



**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNİN NEDEN
OLDUĞU KRONİK İNFLAMATUAR SÜRECİN VÜCUT
KİTLE İNDEKSİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Kamil CEZGİN
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Edip UÇAR**

HATAY – 2014

**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNİN NEDEN
OLDUĞU KRONİK İNFLAMATUAR SÜRECİN VÜCUT
KİTLE İNDEKSİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Kamil CEZGİN
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Edip UÇAR**

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNİN NEDEN OLDUĞU KRONİK İNFLAMATUAR SÜRECİN VÜCUT KİTLE İNDEKSİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Kamil CEZGİN

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Ömer Faruk KÖKOĞLU

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Hasan KAYA
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Doç. Dr. Edip UÇAR
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Doç. Dr. Mehmet Rami HELVACI
2. Doç. Dr. Edip UÇAR
3. Doç. Dr. Faruk Hilmi TURGUT

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TABLolar LİSTESİ	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
KISALTMALAR	VII
TEŞEKKÜR	IX
ÖZET	X
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Sıklık ve Epidemiyoloji	8
2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez	10
2.1.4. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Doğal Seyri	14
2.1.5. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Beslenme	15
2.2. Malnutrisyon	15
2.2.1. Malnutrisyon (protein-enerji tükenmesi) nedenleri	17
2.2.2. Beslenme durumunun değerlendirilmesi ve malnutrisyon tanı kriterleri	19
2.2.3. İnflamasyon	23
2.2.4. Oksidatif Stres	25
2.2.5. Proteinüri	25
2.2.6. Malnutrisyon niçin vardır?	28
2.2.6.1. Besin Elementlerinin Yetersiz Alımı	28
2.2.6.2. Besin Elementi Kayıpları	29
2.2.6.3. Protein Katabolizması	29
2.2.6.4. Akut Faz İnflamasyon Süreci	29
2.3. Konak Savunması ve İnflamasyon	29
2.3.1. Akut İnflamasyon	30
2.3.1.1. Vasküler Değişiklikler	30

2.3.1.2. Lökositlerdeki Hücresel Olaylar	31
2.3.2. İnflamasyonun Kimyasal Mediyatörleri	31
2.3.3. Kronik İnflamasyon	32
2.3.4. İnflamasyonun Sistemik Etkileri	33
2.3.4.1. Akut Faz Yanıtı	34
2.3.4.2. Akut Faz Yanıtının Değerlendirilmesinin Klinik Önemi	37
2.3.4.3. C-Reaktif Protein (CRP)	37
2.3.4.4. CRP'nin Enfeksiyon Hastalıklarında Kullanımı	41
2.3.4.5. CRP'nin Ölçüm Yöntemi	41
2.4. Endokrin Bozukluklar	42
2.5. Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi	42
2.5.1. Beslenmeye İlişkin Rehberler	45
2.5.1.1. Protein/Enerji Alımı	45
2.5.1.2. Yağ/Karbohidrat/Lif	46
2.5.1.3. Fosfor/Kalsiyum	46
2.5.1.4. Potasyum/Sodyum/Sıvı	47
2.5.1.5. Vitamin ve Mineraller	47
2.5.2. İzleme ve Tedavi	48
2.5.2.1. Oral Destek	49
2.5.2.2. Tüple Beslenme	49
2.5.2.3. Diyalizat Sıvılarının Desteklenmesi	49
2.5.2.4. İştah Uyarıcılar ve Büyüme Faktörleri	50
3. GEREÇ VE YÖNTEM	51
3.1. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	51
3.2. Hastalar	51
3.3. İstatiksel Yöntem	52
4. BULGULAR	54
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇLAR	73
7. KAYNAKLAR	74
8. ÖZGEÇMİŞ	86

TABLolar LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. KBY’de Akut GFR düşüşü nedenleri	7
Tablo 2. KBY tanısında hasta laboratuvar tetkiklerine dayalı ipuçları	12
Tablo 3. KBY tanısında hasta anamnezine bağlı ipuçları	12
Tablo 4. Başlıca kimyasal mediyatörler	32
Tablo 5. Akut faz proteinleri	36
Tablo 6. Hastaların Yaş ve Malnutrisyon İlişkisi	55
Tablo 7. Hastaların Yaş ve VKİ İlişkisi	55
Tablo 8. Hastaların Cinsiyet ve Malnutrisyon İlişkisi	56
Tablo 9. Hastaların VYA ve Malnutrisyon İlişkisi	58
Tablo 10. Hastaların Komorbid Hastalık ve Malnutrisyon İlişkisi	58
Tablo 11. Hastaların VKİ ve Komorbid Hastalık İlişkisi	59
Tablo 12. Hastaların Kreatinin ve Malnutrisyon İlişkisi.....	59
Tablo 13. Hastaların VKİ ve Kreatinin İlişkisi	59
Tablo 14. Hastaların AKŞ ve Malnutrisyon İlişkisi.....	60
Tablo 15. Hastaların VKİ ve AKŞ İlişkisi	60
Tablo 16. Hastaların HbA1c ve Malnutrisyon İlişkisi	61
Tablo 17. Hastaların HbA1c ve VKİ İlişkisi.....	61
Tablo 18. Hastaların CRP ve Malnutrisyon İlişkisi	61
Tablo 19. Hastaların CRP ve VKİ İlişkisi.....	62
Tablo 20. Hastaların Albümin ve VKİ İlişkisi	63
Tablo 21. Hastaların Htc ve Malnutrisyon İlişkisi	64
Tablo 22. Hastaların VKİ ve Htc İlişkisi	64
Tablo 23. Hastaların GFR ve Malnutrisyon İlişkisi.....	65
Tablo 24. Hastaların VKİ ve GFR İlişkisi	66
Tablo 25. Hastaların GFR Evresi ve Malnutrisyon İlişkisi.....	66
Tablo 26. Hastaların GFR Evresi ve VKİ İlişkisi	67

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. Hastaların Yaş Dağılımı.....	54
Şekil 2. Hastaların Yaş – VKİ İlişkisi.....	56
Şekil 3. Hastaların VKİ – Albumin İlişkisi.....	57
Şekil 4. Hastaların CRP – Albumin İlişkisi	62
Şekil 5. Hastaların CRP – VKİ İlişkisi	63
Şekil 6. Hastaların Htc – VKİ İlişkisi	65

KISALTMALAR

KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
GFRC&G	: Cockcroft ve Gault Formülü
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
Ang II	: Anjiotensin 2
TGF	: Transforming Growth Faktör
FGF	: Fibroblast Growth Faktör
PDGF	: Platelet Derivating Growth Faktör
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
NHANES	: National Health And Nutrition Examination Survey
HT	: Hipertansiyon
DM	: Diabetes Mellitus
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
DN	: Diyabetik Nefropati
KGN	: Kronik Glomerülonefrit
KIN	: Kronik İnterstisyel Nefrit
PKBH	: Polikistik Böbrek Hastalığı
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
SGD	: Subjektif Global Değerlendirme
CRP	: C-Reaktif Protein
SAPD	: Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi

HD	: Hemodiyaliz
PAF	: Platelet Aktive Edici Faktör
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
ICAM-1	: İnterselüler Adezyon Molekülü-1
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
e-NOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
MCP-1	: Monosit Kemoatraktan Protein-1
AHA	: American Heart Association
TND	: Türkiye Nefroloji Derneği
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
VYA	: Vücut Yüzey Alanı
ESR	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
PEM	: Protein Enerji Malnutrisyonu

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, bana yol gösteren, bilimsel ve manevi desteğini esirgemeyen, asistanı olmaktan her zaman gurur duyacağım değerli hocam, Anabilim Dalı Başkanım Sayın Prof. Dr. Hasan KAYA'ya

Bilimsel ve mesleki deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Cumali GÖKÇE, Doç. Dr. Mehmet Rami HELVACI, Doç. Dr. Ümit Bilge DOĞAN, Doç. Dr. Mehmet DEMİR, Doç. Dr. Faruk Hilmi TURGUT, Yrd. Doç. Dr. Murat ÇELİK, Yrd. Doç. Dr. İhsan ÜSTÜN, Yrd. Doç. Dr. Adnan TAŞ, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Taner SÜMBÜL'e

Tez çalışmam süresince her konuda desteğini, teorik ve pratikte değerli bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Edip UÇAR'a

Rotasyonlarımda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Sayın Doç. Dr. Yusuf ÖNLEN ve tüm Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarına, Sayın Doç. Dr. Nihat ŞEN ve tüm Kardiyoloji Kliniği Anabilim Dalı hocalarına, Sayın Doç. Dr. Sabahat GENÇ ve tüm Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarına

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım Mustafa Kemal Üniversitesi Dahiliye Kliniğindeki asistan arkadaşlarım, hemşire ve personel arkadaşlara

Sınırsız sevgi ve desteğini her an yanımda hissettiğim, eşim Dr. Tülay CEZGİN'e ve bugünlere gelmemi sağlayan tüm aile bireylerime minnet ve şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Kamil CEZGİN

HATAY- 2014

ÖZET

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNİN NEDEN OLDUĞU KRONİK İNFLAMATUAR SÜRECİN VÜCUT KİTLE İNDEKSİ ÜZERİNE ETKİSİ

KBH olan hastalarda %60 gibi yüksek oranda seyreden yüksek mortalitenin sebebi hastalığın kendisi kadar bu hastalığa bağlı gelişen komplikasyonlardır. Bilinen komplikasyonların yanında göz ardı edilen ya da hastalığın genel seyri olarak değerlendirilen ve mortaliteyi önemli ölçüde etkileyen problemlerin başında hastaların beslenme ve malnutrisyon durumu gelmektedir. KBH sürecindeki hastalarda diyetteki uygunsuzluk ve üremik belirtiler sebebiyle hastalarda gıda alımının azalması, artmış enerji ihtiyacına bağlı gelişen katabolik süreç malnutrisyona yol açmaktadır. KBH sürecindeki kronik inflamatuvar durum, diyalizat ile protein kaybı, metabolik asidoz ve fosfat bağlayıcıların kullanımı hastalarda uygun beslenmeyi bozan diğer parametrelerdir.

Biz çalışmamızda KBH'nın neden olduğu kronik inflamatuvar sürecin vücut kitle indeksi (VKİ) üzerine etkisini inceledik. Bu çalışma Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Polikliniğine 2011-2013 yılları arasında başvuran ve evre 3, 4 ve 5 KBH bulunan 208 hasta (%62,5 erkek, %37,5 bayan, ortalama yaş: 63±14 sene) üzerinde yapıldı. Bu hastalarda yaş, cinsiyet, C-reaktif protein (CRP), vücut yüzey alanı, eşlik eden hastalıklar, hematokrit, kreatinin, kan şekeri, hemoglobin A1c düzeylerine bakıldı. Albümin değerlerinin VKİ üzerine etkileri değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS (Statistical Package for social sciences) for Windows 15,0 paket programı kullanıldı. Tüm istatistiksel veriler için $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Sonuç olarak KBH sürecindeki kronik inflamasyonun hastaların VKİ ve malnutrisyona olan olumsuz katkısı net bir şekilde görüldü. KBH'nin tedavisi süresince inflamasyon ve malnutrisyon ilişkisi göz ardı edilmemelidir.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, inflamasyon, malnutrisyon, vücut kitle indeksi

ABSTRACT

EFFECT OF CHRONIC INFLAMMATORY PROCESS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE ON BODY MASS INDEX

Patients with CKD have 60% of mortality rates due to the disease itself as well as its progressive complications. Beside its well-known complications, malnutrition also affects the clinical progress and mortality of the disease, considerably.

Incompatibility with diet, decreased food intake due to the uremic symptoms, catabolic process due to increased energy needs cause malnutrition in patients with CKD. Chronic inflammatory reactions, protein loss by dialysis, metabolic acidosis, and usage of phosphate binding agents also contribute to malnutrition.

We investigated effect of chronic inflammatory process in CKD on body mass index (BMI) in the present study. Our study was performed in Medical Faculty of the Mustafa Kemal University between 2011 and 2013. Internal Medicine Polyclinic was used. Our patients were stage 3-5 CKD patients. Parameters for the study were age, gender, C-reactive protein, body surface area, co-morbid diseases, hematocrit, creatine, plasma glucose, and hemoglobin A1c levels. The relationship between albumin and BMI was also investigated. A total of 208 patients (62.5% male, 37.5% female, mean age 63 ± 14 years) were included. SPSS (Statistical Package for social sciences) for Windows 15. was used for analyses. $p < 0.05$ with %95 confidence interval was accepted as statistically significant.

As a conclusion, negative effects of chronic inflammation of CKD on BMI and nutrition are well-known facts. Effect of inflammation and malnutrition to CKD during the course of treatment should not be ignored.

Key words: Chronic renal failure, inflammation, malnutrition, body mass index

1. GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların ilerleyici ve geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize bir sendromdur. Böbrek yetersizliği olan olgularda; üç aydan uzun süren azotemi, uzun süreli üremik belirti ve bulgular, renal osteodistrofi belirti ve bulguları, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, idrar sedimentinde geniş silindirler ve radyolojik incelemelerde bilateral küçük böbrekler kronik hastalık göstergeleridir (1).

Ülkemizde KBY saptanan olgularda kronik böbrek yetmezliğine götüren ilk üç neden hipertansiyon, diyabet ve etiyojisi bilinmeyenler olarak bulunmuştur. KBY hastalarının birçoğu zaman içinde SDBY'ne ilerler (2).

Böbrek yetmezlikli hastaların yönetiminde diyet ve beslenme bütünüleyici bir rol oynar. Bu hastalarda malnutrisyon kronik inflamasyon ve akselere ateroskleroz gelişimine sık rastlanır. Her üç parametre de SDBY'li hastalarda ayrı ayrı mortalite ve morbidite nedenidir. Azotlu metabolitlerin tutulması, elektrolit ve su düzeylerini düzenleme yeteneğinin azalması, belirli vitamin eksiklikleri, diyetle alımın azlığı kronik böbrek yetmezliğine eşlik eden anormalliklerdir (3).

SDBY kronik inflamatuvar bir süreçtir. Bu hastalarda normal popülasyona göre 10 kat daha yüksek serum pro-inflamatuvar protein düzeyleri görülmektedir. Hem prediyaliz hastalarında hem de diyalize giren hastalarda CRP düzeylerinin normal popülasyona göre daha yüksek seyrettiği bilinmektedir. Artan serum proinflamatuvar protein seviyelerinin ateş, iştahsızlık, bulantı, kusma, artan aterosklerotik plak gelişimi ve albümin sentezinin blokajı gibi birçok sistemik etkileri mevcuttur. Bu hastalarda özellikle CRP, TNF- α , IL-1 ve IL-6 düzeylerinin yüksek seyrettiği bilinmektedir. Bu yüksek pro-inflamatuvar protein düzeyleri hastalarda malnutrisyon gelişimi ve akselere ateroskleroza neden olmakta, mortalite ve morbiditeye zemin hazırlamaktadır (3).

Malnutrisyon, b6brek yetmezliği olan hastalardaki birkaç anormal durumun; yorgunluk, kas k6tlesinin azalıp yağ dokunun artması, serum proteinlerinin azalması açıklanmasında sıkça kullanılır. SDBY olan hastalarda çeşitli fakt6rler malnutrisyon gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bu fakt6rlerin başlıcaları hastalarda azalmış v6cut ağırlığı, yağ dokusu kayıpları, kas k6tlesi kayıpları, diyabet gibi komorbid hastalıkların varlığı ve diyaliz esnasında oluşan protein kayıplarıdır. Malnutrisyonun tespitinde çeşitli metodlar kullanılır. Bunların başlıcaları antropometrik y6ntemler, serum albumin d6zeyinin 6lç6m6 ve protein katabolizma hızının değerlendirilmesidir. Bu metodlar içinde hiçbiri ideal değildir. Ancak sıklıkla kullanılan parametre serum albumin d6zeyidir. Albumin sentezini baskılayan başlıca 6 fakt6r metabolik asidoz, protein alımının azalması ve inflamasyon varlığıdır. İnfiamasyon varlığında albumin sentezinin etkin bir biçimde baskılandığı bilinmektedir (3). Bu bilgilerden yola çıkararak alışmamızda KBY'nin neden olduğu kronik inflamatuvar s6recin VKİ ve malnutrisyon 6zerine etkilerini inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği

2.1.1. Tanım

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların progresif ve geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize bir sendromdur. Glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) azalmanın süresi 3-6 aydan daha uzundur. Glomerüler filtrasyon hızı, genellikle yıllar içinde giderek azalır ve bu azalma, altta yatan nedene göre büyük değişiklik gösterir. Böbrek yetersizliği olan bir olguda; üç aydan uzun süren azotemi, uzun süreli üremik belirti ve bulgular, renal osteodistrofi belirti ve bulguları, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, idrar sedimentinde geniş silendirler ve radyolojik incelemelerde bilateral küçük böbrekler kronik hastalık göstergeleridir. Bu özellikler kronik böbrek yetmezliğini akut böbrek yetmezliğinden ayırır (1).

Klinik açıdan KBY, asemptomatik böbrek fonksiyonu azalmasından üremik sendroma kadar uzanan değişen bir spektrum gösterir.

Aslında böbrek yetersizliğinin evreleri birbiri içine girmiş olup kesin sınırlarla ayrılması mümkün değildir. Ancak, fonksiyonel değişiklik derecesine göre evreleme klinik ve tedavi planlanması açısından faydalıdır (4).

Klinikte glomerüler filtrasyon değeri hesaplanırken klirens formülleri kullanılır (5).

Kreatinin Klirens Tayini

24 saat idrar toplanarak: Kreatinin klirensi, daha önce tayin edilen idrar kreatinin düzeyi, kan kreatinin düzeyi ve 24 saatlik idrar miktarının dakika idrar volümüne dönüştürülerek klirens formülüne uyarlanması ile bulunur. İdrar toplamak hastalar için oldukça zahmetli ve zaman alıcıdır. Fazla ya da az toplanmasına bağlı hatalar oluşabilir. Kan kreatinin düzeyi ölçümünü ve kreatinin tübüler sekresyonunu etkileyen durumlar kreatinin klirensini etkilerler. Diabetik ketoasidoz, metanol veya

isopropil alkol zehirlenmesinde vücutta biriken ketonlar ve birçok sefalosporin jaffe metoduyla ölçülen serum kreatinin düzeyinde yükselmelere neden olur.

Cimetidine, triamterene, spironolactone, amiloride, probenecide, trimetoprim gibi ilaçlar kreatininin tübüler sekresyonunu azaltarak serum kreatininini artırır ve kreatinin klirensini azaltırlar. Formülü aşağıda belirtildiği gibidir (6).

