Uygulanan diyaliz türü ile arasındaki yüzde (%)	41,9	14,3
	Tüm hastalar arasındaki yüzde (%)	36,0	2,0
ağır malnutrisyon saptanan hasta (MİS≥10)	Sayı (%)	9(90)	1(10)
	Uygulanan diyaliz türü ile arasındaki yüzde (%)	20,9	14,3
	Tüm hastalar arasındaki yüzde (%)	18,0	2,0
Total	Sayı (%)	43(86)	7(14)
	Uygulanan diyaliz türü ile arasındaki yüzde (%)	100,0	100,0
	Tüm hastalar arasındaki yüzde (%)	86,0	14,0

Kısaltmalar: MİS: Malnutrisyon İnflamasyon Skoru, HD: Hemodiyaliz SAPD: Sürekli ayakta periton diyalizi.



Şekil 4: İki yıllık EPO tedavisi öncesindeki ve sonrasındaki malnutrisyon durumu.

Malnutrisyon derecesine göre hastaların iki yıllık EPO kullanımı sonrasındaki nutrisyon parametreleri karşılaştırıldığında; malnutrisyonu olan ve olmayan hastalar arasında albümin, fosfor, HDL, LDL ve total kolesterol parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,033$, $p=0,036$, $p=0,012$, $p=0,04$, $p=0,022$ sırasıyla) (Tablo 10).

İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte CRP parametresi malnutrisyon saptanan gruplarda daha yüksek bulundu (Tablo 10).

Tablo 10: EPO tedavisi altında MİS grupları arasında parametrelerin karşılaştırılması.

	Malnutrisyon Yok Ort± Ss	Hafif Malnutrisyon Ort± Ss	Ağır Malnutrisyon Ort± Ss	p
Kreatinin (mg/dl)	5,63±4,04	5,16± 3,46	3,24± 1,62	<0,05
Fosfor (mg/dl)	4,50± 0,91	4,75± 1,09	3,93± 0,47	<0,05
Hemoglobin (gr/dl)	9,04± 0,65	8,99± 0,76	8,87± 0,73	>0,05
Albümin (mg/dl)	3,71± 0,26	3,74± 0,68	3,39± 0,40	<0,05
Total protein (gr/dl)	6,85± 0,48	6,62± 0,76	6,50± 0,71	>0,05
Ferritin (ng/dl)	284,42± 220,57	379,57± 235,54	230,95± 174,15	>0,05
CRP (mg/l)	16,00± 18,03	19,81± 23,70	21,23± 23,65	>0,05
TDBK (ug/dl)	235,14± 64,07	220,68± 61,106	237,70± 53,53	>0,05
HDL (mg/dl)	37,95± 9,31	38,21± 12,89	50,00± 12,96	<0,05
LDL (mg/dl)	88,48± 35,35	99,32± 43,2	143,20±56,61	<0,05
Kolesterol (mg/dl)	169,48± 36,45	173,95± 52,15	236,50±99,59	<0,05

Kısaltmalar: HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein CRP: C-reaktif protein, TDBK: Total demir bağlama kapasitesi, Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma.

EPO tedavisinde Hb hedefi 11gr/dl baz alınarak tetkiklerdeki iki yıllık değişimlere bakıldığında Hb hedefine ulaşan hastaların laboratuvar tetkiklerinde kayda değer anlamlı değişim yok iken Hb hedefine ulaşamayan hastalarda ürik asitte anlamlı azalma olduğu gözlemlendi (p=0,008).

Hb hedefine ulaşan ve ulaşmayan hastalarda her iki grupta da MİS' te anlamlı azalma olduğu görüldü (p<0,001 ve p=,025).

HD ve PD hastalarının laboratuvar tetkikleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde;

PD hastalarında HDL değerinde anlamlı azalma mevcut (p=0.02) iken kalsiyum değerinde anlamlı artış mevcuttu (p=0.02).

Her iki grupta Hb ve ferritin değerlerinde anlamlı artış gözlemlendi (p<0,001 ve p=0.003) (p=0.002 ve P=0.008).

İki yıllık EPO tedavisi sonrası MİS ile değerlendirilip malnutrisyon olup olmamasına göre gruplandırılarak bakılan laboratuvar tetkikleri ortalamaları ve yaş, cinsiyet, diyaliz süreleri karşılaştırılması tablo 10' da gösterilmiştir.

Tablo 11: İki yıllık EPO tedavisi sonunda malnutrisyon durumuna göre laboratuvar tetkiklerinin ortalaması ve demografik bulguların dağılımı.

	Malnutrisyon (-) (n=27) Ort±Ss	Malnutrisyon (+) (n=23) Ort±Ss
Cinsiyet (E/K)	15/12	14/9
Diyaliz toplam süresi (yıl)	5,37±2,88	
Yaş (yıl)	59,48±11,09	63,96±13,22
Diyaliz cinsi (HD/PD)	22/5	21/2
Glukoz (mg/dl)	158,44±85,60	143,52±67,83
Kreatinin (mg/dl)	5,33±3,46	4,18±1,84
Üre (mg/dl)	79,19±46,41	81,57±43,82
HDL (mg/dl)	36,67±9,50	38,87±10,05
LDL (mg/dl)	91,52±26,46	104,48±36,67
Trigliserit (mg/dl)	201,52±129,93	154,52±61,80
Total kolesterol (mg/dl)	163,52±36,25	181,04±68,40
Lenfosit (10 ³ /μL)	1,55±0,78	1,45±0,70
Hemoglobin (g/dl)	10,94±1,21	10,43±0,86
Platelet (10 ³ /μL)	191,30±71,65	178,74±50,05
Ferritin (ng/dl)	427,704±229,05	629,95±513,53
Kalsiyum (mg/dl)	9,22±0,70	8,45±0,99
Fosfor (mg/dl)	4,64±1,28	4,89±1,65
Albumin (mg/dl)	4,02±0,29	3,93±0,45
Sodyum (mmol/l)	137,93±3,23	137,61±2,95
Potasyum (mmol/l)	4,12±1,11	3,93±0,61
Total protein (gr/dl)	6,88±0,52	6,58±0,60
Ürik asit (mg/dl)	6,24±1,43	6,08±1,37
CRP (mg/l)	11,16±9,00	21,55±25,87
ALT (U/L)	13,85±8,75	11,48±4,73
AST (U/L)	17,67±8,91	16,39±8,24
Transferrin saturasyonu (%)	32,22±12,29	31,52±12,34
Total demir bağlama kapasitesi (ug/dl)	218,15±30,42	201,26±36,09

Kısaltmalar: EPO: Eritropoetin HD: Hemodiyaliz SAPD: Sürekli ayaktan periton diyalizi, E: Erkek, K: Kadın, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein CRP: C-reaktif protein ALT: Alanin aminotransferaz AST: Aspartat aminotransferaz, Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma.