Kreatinin klirensi (ml/dk) = İdrar kreatinin (mg/dl) x Günlük idrar hacmi (ml) / Serum kreatinin (mg/dl) x 1440

GFRC&G: Cockcroft ve Gault formülünde serum kreatinin, yaş, cinsiyet ve kilo kullanılarak ml/dk cinsinden kreatinin klirensi hesaplanır. Çalışmalarda ölçülen kreatin klirensi ile korelasyonu iyidir. Bu formül hepatik yetmezliği, ödemi, kas kitlesinde kayıp ya da obezitesi olanlarda doğru sonuçlar vermeyebilir. Böbrek yetmezliği belirli bir dengede olan hastalarda kullanılması önerilir. Formülü aşağıda belirtildiği gibidir (7).

GFRC&G= (140- yaş) x ideal kilo x F / serum kreatinin (mg/dl) x 72

Hasta kadınsa F = 0,85, erkekse F=1 olarak alınır.

GFR MDRD: The Modification of Diet in Renal Disease çalışmasının verileri ile serum kreatinin konsantrasyonu kullanarak GFR tahmini için daha doğru bir formül geliştirmek istenmiştir. Bu eşitliğin bazı avantajları vardır. Boy, kilo ve renal etyolojinin bilinmesi gerekmez.

Etnik faktörün eşitlikte yer alması kronik renal hastalık prevalansının siyah ırkta yüksek olduğu dikkate alınır ve 24 saat idrar toplamayı gerektirmez. Yaşlı, gebe ve çocuklarda, kas kitlesi azalmış, karaciğer yetmezliği yada malnutrisyonu olanlarda doğru sonuç vermeyebilir. Formülü aşağıda belirtildiği gibidir (6).

MDRD= Demografik ve serum değişkenleri ile GFR MDRD = 170 x (Pcr)^{-0.999} x (yaş)^{-0.176} x (0.762 hasta kadınsa) x (1.180 hasta siyah ırktansa) x (BUN)^{-0.170} x (Alb) + 0.318

Böbrek hasarına ait kanıtlar yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir; bu bulgular idrar, kan testleri, görüntüleme çalışmaları ve böbrek biyopsisinden elde edilebilir. Glomerüler disfonksiyonla sonuçlanan böbrek hasarının en sık rastlanan ve kolayca saptanabilen göstergesi proteinürüdür. Proteinüri diyabet, hipertansiyon ve glomerüler hastalıklarda böbrek hasarının en erken belirtisidir. İdrar mikroskopisinde anormal sedimentin bulunması veya böbrek görüntüleme çalışmasında anormal yapıların gösterilmesi böbrek hasarının kanıtlarıdır (7,8).

Kronik böbrek hastalığının tanı kriterleri KDOQI klavuzunda şu şekilde özetlenmiştir (9).

1. Üç ay veya daha uzun süren böbrek hasarı, böbreklerin yapısal veya fonksiyonel anormalliği ile tanımlanan, GFR de azalma olsun veya olmasın

- Patolojik anormallikler
- Böbrek hasarı belirteçleri
- İdrar anormallikleri (proteinüri)
- Kan anormallikleri (renal tübüler sendromlar)
- Görüntüleme testlerindeki anormallikleri
- Böbrek transplantasyonu
- Böbrek transplant alıcıları

2. Üç ay veya daha uzun süren GFR azalması (<60 ml/dk/1,73 m²),(böbrek hasarı olsun veya olmasın)

Klinik açıdan KBY, asemptomatik böbrek fonksiyonu azalmasından üremik sendroma kadar uzanan değişen bir spektrum gösterir. Aslında böbrek yetersizliğinin evreleri birbirinin içine girmiş olup kesin sınırlarla ayrılması mümkün değildir. Ancak, fonksiyonel değişiklik derecesine göre evreleme klinik ve tedavi planlanması açısından faydalıdır.

Kronik böbrek yetersizliğinin erken evresinde sadece böbreğin fonksiyonel rezervinde azalma vardır. Böbreğin ekskresyon, biosentetik ve regülatuar fonksiyonları genellikle iyi olduğu için klinik belirti veya bulgu yoktur.

Orta evrede, yani böbrek yetersizliğinde azotemi oluşur ve bazı klinik belirtiler ortaya çıksa da (anemi gibi) hastalar genellikle asemptomatiktir. Ancak, infeksiyon, hipovolemi, obstrüksiyon veya nefrotoksik ilaç kullanımı gibi araya giren akut stresler hastayı hızla üremik tabloya sokar. Reversibl faktörlerin giderilmesi ile hasta sıklıkla eski durumuna döner.

İleri evreye ulaşmış böbrek yetmezliğinde GFR 20-25 ml/dk'nın altına düşmüştür. Böbreğin ekskresyon, biyosentez ve regülatuar fonksiyonlarının büyük ölçüde bozulması klinik belirti ve bulguların (persistan halsizlik, noktüri, kemik ağrıları gibi) ortaya çıkmasına neden olur.

Son dönem böbrek yetersizliğinde, böbrek fonksiyonlarının ileri derecede kaybı sonucunda giderek artan azotemi ve hemen hemen her organ sistemi ile ilgili belirti ve bulgular ortaya çıkar.

Terminal dönemde ortaya çıkan bu klinik hastalık tablosu, üremi olarak tanımlanır (4).

Kronik böbrek hastalığı doğal olarak progresyon gösterir. Progresyon hayvan deneylerinde % 100, insanlarda % 87 düzeyinde gösterilmiştir. Bununla birlikte enfeksiyonlar, kontrolsüz hipertansiyon, nefrotoksik ilaç kullanımı, radyokontrast ajanların nefropatisi, hiper-hipovolemi vb. bazı presipitan faktörler bu evrelerin birbirlerine geçişinde rol oynayabilir. Progresyonda renal maladaptasyon, hipertansiyon, glomerüler kapiller hipertansiyon, glomerüler hipertrofi, proteinüri, diyetle protein, fosfor, tuz fazlalığı, dislipidemi, trombojenik faktörler, progresif renal fibrozis (angiotensin 2, AII), transforming growth faktör (TGF) beta, osteopontin, fibroblast growth faktör (FGF), platelet derivating growth faktör (PDGF) rol oynamaktadır (10).

GFR düşüş hızı: 40 yaşın üzerindeki kişilerde normalde yıllık GFR düşüşü 1 mL/dk/1.73m²'dir. GFR <60 mL/dk/1.73 m² bireyler için eğer GFR'deki düşüş -4

mL/min/1.73 m²/yıl ise böbrek yetmezliğine kadar geçen süre yaklaşık 10 yıl veya daha azdır. GFR'deki yıllık düşüşün -4 mL/dk/1.73 m² olması hızlı düşüş olarak belirlenmiştir. Akut progresyonda düşünülmesi gereken durumlar tablo 1'de özetlenmiştir (10).

Tablo 1. KBY'de Akut GFR düşüşü nedenleri

Ekstraselüler sıvı hacminde azalma
İntravenöz (İV) iyodlu radyografik kontrast madde kullanımı
Nefrotoksik antimikrobiyal ilaçlar (aminoglikozid, amfoterisin B)
Nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar (siklooksijenaz 2'ler dahil)
ACE (anjiotensin converting enzim) inhibitörü ve (ARB) anjiotensin reseptör blokeri kullanımı
Siklosporin ve takrolimus
Üriner yolda obstrüksiyon
Yeni başlangıçlı akut böbrek hastalığı

Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) rehberleri kronik böbrek hastalıklarını [chronic kidney diseases (CKD)], GFR'ye göre beş evrede sınıflandırmaktadır (8).

Evre 1: Mikroalbuminüri/proteinüri, hematüri veya histolojik değişikliklerin yansıttığı birkaç böbrek zedelenmesi kanıtı ile normal veya artmış GFR.

Evre 2: GFR'de hafif azalmayla (60-89 ml/dk/1.73 m²) böbrek zedelenmesi.

Evre 3: Orta derecede GFR azalması (30-59 ml/dk).

Evre 4: GFR'de ciddi azalma (15-29 ml/dk).

Evre 5: Böbrek yetmezliği (GFR<15 ml/dk) (5).

Evre 5 yaşamı sürdürmek için diyaliz veya böbrek nakli gibi bir renal replasman tedavisinin (RRT) göz önüne alınmasının gerektiği durumdur.

2.1.2. İnsidans ve Epidemiyoloji

Kronik böbrek hastalığı (KBH), dünyada ve ülkemizde epidemi halini almış önemli bir halk sağlığı sorunudur. Giderek artan sıklığı, yol açtığı yüksek morbidite ve mortalite oranları, yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilemesi ve tedavisi için gereken renal replasman tedavilerinin yüksek maliyeti nedeniyle toplumsal yükü giderek artan bir hastalıktır (11-13).

Hastaların çoğu erken veya orta derecede KBY olup da asemptomatik iken, KBY'nin toplum içindeki gerçek insidansı ve prevalansının doğruluğundan emin olmak güçtür. Bu nedenle böyle bireylerin taranması için klinik muayene (sistemik hipertansiyonun tespiti), biyokimyasal ölçümlere (serum kreatinini) veya idrar analizine (hematüri ve/veya proteinüri) başvurmak gerekir. Geri dönemeyen fakat terminal olmayan KBY'nin bir toplumda nokta prevalansını, nüfusun taranmasının uygun olup olmadığı belirler. ABD'de 3. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III 1988-1994) nüfusun kabaca %3'ünün (5.6 milyon birey) yükselmiş serum kreatininlerinin (> 1.4-1.6 mg/dL) olduğu sonucuna varmıştır (14).

ABD'de 796 birey ile yapılan tek bir pratik çalışmada sağlıklı olanların % 4'ünde, hem diyabet ve hem hipertansiyonu olanların % 53'ünde proteinüri bulunmuştur. Japonya'da bir çalışmada hem proteinüri'nin hem de hematürinin yaşla arttığı, 65 yaşından büyüklerin % 10'unda bir veya diğerinin bulunduğu, bununla beraber 10 yıllık takipte bu hastaların %2'den daha az bir bölümünün SDBY'ne eriştiği bulunmuştur (14).

Böyle düşük oranlar olması nedeniyle tüm nüfusun taranması yerine yüksek riskli nüfusun (yaşlı, diyabetik ve hipertansif bireylerin olduğu gibi) ve yüksek riskli toplumların (Afrika kökenli veya yerli Amerikalıların) taranması daha uygundur. Böbrek hastalığı aile öyküsü, otoimmün bozukluklar ve idrar yolları enfeksiyonu öyküsü olanların taranması da uygun olabilir. Başlangıç, kan basıncı ölçümü ve idrar analizlerinin taranmasını (albüminüri/proteinüri ve hematüri için dipstick ölçümleri) kapsamalıdır (7).

Ultrasonografi de K/DOQI tarafından faydalı ve invaziv olmayan bir tarama işlemi olarak ileri sürülürse de bu araştırmanın başlangıç tarama sürecinin bir parçası olması uygun değildir (7).

Türkiye’de KBH nın oluşumunda;

- Kadın cinsiyet,
- İlerleyen yaş,
- Bazı coğrafik bölgelerde ikamet etme (Marmara ve Güneydoğu Anadolu)
- Kırsal yerleşim,
- Hipertansiyon varlığı,
- Diabetes mellitus varlığı en önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır (15).

Ülkemizde genel yetişkin popülasyondaki KBH oranı %15,7 dir. Diğer deyişle yaklaşık yetişkin 6 kişiden birinde KBH vardır. Düşük GFR (<60 ml/dk) olan hasta oranı ise %5,1 olup her 20 yetişkinin birinde kritik düzeyde KBH olduğu saptanmıştır (15).

Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalansı Araştırması Chronic Renal Disease In Turkey (CREDIT) çalışmasında böbrek hastalığı açısından risk oluşturan komorbid durumların sıklığı da yüksek bulunmuştur;

- HT oranı %32,7
- DM oranı %12,7
- Obezite %20,1
- Abdominal obezite %32,1
- Metabolik sendrom %31,3
- Aktif sigara kullanımı %35,2 olarak tesbit edilmiştir (15).

Son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere yaratmış olduğu sistemik komplikasyonlar nedeniyle yüksek morbidite ve mortalitesi vardır. SDBY hastalarında mortalite oranlarının genel popülasyondaki mortaliteden 20-30 kat yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu hastalardaki en sık rastlanan ölüm nedeni olan kardiyovasküler hastalıklara yatkınlığın aslında hastalığın çok daha erken evrelerinde ortaya çıktığını göstermektedir. Son kılavuzlara göre azalmış böbrek fonksiyonunu (glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk. nın altına inmesi durumu) bağımsız kardiyovasküler risk faktörü olarak tanımlanmıştır. SDBY'nin ciddi sistemik komplikasyonları ve replasman tedavilerine ilişkin sorunlar hastaların psikososyal durumlarını ve üretkenliklerini çok olumsuz yönde etkilemektedir. Ülkemizdeki TND verilerine göre diyaliz hastalarının yaklaşık olarak %50'si kardiyovasküler nedenlerden kaybedilmektedir (2).

SDBY prevalansı, 60-75 yaş grubunda böbrek hastalığı insidansının artması; mortalite oranlarının hemen hemen sabit kalmasına bağlı olarak geçen on yılda yaklaşık %8 artmıştır (2).

2.1.3. Etyoloji ve Patogenez

KBY birçok nedenle gelişebilir. Bu nedenlerin sıklığı ülkelere göre değişmektedir. ABD'de son dönem böbrek yetmezliğinin %39'unu diabetes mellitus, %26'sını hipertansiyon ve %11'ini glomerülonefrit oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl bir milyon kişiden 1900'ünde kronik böbrek yetmezliği gelişmektedir (16).

Türkiye'de son dönem böbrek yetmezliği nedenleri ile ilgili en sağlıklı veriler TND tarafından elde edilmiştir. Ülkemizde KBY saptanan olgularda kronik böbrek yetmezliğine götüren ilk üç neden diyabet, hipertansiyon ve etyolojisi bilinmeyenler olarak bulunmuştur (2).

Özellikle son yirmi yılda KBY'nin etyolojisinde rölatif bir değişme olmuştur. Geçmişte KBY'ye götüren en sık sebep, glomerulonefrit iken günümüzde sıklıkla alta yatan etiyolojiler diyabetik ve hipertansif nefropatilerdir. Glomerülonefritlerden korunma ve etkin tedavi, özellikle diyabetik ve hipertansiyonlu kişilerde azalmış mortalite etyolojideki değişimin anahtar noktalarıdır. Genellikle ömrün uzaması ve

azalmış erken kardiyovasküler mortalite de KBY'li hastaların ortalama yaşını arttırmıştır. Yaşlılarda KBY'nin en sık sebebi hipertansiyondur. Gelişmiş ülkeler ile gelişmekte olan ülkeler arasında etiyolojik nedenlerin sıklığı ile ilgili olarak ortaya çıkan fark bu şekilde açıklanabilir (2).

Canlılarda böbrek dokusunda azalma olduğu zaman geri kalan nefronlarda bir adaptasyon meydana gelir. Her evredeki adaptasyonun derecesi klinik ve biyokimyasal anormalliklerin yaygınlığını belirler. Böbrek fonksiyon kaybı minimal iken (<%60), fizyolojik adaptasyon tamdır. GFR'nin normalin %20'sinin altına inmesi ile birlikte, progresif anoreksi, bulantı ve kusma, tuz retansiyonu, asidoz, uykusuzluk, anemi, kas yorgunluğu ve kan basıncında yükselme görülebilir. Yapısal olarak insanlarda GFR'nin normalin %50 altına inmesiyle, renal hasara yol açan etmen inaktif hale gelse bile progresif bir fonksiyon kaybı başlar (17).

Sağlam kalan nefronlarda büyüme ve glomerüler filtrasyon hızında artış görülür. Tek bir nefrondaki GFR artışı (hiperfiltrasyon) hastanın yaşamı için iyi olmasına rağmen geride kalan nefronların yaşam süresini azaltır. Hiperfiltrasyonun olduğu nefronlarda intrakapiller basınç artmıştır, bu durum glomerüllerin tedrici olarak skleroza gitmesinde temel faktördür. Bununla beraber, hiperfiltrasyon tek başına patolojik glomerüloskleroza ve interstisyel fibrozisi başlatmaya yeterli değildir (17).

Nörojenik faktörler ve hipertansiyon da progresif renal hasarda rol oynar. KBY'deki hipertansiyon oluşumundaki temel faktör, sempatik sinir sistemini aktive eden anjiotensin II ve nitrik oksid düzeylerindeki artıştır. Sistemik kan basıncı yüksekliğinin devamı böbrek yetmezliğinin fonksiyonel stabilitesini zaman içinde olumsuz etkileyerek irreversibl renal hasara neden olur (17).

Hastanın anamnezine ve laboratuvar tetkiklerine bağlı böbrek hasarının düşünülmesi gereken durumlar vardır. Bunlar böbrek hastalığının araştırılması gerektiğini ifade eden ipuçlarıdır ve tablo 2 ile 3 'de anamneze dayalı ve laboratuvar tetkiklerine dayalı olmak üzere belirtilmiştir (10).