Platelet değerinde HD grubunda anlamlı azalma varken, PD grubunda anlamlı artış mevcuttu ($p=0.038$ ve $p=0.048$).

HD grubunda ürik asit değerinde anlamlı azalma tespit edildi ($p=0.018$). Aynı şekilde PD grubunda da zamanla ürik asit azalmıştı ancak bu azalma anlamlı değildi ($p=0.835$).

Her iki grupta da albumin değerinde zamansal olarak anlamlı değişim saptanmadı.

Hastaların iki yıllık süreçte altı ayda bir hesaplanan MİS' leri değerlendirildiğinde HD grubunda malnutrisyonda anlamlı olarak azalma var iken ($p<0,001$) PD grubundaki azalma anlamlı değildi ($p=0.793$).

MİS ile diyaliz süresi ve yaş arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. (sırasıyla $r=-0,77$, $p=0,59$ ve $r=0,10$, $p=0,48$).

Albumin ile MİS arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,23$, $p<0,001$).

CRP ile MİS arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,36$ $p<0,001$).

Komorbidite arttıkça MİS'in arttığı görüldü ($r=0,28$ $p=0,04$).

Diyet alımındaki azalma (iştahsızlık) ile MİS arasında ve diyet alımı ile kuru ağırlıktaki değişim arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edildi ($r=0,68$ $p<0,001$ ve $r=0,76$ $p<0,001$).

Hastaların kuru ağırlığındaki azalma arttıkça albuminin de azaldığı gözlenirken ($r=-0,35$ $p=0,01$), aynı şekilde diyet alımındaki azalma ile albumin arasında negatif korelasyon olduğu görüldü ($r=-0,44$ $p<0,001$).

EPO kullanma süresi ile MİS arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0,26$ $p=0,06$).

İki yıllık EPO tedavisi sonundaki MİS ile değerlendirilen bulguların korelasyonu tablo 11 de gösterilmiştir.

Tablo 12: 2 yıl sonundaki MIS ile değerlendirilen bulguların korelasyonu

	r	p
yaş	0,10	0,48
Diyaliz süresi	-0,07	0,59
Komorbidite	0,28*	0,04
İştahsızlık	0,68**	<0,01
Kuru ağırlıktaki azalma	0,840**	<0,01
EPO kullanım süresi	0,26	0,06
Glukoz (mg/dl)	-0,10	0,47
Kreatinin (mg/dl)	-0,15	0,28
Üre (mg/dl)	-0,44	0,75
HDL (mg/dl)	0,09	0,536
LDL (mg/dl)	0,56	0,699
Trigliserit (mg/dl)	-0,21	0,13
Total kolesterol (mg/dl)	0,04	0,77
Lenfosit (10 ³ /µL)	-0,17	0,23
Hemoglobin (g/dl)	-0,28*	0,04
Platelet (10 ³ /µL)	0,12	0,39
Ferritin (ng/dl)	0,18	0,20
Kalsiyum (mg/dl)	-0,21	0,13
Fosfor (mg/dl)	0,12	0,40
Albumin (mg/dl)	-0,60**	0,00
Sodyum (mmol/l)	0,01	0,94
Potasyum (mmol/l)	0,06	0,67
Total protein (gr/dl)	-0,04	0,76
CRP (mg/l)	0,36**	0,01
Alt (U/L)	-0,24	0,09
Ast (U/L)	-0,01	0,91
Transferrin saturasyonu(%)	-0,03	0,44
TDBK (ug/dl)	-0,08	0,58

Kısaltmalar: MİS: Malnutrisyon İnflamasyon Skoru, EPO: Eritropoetin HD: Hemodiyaliz SAPD: Sürekli ayaktan periton diyalizi, E: Erkek, K: Kadın, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein CRP: C-reaktif protein ALT: Alanin aminotransferaz AST: Aspartat aminotransferaz, *korelasyon tespit edilenler, ** güçlü korelasyon tespit edilenler.

5. TARTIŞMA

Malnütrisyon, yetersiz beslenmeye bağlı olarak ya da çeşitli hastalıkların seyrinde ortaya çıkabilen beslenme bozuklukları nedeniyle vücutta meydana gelen değişikliklerin tümünü ifade eder. Bir başka tanımlama ise tüketilen besin maddelerinin alımı ile metabolizma ihtiyacı arasında devam eden dengesizliktir. Klinik kullanımda ise malnütrisyon denildiğinde genellikle protein ve/veya protein enerji malnütrisyonu kastedilmektedir [83, 84].

Yapılan klinik çalışmalar; solunumsal patolojisi olanlarda %45, hastanede yatan hastalarda %30-60, inflamatuvar barsak hastalığı olanlarda %80 ve malign hastalığı olanlarda ise %85'e varan oranlarda malnütrisyon gözleendiğini bildirmektedir[84]. Benzer olarak diyaliz hastalarında da yüksek oranlarda malnütrisyon eşlik ettiği bilinmektedir [123].

Koppleve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada malnütrisyon sıklığının; diyaliz modalitesine, hasta popülasyonuna ve ölçüm tekniklerine göre %18 ile %75 arasında değişkenlik gösterdiği ortaya konmuştur [124]. Başka bir çalışmada ise malnütrisyon sıklığı hemodiyaliz hastalarında %18-56, periton diyalizi hastalarında %10-50 arasında saptanmıştır [88]. Çalışmamızda tüm diyaliz hastalarında malnütrisyon sıklığı %76 olarak bulunmuştur. Bunların %52' si hafif, %24' ü ise ağır malnütrisyon olarak değerlendirilmiştir. SDBY hastalarında malnütrisyon gelişimine yatkınlık hastalık fizyopatolojisiyle ilişkili olarak üremi ve asidoza sekonder protein ve aminoasit metabolizmasındaki bozukluklar, iştahsızlık, glukagon ve parathormon gibi katabolik hormonların artışı, anabolik hormonların aktivitesinde azalma, artmış enfeksiyon varlığı, eşlik eden çeşitli sebeplere sekonder yetersiz gıda alımı, diyalizle nutrient kaybı ve tetkik amaçlı sık kan alımı gibi bir çok farklı nedenlerle ilişkilendirilmektedir [87].