Tablo 2. KBY tanısında hasta laboratuvar tetkiklerine dayalı ipuçları

Belirteçler	Böbrek hasarını gösteren bulgular
Proteinüri	Albümin veya total protein atılımı artmıştır
İdrar sediment bakışı	Eritrositler, lökositler, hücre silendirleri, kaba granüler silendirler ve yağ
Görüntüleme tetkikleri	Böbrek boyutunda anormallikler, böbrek boyutunda veya fonksiyonlarında asimetri, düzensiz şekiller, hidronefroz ve diğer idrar yolu anormallikleri, arteriyel stenoz ve diğer vasküler lezyonlar
Kan ve idrar anormallikleri	Nefrotik sendrom, tübüler sendromlar (renal tübüler asidoz, potasyum atılım defektleri, renal glikozüri, renal fosfatüri

Tablo 3. KBY tanısında hasta anamnezine bağlı ipuçları

İpuçları	Potansiyel tanı
Sistemlerin gözden geçirilmesi	
İdrar yapma esnasında semptomlar	İdrar yollarının infeksiyonu, taş veya obstrüksiyonu
Yakın zamandaki infeksiyonlar	Postinfeksiyöz glomerülonefrit veya HIV nefropatisi
Deri döküntüsü veya artritler	SLE veya kriyoglobülinemi gibi otoimmün hastalıklar
Parenteral geçen hastalıklar	HIV, hepatit B, C ve ilişkili böbrek hastalıkları için risk faktörleri
Kronik Hastalıklar	
Kalp yetmezliği, siroz veya GİS sıvı kaybı	Azalmış böbrek perfüzyonu (prerenal faktörler)
Diyabet	Mikroalbüminüriyle başlar ardından klinik proteinüri, hipertansiyon ve GFR’de düşme olur.
Hipertansiyon	Böbrek hasarına ilaveten hedef organ hasarı, süren yüksek kan basıncı, yakın zamanda bozulmuş hipertansiyon, genç kadınlarda yakın zamanda başlamış hipertansiyon
Geçmiş anamnez	
Geçmiş rutin muayene bulguları	Çocuklukta veya gebelikte hipertansiyon, proteinüri
Geçmiş ürolojik değerlendirme	Böbrek hastalığına eşlik eden radyolojik anormallikler
Ailesel böbrek hastalığı anamnezi	
Erkek ve kadın tüm nesillerde	Polikistik böbrek hastalığı gibi Otozomal dominant hastalık
Tüm nesillerde erkek baskınlığı	Cinsiyete bağlı resesif geçiş, Alport sendromu
Tüm nesillerde olmayan	Medüller kistik böbrek hastalığı gibi otozomal resesif hastalık veya otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

Üremik sendromda görülen klinik belirtiler:

Merkezi Sinir Sistemi

Stupor, Koma, Polinöropati

Halsizlik, Konvülziyon

Demans, Kas güçsüzlüğü

Uyku bozuklukları, Baş ağrısı

Huzursuz bacak sendromu, İrritabilite

Flapping Tremor, Kramp

Konsantrasyon bozukluğu

Gastrointestinal Sistem

Anoreksi, Kilo kaybı, Gastrit

Bulantı, Kusma, Peptik ülser

Stomatit, Pankreatit, Enterit

Üremik fetör, Gastrointestinal kanama

Hematolojik Sistem

Anemi

Kanama Eğiliminde Artış

Lenfositopeni

Kardiyovasküler Sistem

Perikardit, Ödem

Hipertansiyon, Kardiyomiyopati

Hipotansiyon, Ateroskleroz

Diyastolik disfonksiyon, Aritmiler

Solunum Sistemi

Plörit

Akciğer ödemi

Üremik akciğer

Cilt

Kaşıntı

Melanozis

Yara iyileşmesinde gecikme

Tırnak atrofisi

Hipotermi

İmmun Sistem

Enfeksiyona yatkınlık

Antikor oluşumunda yetersizlik

Kanser insidansında artış

Endokrin Sistem

Bozulmuş glikoz toleransı, Libido azalması

Amenore, İnfertilite, İmpotans

Gelişme geriliği, Sekonder hiperparatiroidi

Renal osteodistrofi

2.1.4. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Doğal Seyri

KBY'li hastaların çoğunluğu zaman içerisinde SDBY'ne ilerler. Serum kreatinin değerlerinin tersiyle zaman arasında tipik olarak bir düz çizgi (lineer) ilişkisi vardır. Bununla beraber hastaların önemli bir yüzdesinin beklenen doğrusal tarzda bir ilerlemesi olmaz. Böbrek yetersizliği ilerleme hızında yavaşlama ve hızlanmaları düşündürülen ilerleme hızı eğik hattında kırılma noktaları vardır. Hafif-orta derecede KBY olan bazı hastaların bir zaman için böbrek işlevlerinin kararlı olduğunun anlaşılması önemlidir (17).

KBY'nin ilerleme hızı bireysel olarak hastalara ve altındaki nefropatiye göre değişir. Zaman olarak diyabetik nefropatili (DN) hastaların GFR'nın azalma hızı en

hızlılar arasındadır (ortalama yılda 10 ml/dk.). Sistemik hipertansiyonun kontrolü GFR'nin azalma hızını hayli yavaşlatır (yaklaşık 5 ml/dk /yıl), glisemi ve hipertansiyonları optimal olarak kontrol edilen hastalarda daha çok iyileşme beklenir (1-2 ml/dk/yıl). Diyabet dışındaki nefropatilerde bir Avrupa çalışmasında KBY'nin ilerleme hızının kronik glomerülonefritlerde (KGN), kronik interstisiyel nefritlere (KIN) göre 2,5 kez, hipertansif nefrosklerozlara (HNS) veya polikistik böbrek hastalarına (PKBH) göre 1,5 kez daha hızlı olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada nefropatinin tipi ilerlemeyi öngören en önemli faktördür ve proteinüriyle birlikte bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenen tek devamlı değişkendir. KGN, KIN ve HNS'lu hastalardaki ilerleme hızlarındaki farkı açıklayan başka bir çalışmada ilerleme hızına proteinürinin etkisi ana hatlarıyla gösterilmişti ama tespit edilmiş böbrek yetersizliği olan PKBH'lı hastalar önemli proteinürileri olmadığı halde en yüksek ilerleme hızını göstermişlerdi. PKBH'lı hastaların KBY'nin daha hızlı ilerleme hızı diğer çalışmalarda da gösterilmiştir (17,18).

2.1.5.Kronik Böbrek Yetmezliğinde Beslenme

Böbrek yetmezlikli hastaların yönetiminde diyet ve beslenme bütüncü bir rol oynar. Azotlu metabolitlerin tutulması, elektrolit ve su düzeylerini düzenleme yeteneğinin azalması, belirli vitamin eksiklikleri, diyetle alımın azlığı kronik böbrek yetmezliğine eşlik eden anormalliklerdir. Malnutrisyon kronik böbrek yetmezliği seyrinde karşımıza çıkan ve en az diğer komplikasyonlar kadar ciddiyetle ele alınması gereken, mortalite ve morbidite üzerine etkisi büyük olan bir komplikasyondur. Böbrek yetmezlikli hastaların beslenme durumuna ilgi, kötü beslenmenin kötü sonu öngördüğünün anlaşılmasıyla artmıştır (17).

2.2. Malnutrisyon

Üremik ortam ve sonuçlarının anlaşılmasındaki ilerlemelere, böbrek yerine koyma tedavilerindeki gelişmelere rağmen kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında birçok metabolik ve beslenme ile ilişkili bozukluk gözlenmektedir. Birçok çalışmada kronik inflamasyon, KBY hastalarında protein sentezindeki azalma ve yıkımındaki artma ile kendini gösteren katabolik durumdan sorumlu

tutulmaktadır. Beslenme yetersizliği glomerüler filtrasyon hızı yaklaşık 28-35 ml/dak/1.73 m2 civarında iken başlamakta ve giderek artmaktadır (19-21).

İştahsızlığın yanı sıra idame diyaliz hastalarının kendi kendilerine uyguladıkları beslenme sınırlamaları, diyetisyen görüşlerinin yeteri kadar sık alınmaması ve hastaneye yatışlardan doğan beslenme alışkanlığı değişiklikleri protein enerji alımında yetersizliğe yol açmaktadır (19,21).

Glomerüler filtrasyon hızı azaldıkça ortaya çıkan beslenme kusurları, nitrojen metabolitlerinin birikmesine, elektrolit su dengesinin zor düzenlenmesine ve bazı vitamin eksiklerinin gelişmesine neden olmaktadır (22).

SDBY hastalarında kardiyovasküler mortalitenin arttığı bilinmektedir. Epidemiyolojik verilere göre böbrek yetmezliğinin herhangi bir evresinde kardiyovasküler olaydan ölüm riski, hastalığın bir sonraki evreye ilerleme riskinden daha fazla olmaktadır (23).

KBY, hızlanmış ateroskleroz ve tromboza eğilim özelliği taşıyan inflamatuvar bir durumdur. Artmış oksidatif stres ve endotel işlev bozukluğu temelinde gelişen hızlanmış ateroskleroz, kardiyovasküler bozuklukların pato - fizyolojisinde belirleyici olmaktadır. Artık günümüzde geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin (hipertansiyon, diyabetes mellitus, obesite, dislipidemi ve sigara gibi) yanı sıra yeni ortaya çıkan geleneksel olmayan faktörlerin de kardiyovasküler sağ kalım üzerindeki etkilerine dikkat çekilmektedir. Bunlar; anemi, kronik inflamasyon, malnutrisyon, kalsiyum metabolizması ve nitrik oksit yolağı bozukluklarıdır (23,24).

SDBY olan hastalarda PEM nedeni olarak azalmış gıda alımının ve inflamasyonun ön planda olduğu iki ayrı tip malnutrisyon tanımlanmıştır. Tip 1 malnutrisyonda gıda alımının azlığı temel nedendir; ayrıca tedavisi daha kolay ve TİP 2'ye göre komorbid durum sıklığı daha azdır. Tip 2 malnutrisyonda ise inflamasyon varlığı malnutrisyonun temel nedenidir, tedavisi daha zordur ve komorbid durum sıklığı daha fazladır (3).

Avrupa’da beslenme bozukluğu belirtileri hemodiyaliz hastalarında %20-35 oranında bildirilmektedir. Periton diyaliz hastalarında sıklık oldukça değişkindir (%10-50) (25).

Uluslararası Böbrek, Beslenme ve Metabolizma Derneği Uzman Paneli’nde, KBY ve akut böbrek hasarı olanlarda tükenme, kaşeksi, malnutrisyon ve inflamasyon ile ilgili standart tanımlamalar getirilmiştir (26).

Malnutrisyon terimi ile aslında hem “yetersiz” hemde “aşırı ” beslenme yani kısaca “yanlış beslenme ” kastedilmektedir (26,27).

Ancak çoğu zaman “malnutrisyon” terimi ihtiyacı karşılamayacak alım eksikliği ve bunun sonucunda ortaya çıkan bulguları tanımlamak için de kullanılmaktadır. Oysa “tükenme ” terimi sadece diyetteki eksikleri yerine koymakla düzeltilmesi mümkün olmayan durumları da kastetmektedir (26,28).

İnflamasyon sonucunda artan tümör nekroz faktörü- α , interlökin (IL)-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler protein depolarının kaybına neden olur. Aynı zamanda böbrek işlevlerinin kaybına bağlı metabolik asidoz veya insülin/insülin benzeri büyüme faktörü-1 yolağı bozuklukları da yeterli besin alımından bağımsız olarak protein anabolizmasını bozabilir. Bu nedenle protein kitlesi ve/veya yakıt depolarının kaybını tanımlamada “protein-enerji tükenmesi” teriminin kullanılması önerilmektedir (26,28,29).

Beslenme durumunun klasik ölçeklerle değerlendirildiği taramalarda idame diyaliz tedavisindeki KBY hastalarının %20-50’sinde tükenme belirtileri gösterilmiştir. Bu durum artmış mortalite riski ile ilişkilidir (19,26)

2.2.1.Malnutrisyon (protein – enerji tükenmesi) nedenleri

KBY hastalarında idame diyaliz tedavisine başlamadan çok önce böbrek işlevlerindeki azalma, diyetle protein kısıtlanması ve üremik belirtiler nedeniyle protein alımı azalmaktadır. Kullanılan bazı ilaçların iştahsızlığı arttırmasında buna katkıda bulunmaktadır. Diyaliz başladığında diyetle protein kısıtlamanın azalması ve üremik belirtilerin giderilmesi ile çoğu hastada iştah artması gözlenmektedir. Ancak

bu kez diyalizin kendisinin yarattığı metabolik ve beslenme problemleri ile karşılaşmaktadır (30).

Malnutrisyondan tek bir faktörün sorumlu olmadığı kesindir. İyi bir diyaliz tedavisinin sağlanamaması malnutrisyonun başı çeken nedenidir. Ancak HEMO ve ADEMEX çalışmalarında gösterilmiştir ki diyaliz tedavisinin dozunun artması ile sağlanan Kt /V oranlarındaki ek iyileşmeler hastaların sağkalımlarına anlamlı oranda yansıtılmamaktadır (31,32).

Bu da diyaliz dozu dışındaki faktörlerin (inflamasyon, katabolizma ve ateroskleroz gibi) malnutrisyon ve sağkalımda daha önemli belirleyiciler olduğunu göstermektedir. Kesin mekanizma tam olarak aydınlatılamamış olmasına karşın yapılan çalışmalarda artmış inflamasyon belirteçlerinin protein katabolizmasını hızlandırdığına dikkat çekilmektedir. Hayvan modellerinde IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın inflamasyona karşı metabolik yanıtları kontrol eden birincil sitokinler olduğu gösterilmiştir. Artmış IL-6 düzeyi kaslardan protein yıkılması ile ilişkilidir ve IL-6 reseptör antikörlerinin kullanılması bu etkiyi engelleyebilmektedir. Anoreksi inflamasyonun iyi bilinen metabolik sonuçlarından biridir. IL-1 ve TNF- α 'nın doyma merkezi üzerine doğrudan etkisi bundan sorumlu tutulmaktadır (19,20,29).

Kronik inflamasyonun diğer dolaylı etkileride KBY hastalarında katabolizmayı arttırmaktadır. Egzersiz kapasitesinde azalma, zorunlu yatak istirahati kas işlevlerini bozarak atrofilerin gelişmesine, olumsuz azot dengesine ve yağsız vücut kitlesinde azalmaya neden olmaktadır (25).

Büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) yollarında kronik inflamasyona bağlı aksaklıklar anabolizmanın azalmasına ve leptin düzeylerinin artmasına sebep olmaktadır. Artmış leptin düzeyleri insülin sentezini engelleyerek protein katabolizmasına katkıda bulunmaktadır ve ayrıca santral melanokortin sistemine etkisi ile de anoreksiyayı tetiklemektedir (33).

KBY'nde artmış oksidatif stresin inflamasyon aracılığı ile endotel işlevlerinde bozulmaya, nitrik oksit (NO) biyoyararlanımında azalmaya ve reaktif oksijen radikallerinde artmaya neden olduğu gösterilmiştir (23).

KBY hastalarında artmış asimetrik dimetilarginin (ADMA) endojen NO inhibitörü olup endotel işlev bozukluğunun bir göstergesidir. İnflamasyon, malnutrisyon ve endotel işlev bozukluğu ilişkisinden de sorumlu tutulmaktadır; TNF- α hem endotel disfonksiyonunu hem de insülin direncini tetikleyen bir prositokindir (19,25).

KBY hastalarında beslenme bozukluğu gelişmesinde rol oynayan diğer faktörler;

-Diyaliz ilişkili: vitamin, amino grup asit kayıpları (10-12 gr/seans), endotoksin geri-filtrasyonu, biyo uyumsuz diyalizer kullanımı, kan kayıpları (1-3 gr protein/seans)

-Süregen metabolik asidoz: artmış protein katabolizması ve amino grup asit oksidasyonu,

-Gastroparezi,

-Eşlik eden diğer hastalıkların varlığı: anemi (100 ml kan kaybı ile 14-17 gr protein kaybı gerçekleşir), depresyon, alkolizm, ağız-diş hastalıkları, diyabetes mellitus, maligniteler, kardiyovasküler hastalıklar ve kalsiyum fosfor metabolizması bozuklukları,

-Fosfat bağlayıcılara bağlı besinlerin emiliminde azalmadır.

2.2.2.Beslenme durumunun değerlendirilmesi ve malnutrisyon tanı kriterleri

Sağlıklı insanlarda 0,8-1 gr/kg/gün protein alımı ile nötral nitrojen dengesi sağlanmaktadır. Hemodiyaliz hastalarında ise bu dengenin sağlanması için 1.2gr/kg/gün protein alımı gereklidir. Pozitif nitrojen dengesinin sağlanması için yeterli oranda enerji alınmasında gerekmektedir ki alınan protein glikoneogenez yolu ile enerji kaynağı olarak kullanılmasın (34).

Protein alımının bir göstergesi olarak proteine denkleştirilmiş nitrojen oluşumunun (nPNA) saptanması diyaliz tedavisinin bir parçasıdır. Bu aynı zamanda normalleştirilmiş protein katabolizma hızının (nPCR) bir göstergesidir. Ancak

unutulmamalıdır ki PCR sadece nötral nitrojen dengesindeki hastalarda protein alımının bir göstergesidir (35).

İdame diyaliz hastalarının günlük kalori ihtiyacı 35 kcal/kg/gün'dür. Bunun %50'si karbonhidratlardan, %30-35'i yağlardan (doymamış/doymuş yağ oranı 2/1) ve %15'i proteinlerden sağlanmalıdır. İdame diyaliz hastalarında beslenme durumunun düzenli olarak değerlendirilmesi, erken dönemde bozuklukların saptanması ve önlemlerin alınması açısından önemlidir. Yapılan çalışmalarda SDBY hastalarında diyaliz öncesi ve sonrası dönemlerde malnutrisyon sıklığı %20-60 olarak bildirilmektedir. Anoreksia ve kaşeksi derecesi kalan böbrek işlevi ile yakından ilişkilidir. Seçilen böbrek yerine koyma tedavisinin önemli bir rolü olduğu düşünülmemektedir. Ancak genel bir bulgu olarak periton diyalizi hastalarında diyalizat glukozunun emilimi sonucunda vücut yağ oranında artma hemodiyaliz hastalarına kıyasla daha fazla olmaktadır (30).

KBY hastalarında beslenme durumunun belirlenmesinde tek bir test yoktur. Klinik, antropometrik ve biyokimyasal ölçekler birlikte kullanılmaktadır (22,26).

Subjektif global değerlendirme (SGD) ile beslenme sorgulaması, vücut kitle indeksi (VKİ), serum albümin, prealbümin, kreatinin düzeyleri, lenfosit ve nötrofil sayıları klinikte en sık kullanılan parametrelerdir (25,35).

Antropometrik ölçümlerden sıklıkla kullanılanlar; orta kol kas çevresi, deri kıvrımı kalınlığı ve el sıkma gücüdür (25,34).

Malnutrisyon (protein-enerji tükenmesi) tanısı başlıca dört sınıfa ait belirteçlere göre kolaylıkla konulmaktadır; biyokimyasal belirteçler, kilo kaybı yada toplam vücut yağı kaybı, kas kitlesi kaybı ve düşük protein-enerji alımı (26).

Günlük diyet kayıtları yardımı ile kalori alımının değerlendirilmesinde diyetisyenle sıkı işbirliği gerekmektedir. Ancak her kurumda diyetisyenle çalışmanın mümkün olmadığı ve bu nedenle günlük alınan enerji miktarının hesaplanamadığı da bir gerçektir. Hemodiyalizle, periton diyalizi ile veya böbrek nakliyle tedavi edilen hastalarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda albüminin mortalite ilişkili sonlanım için öngördürücü bir biyokimyasal belirteç olduğu gösterilmiştir (26,36).

Rehberlere göre idame diyaliz hastalarında serum albümini protein- enerji beslenmesinin güvenilir bir belirteçidir. Ancak bazal albümin düzeyleri ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Avrupa'da en düşük düzey İngiltere'de (3.72 gr/dl) iken Amerika Birleşik Devletleri'nde (3.6 gr/dl) tüm Avrupa ülkelerinden daha düşüktür (35).

Karaciğer işlevlerinde bozukluklar, kayıplar, yaş ve negatif akut faz reaktanı olması gibi albümin düzeyinde düşüklüğe neden olan diğer faktörlerde değerlendirmede akılda tutulmalıdır. Uzman Paneli'nin görüşüne göre klinik olarak malnutrisyon tanısı için birden fazla biyokimyasal belirteç kullanılmalıdır. Serum C-reaktif protein (CRP) düzeyleri veya diğer inflamatuvar sitokinler (IL-6 gibi) de malnutrisyon'da kalıcı olarak artmış bulunabilir ancak tanıda ölçüt olarak kullanılmaları gereksizdir (26,29).

Albüminin düşük olduğu akut inflamasyon durumlarında ise CRP düzeyinin yüksek olması yol göstericidir. Yapılan çalışmalarda, CRP, IL-6 ve fibrinojen düzeylerindeki artışın hemodiyaliz işleminin inflamasyon şalesini etkinleştirdiğinin bir kanıtı olduğu gösterilmiştir. Bu etkinleşme kanın diyaliz membranı ile karşılaşması ve/veya diyaliz zarından tam steril olmamış diyalizat kullanımına bağlı olarak lipopolisakkarid geri sızıntısına bağlanmaktadır. Bunu destekleyen çalışmalarda ultrasaf, endotoksinden arınmış diyalizat kullanılmasının proinflamatuvar sitokin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (25,29,30).

VKİ, malnutrisyon tanısında ensık kullanılan belirteçlerdendir. Ancak yağ oranı veya hidrasyon durumundan çok etkilenir (37).

Buna rağmen idame diyaliz hastalarında düşük VKİ yüksek mortalite ile ilişkilidir. Dünya Sağlık Örgütü genel popülasyon için VKİ değerlerinin 18.5-25 arasında olmasını önermektedir. Böbrek hastalarında istemsiz kilo kaybı veya VKİ'de düşme malnutrisyonu akla getirmelidir. Uzman Panel 'e göre 3 ay içinde ödemli kilonun %5'inin veya 6 ay da %10'unun kaybı malnutrisyon göstergesi olarak kabul edilmelidir (26).

Azalmış kas kitlesi malnutrisyon için en güvenilir belirteçtir. Ancak hızlanmış kas protein katabolizmasını ve kas kaybını belirlemede kullanılacak klinik bir ölçek yoktur (38).

Bazı çalışmalarda, kas kitlesinin dolaylı ölçekleri olarak idame hemodiyaliz hastalarında hemen diyaliz öncesinde ölçülen kreatinin veya “kreatinin net sentezi”nin kullanılması önerilmektedir. “Kreatinin net sentezi ” atılan diyalizat ve 24 saatlik idrarda kreatinin ölçümleri ile hesaplanabilir (39).

Son yıllarda böbrek hastalarında beslenme bozukluğunun tanısında beslenme skorumla sistemlerinin kullanılması önerilmektedir. Rehberlerde idame diyaliz tedavisindeki hastalarda düzenli olarak SGD yapılması belirtilse de günümüzde malnutrisyon tanısında bu sistemlerin değeri konusunda görüş birliği yoktur. SGD beslenme durumunu belirlemede öykünün beş (kilo değışikliği, öğün miktarı, gastrointestinal belirtiler, egzersiz kapasitesi, hastalıkları), fizik muayenenin üç bileşenini (yağ ve kas erimesi belirtileri, beslenmeyle ilişkili sıvı dengesinde bozukluklar) kullanır. Biyokimyasal belirteçler ve tek zamanlı antropometrik ölçümlerde atlanmış beslenme durumu değışikliklerinin belirlenmesinde önemli birer yöntemdir (40).

Sonuç olarak, böbrek hastalarında malnutrisyonun sistematik olarak tanımlanması ve tanısal kriterlerin belirlenmesi etkin hasta bakımı ile birlikte gerekli girişimlerinde erken gündeme gelmesine olanak sağlayacaktır. Ancak skorlamada morbidite ve mortaliteyi belirleyecek en etkin sistemin ne olduğu net değildir. Tedavi girişimlerinin biyokimyasal iyileşmenin yanısıra klinik sonlanımda yararlı olup olmayacağı aydınlatılması gereken önemli sorulardır.

VKİ, genel popülasyonda ve diyabetik hastalarda mortalite ve morbidite çalışmalarında kilo kontrol programlarında kullanılan ağırlığın boya oranıdır. VKİ'nin artması özellikle obezite ile ilişkili kronik hastalıklarda (serebrovasküler hastalıklar, kardiyak hastalıklarda ve DM) önemli göstergedir. VKİ'de önemli olan yağsız vücut kitlesi veya vücut yağ oranının dağılımıdır. Hemodiyaliz hastaları için VKİ'nin yüksek olmasında önemli etken artmış vücut yağ oranı mı yoksa artmış vücut kütlesi mi olduğudur. Artmış vücut yağı ile birlikte adipoz dokudan salınan

proinflamatuar sitokinler artmakta ve aterosklerozis gelişimine neden olmaktadır. Yüksek VKİ ile birlikte artmış vücut kas kütlesi ile birlikte KVH oranında düşme beklenmektedir (41).

Fleishman ve ark. yaptıkları çalışmada KBY hastaları için sadece VKİ değerlendirilmesi yapıldığında düşük VKİ'nin hastanede kalma süresini ve mortaliteyi arttırdığını bulmuşlardır. Genel popülasyonda hafif şişman olmak (25-29.9 kg/m²) risk faktörü oluştururken, KBY hastalarında yaşam sürelerini ve kalitelerini olumlu yönde etkilemektedir (reverse epidemiyoloji). Çalışma sonunda hastalarda kilo kayıplarının genel olarak mortalitenin en önemli risk faktörleri arasında olduğu belirtilmiştir (42).

Kramer ve ark. yaptıkları çalışmada SDBY olan hastaların VKİ'nde yükselme hayatta kalma sürelerini pozitif yönde etkilemektedir. Sağlıklı bireyler ve hemodiyaliz hastaları karşılaştırıldığında; hemodiyaliz hastalarında yükselen VKİ koruyucu ve artmış protein alımının daha iyi bir yaşam için elzem olduğunu, sağlıklı bireylerde de artmış enerji ve protein alımının obezite ve mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (41).

2.2.3. İnflamasyon

SDBY olan hastaların normal popülasyona oranla 10 kat daha yüksek proinflamatuar sitokin düzeylerine sahip olduğu bilinmektedir. Endokrin organ olan adipoz dokunun artması, adipoz dokudan salınan proinflamatuar sitokinlerin artmasına neden olur (43,44). Hemodiyaliz hastalarının %35-60'ında inflamasyon bulgularına rastlanılmaktadır (45).

Stenvinkel ve ark.yaptıkları çalışmada malnutrisyon-inflamasyon-ateroskleroz (MİA) sendromunun veya hipotezinin temelinde, SDBY hastalarında artmış serum proinflamatuar sitokin düzeyleri ile bu hastalarda sıklıkla görülen malnutrisyon ve inflamasyon ilişkisini mortalite ve morbidite nedeni olarak bulmuşlardır (3).

SDBY olan hastalarda inflamasyona neden olan proinflamatuar sitokinler interlökin-1 (IL-1), IL-6, TNF- α dir. Pozitif akut faz reaktanları CRP, serum amiloid A, ferritin, fibrinojen, haptoglobülin'dir (43,46,47).

Proinflamatuvar sitokinlerin aminoasit salınımını arttırarak, kas protein sentezini inhibe ederek kas protein deposunu azalttığı, aynı zamanda iştahı azaltarak PEM gelişimine ek katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Yüksek TNF- α düzeyi olan hastalarda bulantı ve kusmanın arttığı ve düşük TNF- α düzeyi olanlara göre daha az gıda alımının olduğu gösterilmiştir (44,48).

Proinflamatuvar sitokinlerin artması hemodiyaliz hastalarında hipoalbuminemi olmasına ve KVH bağlı mortalitesinin artmasına neden olmaktadır (49,50).

CRP seviyesinin sürekli yüksek olması kronik inflamasyon varlığının göstergelerindedir ve serum leptin seviyesinde anlamlı yüksekliği söz konusudur (43,51).

Hemodiyaliz hastalarında leptin düzeyinin genelde yüksek olduğu bulunmuştur. Leptin seviyesinin yüksek olması iştah azalmasına neden olmaktadır (52).

Zerva ve ark. yaptıkları çalışmada hastaları VKİ, SGD ve serum albumin düzeylerine göre incelenmiş ve çalışma sonunda hiperleptineminin inflamasyonu arttırmadığı, fakat negatif akut faz reaktanı gibi davrandığı sonucuna varmışlardır. Sistemik inflamatuvar cevabın en duyarlı göstergesinin serum albumin düzeyinde düşme ve CRP düzeyinde artış olduğu belirtilmiştir (53).

Bergström ve ark. yaptıkları çalışmada hemodiyaliz tedavisinin ilk yılında olan hastalarda, CRP'nin mortalite riskini albumin düzeyinden daha iyi öngördüğünü belirtmişlerdir. CRP'nin damar endotelinde endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enzim sentezini ve aktivitesini azaltarak endotel disfonksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Bu nedenlerden dolayı, CRP KVH riskin belirlenmesinde ek yarar sağlayan bir parametredir. IL-6 hemodiyaliz hastalarında mortalitenin güçlü bir göstergesidir. Hemodiyaliz hastalarında aterosklerozun erken markırı olarak kabul edilen karotis arter intima-media tabakasının kalınlaşmasına neden olmaktadır (54-58).

Artmış CRP, IL-6, fibrinojen ve serum amiloid A' nın düzeyleri ile ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki hemodiyaliz hastalarında rapor edilmiştir (57,59).

2.2.4. Oksidatif Stres

İnsan vücudunda oluşan reaktif oksijen ürünleri ile antioksidan savunması denge halindedir. Yoğun reaktif oksijen ürünleri üretimi yada antioksidan savunmasının azalması, biyomoleküllerde yapısal ve fonksiyonel modifikasyonlara yol açarak oksidatif strese neden olur. Oksidatif stres SDBY olan hastalarda ateroskleroz gelişimine katkıda bulunmaktadır (60).

SDBY olan hastalarda oksidatif stresin en önemli nedenlerinden biri inflamasyondur. SDBY olan hastalarda serum CRP düzeyi ile oksidatif stres göstergesi olan F2 α isoprostoglandin (F2 α IsoPs) arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Yapılan çalışmalar kronik hemodiyaliz tedavisi olan hastaların plazma (F2 α IsoPs) düzeyinin sağlıklı kişilerden 2-4 kat daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (61-63).

Framingham Kalp Sağlığı Çalışmasında Obezitenin (BKI>30 kg/ m²) oksidatif stres markırlarının yükselmesine neden olduğu bulunmuştur (64).

Genel popülasyona oranla, KBY olan hastalarda obezite (artmış vücut yağ dokusu) ile oksidatif stres arasında ilişki bulunmuştur. SDBY' nin tedavilerinden biri olan hemodiyaliz oksidatif stresi artırıcı bir etki göstermektedir (65).

Genel popülasyonda oksidatif strese yol açan, DM, HT, dislipidemi gibi hastalıklar hemodiyaliz hastalarının oksidatif stres hasarının daha fazla olmasına neden olmaktadır (66).

2.2.5. Proteinüri

İdrardaki protein atılımının artmasıdır. Normal koşullarda idrarla günlük protein atılımı 150 mg altında iken bu değer üzerinde atılım (>500 mg/gün) proteinüri tablosunu içermektedir. Renal hastalık için proteinürinin derecesi kötü bir prognostik faktördür. Proteinürisi 3 g/gün üzerinde olan hastalarda yıllık GFR kaybı

10 ml/dk iken proteinürisi 1 g/gün altında olanlarda yılda GFR kaybı 3 ml/dk olarak rapor edilmiştir (67).

Proteinüri varlığında mikroalbuminüri de görülen KVH için oluşan risk faktörleri daha ciddi şekilde gözlemlenir (68).

Proteinüri varlığında SDBY olan hastalarda inflamasyonun artması beklenen bir durumdur. Atılan protein miktarı, tübulointerstisiyel infiltrattaki inflamatuvar hücre ve özellikle T lenfosit miktarı ile ilişkilidir. T lenfosit miktarı, böbrek fonksiyonlarının bir kaybı olarak kabul edilmektedir. T lenfositlere bağlanmış proksimal hücreler daha fazla proinflamatuvar sitokin üretmektedirler. Proteinin geri emilimine bağlı olarak hormonal değişikliklerle ortaya çıkan özellikle IGF-1 salınımının artması hiperfiltrasyon ve intraglomerüler basınç KVH risk faktörünü arttırmaktadır. Aynı zamanda proteinüri arttıkça kan basıncının ortalama 5 mm/Hg artışı rapor edilmektedir (69,70).

Atılan protein albumin, diğer plazma proteinleri, tübülüste sentez edilen protein (Tamm-Horsfall proteini) veya alt idrar yollarından kaynaklanan proteinlerdir. Albüminüri, sadece albümin ıtrahındaki artışı ifade eder (71).

Persistan proteinüri genellikle böbrek hasarının bir göstergesidir. Atılan spesifik protein büyük ölçüde böbrek hastalığının tipine bağlıdır. Diabet, hipertansiyon ve glomerüler hastalıklara bağlı KBH'nda artmış albümin atılımı duyarlı ve özgül bir göstergedir. Albumin dışı proteinlerin artışı bazı tubulointerstisiyel hastalıklarda oluşur. Bu hastalıklar çocuklarda yetişkinlere göre daha sıktır. Bu nedenle yetişkinlerde KBH'nın sık nedenleri açısından daha duyarlı ve özgül olduğu için albuminüri testi tercih edilirken, çocuklarda total protein ölçümü tercih edilir. Total protein ve albumin ölçümünde bir çok yöntem vardır (71,72).

Albuminüri ölçüm testleri diabet, hipertansiyon ve glomerüler hastalıklara bağlı KBH için çok daha duyarlı ve özgül testlerdir, ancak daha pahalı olması dezavantajlarıdır. İdrardaki total protein ve albumin ölçümünde kullanılan yöntemlerin laboratuvarlar arasında farklılık göstermesi nedeniyle sonuçların

karşılaştırılmasında zorluklar yaşanmaktadır. Albumin ölçümü standardize edilebilmesine rağmen total idrar protein ölçümü için altın standart yöntem yoktur. Çünkü idrar protein bileşimi bireyler arasında farklılık göstermektedir (71-74).

İdrar toplanması çeşitli yöntemlerle yapılabilir. 24 saatlik idrar toplanması altın standart olarak kabul edilmesine rağmen günlük yaşamda uygulanmasında zorluklar vardır. Spot idrar örneğinde albumin veya total protein konsantrasyonu ölçümü zamanlı idrar örneği toplama gereksinimini ortadan kaldırmakla birlikte sonuçların hidrasyon durumundan etkilenebileceğini unutmamak gerekir. Albumin veya total protein konsantrasyonu idrar kreatinin konsantrasyonuna oranlanarak (albumin /kreatinin oranı veya total protein/kreatinin oranı gibi) bu değişkenlik ortadan kaldırılır. Ancak bu oranlar idrardaki kreatinin atılımından etkilenmektedir. Bazı otörler, kadın ve erkekteki kreatinin atılımındaki farklılık nedeniyle anormal sonuçların tanımında cinsiyete bağlı eşik değerler önermişlerdir. Yaş ve ırka göre de farklılıkların olduğu akılda tutulmalıdır (72).

Klinik uygulamada ve taramalarda yetişkinlerde spot idrar örneğinde albumin/kreatinin oranı, çocuklarda ise total protein/kreatinin oranı önerilmektedir (72).

Hem total protein hem de albumin çeşitli durumlarda (idrar yolu infeksiyonu, egzersiz, ateş, konjestif kalp yetmezliği, ketozis ve hiperglisemi gibi geçici metabolik bozukluklar gibi) geçici olarak artabilir. Bu durumlar testlerin tekrarlanmasının gereğini ortaya koymaktadır. Süregelen proteinürinin teyit edilmesi için minimum 3 ay içinde üç ölçümden ikisinde anormal değerler elde edilmesi gerekir (72,75).

Proteinüri, KBH'nın tanımına ek olarak KBH'nın değerlendirilmesi ve tedavisi açısından da önemli bilgiler verir. Diabet ve diğer glomerüler hastalıklarda proteinüri düzeyi hipertansiyon, diğer vasküler hastalıklar ve kistik hastalıklardakine göre çok daha yüksektir. KBH'nın nedeni ne olursa olsun proteinüri, böbrek hastalığının ilerlemesi yönünden de önemli bir prognostik faktör olup spesifik antihipertansiflerin (anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiotensin II reseptör blokerleri gibi) kullanımı için endikasyon oluşturur. Düşük düzeydeki albuminüri (mikroalbuminüri) hasta diabetik olsun veya olmasın ileri düzey proteinüriye (klinik proteinüri) ilerleme

yönünden risk oluşturur. Proteinürinin, böbrek hastalığının ilerlemesi ve tedavi hedefi için sonuç göstergesi olduğu ileri sürülmektedir. Mikroalbuminüri değerlerinin altındaki albüminüri düzeylerinin bile kardiyovasküler hastalık risk artışı ile birlikte olduğu bildirilmektedir (71,72,75,76,77).

2.2.6. Malnutrisyon niçin vardır?

Üremik durumla ilgili birkaç faktör yüksek protein-enerji malnutrisyonu insidansına yardım eder.

2.2.6.1. Besin elementlerinin yetersiz alımı

Malnutrisyonun en önemli nedeni besin elementlerinin olası yetersiz alımıdır. Besin elementlerinin alınmasında azalma böbrek yetmezliği ilerledikçe protein alımının kendiliğinden önemli miktarda azaltılmasıyla diyaliz öncesi dönemde başlar (78). Tartışmalı bir konu olan KBY'nin ilerlemesini yavaşlatmak için protein alımında kısıtlama uygulaması malnutrisyon gelişmesi riskini artırabileceğinden çok kimse için endişe konusu olmuştur. Alımdaki azalmada önemli bir faktör de KBY'nin iyi bilinen bir belirtisi olan iştahsızlıktır. İştahsızlığın birçok nedeni olabilir;

- Tat alma duyusunun bozulması ve koklama işlevinde azalma.
- Yetersiz diyaliz ve asetat diyalizi kullanımı.
- Periton boşluğunda diyalizat bulunması sonucu olabilecek rahatsızlık ve ağrı nedeniyle mide boşalması ve intestinal motilitenin engellenmesi.
- Diyalizattan emilen glukozun yiyecek tüketiminde inhibitör etki yapıyor olması.
- KBY'li hastaların sık sık akut veya kronik hastalıklarla beraberlikleri, ilaçlar, gastrik otonomik parezi (tipik olarak diyabetiklerde fakat diyabetik olmayan üremiklerde de görülen), psikolojik ve sosyoekonomik faktörler gibi.
- Böbrek nakledilenlerde siklosporinin neden olduğu gingival hipertrofi yeme sorunlarına neden olabilir ve besin elementleri alımına olumsuz etkileri olabilir (33).

2.2.6.2. Besin elementi kayıpları

Tedavi boyunca nütrisyonel kayıplar olur: her hemodiyaliz tedavisinde 8-12 gr amino asit kaybedilir; SAPD tedavisinde, SAPD peritoniti ataklarında önemli miktarda (günde 5-15 gr) protein kaybedilir.

2.2.6.3. Protein katabolizması

Metabolik asidoz, akut ve kronik hastalıklar dönemi, biyouyumlu olmayan diyaliz membranların kullanılması, nakil sonrası erken dönemde kullanılan büyük dozlarda steroidlerle birlikte cerrahi stres protein katabolizmasına neden olabilir. Transplantasyona sunulan hastaların zaten daha önceden protein malnutrisyonu olabilir ve bu greft işlevlerinde gecikme ve devam eden diyalizle daha abartılı olabilir (79).