Diyaliz hastalarında yüksek oranlarda görülen malnutrisyon, bu hastaların takibinde kaliteli yaşam süresi beklentisi ile tedavi başarısını olumsuz yönde etkileyen önemli bir sağlık sorunu olarak varlığını devam ettirmektedir. Sonuç olarak malnutrisyon bu hastalarda kas kitlesi kaybı ve organ fonksiyon bozukluklarına yol açmakta, enfeksiyonlara yatkınlık ve yaşam kalitesinde düşüşe hatta çoğu hastada mortalitede artışa neden olmaktadır. Ayrıca tedavi başarısında

azalma tedavi giderlerinde toplam yük artışı ile neticelenmektedir [85, 86]. Bu sebeplerden dolayı malnutrisyonun tanısı ve tedavisi ile nutrisyon parametrelerinin düzenli olarak takip edilmesi diyaliz hastalarında önem arz etmektedir.

Nutrisyonel değerlendirme amacıyla çok sayıda yöntem geliştirilmiş olmasına rağmen malnutrisyon değerlendirilmesinde tek başına bir yöntem kullanılması yeterli olmayacaktır. KDIQO klavuzu, serum albumin tetkikini, diyaliz sonrası kilo ölçümünü, SGD' yi ve diyet sorgulamasını rutin olarak diyaliz hastalarının nutrisyonel değerlendirmesinde önermektedir. Albumin nutrisyon değerlendirmesinde en sık kullanılan parametredir. Ancak albumin seviyesi malnutrisyon dışında birçok faktör tarafından da etkilenmektedir. Bu yüzden nutrisyonel değerlendirmede tek başına kullanmak yerine diğer parametrelerle kombine etmek daha doğru bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

Diyaliz hastalarında nutrisyon değerlendirmesinde kullanılan yöntemlerden biri de MİS'dir. Bu skora sistemi SGD' ye göre daha fazla sorgulama içermektedir. MİS'de 10 parametre üzerinden değerlendirme yapılmaktadır. On parametre içerisinde SGD'de kullanılan yedi parametre ortak olarak yer almaktadır ve bunlar; son altı ay içinde kilo kaybı, iştahsızlık, ishal ve bulantı gibi gastrointestinal semptomlar, komorbidite, fonksiyonel kapasite, deri altı yağ dokusu kaybı ve kas kitlesi kaybıdır. Bu parametrelere ilaveten serum albumin, TDBK ve VKİ ile MİS' te toplam on parametre değerlendirilir. Bu on parametrenin toplam skoru 0-30 arasındadır. Her soruda 0-3 arası skor verilir. MİS arttıkça malnutrisyon durumu da kötüleşmektedir. Yapılan bir çalışmada MİS' in renal yetmezliği olan hastalarda SGD' ye göre daha güvenilir bir yöntem olduğu öne sürülmüştür [122].

Kadiri ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada malnutre hastalarda serum albumin seviyesi malnutrisyon derecesi ile orantılı olarak düşük bulunmuştur [125]. Desbrow ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da malnutrisyon skoru ile albumin seviyesi arasında negatif korelasyon saptanmıştır [126].

Bizim çalışmamızda, diyaliz hastalarında nutrisyon durumunun değerlendirmesi için biyokimyasal belirteçler ile MİS parametreleri birlikte kullanılmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre malnutrisyonlu hastalarda

literatürle uyumlu olarak serum albümin düzeyleri düşük bulundu. Ayrıca serum albümin düzeyleri ile MİS puanlaması arasında istatistiksel anlamlı olarak negatif bir korelasyon mevcuttu. Bu durum MİS puanlama yönteminin malnütrisyondan biyokimyasal belirteçleri ile kombine kullanımının bu hastalarda nutrisyon durumunun değerlendirilmesinde güvenilir bir yöntem olabileceğini desteklemektedir.

Yapılan çalışmalar, pro-inflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF ve CRP), glomeruler filtrasyon hızında azalmaya neden olan etmenler ve uygulanan diyaliz prosedürleri ile de ilişkili olmakla birlikte tüm üremik hastalarda kronik inflamasyonun yaygın olarak görüldüğünü bildirmektedir [127]. Herbelin ile Pereira ve arkadaşları, KBH olanlarda serum IL-6, IL-1, ve TNF- α düzeylerinde anlamlı artış olduğunu göstermiş ancak diyaliz ve prediyaliz hastaları arasında fark bulmamışlar [128]. Ancak başka bir çalışmada yeni diyalize başlayan hastalarda inflamatuvar belirteçlerde yükselme gösterilmiştir [129]. Bununla birlikte protein enerji malnütrisyonu ile inflamasyon varlığının, diyaliz hastalarında yakından etkileşim içinde bulunduğu ileri sürülmektedir [130]. Stenvinkel ve arkadaşları, yapmış oldukları çalışmada malnutrisyonlu hastalarda inflamatuvar bir sürece işaret eden, anlamlı bir şekilde yüksek CRP düzeyleri tespit etmişlerdir [131]. Zimmerman ve ark. CRP ve albumin ikilisinin HD hastalarında bütün ölüm nedenleri için bağımsız gösterge olduğunu bildirmiştir [132].

Çelik H tarafından 2005’ te yapılan malnutrisyonun değerlendirmesinde MİS ile iştah sorgulamasının karşılaştırıldığı tez çalışmasında; MİS ile vücut ağırlığı, VKİ, CRP, ferritin ve albümin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde MİS ile CRP arasında pozitif korelasyon saptadık. Bu durum diyaliz hastalarında inflamatuvar süreç ile birlikte nutrisyonel durumda bozulmanın arttığı hipotezi ile uyumlu bulunmaktadır. Ayrıca çalışmamızda diyet alımı ile kuru ağırlıktaki değişim arasında pozitif korelasyon olduğunu tespit ederek iştah sorgulamasının nutrisyonel değerlendirmedeki önemini yapılan çalışmalara benzer şekilde tekrar göstermiş olduk. Benzer olarak, iştahsızlık ile MİS arasında pozitif korelasyon olması dikkat çekici bulunmuştur. Üremik hastalarda kronik inflamasyonun iştahı

azaltarak kaşeksiye neden olması ve uzamış diyaliz süresiyle bağlantılı olarak azalmış vücut yağ kitlesi ile karşılaşılması bu durumu izah edilebilir. Ayrıca inflamasyon etkisiyle albümin sentezinin baskılanması veya damar dışına albümin transferini sağlamasının yanı sıra yetersiz beslenmenin nutrisyon durumunun kötüleşmesine neden olabileceği düşünülmektedir.