2.2.6.4. Akut faz inflamatuvar süreci

Akut faz inflamatuvar sürecinin yalnız beslenme durumunu etkilemediği aynı zamanda aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı da tetiklediğine ilişkin ortaya çıkan kanıtlar vardır. Malnutrisyon, inflamasyon ve ateroskleroz çok kez birlikte olur (80).

2.3. Konak Savunması ve İnflamasyon

İnflamasyon, organizmada enfeksiyöz, fiziksel, kimyasal ve diğer etkenlerin neden olduğu doku hasarına karşı, hücresel ve hümoral düzeyde oluşan, güçlü ve abartılmış fizyolojik bir yanıttır. İnflamasyon, hem hücre zedelenmesini ortaya çıkaran nedeni (örneğin mikroorganizmalar ve toksinler) ortadan kaldırmak, hem de hücresel zedelenme sonucu oluşan nekrotik hücreler ve dokuları ortamdan uzaklaştırmak için gerekli bir koruyucu yanıttır (81-84).

Bir inflamasyon etkeni organizmaya kan, sindirim yolu, hava yolu, seksüel temas veya plasental yol gibi herhangi bir yoldan girer ve farklı mekanizmalarla hastalık oluşturur. Doğal bağışıklık, organizmada antijen ile karşılaşmadan önce var olan ve karşılaşılana özgül olmayan hücreler ile sağlanır. Bu mekanizmalar mikroorganizmalar için seçicilik göstermeksizin, süreklilik içinde gözetici ve önleyici bir görev yaparlar. İkinci savunma hattı, özgül bağışıklık mekanizmalarının harekete geçmesi ile oluşur. Bu savunma, organizmanın antijene birincil ve ikincil

yanıtına göre, belirli bir süre sonunda, humoral ve/veya hücresele düzeyde ve etkene özgül bir bağışıklığın kazanılması ile elde edilir (81).

2.3.1. Akut İnflamasyon

Akut inflamasyon, zedelenmeye karşı ani ve erken oluşan bir cevaptır. Birkaç gün veya hafta sürdükten sonra normal yapı ve fonksiyonun yeniden kazanılması ile iyileşme gerçekleşir. Bu yanıtın en önemli fonksiyonu, enfeksiyöz ajanları ve zedelenme sonucu oluşan nekrotik dokuları ortadan kaldırmak için, lökositleri zedelenme bölgesine toplamaktır. Akut inflamasyon sırasında dokuda bir takım değişiklikler meydana gelir. Özellikle mikro dolaşımında, kapiller ve postkapiller venüllerde lokal değişimler oluşur. Buna bağlı olarak plazma ve plazma proteinleri, lökositler, polimorfonükleer lökositler ve daha sonra monosit, lenfosit, trombosit ve eritrositler damar dışına çıkarlar (82). Akut inflamasyonda oluşan bu değişiklikleri şöyle özetleyebiliriz;

2.3.1.1. Vasküler Değişiklikler

Zedelenmeden sonra oldukça hızlı başlar ve zedelenmenin şiddetine ve çeşidine göre bu hız değişir. Arteriollerde kararsız, geçici, saniyeler süren bir daralmadan sonra vazodilatasyon oluşur. Lokal kan akımı artışı, akut inflamasyonda karakteristik olarak görülen kızarıklığa (eritem) ve sıcaklığa neden olur. Daha sonra küçük damarlarda geçirgenliğin artışı ve damar dışı dokulara proteinden zengin sıvı çıkışı (eksüdasyon) olur. Buna bağlı eritrositler daha konsantre hal alır, kan viskozitesi artar ve dolaşım yavaşlar. İçi eritrositlerle dolu çok sayıda geniş küçük damar olarak görünen bu olay staz olarak adlandırılır (83).

İnflamasyonun erken fazında, artmış kan akımı damar içi hidrostatik basıncı yükseltir ve bu da sıvının kapillerlerden filtrasyonunu artırır. Önce, çok az protein içeren transüda vaskülerdeki sıvı, kısa zamanda vasküler geçirgenlikte artış ile proteinden zengin, hücrelerin bile interstisyuma geçtiği eksüda vaskülerden alır. Böylece vasküler osmotik basınç azalırken, interstisyel osmotik basınç artar. Bu olayın net sonucu, suyun ve iyonların dışarıya çıkması ve birikimi olup ödem olarak adlandırılır (82,83,85).

2.3.1.2. Lökositlerdeki Hücresel Olaylar

İnflamasyonda meydana gelen önemli olaylardan biri de inflamatuvar alana doğru olan lökosit göçüdür. Lökositler yabancı mikroorganizmayı fagosite eder, bakterileri öldürür, nekrotik dokuyu ve yabancı antijenleri etkisiz hale getirirler. Ancak bazen inflamasyonun uzamasına, salgıladıkları enzimler, kimyasal araçlar ve toksik oksijen radikalleri ile doku hasarına da neden olabilirler. Lökositlerin vasküler lümeninden damar dışına çıkışında olayların oluş sırası şu şekildedir;

- 1)Marginasyon ve yuvarlanma,
- 2)Adezyon ve endotelial hücreler arasından transmigrasyon,
- 3)İnterstisyel doku içinde kemotaktik uyarılarla migrasyon,
- 4)Fagositoz (82,83,85).

2.3.2. İnflamasyonun Kimyasal Mediyatörleri:

İnflamasyonun her aşamasında görev alan mediyatörler plazma veya hücre kökenlidir. Plazma kökenli mediyatörler (kompleman, kininler, pıhtılaşma faktörleri) aktive edilmesi gereken prekürsörler şeklinde bulunurlar. Hücre kökenli mediyatörler genellikle hücre içi granüllerin içinde bulunurlar (mast hücredeki histamin gibi) ve gerektiğinde salınırlar veya uyarıya yanıt olarak (prostaglandinler gibi) sentezlenirler. Mediyatörler hedef hücreleri, ikincil etkili molekülleri salgılamaları için uyarırlar. İkincil mediyatörler başlangıçtaki mediyatör gibi aktivite gösterirse özel yanıt daha da güçlenir. Diğer yandan tam tersi bir etki gösterebilirler ve bu durumda da ilk uyarı kontrol altına alınmış olur. Mediyatörler bir veya birkaç hedef üzerine olabileceği gibi çok yaygın bir aktivite de gösterebilirler, yani etkiledikleri hücre tipine göre oldukça değişik sonuçlar gözlenebilir (81,83,85,86). Farklı birçok kimyasal mediyatör vardır (Tablo 4).

Tablo 4. Başlıca kimyasal mediyatörler

<ol style="list-style-type: none">1. Vazoaktif Aminler<ol style="list-style-type: none">a-Histaminb-Serotonin (5-hidroksitriptamin)2. Plazma Proteazları<ol style="list-style-type: none">a-Pıhtılaşma Sistemib-Kinin Sistemic-Kompleman Sistemi3. Araşidonik Asit Metabolitleri4. Platelet Aktive Eden Faktör5. Sitokinler6. Nitrik Oksit ve Oksijen Kaynaklı Serbest Radikaller7. Lizozomal Unsurlar

2.3.3. Kronik İnflamasyon

Haftalar ve aylarca süren uzamış inflamasyondur. Akut inflamasyonu takiben başlayabileceği gibi, başlangıçtan itibaren kronik karakterde ve sıklıkla belirtisiz olabilir. Kronik inflamasyonda mononükleer hücre infiltrasyonu vardır. Kronik inflamatuvar hücreler adı verilen bu hücreler makrofajlar, lenfositler ve plazma hücrelerinden oluşur. Büyük oranda inflamatuvar hücreler tarafından ortaya çıkarılan bir doku yıkımı vardır. Kronik inflamasyonu ortaya çıkaran zedeleyici etkenler, akut inflamasyon yapanlardan daha az toksik olmalarına rağmen, iyileşmedeki bir yetersizlik daha uzun süren bir zedelenmeye neden olabilir. Fibrozis birçok inflamatuvar hastalığın ortak özelliğidir ve organ disfonksiyonunun önemli nedenlerinden biridir (82).

Makrofajlar, kemik iliği orijinli hücrelerden oluşan, dolaşımdaki monositler ve doku makrofajlarından ibaret mononükleer fagositik sistemin bir parçasıdır. Kandaki monositlerin yarı ömrü yaklaşık bir gündür. Akut inflamasyonun başlamasından sonra ilk 24-48 saat içinde zedelenme bölgesine göç etmeye başlarlar. Monositler damar dışı dokuda, bir değişim geçirerek büyük makrofajlar olarak adlandırılan fagositik hücreleri oluştururlar. Makrofajların da aktive olabilme yeteneği vardır. Aktive olduklarında hücrenin büyüklüğü ve lizozomal enzim içeriği artar, metabolizması daha aktif hale gelir. Fagosite ettikleri organizmaları ve bazı tümör

hücrelerini öldürebilme yetenekleri ortaya çıkar. Makrofajları aktive edici sinyaller, hassaslaşmış T lenfositlerden salınan sitokinler (özellikle IFN), bakteriyel endotoksinler, akut inflamasyon sırasında oluşan çeşitli mediyatörler ve fibronektin gibi hücre dışı matriks proteinlerinden oluşur. Aktive makrofajlar çok sayıda biyolojik olarak aktif ürün salgırlar. Bu mediyatörler, kronik inflamasyonun karakteristik özellikleri olan doku zedelenmesi, anjiogenezis ve fibrozisi oluştururlar (86,87).

Bu mediyatörlerin başlıcaları; asit ve nötral proteazlar, komplemanlar, koagülasyon faktörleri, reaktif oksijen ürünleri, NO, eikosanoidler ve sitokinlerdir. Kronik inflamasyonda rol oynayan diğer hücre tipleri, lenfositler, plazma hücreleri ve eozinofillerdir. B ve T lenfositler, monositlerde olduğu gibi, adezyon molekülleri ve kemokinler yolu ile inflamasyon odaklarına göç ederler. Lenfositler non-immun inflamasyonda olduğu gibi herhangi bir immun reaksiyonda da mobilize olurlar. T lenfositler kronik inflamasyonda makrofajlarla karşılıklı bir ilişki halindedirler. Lenfositler, yüzeylerinde doku uyum antijenleri ile birlikte, kısmen parçalanmış antijen parçacıkları bulunduran antijen tanıtıcı hücreler tarafından (makrofajlar, dentritik hücreler) aktive edilirler. Sonuç olarak zedelenmeyi başlatan faktör uzaklaştırılana veya bazı düzenleyici olaylar başlayana kadar, makrofaj ve T hücrelerinin devamlı olarak birbirlerini uyardığı inflamatuvar bir odak oluşur (88).

Eozinofiller ise karakteristik olarak parazitik enfeksiyonlarda veya alerjilerde olduğu gibi immunoglobulin E ile oluşan immun reaksiyonlarda bulunur (82).

2.3.4. İnflamasyonun Sistemik Etkileri

Organizma, mikroorganizmaların invazyonu, doku hasarı sonucu bozulan homeostazı yeniden sağlamak için çeşitli değişiklikler oluşturarak yanıt verir. Birçok organ sistemini de içeren inflamasyona eşlik eden değişiklikler inflamasyon bölgesinden uzak yer veya yerlerde gerçekleşmektedir. Bu değişikliklere 1930'da akut pnömokokal pnömoni geçiren hastaların plazmalarında CRP bulunarak dikkat çekilmiştir. Buna göre bu sistemik değişikliklere akut faz yanıtı dense de aslında akut ve kronik inflamatuvar olaylara eşlik etmektedir (81,89).

2.3.4.1. Akut Faz Yanıtı

Organizmanın, bütünlüğüne yönelik gösterdiği bir savunma tepkisidir. Yaşamsal işlevlerin sürdürülmesi ve savunma mekanizmalarının kontrolü için gerekli olan bu tepkimede, hasarı belirli bir bölgede tutarak, yayılımını engellemek, hasar veren ajanı uzaklaştırmak ya da en azından izole etmek amaçlanmaktadır. Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, travma, doku hasarı sonucu bozulan homeostazi yeniden sağlamak için konakta birçok fizyolojik değişiklikler olur. Bu sistemik biyokimyasal değişiklikler genel olarak akut faz yanıtı olarak bilinir. Akut faz yanıtı metabolik, endokrinolojik, nörolojik ve immünolojik olayları içerir. İnflamatuar olay sırasında, özellikle de erken proinflamatuar fazda monosit ve makrofajlar tarafından üretilen ve olaya katılan sitokinler (TNF, IL-1, IL-6) bahsedilen değişiklikleri başlatır (88-91).

Tümör nekroz faktör (TNF) öncelikle mononükleer fagositik hücreler tarafından sentezlenir. Kan monositleri, pulmoner makrofajlar, Kupffer hücreleri, periton makrofajları, mast hücreleri ve natural killer (NK) hücreleri, beyindeki astrosit ve mikroglial hücreler, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, PNL ve T lenfositleri TNF- α üretebilir. İnflamasyon sırasında görülen birçok fizyolojik değişikliğin önemli mediyatörü olmasına rağmen, dolaşımda TNF'nin saptanabilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Birçok çalışmada hastalarda TNF'nin saptanma sıklığı % 30-70 arasında bulunmuştur (92-94).

Biyolojik yarılanma ömrü yaklaşık 10 dakikadır. TNF- α dolaşımdan hızla kaybolduğundan saptanması güç olmaktadır. Gönüllü kişilere yapılan endotoksin enjeksiyonundan 90 dakika sonra TNF seviyeleri pik yapmış ve enjeksiyondan 4 saat sonra ölçülemeyecek düzeylere indiği gözlenmiştir (89).

TNF- α lenfositleri ve diğer sitokinlerin sentezlenmesini uyarır, antijenik uyarının olduğu bölgeye diğer immün hücrelerin toplanmasına neden olur. İnterlökin-2, IL-2 reseptörü gibi yüzey antijenlerinin ekspresyonunu indükler, fosfolipaz A2'yi aktive ederek damar endotel hücrelerinden PG (prostaglandin) E2, PGI2 ve platelet aktive eden faktör (PAF) gibi araşidonik asit metabolitlerinin salınmasını sağlar. Bakteriyel sepsiste TNF- α düzeyinin yüksek olması prognozun kötü olduğunu göstermektedir (95-97).

IL-1 çeşitli dokulara yayılmış olan mononükleer hücrelerden salgılanır. IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere iki formu vardır. İn vitro olarak IL-1 yapımını uyaran en

önemli faktör lipopolisakkarittir. Ancak başka antijenler de IL-1 yapım ve salgılanımını uyarmaktadır. IL-1 sağlıklı insanlarda herhangi bir uyarı olmaksızın plazma, amniyotik sıvı ve idrarda bulunmaktadır. Serum ve idrar gibi biyolojik sıvılarda IL 1'in doğal inhibitörleri de bulunmaktadır. Bunlardan biri IL-1ra'dır. Bu antagonistlerin asıl görevi IL-1'in rol aldığı inflamatuvar olaylarda hastalığın ilerlemesini önlemektir (98-104).

IL-1 kemik iliğindeki hemopoetik kök hücreleri üzerinde proliferatif etki gösterir. Ayrıca hastalık sırasında görülen hiperalejiden de sorumludur. IL-1, TNF- α ve IL-6'nın yapımını da uyarır. IL-1 TNF salgılanmasından hemen sonra üretilir ve dolaşımında TNF'ye göre biraz daha uzun süre kalır (88,95).

İnfeksiyonlar, inflamatuvar olaylar ve immünolojik reaksiyonlar mononükleer hücrelerden IL-1 salgılanmasına neden olmaktadır. IL-1 periferik kan hücreleri dışında karaciğer, pankreas, kemikler, kaslar, fibroblastlar ve beyin dokusunu da etkilemektedir. Bu etkileşim sonucu konakta akut faz yanıtı adı verilen metabolik, endokrin, nörolojik ve immünolojik değişiklikler ortaya çıkar. Akut faz reaksiyonunun ilk ortaya çıkan komponenti ateş yükselmesidir. IL-1, TNF- α ve IL-6 hipotalamusta PGE2 sentezini arttırarak ateşin yükselmesini sağlar. IL-1 sepsis sırasında da PGI2'yi salgılatıcı etkisi ile şok benzeri bir tablo oluşturur (105,106).

IL-6 monositler, makrofajlar, lenfositler, endotel hücreleri, fibroblastlar, hepatositler ve diğer birçok hücreler tarafından salgılanır. İnterferon beta-2 ve B lenfosit uyaran faktör olarak da bilinir. IL-6 karaciğerde akut faz reaktanlarının sentezlenmesini sağlayan en etkili uyarıcıdır. Diğer fonksiyonları arasında B hücrelerinin farklılaşması ve immünglobülin sentezinin uyarılması, T hücrelerinin çoğalması ve sitotoksik T hücrelerinin farklılaşmasının başlatılması, hemopoetik kök hücrelerinin G⁰ fazından G1 fazına aktivasyonu sayılabilir (107). IL-6, TNF- α ve IL-1'den sonra salgılanır ve inflamasyonun başlamasından bir kaç saat sonra serumda saptanmaya başlayarak günlerce dolaşımında kalabilir (88).

Akut faz proteinlerinin sentezi TNF, IL-1 ve IL-6 tarafından düzenlenir. Akut faz yanıtı ateş, vasküler geçirgenlikte değişiklik ve birçok organda metabolik ve katabolik değişikliklerle karakterizedir (84). Sitokinlerin uyarısı sonucu karaciğerde yapı ve işlev olarak heterojen bir grup protein üretilir. İnflamasyona bağlı olarak plazmadaki düzeyleri en az %25 oranında artan bu proteinlere pozitif akut faz

proteinleri denir. Plazmadaki düzeyleri düşen proteinler ise negatif akut faz proteinleri olarak adlandırılır (88) (Tablo 5).

Tablo 5. Akut faz proteinleri

Pozitif Akut Faz Proteinleri	Negatif Akut Faz Proteinleri
C-reaktif protein	Albumin
Serum amyloid A	Pre-albumin
Serum amyloid P	Transferrin
Alfa 1 antitripsin	Apo A1
Alfa 1 antikimotripsin	Apo A2
Alfa 2 antiplasmin	
Heparin kofaktör 2	
Haptoglobülin	
Seruloplasmin	
Fibrinojen	
Von-Willebrand faktör	
Kompleman proteinleri (C2, C3, C4, C5, C9)	
Alfa 1 asit glikoprotein	

Akut faz yanıtı sırasında PNL'lerde de bir artış olmaktadır. Bunun sebebi sitokinlerin doğrudan ya da dolaylı olarak kemik iliğini uyarmasıdır. Buna rağmen inflamasyonun başlangıcında dolaşımdaki nötrofillerin endotele adezyonu sonucu nötropeni görülebilir. İleri aşamada lökosit sayısının 15000/mm³, mutlak nötrofil sayısının 10000/mm³'den fazla olması bakteriyel enfeksiyon lehine iyi bir kriter olarak kabul edilmektedir. Herhangi bir inflamasyon sırasında CRP düzeyinin

ölçülmesi akut faz protein yanıtının saptanmasında alışagelmış ve sıklıkla kullanılan bir yöntemdir (88-91).