Diyaliz hastalarında ek komorbid durumların varlığının da malnutrisyon gelişimine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Biz de çalışmamızda komorbidite arttıkça MİS' in arttığını saptadık. Bu yüzden hastaların ek hastalıklarının olup olmadığının sorgulanması önemlidir.

1980' lerin sonuna kadar renal anemi kan transfüzyonu ile düzeltilmeye çalışılmışken 1990' lı yıllarda epoetin- β piyasaya sunulduktan sonra EPO tedavisi ile ilgili birçok çalışma yapılmaya başlanmıştır [133]. Bu çalışmalarda SDBY' de aneminin EPO tedavisi ile düzeltilmesinin olumlu etkileri birçok kanıt ile gösterilmesine rağmen EPO tedavisinin nutrisyonel durum üzerine etkileri çok fazla aydınlatılmış değildir.

KBH hastalarında EPO tedavisinin başlıca olumlu etkileri hastaların yaşam kalitesinde artış, kognitif fonksiyonlarda düzelmeye, sol ventrikül hipertrofinde gerileme, efor kapasitesinde artış olarak sıralanmaktadır [133]. EPO' nun anabolizan bir hormon olduğu bilinmektedir. Ancak nutrisyonel durum üzerindeki olumlu etkileri direkt anabolizan etkisi ile değil de anemi de meydana gelen düzelmeye etkisiyle hastada meydana gelen iştah ve tat alma duyusundaki artışla hastanın enerji alımının artması sonucu genel kondisyonel durumundaki düzelmeye şeklinde açıklanabilir. Yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir ki protein alımının kontrolü olmadan EPO tedavisi ile indüklenen eritropoez ile nutrisyonel durumda düzelmeye arasında ilişki kurmak zordur [134].

Usuba ve arkadaşlarının EPO tedavisinin nutrisyonel parametreler üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada, EPO verilen hastaları 24 hafta boyunca takip etmişler ve EPO tedavisi ile total protein, albumin, prealbumin, transferrin, lenfosit sayısı, kreatin, potasyum ve retinol bağlayıcı protein seviyelerinde anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır [135]. Yine aynı çalışmada VKİ, triseps cilt kalınlığı, kol kası çevresi ve ideal vücut ağırlığında da EPO tedavisi sonrası

anlamli bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Ancak EPO tedavisi sonrasında Hb seviyelerinde anlamli düzelme olduğu görülmüştür [135].

Tarng ve arkadaşları ise SDBY olan hastalarda EPO tedavisinin nutrisyonel durum üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada aneminin EPO ile düzeltilmesi sonrasında vücut ağırlığı, trisept cilt kalınlığı, kol kası çevresi, serum albumin, transferrin ve lenfosit sayısı gibi nutrisyonel parametrelerde başlangıca göre anlamli artış saptamışlardır. Hb değerinde anlamli yükselmenin yanında hastaların malnutrisyon skorunda Hb' deki artış ile korele şekilde gerileme olduğunu da göstermişlerdir. Ayrıca takip edilen hastalarda EPO tedavisi sonrası malnutrisyon yüzdesini daha düşük bulmuşlardır [136].

Bizim alışmamızda ise iki yıllık EPO kullanımı boyunca bakılan laboratuvar tetkiklerindeki zamansal değişim dikkate alındığında Usuba T ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde başlıca laboratuvar parametrelerinde anlamli bir değişiklik saptanmadı. Sadece HDL ve ürik asit tetkiklerinde anlamli azalma gözlendi. İki yıllık EPO tedavisi sonrasında ise Tarng ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde malnutre olmayan hasta sayısının arttığı gözlendi. Altı aylık periyotlar ile MİS' ler karşılaştırıldığında ilk altı aylık periyotta anlamli değişimin başladığı belirlendi.

Çalışmamızda EPO tedavisi sonrası malnutrisyon yüzdesinin azalmasını, aneminin düzelmesi sonucu hastalarda fonksiyonel kapasitenin artması, iştah artışı ve diyet alımında artış meydana gelmesi ve bunların sonucu olarak kilo kaybının azalıp kilo artışının ortaya çıkması ve tüm bunların olumlu etkileri sonucu hastalarda MİS' değerlerinin düşmesine bağlayabiliriz. Laboratuvar parametrelerinde değişiklik olmaması ise bu farklı parametrelerin yaş, cinsiyet, inflamasyon, diyaliz etkinliği gibi birçok faktör tarafından da etkilenmesi ile ilişkilendirebilir. Malnutrisyon yüzdesi düşerken laboratuvar parametrelerinde anlamli değişiklik olmaması, yapılan birçok çalışmada önerildiği gibi nütrisyonel değerlendirmenin sadece laboratuvar parametreleri ile yapılmaması gerektiği görüşünü desteklemektedir.

SDBY olan hastalarda EPO tedavisi ile tedavi direnci gibi bir durum yoksa genellikle Hb seviyelerinde yükselme olmaktadır. Çalışmamızda da diğer yapılan çalışmalara benzer şekilde EPO tedavisi ile Hb seviyeleri anlamli bir

şekilde yükseldi. Tedavi sonrası ferritin ve transferrin saturasyonunda da anlamlı artış gözlemlendi. Bu durumun ise hastalarda EPO etkinliğini azami seviyeye çıkarmak için tedavi süresince yapılmış demir replasmanlarına bağlı olabileceği düşünüldü.

EPO tedavisine direnç veya başarısızlığa neden olan durumların varlığında Hb seviyesinde istenen yükselme sağlanamamaktadır. Yapılan çalışmalarda EPO kullanan ancak düşük Hb seviyelerine sahip hastalarda nutrisyonel durumda düzelme olmadığı gözlemlenmiştir. Bunlar da sadece EPO kullanımı ile anemi ve protein alımında düzelme sağlanmadan nutrisyonel durumda düzelme sağlanamayacağını gösterir. Çalışmamızda EPO tedavi süresi ile MİS arasında anlamlı korelasyon saptamadık. Bununla birlikte EPO tedavisi ile HB düzeyleri hedeflenen 11 gr/dl üzerine ulaşarak bu düzeyde devam edenler ile hedef Hb değerlerine ulaşamamış olan diyaliz hastaları karşılaştırıldığında MİS puanlarında tedavibaşarısı sağlanmış olanlarda anlamlı derecede iyileşme görülmüştür. Yapılan çalışmalar EPO duyarlılığının hastalarda mevcut inflamatuvar profil ile ters bir korelasyon izlediğini göstermektedir [137, 138]. Bae ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise EPO duyarlığında azalmanın HD hastalarında PD hastalarına göre daha belirgin olduğu ortaya konulmuştur. Bu durum, malnutrisyon ve inflamasyon ile anemi arasında kompleks etkileşimin sonucu olması yanı sıra HD hastalarında seanslardaki kronik kan kayıpları ve EPO uygulanma yolları arasındaki farklar ile izah edilmiştir[139]. Bizim çalışmamızın sonuçlarında HD hastalarında inflamasyon durumu kötüleştikçe Hb hedef değerlerine ulaşma başarısının azaldığını göstermektedir. Ayrıca, EPO' nun Hb' yi yükselterek iştah, tat alma ve sonrasında protein enerji alımında artış gibi indirekt etkileri olmadan nutrisyonel durumda iyileşme sağlamanın zor olduğunu düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

Uzun dönem diyaliz hastalarında peotein enerji malnutrisyonu, kronik inflamasyon ve refraktör anemi oldukça yaygın karşılaşılan sorunlar arasında ön sıralarda yer almaktadır. Yapılan çalışmalar malnutrisyon ile kronik inflamasyonun üremik hastalarda yakından ilişkili olduğu ve eritropoezis üzerine olumsuz etkilerinin varlığını ortaya koymaktadır. Derin anemi prevelansı hemodiyaliz hastalarında periton hastalarına kıyasla daha yüksek oranda bulunmaktadır. Ayrıca periton diyaliz hastaları hedeflenen aynı hemoglobin değeri için hemodiyaliz hastalarına göre daha düşük EPO gereksinimi duymaktadır. Bununla birlikte EPO duyarlılığında azalma hem periton hem de hemodiyaliz hastalarında artmış mortalite ile ilişkilidir. Malnütrisyon ve inflamasyonun diyaliz hastalarında refraktör anemi üzerine etkilerinin bulunmasının yanı sıra EPO tedavisinin karşılıklı etkileşim çerçevesinde malnütrisyon ve inflamasyon arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmamız sonuçlarına göre hedef hemoglobin değerlerine ulaşılmış olan hastalarda malnütrisyon ve inflamasyon belirteçlerinde olumlu değişiklikler gözlemlendi. EPO'nun anabolizan bir hormon olduğu bilinmektedir. Ancak nutrisyonel durum üzerindeki olumlu etkileri direkt anabolizan etkisi ile değil de anemi de meydana gelen düzelmelerin etkisiyle hastada meydana gelen iştah ve tat alma duyusundaki artışla hastanın enerji alımının artması sonucu genel kondisyonel durumundaki düzelme olduğunu düşünmekteyiz. Diyaliz hastalarında malnutrisyon ve inflamasyonun değerlendirilmesinde bir çok parametre kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre MIS puanlamasının üremik hastalarda malnütrisyon ve inflamasyon belirteçleri ile iyi bir korelasyon göstermesi, MIS puanlama yönteminin malnütrisyonun biyokimyasal belirteçleri ile kombine kullanımının bu hastalarda nutrisyon durumunun değerlendirilmesinde güvenilir bir yöntem olabileceğini desteklemektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Fraser, S.D., et al., Chronic kidney disease, albuminuria and socioeconomic status in the Health Surveys for England 2009 and 2010. *J Public Health (Oxf)*, 2014. 36(4): p. 577-86.
2. Fraser, S.D., et al., The burden of comorbidity in people with chronic kidney disease stage 3: a cohort study. *BMC Nephrol*, 2015. 16: p. 193.
3. Tonelli, M., et al., Comorbidity as a driver of adverse outcomes in people with chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2015. 88(4): p. 859-66.
4. Locatelli, F., L.D. Vecchio, and P. Pozzoni, The importance of early detection of chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2002. 17(11): p. 2-7.
5. Eckardt, K.-U., et al., Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *The Lancet*, 2013. 382(9887): p. 158-169.
6. Hogg, R.J., et al., National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics-Springfield-*, 2003. 111(6; Part 1): P. 1416-1422.
7. Levin, A., et al., Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*, 2013. 3(1): p. 1-150.
8. Arnlov, J., et al., Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2005. 112(7): p. 969-975.
9. Schrier, R.W., G. Süleymanlar, and H. Koçak, *Nefroloji el kitabı*. 2013: Güneş Tıp Kitabevleri.
10. Perrone, R.D., N.E. Madias, and A.S. Levey, Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*, 1992. 38(10): p. 1933-53.

11. Levey, A.S., L.A. Stevens, and T. Hostetter, Automatic reporting of estimated glomerular filtration rate—just what the doctor ordered. *Clinical chemistry*, 2006. 52(12): p. 2188-2193.
12. Levey, A.S., et al., A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Annals of internal medicine*, 1999. 130(6): p. 461-470.
13. Summerville, D., C. Potter, and S. Treves, The use of radiopharmaceuticals in the measurement of glomerular filtration rate, in *Nuclear medicine annual 1990*. 1990. 1990.
14. Melk, A., et al., Telomere shortening in kidneys with age. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2000. 11(3): p. 444-453.
15. Waybill, M.M. and P.N. Waybill, Contrast media-induced nephrotoxicity: identification of patients at risk and algorithms for prevention. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2001. 1(12): p. 3-9.
16. Sanyaolu, A., et al., Epidemiology and management of chronic renal failure: a global public health problem. *Biostatistics and Epidemiology International Journal*, 2018. 1(1): p. 11-16.
17. Süleymanlar, G., et al., A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2010. 26(6): p. 1862-1871.
18. Özpancar, N., F. Malkoç, And G. Özkan, Prediyaliz Hastalarında Risk Faktörlerinin ve Farkındalık Düzeylerinin Belirlenmesi. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi*. 6(2): p. 1-7.
19. Vos, T., et al., Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 2017. 390(10100): p. 1211-1259.
20. Foley, R.N. and A.J. Collins, End-stage renal disease in the United States: an update from the United States Renal Data System. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2007. 18(10): p. 2644-2648.
21. Reutens, A.T., Epidemiology of diabetic kidney disease. *Medical Clinics*, 2013. 97(1): p. 1-18.