2.3.4.2. Akut Faz Yanıtının Değerlendirilmesinin Klinik Önemi

Akut faz yanıtı enfeksiyon dışında immünolojik ve alerjik reaksiyon, termal injuri, travma, cerrahi girişim, malignite gibi doku hasarına yol açan birçok sebep sonrasında gelişebilir. Akut faz yanıtının birçok faktörden etkilenmesinden dolayı, akut faz proteinleri enfeksiyon tanısı için nonspesifiktirler. Fakat klinikte hastalığın aktivitesine bağlı olarak inflamasyonun derecesini ve tedaviye verdiği cevabı akut faz proteinlerinin değerlerindeki değişimleri takip ederek gözlemleyebiliriz. Akut faz proteinleri içerisinde en çok bilineni CRP'dir. Bu akut faz proteinini diğerlerine nazaran daha popüler yapan özellikleri akut faz yanıtı sonrası bazal konsantrasyondan çok yüksek değerlere çıkması, bunun için geçen sürenin çok kısa olması ve stimulus sona erdiğinde kısa bir zaman sürecinde normal bazal konsantrasyon değerlerine dönmesidir (108,109).

2.3.4.3. C-Reaktif Protein (CRP)

CRP, kalsiyum iyonlarının varlığında *S.pneumoniae*'nin somatik C polisakkaridi ile presipitasyon veren bir akut faz serum proteinidir. İlk defa 1930 yılında Tillet ve Francis, hasta serumlarında *S. pneumoniae*'nin tipe özgül olmayan bir antijeni ile presipitasyon veren bir protein bulmuşlar ve buna C-reaktif protein adını vermişlerdir (110,111).

CRP sadece bakteri, mantar ve protozoal parazitlerde bulunan polisakkaridlere bağlanmakla kalmaz; kalsiyum iyonları varlığında fosforilkolin, lesitin gibi fosfatidil kolinler ve nükleik asitler gibi polianyonlar ile de bağlanır. CRP karaciğerde sentezlenen, her biri 187 aminoasit içeren 5 alt ünitelerden oluşan, molekül ağırlığı 106 kilodalton olan, pentraxin ailesine üye bir proteindir. Bu protein ailesinin özelliği siklik pentamerlerden oluşmasıdır. Birbirine nonkovalent bağlarla bağlı, glikozillenmemiş benzer 5 subünitten oluşan, diskoid yapıda, oldukça stabil bir proteindir. Proteolize oldukça dirençlidirler (108,109,112).

CRP sağlıklı bireylerin serumunda çok az miktarda bulunur (<1mg/dl) ve değeri gün içerisinde değişiklik göstermez. Akut enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, maligniteler ve akut miyokard enfarktüsü gibi doku hasarı olan birçok

durumda diğerk pozitif akut faz reaktanları gibi CRP'nin de düzeyi artmaktadır. CRP düzeyi inflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 24-48 saat sonra en yüksek değerine ulaşır. Normal düzeyinin 100 ila 2000 katına kadar yükselebilir. CRP düzeyi inflamasyon ve doku hasarı devam ettiği sürece yüksek kalır, yarı ömrü 4-7 saat arasında değiştiğinden inflamasyon sonlandığında ancak 3-7 gün içerisinde normale döner. CRP metabolizmasındaki bu hızlı değişiklik doku zedelenmesi ve tamiri ile sıkı bir paralellik gösterir. Serum CRP konsantrasyonu laboratuarlarda nefelometrik yöntemle çabuk, güvenilir ve kolaylıkla ölçülebilir. Bu yüzden hastalığın aktivitesinin gösterilmesinde, değişim hızı çok daha yavaş ve az olan diğerk akut faz reaktanlarına göre CRP'nin üstünlüğü vardır. Aynı zamanda literatürde belirtildiği gibi, CRP diğerk akut faz reaktanlarına özellikle de ESH'ya göre çok daha az faktörden etkilenmektedir (108-114).

CRP bakteri, mantar ve parazitlerde bulunan fosforilkolin, galaktoz parçaları, diğerk polisakkaridler ve peptidosakkaridlere bağlanır. CRP polivalan bir ligandla kompleksleştiği zaman kompleman sistemini C1q ile başlayan klasik yoldan aktive eder ve kendisi bir opsonin gibi davranır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, kompleman sisteminde yer alan faktör H'nin N CRP'ye bağlandığını ve bu bağlanmanın alternatif yolu ve C5 konvertazları güçlendirdiğini göstermektedir. CRP, antikolar gibi opsonizasyonu, fagositozu ve inflamatuvar tepkimenin bir yanıtı olarak invaze olan hücrelerin lizisini başlatabilmektedir. CRP ve kompleman komponentleri, mikroorganizmanın eliminasyonunda doğrudan rol oynayan akut faz proteinleridir (92-97).

İnvitro çalışmalar CRP'nin nötrofilleri aktive ettiğini, trombositlerin agregasyonunu inhibe ettiğini, trombositlerin degranülasyonunu başlattığını, natural killer (NK) hücrelerinin aktivitesini arttırdığını, monosit ve makrofajların tümörosidal aktivitesini arttırdığını ve enfekte hücelere karşı gelişen hücre bağımlı sitotoksik yanıtı potansiyel olarak kolaylaştırdığını göstermektedir (96).

CRP düzeyleri Akut MI, stres, travma, infeksiyon, inflamasyon, cerrahi sonrası ya da neoplastik proliferasyonda dramatik bir artış gösterebilmektedir. Klinikte CRP tayini, organik bir hastalığın varlığını taramak, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların aktivitesini saptamak, yeni doğanda septisemi ve menenjiti takip etmek amacı ile kullanılmaktadır (115).

Halen ateroskleroz koroner kalp hastalıklarının altında yatan en önemli sebeptir. İnflamasyon, aterosklerozda esas rol oynar ve aterotrombotik olaylarla ilişkisi aterosklerotik plağın erken oluşum fazlarından plak rüptürüne kadar her aşamada söz konusudur. Erken dönem aterosklerotik lezyonlarda yaygın CRP birikimleri tespit edilmiştir. CRP bu lokalizasyonlarda terminal kompleman kompleksi ile birlikte görülmüştür. Ani ölüm nedeni ile yaşamını yitirenlerin aterotrombotik lezyonlarının lipid çekirdeklerinde CRP bulunduğu tespit edilmiştir (115-118).

Ayrıca foam hücrelerinin CRP açısından pozitif boyanma verdikleri tespit edilmiştir. CRP'nin kompleman sistemini aktifleyip foam hücrelerinin oluşumuna katılarak ateroskleroz lezyon oluşumunu başlattığı ileri sürülmüştür (119).

Normalde sadece pasif bir belirteç olduğu kabul edilen CRP, aslında vasküler reaktiviteyi bir dizi mekanizma ile doğrudan etkilemektedir (119). Bunlar;

- Adezyon molekülleri, MCP-1, endotelin, PAI-1 indüksiyonu yapar.
- Nitrik oksid üretimini azaltır.
- LDL oksidasyonunu tetikler.
- Monosit doku faktörünü uyarır. Prokoagülan etki gösterir.
- Makrofajların LDL alımını artırır.
- Endotel vazoreaktivitesini azaltır.
- Arter duvarına monosit adezyonunu artırır.
- Kompleman aktivasyonunu uyarır.

Son yıllarda CRP'nin proaterojenik özelliklere sahip olduğunu gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır. Örneğin, CRP endotel hücrelerini aktive ederek interselüler adezyon kuvvet molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon kuvvet molekülü-1 (VCAM-1), selektinler, kemokin, monosit kemotaktik protein-1 salınımını artırır. CRP ayrıca, interlökin-6 (IL-6) ve endotelin-1 (ET-1) sekresyonunu indüklerken, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS)'ın insan endotel hücrelerindeki ekspresyonunu

ve biyoyararlılığını azaltır. Dolayısıyla hem bazal hem de stimüle edilmiş nitrik oksit (NO) salınımı azalır. Ayrıca CRP'nin MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1)'i stimüle ettiği ve makrofajlar tarafından LDL alınımını artırdığı gösterilmiştir (120-123).

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda da CRP'nin endotel hücre apoptozisini hızlandırdığı ve anjiyogenezisi inhibe ettiği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda CRP'nin endotel hücrelerinde nükleer faktör κ Beta (NF κ B)'yi upregüle ettiği, bu şekilde de endotel progenitör hücre sağ kalınımı ve diferansiyasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca CRP'nin vasküler düz kas hücrelerinde anjiyotensin tip-1 reseptör (AT-1-R)'lerini (hem *invivo* hem de *invitro* şartlarda) upregüle ettiği, vasküler düz kas proliferasyonu, migrasyonu, ROS (reaktif oksijen türleri) üretimi ve restenozisi artırdığı gösterilmiştir. Tüm bu sebeplerden dolayı C-Reaktif protein endotel disfonksiyonunun önemli bir markırı gibi fonksiyon görmektedir (123).

Tüm bu etkiler CRP'nin normal damarlarda değil aterosklerotik damarlardaki plaklar üzerindeki etkileridir (115,119,124).

Önceden sadece interlökin uyarısıyla ve sadece karaciğerde yapıldığı sanılmakta iken, son çalışmalar koroner arter düz adele hücrelerinde ve hastalıklı periferik damarlarda da CRP sentezi yapıldığını ortaya koymuştur. Aterosklerotik damarlardaki CRP mRNA düzeyleri sağlıklı damarlardaki düzeylerine oranla 7 ile 10 kat artmış bulunur. İnflamasyon belirteci olarak CRP'nin yüksek plazma seviyelerinin aterosklorozun yaygınlığını öngördüğü birçok çalışmada bildirilmiştir (124-127).

Koroner kalp hastalığında lipidlerin öneminin çok iyi bilinmesine karşılık, myokard infarktüslerinin yaklaşık yarısı hiperlipidemisi olmayan kişilerde gerçekleşir. Koroner kalp hastalığı bulunan kişilerin yaklaşık %20 kadarında sigara, kolesterol ve diyabet gibi bilinen risk faktörlerinin hiçbiri bulunmamaktadır. Yeni risk faktörlerini araştırma gereksinimini ortaya koyan bu durum, ateroskleroz ve komplikasyonlarının başlangıcında inflamasyonun daha önemli rol oynadığı sonucunu ortaya çıkarmıştır (116,128,129).

Lipoprotein(a), fibrinojen, D dimer, TPA (doku plazminojen aktivatörü), PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitör-1), homosistein gibi diğer inflamatuvar belirteçleri

arasında ateroskleroz riskini, özellikle gelecekteki koroner olayların artma riskini gösterme bağlamında CRP en ümit verici görünmektedir (130).

Son yıllarda yapılan çalışmalar CRP'nin indirekt bir kardiyovasküler risk faktörü olduğunu da göstermektedir. Aterosklerozda CRP için öne sürülen ligandlar lipoproteinler iken, iskemik miyokardiumda, fosfolipaz A2 ile açığa çıkan lizofosfolipidler ileri sürülmektedir. Liganda bağlanan CRP klasik yolu aktive ederek, inflamasyonun güçlenmesine yol açmakta ve miyokardiumdaki doku hasarına katkıda bulunmaktadır (131).

2.3.4.4. CRP'nin Enfeksiyon Hastalıklarında Kullanımı

CRP klinikte genellikle aynı bulguları gösteren viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımını yapmak, ağır bakteriyel enfeksiyonların antibiyotik tedavisine yanıtlarını değerlendirmek ve gelişen komplikasyonların belirlenmesinde faydalıdır. Tek bir değer değil, klinik bulgularla beraber seri CRP ölçümleri hastalığın gidişi hakkında daha çok bilgi verir. Genel olarak invaziv akut bakteriyel enfeksiyonlarda CRP değeri yüksek saptanırken, viral enfeksiyonlarda daha düşük bulunmaktadır. Fakat bu kesin bir kural değildir. Adenovirus, sitomegalovirus, influenza, kabakulak, kızamık ve diğer virüslere bağlı enfeksiyonlarda da yüksek olarak saptanabilir (90,91,108).

Ayrıca CRP düzeyinin düşük olması bakteriyel enfeksiyon olasılığını ortadan kaldırmaz. Hastalığın başlangıcından itibaren ilk 12 saat içerisinde CRP değeri negatif bulunabilir. Bu yüzden klinik olarak bakteriyel enfeksiyondan şüpheleniliyorsa seri CRP ölçümleri kullanılmalıdır. Genel olarak bakteriyel enfeksiyonlarda CRP düzeyindeki yükselme doku hasarı ile paralellik gösterir, fakat enfeksiyonun etiyolojisini göstermez (108,132).

CRP bakteriyel enfeksiyonu saptamada ESH ve kan beyaz küre sayısından daha değerlidir (133,134).

2.3.4.5. CRP'nin ölçüm yöntemi

Nefelometri ve türbidimetri saçılan ışığı ölçme teknikleridir. Işık saçılımı, ışığın çözelti içindeki tanecikler ile etkileşimi sonucu oluşan fiziksel bir olaydır. Saçılan ışık gelen ışık ile aynı frekanstadır. Işık saçılım yöntemleri en iyi özgün proteinlerin ve haptenlerin immün ölçüm yöntemlerinde uygulanır. IgA-G-M,

hsCRP, B2-mikroglobulin, Haptoglobulin, Kompleman C3-C4, Prealbumin bu yöntemle ölçülen protein ve haptenlerden bazılarıdır. CRP için alınan serum örnekleri nefelometrik yöntemle (IMMAGE Immunochemistry Systems, Ireland, Beckman Coulter cihazı) çalışılabilir. Sistem, CRP'ye karşı oluşan monoklonal antikolarla kaplı polistren partiküllerin hasta serumundaki CRP ile aglütine olması prensibine dayanır. Bu agregat formasyonunun oranı direkt olarak örnekteki CRP konsantrasyonunu verir. Ölçümlerin sonuçları cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanır. Sağlıklı kişilerde beklenen CRP değeri 5 mg/L'nin altındadır.

2.4. Endokrin Bozukluklar

İnsülin rezistansı, amino grup asit katabolizmasını ve glukoneogenezi ilerletebilen yükselmiş paratiroid hormon konsantrasyonları, proksimal miyopatiye yardım edebilen vitamin D eksikliği gibi endokrin bozuklukların beslenme durumuna olumsuz etkileri olabilir (135).

2.5. Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

Böbrek hastalığı olanların sağlıklı beslenme bilgisi, uygun beslenme ve klinik tedavilerini reçetelendirmek ve izlemek için önemlidir. Bununla beraber beslenme durumunun ölçülmesi basit bir teste uymaz, beslenme durumunu taramak için hala optimal bir panel gereklidir. Değerlendirme iştah ve ağırlık değişiklikleri ve gastrointestinal belirtilerle ilgilenmek üzere dikkatli bir diyet öyküsüyle başlar. Boy/ağırlık ölçüleri kolaylıkla elde edilir ve VKİ hesaplamak için kullanılır. Bununla beraber ödem varlığında VKİ yanlış yorumlanacağından, düzeltmek için ödem muayenesi de yapılmalıdır. Deri kıvrımı kalınlığı beden yağını değerlendirmek için kullanılır ve adale kitlesi kol ortası adale-kitlesi-çevresi ölçülerek (Mid Arm Muscle Circumference MAMC) değerlendirilir. Başta kolun orta noktası kullanılır, bu kolun arteriyovenöz fistülün olmadığı kol olmasına dikkat edilmelidir (35).

$MAMC (cm) = \text{kolun orta noktasındaki çevresi (cm)} - 3.14 \times \text{triseps cilt kıvrımı kalınlığı (cm)}$

Hemodiyaliz tedavisindeki hastalarda ölçme diyalizden sonra yapılır. Büyük bir diyaliz hastaları nüfusunda yayımlanmış olan bir çalışma karşılaştırmaların yapılmasına izin verir ise de bireysel olarak bir hastada zamanla olan değişikliklerin

erken ortaya çıkarılması için genellikle seri beden bileşimi ölçümleri daha faydalıdır. Ölçmelere yaş, cinsiyet, ırkın hepsinin önemli etkileri vardır. Deri kıvrımı kalınlığı ucuz, yeniden yapılabilir görece kolay öğrenilip uygulanır ve çabuk tamamlanır bir ölçümdür. Bununla beraber gözlemciye bağımlı, özgül bir yerde sıkıştırılabilen (compressible) yağ dokusu kalınlığını ölçebilir (35).

Beden bileşimi daha incelikli yöntemlerle de değerlendirilebilir. Bunlar dual-enerji X ışınları absorptometri (DEXA), biyoelektrik impedansı (BEI) ve nötron aktivasyonudur. Bu yöntemler arasında nötron aktivasyonu en doğru ve altın standart olabilir fakat çok pahalı bir ekipmanı gerektirir. Böbrek yetmezlikli hastaların beden bileşimini değerlendirmek için DEXA ve BEI'nin ikisi de kullanılmıştır. DEXA daha doğru olabilir fakat yine pahalı bir ekipmanı gerektirir. İki teknik de toplam beden suyundaki değişikliklerden etkilenir böylece diyaliz hastalarında kullanılmasından kuşulanılabilir (35).

Subjektif global değerlendirme (SGA) olarak kullanılan bir teknik orijinal olarak cerrahi hastalarını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Diyaliz tedavisindeki hastalarda güvenilir bir beslenme değerlendirme aracı olduğu gösterilmiştir. Hastaların öznel olarak beslenme durumunu değerlendirmek için ağırlık ve adale kitlelerinin basit gözlemiyle birlikte yakındaki besin elementleri alımı değişikliklerini göz önüne alan bir dizi soru kullanılır; hastalar iyi beslenmiş, hafif malnutrisyonlu/kuşkulu malnutrisyonlu, ciddi kötü beslenmiş olarak sınıflandırılır (136).

Bir diğer kullanılan test ise mini beslenme değerlendirme (mini nutritional assesment: MNA) testidir. Bu testte antropometrik ölçümler, yaşam tarzı, hareketlilik gibi genel değerlendirmeler, beslenme ile ilgili sorular ve bazı subjektif değerlendirmeler yer almaktadır.

Normal böbrek işlevleri olan sağlıklı bireylerde serum proteinleri düzeyleri organların protein durumunun görece iyi ölçümleridir, fakat maalesef böbrek hastalığı olanlarda somatik ve organ proteinleri depolarının geçerli ve güvenilir tek bir biyokimyasal ölçümü yoktur. Serum albümini genellikle en çok kullanılan ve kolaylıkla ölçülen beslenme belirteçidir. Gerçi beslenme durumunun önemli bir indeksi olarak kalıyor ise de sınırlı oluşu unutulmamalıdır. Sıvı durumu, bozulmuş karaciğer işlevleri, yaş, akut inflamatuvar durumların tümü serum albümin düzeyini

etkileyebilir. Ayrıca görelî uzun yarı ömrü ve karaciğerin büyük albümin sentez kapasitesi nedeniyle konsantrasyonundaki azalma başlamasından birkaç ay geride kalabilir. Klinik olarak geçici bir hipotalbüminemi periyodu olduğunda beyaz tırnakların büyümesinin gözlenmesi olanağı olabilir. Böbrek yetmezliğinde malnutrisyonun diğér serum proteini belirteçleri değérlendirilmiştir. Bununla beraber beslenme dışındaki faktörlerin etkilemesi nedeniyle yorumlanması güçtür. Serum transferrini vücut demir depolarına bağılıdır ve demir durumundaki değışikliklerle değışebilir. Prealbumin düzeyi normal böbrekle boşaltıldığı için azalmış böbrek işlevlerinden etkilenebilir; prealbumin düzeyi akut inflamasyon atakları boyunca hızla azalır (35).

Protein ve yıkım ürünü üre kolaylıkla ölçülebilir ve çok defa diyalizin yeterliliğini kabaca hesaplamak için kullanılır. Protein eşdeğeri toplam azot görünümü (Total Nitrogen Appearance: PNA) idrar ve diyalizattaki üre azotu konsantrasyonundaki interdiyalitik değışikliklerden kabaca hesaplanabilir.

Kararlı durumda nitrojen alımının boşalımına eşit olduğu varsayımına dayanarak kısa dönemde PNA veya protein katabolik hızı (PCR) yaklaşık olarak diyetle protein alımını tahmin için kullanılmıştır. Bununla beraber sonuçların temkinli yorumlanması gerekir. PNA'yı hesaplamak için kullanılan eşitlikler K/DOQI de bulunabilir. Kan üre azotunun (BUN) yavaş yavaş azalması ve azalmış fosfat ve potasyum düzeyleri protein alımının düşmesi nedeniyle kötü beslenen diyaliz hastalarında olabilir ve düşük serum kolesterolü kalori alımının yetersizliğini gösterebilir. Serum kreatinininde zamanla azalma azalan kas kitlesini yansıtabilir ve kreatinin indeksi (CI) kreatinin üretimini, diyetle alınan iskelet kası proteini ve adale kitlesini değérlendirmek için kullanılabilir. CI'yi hesaplamak için kullanılan eşitlikler de K/DOQI'de bulunabilir. Düşük özgüllük ve duyarlıklılı birçok antropometrik ve biyokimyasal belirteçleriyle tek başına hiçbir faktörün beslenme durumunu uygun bir şekilde yansıtmayacağı açıktır. Malnutrisyon biyokimyasal belirteçleri ve antropometrik ölçümleri bir araya getirerek, hastanın öznel olarak kendini iyi hissetmesiyle birlikte tanımlanabilir (137).

2.5.1. Beslenmeye İlişkin Rehberler

Böbrek yetmezliğinde beslenme durumu birçok faktörle değerlendirilir. Diyet gereksinimleri tedavi ve hastanın şimdiki durumuna göre değişebilir. Rehberler faydalıdır fakat hastaya gereksiz diyet kısıtlamaları yüklenmemesi önemlidir (35).

2.5.1.1. Protein/Enerji Alımı

Sağlıklı normal kimseler günde ağırlıklarının kilogramı başına en az 0.6 gr protein gereksinir ve alımın güvenli düzeyi günde 0.75 gr/kg dır. KBY için protein gereksinimi iyi tanımlanmamıştır. Protein kısıtlanmasının yararları ve güvenliği çözümlenmemiştir ve protein alım düzeyi diyaliz öncesi dönemde izleyen nefroloğun görüşüne göre (genellikle günde 0.6-1 gr/kg arasında) önerilir. Protein kısıtlanırsa bunun yarısının yüksek biyolojik değerli kaynaklardan gelmesi önemlidir (bunlar yüksek oranda esansiyel amino asitleri içerirler) ve hastaların azalan beslenme durumunun her hangi bir bulgusu bakımından yakından izlenmeleri uygundur. Nefrotik sendromlu hastaların genellikle günde 1 gr/kg proteinli diyet alması önerilir. Diyalize bağımlı hastaların artan protein gereksinimleri vardır ve görüş hemodiyalizdeki hastaların günde 1.2 gr/kg ve SAPD tedavisindeki hastaların 1.2-1.3 gr/kg protein almalarıdır (137,138).

Böbrek nakledilen hastaların yine protein gereksinimi kesin değildir fakat nakil sonrası ilk günlerde 1-3-1,5 gr/kg protein alımı önerilirken, uzun dönemde 1 gr/kg en az alım olarak önerilmiştir. Greft yetmezliği halinde protein kısıtlama az sayıda çalışmada fakat değişen sonuçlarla kullanılmıştır. Devam eden protein katabolizması bakımından görece düşük idame steroid dozu alan hastalarda bile bu hastaların daha çok riske edilmediğinden emin olmak için uç tedbirler alınmalıdır. Böbrek yetmezlikli hastaların protein kadar önemli değilse bile enerji alımı da önemlidir. Hastaların kalorik gereksinimlerini inceleyen birkaç çalışma 60 yaşın altındaki hastalarda 35 kcal/kg, üzerindeki 30-35 kcal/kg enerji alımı ağırlığın sürdürülmesi için en iyi rehber olmalıdır. SAPD hastalarında diyalizattaki glikozun % 60-80'i emilir ve günde ek 700 kcal'yi veya bazı hastaların enerji gereksiniminin üçte birini temsil edebilir. Diyalizat glukoz emilimi değişim sayısına, bekleme süresine ve peritonun glikoza geçirgenliğine bağlıdır. Rehberdeki 30-35 kcal/kg'a bu

diyalizat kalorileri dahil edilmelidir. Bu hasta grubunda genellikle obeziteyle birlikte kas kaybının görülmesi şaşırtıcı değildir (137,138).

2.5.1.1.2. Yağ/Karbohidrat/Lif

Diyaliz öncesi KBY'li hastalarda lipit metabolizmasında bozukluklar görülür ise de bu grup hastalara diyet tedavisinin etkileri verilerinde yetersizlik vardır. Önerilen olabildiğince 'sağlıklı yeme rehberi' ile uyumlu olmalı (Enerjinin % 30-35 i yağlardan, % 50 si karbohidratlardan gelmeli) fakat dengenin sağlıklı yeme görüşleriyle besinsel yeterlilik arasında olduğu hatırlanmalıdır. Diyet sınırları içinde ek lifin barsak işlevlerini düzenlemeye yardımcı vardır. Bu özellikle SAPD hastalarında önemlidir. Böbrek nakledilen hastaların büyük bir yüzdesinde artan total LDL ve azalan HDL kolesterolü düzeyleriyle birlikte proaterojenik profilleri ve hiperlipidemileri vardır (137,138).

2.5.1.1.3. Fosfor/Kalsiyum

Hiperfosfatemi çok kez ileri böbrek yetmezliğinde ve genel olarak GFR normalin % 20-30'una düştüğü zaman aşikar olur. Proteini yüksek yiyeceklerin fosforu da yüksektir. Protein alımının sınırlanması ve süt ürünlerinin diyetten uzaklaştırılmasıyla günlük fosfor alımı 600-900 mg'a indirilebilir. Bununla beraber günde 1.2-1.3 gr/kg protein alımı günde 1000-1500 mg kadar fosfor sağlayabilir. Özellikle daha yüksek protein alımı için cesaretlendirildiğinde hastaların serum fosfor düzeyini kontrol için genellikle fosfat bağlayıcılar gerekir. Bir hemodiyaliz seansı ortalama 500-800 mg fosfor uzaklaştırır ve SAPD günde yaklaşık 300 mg fosforun kaybına izin verir (35).

KBY'de bağırsaklardan kalsiyum Emilimi 1,25- dihidroksikolekalsiferol üretiminin düşmesi nedeniyle azalmıştır. Bundan başka fosfor kısıtlanması değişmez bir şekilde diyetdeki kalsiyum kısıtlanması demektir. KBY'de kalsiyum gereksinimleri açıkça belirlenmemiştir. Alfakalsidol ve kalsitriol diyaliz öncesi ve diyalize bağımlı hastalarda normal serum kalsiyumunun sürdürülmesine yardımcı eder, ama hiperkalsemi olabildiği için düzeylerinin izlenmesi gerekir. Böbrek nakli yeni yapılan hastalarda nakledilen böbrekte proksimal tübül fosfat sızması nedeniyle serum fosfatı hızla düşebilir. Kısıtlamalar gevşetilir, bağlayıcılar kesilir ve gerekirse

fosfat desteğine başlanır. Hipofosfateminin klinik özellikleri serum fosfatı 0,3 mmol/L nin altına indiğinde başlar. Bunlar; pareteziler, kas güçsüzlüğü, rabdomiyoliz ve lökosit işlevlerinde bozukluktur (35).

Böbrek nakledilen hastaların çok kez azalmış kemik kitleleri vardır; yardımcı faktörler suboptimal vitamin D düzeyleri ve 25 hidroksi vitamin D3'ün hidroksilasyonunu inhibe eden immünosüpressif ilaçlardır. Fosfat alımını artırma tavsiyesi diyetin kalsiyum içeriğinin de uygun düzeye artışında ek yararı olur (35).

2.5.1.1.4. Potasyum/sodyum/sıvı

Tedavi ve böbrek işlevlerinin düzeyine göre potasyum alımının azaltılması gerekebilir. Özellikle anürik iseler hemodiyaliz hastaları günde 70 gr protein alımının en az 60 mmol potasyum içerdiği önerisinin akılda tutulması gerekir. SAPD hastalarında potasyum kısıtlanması çok kez gerekmez ve kuşkusuz bazıları potasyum desteğine gereksinir (35).

Olağan diyetlerin günlük sodyum içeriği 100-300 mmol arasında değişir. Böbrek hastalıkları tiplerinin çoğunda hafif-orta derecede sodyum ve sıvı tutulumu olur ve hipertansiyona katkıda bulunur. Rezidü böbrek işlevleri olmayan hemodiyalize bağımlı hastaların sıvı yüklenmesi ve hipertansiyon sorunlarının olma olasılığı daha yüksektir. Orta derecede kısıtlı bir diyet (günde 80-100 mmol) aşırı sodyum birikmesini önlemeye yardım eder, susamayı kontrol ve sıvı kısıtlanmasına yardım eder. Aksine tuz kaybeden hastalar sodyum desteğine ihtiyaç duyarlar. Sodyum ve sıvı önerileri belirtilere, kan basıncı ve fizik muayeneye dayanarak bireyselleştirilmelidir (35).

2.5.1.1.5. Vitamin ve mineraller

Kronik böbrek yetmezliğiyle birlikte vitamin anormallikleri olabilir. Öne sürülen açıklamalar diyetteki kısıtlamalar, diyalizata kayıplar ve/veya vitaminlerin normal metabolizmaları için bütünlüğünü koruyan bir böbreğin bulunmasının gerekliliğidir. Bununla beraber KBY'li hastalar için diyetteki vitamin gereksinimleri kesin değildir. Diyetle protein kısıtlamaları tiamin, riboflavin, piridoksin ve vitamin B12 alımını tehlikeye sokabilir. Düşük potasyumlu diyetin tiamin, vitamin C ve folik asit bakımından eksik olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, HD ve SAPD tedavisi boyunca

değişen miktarlarda suda eriyen vitaminlerin, tiamin, riboflavin, folik asit ve vitamin C kaybı bildirilmiştir (139).

İdeal olarak vitaminlerin reçetelendirilmesi hastaların bireysel olarak izlenmesine dayanmalıdır. Fakat bu her zaman pratik değildir. Genel olarak protein ve potasyumu kısıtlanan hastalar B kompleks vitaminleri, folik asit ve vitamin C desteği almalıdır. Vitamin C’de tedbirli olunmalıdır; üremik olmayan nüfustaki kadar sık alınan yüksek dozlar okzalozise, kalp, kan damarları ve retinada yaygın yumuşak doku kalsifikasyonlarına yol açabilir (bu nedenle günde yalnız 70-100 mg önerilir). SDBY’nde yükselmiş serum homosisteini kardiyovasküler morbidite için bilinen bir risk faktörüdür ve folik asit, piridoksin ve vitamin B12 desteğinin serum homosisteinini azalttığı gösterilmiştir. Homosisteini düşürmenin kardiyovasküler morbiditeyi azaltmaya yol açıp açmadığı hala belirsizdir ve yine bu vitaminler için kesin önerilerde bulunmaya yeterli kanıt yoktur (139).

Genellikle yağda çözünen vitaminlerin desteği önerilmez. Diyetler eksik olmaya meyilli değildir, diyaliz kayıpları en azdır ve birikim olabilir. Vitamin D genellikle yakın tıbbi denetimle verilir. Protein kısıtlanması demir ve çinko alımında azalmaya da yol açabilir, epoetin kullanılması demir ve folik asit gereksinimini artırabilir. Eksikliğinden kuşkulabilir veya eksikliği doğrulanırsa desteklemek gerekir (140).

2.5.2. İzleme ve Tedavi

Kronik böbrek hastalarının izlenmesi beslenme yönünden değerlendirilmesiyle, uygun biyokimyasına dikkat edilmesi (potasyum, fosfor, lipitler) ve sıvı durumunun gözleminin birleşimini kapsar. Diyaliz öncesi dönemde diyetle alımı sınırlamak için tasarlanan diyetle ilişkin girişimlerin, önlemlerin temkinli alınması ve yeterli kalori alımına ulaşma yeteneğinin değerlendirilmesi gerekir. Kısıtlanmış diyetlerdeki hastalar malnutrisyon semptom ve bulguları bakımından yakından izlenmelidir. Potasyum, fosfor ve/veya kolesterol düzeyleri düşükse o zaman bu daha önce bahsedilmiş olduğu üzere besin elementi alımı ve beslenmeye ilişkin eksikliği temsil edebilir. Diyet kısıtlamaları olabildiğince gevşetilmelidir. Anoreksia’yı tedavi taktikleri göz önüne alınmalı ve besin elementleri alımı aşağıdaki yöntemlerden bir veya daha çoğuyla en fazlasına çıkarılmalıdır (35).

2.5.2.1. Oral destek

Yiyeceklerin güçlendirilmesi tavsiyesi yetmiyorsa yüksek protein/yüksek kalorili içecek/toz ve puding şeklindeki destekler mevcuttur. Reçetelendirilmesi ülkeye bağlıdır.

Bununla beraber oral desteklerin faydasını gözden geçirmek için iyi yönetilen kontrollü bir çalışmaya gereksinim vardır.

2.5.2.2. Tüple beslenme

Erişkin, diyalize bağımlı hastalarda tüple beslenme kullanımını bildiren birkaç yayımlanmış rapor olmasına rağmen, çocuklarda iyi dökümente edilmiş başarı kanıtları vardır. SAPD tedavisindeki hastalarda perkutan olarak endoskopa yerleştirilmiş gastrostomi tüpleri (PEG) kullanımının kanıtlanmış değeri vardır fakat erişkinlerde kullanımı iyi dökümente edilmemiştir. SAPD de erişkinlerde PEG ile beslemeyi gözden geçiren bir çalışma sık komplikasyonlar bildirmektedir. Malnutrisyonun derecesi, tüpün yerleştirilmesinin zamanlaması ve PEG tüpünün yerleştirilmesi sırasında periton diyalizine verilen ara dönemi gibi faktörler SAPD tedavisindeki erişkin hastalarda bu beslenme yönteminin güvenle kullanılmasından önce daha ileri çalışmaları gerektirir (141).

2.5.2.3. Diyalizat sıvılarının desteklenmesi

İntraperitoneal amino asitler (IPAA) ve intradiyalitik paranteral beslenmenin (IDPN) ikisi kullanılmıştır. % 1.1'lik bir amino asit çözeltisi SAPD de kullanılmıştır. Amino asitler glukozun yerine konmuş ve 4 saatlik bir sürede % 80'i emilmiştir. Günde bir veya iki kez kullanılan böyle torbalarla beslenme durumu düzelebilir fakat sonuçlar uyumlu değildir. IPAA'in beslenme durumu üzerindeki uzun dönemli etkileri ve klinik sonuçları bilinmemektedir. K/DOQI protein malnutrisyonu ve yetersiz beslenme bulguları olan hastaların yeterli miktarda oral desteği kaldıramayacaklarını ve tüple beslenmenin IPAA'den faydalanacağını tavsiye etmektedir (142).

IDPN, haftada üç kez HD sırasında yoğun hipertonic çözeltiler kullanılarak bir santral venöz yol açılması gereksinimi olmadan, yoğun paranteral besin elementleri tedavisinin avantajlarını sunar. Besin elementleri genellikle amino grup asitler, glukoz ve lipitlerin bir karışımıdır ve venöz kan yoluyla verilir. Verilen amino

grupasitlerin diyalizata kaybı yalnız % 10 dur. K/DOQI protein ve enerji malnutrisyonu bulguları olan ve protein ve enerji alımı yetersiz idame HD hastalarının yeterli oral desteği veya tüple beslenmeyi kaldıramayacaklarını IDPN'den faydalanabileceklerini bildirmektedir (143).

2.5.2.4. İştah uyarıcılar ve büyüme faktörleri

İştah uyarıcılar ve büyüme faktörleri hala deneme evresindedir. Bununla beraber en çok ilgi uyandıran iştah uyarıcı bir progesteron türevi olan megesterol asetattır (MegaceTR). Kanser hastaları ve yakınlarında AIDS'li hastalarda iştahı artırdığı ve kuru ağırlığı artırdığı gösterilmiştir. Hemodiyaliz hastalarında ilacın kullanıldığı bir pilot çalışma yayımlanmış ve kısa bir zaman içinde beslenmeye ilişkin bazı parametrelerde bir iyileşme göstermiştir (144).

Özetle; son dönem böbrek yetmezliğinde malnutrisyon işaretleri mortalitenin güçlü öngörürleridir. Bu gruptaki yüksek protein-enerji malnutrisyonu açıkça renal replasman tedavisi (RRT)'nden önce ve başladıktan sonra karşı karşıya kalınan multiple faktörlerle ilişkilidir. Bu potansiyel olarak ciddi bir sorundur.

Bu risklerin farkında olmak klinisyenin görevidir. Erken evrede beslenme durumunun etkili yöntemlerle değerlendirilmesi ve izlenmesi işlevini yerine getirmek ve kötüleşme dikkati çekerse hızla eyleme geçmek gerekmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma tek merkezli retrospektif bir çalışmadır ve Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine 2011-2013 yılları arasında başvuran evre 3, 4 ve 5 kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalarda yaş, cinsiyet, CRP, vücut yüzey alanı, ko-morbid hastalıklar (DM, HT), Htc, kreatinin, kan şekeri, HbA1c, albümin değerlerinin VKİ üzerine olan etkileri 208 hasta (%62.5 erkek, %37.5 bayan, ortalama yaş: 63±14) üzerinde değerlendirilmiştir.