22. Persson, F. and P. Rossing, Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. *Kidney international supplements*, 2018. 8(1): p. 2-7.
23. Köttgen, A., et al., Multiple loci associated with indices of renal function and chronic kidney disease. *Nature genetics*, 2009. 41(6): p. 712.
24. Pollak, M.R., G. Genovese, and D.J. Friedman, APOL1 and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2012. 21(2): p. 179-82.
25. Su, S.-L., et al., Gene polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor among chronic kidney disease patients in a Chinese population. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 2012. 13(1): p. 148-154.
26. Kazancıoğlu, R., Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney international supplements*, 2013. 3(4): p. 368-371.
27. Saran, R., et al., US renal data system 2016 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *American journal of kidney diseases*, 2017. 69(3): p. A7-A8.
28. Perazella, M.A. and H. Izzedine, New drug toxicities in the onco-nephrology world. *Kidney international*, 2015. 87(5): p. 909-917.
29. Menon, S., et al., Acute kidney injury associated with high nephrotoxic medication exposure leads to chronic kidney disease after 6 months. *The Journal of pediatrics*, 2014. 165(3): p. 522-527. e2.
30. Keddis, M.T. and A.D. Rule, Nephrolithiasis and loss of kidney function. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 2013. 22(4): p. 390.
31. Luyckx, V.A. and B.M. Brenner, Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes—a global concern. *Nature Reviews Nephrology*, 2015. 11(3): p. 135.
32. UNAIDS, G.A., Global AIDS update 2016. Geneva, Switzerland: World Health Organization Library, 2016.
33. Hoy, W.E., et al., Post-streptococcal glomerulonephritis is a strong risk factor for chronic kidney disease in later life. *Kidney international*, 2012. 81(10): p. 1026-1032.

34. Vos, T., et al., Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2015. 386(9995): p. 743-800.
35. Klag, M.J., et al., Blood pressure and end-stage renal disease in men. *New England Journal of Medicine*, 1996. 334(1): p. 13-18.
36. Couser, W.G., et al., The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney international*, 2011. 80(12): p. 1258-1270.
37. Fox, C.S., et al., Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *The Lancet*, 2012. 380(9854): p. 1662-1673.
38. Akar, G., Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda hemodiyalize girme süresinin kardiyovasküler risk belirteçleri üzerine etkisi. 2010, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
39. Khan, S., et al., Sodium and volume disorders in advanced chronic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*, 2016. 23(4): p. 240-246.
40. Bello, A.K., et al., Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action. *Kidney international supplements*, 2017. 7(2): p. 122-129.
41. Muntner, P., et al., Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *American Journal of Kidney Diseases*, 2010. 55(3): p. 441-451.
42. Levey, A.S., et al., The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney international*, 2011. 80(1): p. 17-28.
43. Wanner, C., K. Amann, and T. Shoji, The heart and vascular system in dialysis. *The Lancet*, 2016. 388(10041): p. 276-284.
44. Novak, M., J.W. Winkelman, and M. Unruh. Restless legs syndrome in patients with chronic kidney disease. in *Seminars in nephrology*. 2015. Elsevier.

45. Goldsmith, D., E. Ritz, and A. Covic, Vascular calcification: a stiff challenge for the nephrologist: does preventing bone disease cause arterial disease. *Kidney international*, 2004. 66(4): p. 1315-1333.
46. Pfeffer, M.A., et al., A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 2009. 361(21): p. 2019-2032.
47. Panwar, B. and O.M. Gutierrez. Disorders of iron metabolism and anemia in chronic kidney disease. in *Seminars in nephrology*. 2016. Elsevier.
48. Watnick, S. and T. Dirks, Chapter 22. *Kidney Disease*. Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, eds. *Current Medical Diagnosis & Treatment 2013*, 2013.
49. Bargman, J. and K. SKorecki, Chronic renal disease. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 2011. 2: p. 2289-2313.
50. Chaudhari, B.K., et al., Incidence and susceptibility of uropathogens isolated among the patients at tertiary care hospital in Eastern Nepal. *Journal of Nobel Medical College*, 2016. 5(2): p. 51-55.
51. Levin, A., et al., Guidelines for the management of chronic kidney disease. *Cmaj*, 2008. 179(11): p. 1154-1162.
52. Ahmed, S.S., M.A.H. Khan, and T.R. Laila, Treatment and prevention of common complications of chronic kidney disease. *Journal of Enam Medical College*, 2014. 4(1): p. 45-55.
53. Goddard, J., et al., *Kidney and urinary tract disease*. collidge NR, Brian RW, Ralston SH, eds. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. 21st ed. Edinburgh, 2006: p. 459-519.
54. Crowe, E., D. Halpin, and P. Stevens, Early identification and management of chronic kidney disease: summary of NICE guidance. *Bmj*, 2008. 337: p. a1530.
55. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*, 2009(113): p. S1-130.

56. Fraser, S.D. and T. Blakeman, Chronic kidney disease: identification and management in primary care. Pragmatic and observational research, 2016. 7: p. 21.
57. Association, A.D., Standards of medical care in diabetes—2013. Diabetes care, 2013. 36(Supplement 1): p. S11-S66.
58. Bargman, J., skorecki K. chronic kidney disease. Fauci A, Braunwald E.
59. Yalçın, A. and T. Akpolat, Kronik böbrek yetmezliği. İçinde: Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G (eds), Nefroloji El Kitabı.(4. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007: p. 283-323.
60. Hung, S.-C., et al., Thiamine deficiency and unexplained encephalopathy in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. American journal of kidney diseases, 2001. 38(5): p. 941-947.
61. Akpolat, T. and U.C.B. Yetmezliği, Genel Bilgiler. Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı. Akpolat T, Utaş C (eds). Erciyes, Kayseri, 1997: p. 1-14.
62. Yucha, C., Renal regulation of acid-base balance. Nephrology Nursing Journal, 2004. 31(2).
63. Blossom, D.B., et al., Outbreak of adverse reactions associated with contaminated heparin. New England Journal of Medicine, 2008. 359(25): p. 2674-2684.
64. Rippe, A., et al., Disproportionally low clearance of macromolecules from the plasma to the peritoneal cavity in a mouse model of peritoneal dialysis. Nephrology Dialysis Transplantation, 2006. 22(1): p. 88-95.
65. Mahdavi-Mazdeh, M., M. Zamyadi, and M. Nafar, Assessment of management and treatment responses in haemodialysis patients from Tehran province, Iran. Nephrology Dialysis Transplantation, 2007. 23(1): p. 288-293.
66. Çavuş, Ö.A., Hemodiyaliz Hastalarının Tedaviye Ve Diyete Uyumlari İle Yaşam Kalitesi Düzeylerinin Değerlendirilmesi Türk Böbrek Vakfı Diyaliz Merkezi Örneği. 2016, Namık Kemal Üniversitesi.
67. Karaman, M., Et Al., Erken Evre Hipertansif Retinopati; Gerçekten Önemli Mi? Early Stage Of Hypertensive Retinopathy; Is It Really Important?

68. Phrommintikul, A., et al., Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *The Lancet*, 2007. 369(9559): p. 381-388.
69. Milovanov, Y.S., et al., Anemia in Chronic Kidney Disease and After Kidney Allotransplantation (Systematic Review), in *Current Topics in Anemia*. 2017, IntechOpen.
70. Locatelli, F., et al., Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*, 2004. 19: p. ii1.
71. Анемія, К., KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney International*, 2012. 2: p. 279.
72. Thorp, M.L., et al., Effect of anaemia on mortality, cardiovascular hospitalizations and end-stage renal disease among patients with chronic kidney disease. *Nephrology*, 2009. 14(2): p. 240-246.
73. Keithi-Reddy, S.R., et al., Association of anemia and erythropoiesis stimulating agents with inflammatory biomarkers in chronic kidney disease. *Kidney international*, 2008. 74(6): p. 782-790.
74. Özcan, Y., et al., Hemodiyaliz uygulanan hastalarda eritropoetin kullanımının depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesi üzerine etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 1999. 9(2): p. 109-111.
75. Babitt, J.L. and H.Y. Lin, Mechanisms of anemia in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2012. 23(10): p. 1631-1634.
76. Kaze, F.F., et al., Anemia in patients on chronic hemodialysis in Cameroon: prevalence, characteristics and management in low resources setting. *African health sciences*, 2015. 15(1): p. 253-260.
77. Feldman, H., et al. Causal analysis of hemoglobin variability and mortality among hemodialysis patients. in *Annual Meeting of the American Society of Nephrology*. 2006.
78. Parfrey, P.S., et al., Erythropoietin therapy and left ventricular mass index in CKD and ESRD patients: a meta-analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2009. 4(4): p. 755-762.

79. Strippoli, G.F., S.D. Navaneethan, and J.C. Craig, Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(4): p. Cd003967.
80. Cody, J.D., et al., Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2001(4).
81. Halstenson, C. E., et al., Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa and epoetin beta. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1991. 50(6): p. 702-712.
82. Kalra, P.A. and S. Bhandari, Safety of intravenous iron use in chronic kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 2016. 25(6): p. 529.
83. Gündoğdu, H., Malnütrisyon. *İç Hastalıkları Dergisi*, 2010. 17: p. 189-202.
84. Selçuk, H., Malnütrisyon ve önemi. *Güncel gastroenteroloji*, 2012. 16(2): p. 158-62.
85. Allison, S.P., Malnutrition, disease, and outcome. *Nutrition*, 2000. 7(16): p. 590-593.
86. Gündoğdu, H., Protein-enerji malnutrisyonu. *Temel İç Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1996: p. 1610-6.
87. Menteş, S.Ç., İ.Ç. Özener, and E. Akoğlu, Böbrek Transplantasyonu Olan Hastalarda Serum Albümin Düzeyleri İle Yaşam Süresi Arasındaki İlişki.
88. Caimi, G., C. Carollo, and R.L. Presti, Pathophysiological and clinical aspects of malnutrition in chronic renal failure. *Nutrition research reviews*, 2005. 18(1): p. 89-97.
89. Ikizler, T.A., et al., Amino acid and albumin losses during hemodialysis. *Kidney international*, 1994. 46(3): p. 830-837.
90. Mehrotra, R. and J.D. Kopple, Nutritional management of maintenance dialysis patients: why aren't we doing better? *Annual review of nutrition*, 2001. 21(1): p. 343-379.
91. Kopple, J.D., Rationale for an International Federation of Kidney Foundations. *American journal of kidney diseases*, 2000. 36(5): p. 1059-1070.

92. Zha, Y. and Q. Qian, Protein nutrition and malnutrition in CKD and ESRD. *Nutrients*, 2017. 9(3): p. 208.
93. Pickering, W.P., et al., Nutrition in CAPD: serum bicarbonate and the ubiquitin-proteasome system in muscle. *Kidney international*, 2002. 61(4): p. 1286-1292.
94. Wong, J., et al., Expansion of urease-and uricase-containing, indole-and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *American journal of nephrology*, 2014. 39(3): p. 230-237.
95. Borazan, A., et al., The effects of peritoneal dialysis and hemodialysis on serum tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, interleukin-10 and C-reactive-protein levels. *Mediators of inflammation*, 2004. 13(3): p. 201-204.
96. Delano, M.J. and L.L. Moldawer, The origins of cachexia in acute and chronic inflammatory diseases. *Nutrition in clinical practice*, 2006. 21(1): p. 68-81.
97. Siew, E., et al., Insulin resistance is associated with skeletal muscle protein breakdown in non-diabetic chronic hemodialysis patients. *Kidney international*, 2007. 71(2): p. 146-152.
98. Sun, D.F., et al., Chronic uremia attenuates growth hormone-induced signal transduction in skeletal muscle. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2004. 15(10): p. 2630-2636.
99. Roelfsema, V., M.H. Lane, and R.G. Clark, Insulin-like growth factor binding protein (IGFBP) displacers: relevance to the treatment of renal disease. *Pediatric Nephrology*, 2000. 14(7): p. 584-588.
100. Du, J., et al., Activation of caspase-3 is an initial step triggering accelerated muscle proteolysis in catabolic conditions. *The Journal of clinical investigation*, 2004. 113(1): p. 115-123.
101. Zhang, L., et al., IL-6 and serum amyloid A synergy mediates angiotensin II-induced muscle wasting. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2009. 20(3): p. 604-612.
102. Holley, J.L., The hypothalamic-pituitary axis in men and women with chronic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*, 2004. 11(4): p. 337-341.

- 103.Cigarrán, S., et al., Endogenous testosterone, muscle strength, and fat-free mass in men with chronic kidney disease. *Journal of Renal Nutrition*, 2013. 23(5): p. e89-e95.
- 104.Hu, Z., et al., Endogenous glucocorticoids and impaired insulin signaling are both required to stimulate muscle wasting under pathophysiological conditions in mice. *The Journal of clinical investigation*, 2009. 119(10): p. 3059-3069.
- 105.Gordon, P.L., et al., Relationship between vitamin D and muscle size and strength in patients on hemodialysis. *Journal of Renal Nutrition*, 2007. 17(6): p. 397-407.
- 106.Ünal, H., M. Korkmaz, and H. Selçuk, Kronik böbrek hastalarında malnütrisyon patogenezi ve değerlendirilmesi. *Güncel Gastroentoloji Dergisi*, 2010. 14(2): p. 103-111.
- 107.Evcen, R., Kronik böbrek yetmezliği hastalarında kırılganlığın nütrisyonel parametrelerle ilişkisi. 2016, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- 108.Chauveau, P., et al., Factors influencing survival in hemodialysis patients aged older than 75 years: 2.5-year outcome study. *American Journal of Kidney Diseases*, 2001. 37(5): p. 997-1003.
- 109.Riella, M., Causas de desnutrição na Insuficiência renal crônica. Riella MC, Martins, C. *Nutrição eo rim*, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001: p. 73-82.
- 110.Nelson, E.E., et al., Anthropometric norms for the dialysis population. *American Journal of Kidney Diseases*, 1990. 16(1): p. 32-37.
- 111.Oliveira, C.M.C.d., et al., Malnutrition in chronic kidney failure: what is the best diagnostic method to assess? *Brazilian Journal of Nephrology*, 2010. 32(1): p. 57-70.
- 112.Barendregt, K., et al., Basics in clinical nutrition: Simple and stress starvation. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*, 2008. 6(3): p. e267-e271.
- 113.Chumlea, W.C. and S.S. Guo, Bioelectrical impedance and body composition: present status and future directions. *Nutrition Reviews*, 1994. 52(4): p. 123-131.

- 114.Kerr, P.G., B.J. Strauss, and R.C. Atkins, Assessment of the nutritional state of dialysis patients. *Blood purification*, 1996. 14(5): p. 382-387.
- 115.Chertow, G.M., et al., Bioimpedance norms for the hemodialysis population. *Kidney international*, 1997. 52(6): p. 1617-1621.
- 116.Çelik, H., Malnutrisyonun değerlendirilmesinde MIS sorgulaması ile iştah sorgulamasının karşılaştırılması. 2005.
- 117.Chung, S., et al., Malnutrition in patients with chronic kidney disease. *Open Journal of Internal Medicine*, 2012. 2(02): p. 89.
- 118.Sokulmez, P. and I.A. Avci, Determination of nutritional risk rate in patients hospitalized in the Gastroenterology Service at Turkey hospital. *Progress in Nutrition*, 2014. 16(2): p. 136-142.
- 119.Hakim, R.M. and N. Levin, Malnutrition in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases*, 1993. 21(2): p. 125-137.
- 120.Guarnieri, G., R. Antonione, and G. Biolo, Mechanisms of malnutrition in uremia. *Journal of Renal Nutrition*, 2003. 13(2): p. 153-157.
- 121.Oğuz, G., M. Erek, and F. Dede, Programlı hemodiyaliz hastalarında beslenme ve malnütrisyon. *İç Hastalıkları Dergisi*, 2013. 20(3): p. 121-7.
- 122.Kalantar-Zadeh, K., et al., A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases*, 2001. 38(6): p. 1251-1263.
- 123.Kopple, J.D., Pathophysiology of protein-energy wasting in chronic renal failure. *The Journal of nutrition*, 1999. 129(1): p. 247S-251S.
- 124.Kopple, J.D., et al., Body weight-for-height relationships predict mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney international*, 1999. 56(3): p. 1136-1148.
- 125.Kadiri, M.E.M.B., R.B. Nechba, and Z. Oualim, Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 2011. 22(4): p. 695.
- 126.Desbrow, B., et al., Assessment of nutritional status in hemodialysis patients using patient-generated subjective global assessment. *Journal of Renal Nutrition*, 2005. 15(2): p. 211-216.

127. Eustace, J.A., et al., Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney international*, 2004. 65(3): p. 1031-1040.
128. Herbelin, A., et al., Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure. *Kidney international*, 1991. 39(5): p. 954-960.
129. Colman, S., et al., The Nutritional and Inflammatory Evaluation in Dialysis patients (NIED) study: overview of the NIED study and the role of dietitians. *Journal of renal nutrition*, 2005. 15(2): p. 231-243.
130. Sarnak, M.J. and A.S. Levey, Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *American journal of kidney diseases*, 2000. 35(4): p. S117-S131.
131. Stenvinkel, P., et al., Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney international*, 1999. 55(5): p. 1899-1911.
132. Zimmermann, J., et al., Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney international*, 1999. 55(2): p. 648-658.
133. Bakkaloğlu, S., et al., Kronik böbrek yetmezliğinde anemi ve eritropoetin kullanımı. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 1998. 2: p. 54-8.
134. Canaud, B., et al., Erythropoietin-induced changes in protein nutrition: quantitative assessment by urea kinetic modeling analysis. *Blood purification*, 1990. 8(5): p. 301-308.
135. USUBA, T., et al., Effects of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) on nutritional status of hemodialysis patients: Investigation of direct anabolic effects of rHuEPO. *The Japanese Journal of Nephrology*, 1994. 36(11): p. 1288-1295.
136. Tarng, D.-C., T.-P. Huang, and T.-I. Doong, Improvement of nutritional status in patients receiving maintenance hemodialysis after correction of renal anemia with recombinant human erythropoietin. *Nephron*, 1998. 78(3): p. 253-259.

- 137.Rattanasompattikul, M., et al., Association of malnutrition-inflammation complex and responsiveness to erythropoiesis stimulating agents in hemodialysis patients. *Kidney Research and Clinical Practice*, 2012. 31(2): p. A58.
- 138.Kalantar-Zadeh, K., et al., Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *American journal of kidney diseases*, 2003. 42(5): p. 864-881.
- 139.Bae, M.N., et al., Association of erythropoietin-stimulating agent responsiveness with mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *PloS one*, 2015. 10(11): p. e0143348.



8. EKLER

EK 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 09/08/2017
TOPLANTI NO : 2017/13

KARARLAR :

- 13- Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2017-77-09/08 Protokol no'lu "Diyaliz Hastalarında Eritropoetin Tedavisinin Nutrisyon Parametreleri ile İlişkisi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Ali Uğur EMRE
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkan V.