3.1. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

1. Aktif enfeksiyon
2. Kronik karaciğer yetmezliği
3. Önceden bilinen histopatolojik olarak tanı almış kanser
4. Tanı almış ve takipte olan hemoglobinopati (beta-talasemi ve orak hücre)
5. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
6. İleri evre konjestif kalp yetmezliği
7. Yoğun bakım tedavisi gerektiren diğer durumlar

3.2. Hastalar

Uygun kriterlerde 208 hasta çalışmaya dahil edildi (%62.5 erkek, %37.5 bayan, ortalama yaş: 63±14). Çalışmaya alınan hastaların klinik özellikleri, ko-morbid hastalıkları, boy-kilo ölçümleri kaydedildi.

Araştırma kapsamına alınan hastaların kiloları, Medikaplus elektronik tartı kullanılarak ölçülmüştür. Ayrıca aynı tartının boy ölçüm aparatı ile hastaların boy uzunlukları ölçülmüştür. Birey hazır ol durumunda, başın üst kısmının en yüksek

noktasına boy ölçerin sürgüsü getirilerek ölçüm alınmıştır. Kuru ağırlık hastanın nefes darlığı veya vücudunda ödem olmadığı, kan basıncının normale düştüğü diyaliz çıkışındaki (diyalize giren hastalar için) ağırlıktır (75). Hastaların kuru ağırlık ve boy uzunlukları kullanılarak VKİ aşağıda görüldüğü gibi hesaplanmıştır.

$$VKİ = [\text{Vücut ağırlığı-kuru ağırlık (kg)} / \text{boy (m)}^2]$$

Çalışmaya alınan 208 hastadan toplamda 67 (%32.2) hastada Amerikan Diyabet Birliği diyabet tanı kriterlerine (en az 8 saat açlık sonrasında açlık plazma glukozu >126 mg/dl veya 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrasında 2. saat plazma glukozu >200 mg/dl) göre diyabetik olanlar belirlendi. Daha önce diyabet tanısı almış oral antidiyabetik ve insülin kullanan hastalar diyabetik olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan 208 hastadan 108 (%51.9) kişide Birleşik Ulusal Komite 7. Raporuna göre (JNC 7) evre 1 ve üzeri hipertansif hastalar (iki ayrı zamanda iki tansiyon arteriyel ölçüm ortalaması sistolik kan basıncı (SKB) >140 mmHg'nın, diyastolik kan basıncı (DKB) >90 mmHg'nın üzerinde olan hastalar) belirlendi. Daha önce hipertansiyon tanısı almış ve antihipertansif kullanan hastalar hipertansif olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan 208 hastadan toplamda 33 (%15.9) kişide DM ve HT birlikteliği belirlendi.

Çalışmanın biyokimyasal analizleri Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma Hastanesi Biyokimya merkez laboratuvarında Architect c8000 marka cihazı, hemogram analizi ise Mindray bc6800 marka cihazı ile çalışılmıştır.

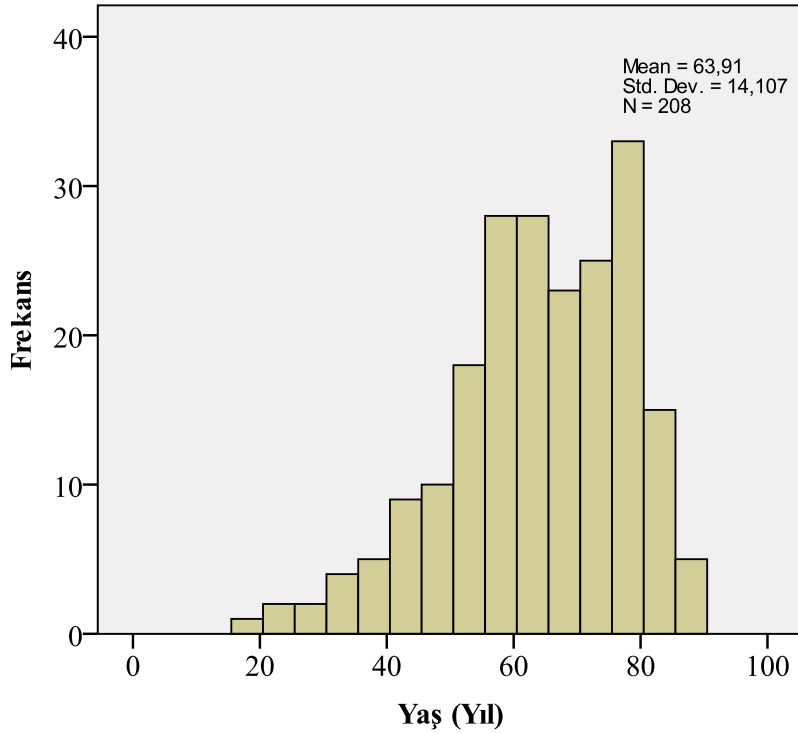
3.3. İstatiksel Yöntem

İstatiksel değerlendirmeler için SPSS (Statistical Package for social sciences) for Windows 15,0 paket programı kullanıldı. Tamamlayıcı istatistikler yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler sayı ve sıklık olarak ifade edilirken sürekli değişkenler, ortalama± SD olarak ifade edildi. Sürekli değişken olan yaş normal dağılım yönünden Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Nominal değişkenler arası ilişkiler ki-kare / fisher's exact testi ile, gruplar arası ortalama farkı testi

students' s t testi ile incelendi. Tüm istatiksels veriler için $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Mustafa Kemal Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim dalında 208 hasta üzerinde yapmış olduğumuz çalışmamızda, hastaların yaş ortalaması 63 ± 14 yıl olup, en küçük hastamız 18 yaşında, en büyük hastamızda 86 yaşındadır (Şekil 1).



Şekil 1. Hastaların Yaş Dağılımı

Albumin $< 3.5\text{mg/dl}$ olarak tesbit edilen hastalar malnutre olarak kabul edildi. Çalışmamıza dahil etmiş olduğumuz hastaların yaş ve malnutrisyon durumu kıyaslandığında; malnutrisyonu olmayan hastaların yaş ortalaması 63.4 ± 12 yıl, malnutrisyonu olan hastaların yaş ortalaması ise 64.13 ± 14.97 yıldır. Malnutrisyonu olan ve olmayan gruplarda ortalama yaşlar birbirine benzerdi. İstatiksel olarak bir fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 6).

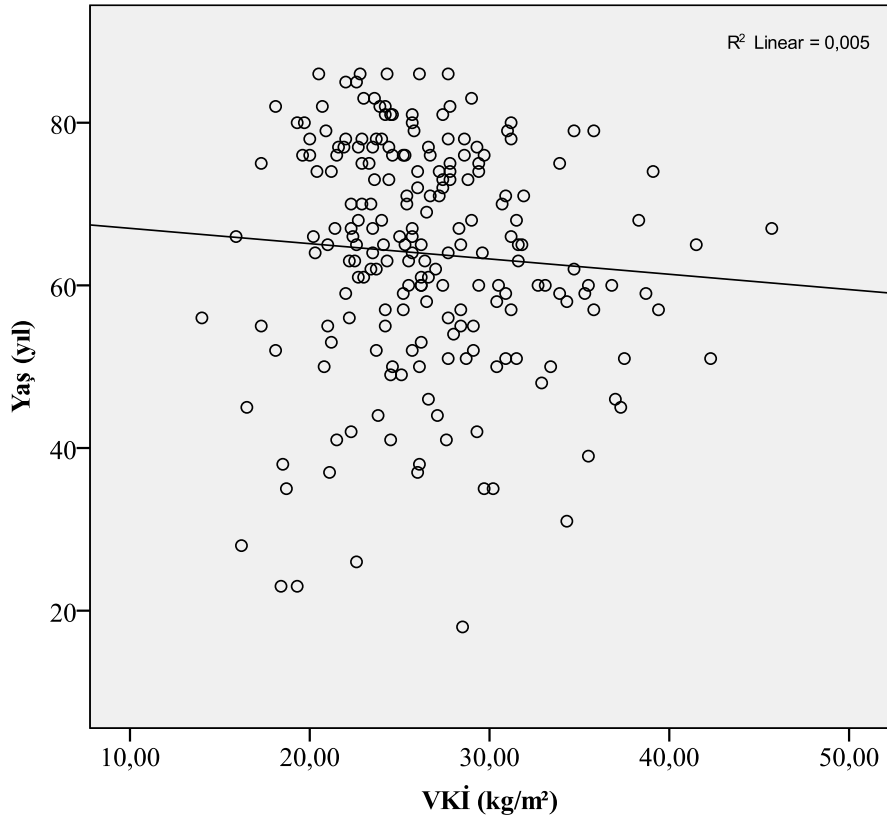
Tablo 6. Hastaların Yaş ve Malnütrisyon İlişkisi

Malnütrisyon		n	Mean	SD	Mean Rank	p
Yaş	Yok(Albümin >3.5mg/dl)	66	63.42	12.13	99.42	0.407
	Var (Albümin <3.5mg/dl)	142	64.13	14.97	106.86	
	Total	208				

Çalışmamıza dahil etmiş olduğumuz hastaların Yaş ve VKİ durumu kıyaslandığında; hastaların Yaş ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı ($p>0.05$) (Tablo 7) (Şekil 2).

Tablo 7. Hastaların Yaş ve VKİ İlişkisi

		Yaş	VKİ
Yaş (Yıl)	Pearson Correlation	1	-0.070
	p		0.313
	n	208	208
VKİ kg/m ²	Pearson Correlation	-0.070	1
	p	0.313	
	n	208	208



Şekil 2. Hastaların Yaş – VKİ İlişkisi

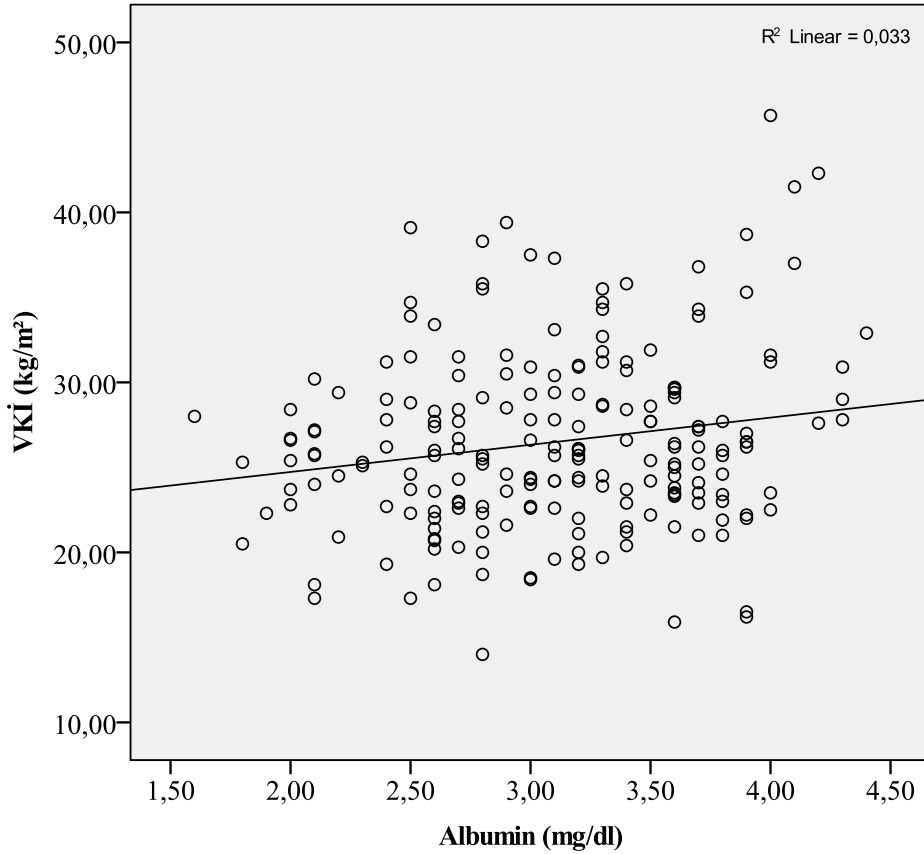
Çalışmamıza dahil etmiş olduğumuz hastaların cinsiyet ve malnutrisyon durumu kıyaslandığında; hastaların 78'i (%37.5) kadın, 130'u (%62.5) erkektir. Malnutrisyonu olan hastaların 50'si (%35.2) kadın, 92'si (%64.8) erkektir. Malnutrisyonu olmayan hastaların 28'i (%42.4) kadın, 38'i (%57.6) erkektir. Malnutrisyon ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların Cinsiyet ve Malnutrisyon İlişkisi

		Cinsiyet		Total	p	
		Kadın	Erkek			
Malnutrisyon	Yok (Albümin >3.5)	n	28	38	66	0.317
	%	42,4%	57,6%	100,0%		
Var (Albümin <3.5)	n	50	92	142		
	%	35,2%	64,8%	100,0%		
Total	n	78	130	208		
	%	37,5%	62,5%	100,0%		

Çalışmamıza dahil etmiş olduğumuz hastaların cinsiyet ve VKİ durumu kıyaslandığında; erkek hastaların VKİ ortalaması $25.6 \pm 4.7 \text{ kg/m}^2$, kadın hastaların VKİ ortalaması $27.9 \pm 5.9 \text{ kg/m}^2$ çıkmıştır. Erkek hastaların VKİ'leri, anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p < 0.05$).

Çalışmaya dahil edilen hastaların VKİ ve malnutrisyon durumları kıyaslandığında; malnutrisyonu olan hasta grubunun VKİ ortalaması $26.1 \pm 5.8 \text{ kg/m}^2$, malnutrisyonu olmayan hasta grubunun VKİ ortalaması ise $27.2 \pm 5.8 \text{ kg/m}^2$ 'dir. VKİ ve serum albumin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p > 0.05$) (Şekil 3).



Şekil 3. Hastaların Albumi – VKİ İlişkisi

Çalışmaya dahil edilen hastaların VYA ve malnutrisyon durumları kıyaslandığında; malnutrisyonu olan hasta grubunun VYA ortalaması $1.8 \pm 0.2 \text{ m}^2$, malnutrisyonu olmayan hasta grubunun VYA ortalaması ise $1.8 \pm 0.2 \text{ m}^2$ 'dir. VYA ve malnutrisyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı ($p > 0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların VYA ve Malnutrisyon İlişkisi

		n	Mean	SD	t-test for Equality of Means P
VYA (m ²)	Yok (Albümin >3.5 mg/dl)	66	1.80	0.20	0.915
VYA (m ²)	Var (Albümin <3.5 mg/dl)	142	1.80	0.20	0.916

Çalışmaya dahil edilen hastaların komorbid hastalık ve malnutrisyon durumları kıyaslandığında; 67 (%32.2) hastanın DM'sinin olduğu, 108 (%51.9) hastanın HT'sinin olduğu ve 33 (%15.9) hastanında DM + HT'sinin olduğu görüldü. Malnutrisyonu olmayan 66 hastanın 23'ünde (%34.8) DM, 26'sında (%39.4) HT ve 17'sinde (%25.8) DM+HT olduğu saptandı. Malnutrisyonu olan 142 hastanın 44'ünde (%31) DM, 82'sinde (%58) HT ve 16'sında (%11) DM+HT olduğu saptandı. HT'nu mevcut olan hasta grubunda daha fazla malnutrisyon görüldüğü saptandı. Komorbid hastalık ve malnutrisyon arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05) (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların Komorbid Hastalık ve Malnutrisyon İlişkisi

	DM	HT	DM+HT
MALNUTRİSYON YOK	23	26	17
	%34.3	%24.1	%51.5
MALNUTRİSYON VAR	44	82	16
	%65.7	%75.9	%48.5

Çalışmaya dahil edilen hastaların komorbid hastalık ve VKİ durumları kıyaslandığında; DM'li hastaların ortalama VKİ değeri 26.9±5.5 kg/m², HT'lu hastaların VKİ ortalamaları 25.3±4.6 kg/m², DM+HT'lu hastaların ise VKİ ortalamaları 29.6±5.5 kg/m²'dir. Sadece HT tanısı olan hastaların VKİ değerleri diğer hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (p<0.05) (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların VKİ ve Komorbid Hastalık İlişkisi

VKİ	N	Mean	SD	Minimum	Maximum	p
DM	67	26.87	5.503	14.00	42.30	0.000
HT	108	25.29	4.63	15.90	39.40	
DM + HT	33	29.61	5.53	22.20	45.70	
Total	208	26.49	5.27	14.00	45.70	

Çalışmaya dahil edilen hastaların kreatinin değeri ve malnutrisyon durumları kıyaslandığında; malnutrisyonu olmayan hastaların kreatinin değeri ortalaması 2.15 ± 1.2 mg/dl, malnutrisyonu olan hastaların kreatinin değeri ortalaması 2.29 ± 1 mg/dl'dir. Hastaların kreatinin değerleri ve malnutrisyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların Kreatinin ve Malnutrisyon İlişkisi

Malnutrisyon		N	Mean	SD	p
Kreatinin mg/dl	Yok (Albümin >3.5)	66	2.15	1.24	0.088
	Var (Albümin <3.5)	142	2.29	0.99	
	Total	208			

Çalışmamıza dahil etmiş olduğumuz hastaların kreatinin ve VKİ durumu kıyaslandığında hastaların kreatinin değerleri ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların VKİ ve Kreatinin İlişkisi

		VKİ	Kreatinin
VKİ kg/m ²	Pearson Correlation	1	-0.015
	p		0.832
	n	208	208
Kreatinin mg/dl	Pearson Correlation	-0.015	1
	p	0.832	
	n	208	208

Çalışmaya dahil edilen hastaların kan şekeri ve malnutrisyon durumları kıyaslandığında; malnutrisyonu olmayan hastaların kan şekeri ortalaması 149 ± 76.5 mg/dl, malnutrisyonu olan hastaların kan şekeri ortalaması 143 ± 77.7 mg/dl'dir. Hastaların kan şekeri ve malnutrisyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların AKŞ ve Malnutrisyon İlişkisi

Malnutrisyon		N	Ortalama	SD	Mean Rank	P
AKŞ mg/dl	Yok (Albümin >3.5)	66	149.02	76.47	110.50	0.327
	Var (Albümin <3.5)	142	143.00	77.67	101.71	
	Total	208				

Çalışmamıza dahil etmiş olduğumuz hastaların kan şekeri ve VKİ durumu kıyaslandığında hastaların kan şekeri ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların VKİ ve AKŞ İlişkisi

		VKİ	AKŞ
VKİ kg/m ²	Pearson Correlation	1	0.115
	p		0.099
	n	208	208
AKŞ mg/dl	Pearson Correlation	0.115	1
	p	0.099	
	n	208	208

Çalışmaya dahil edilen hastaların HbA1c ve malnutrisyon durumları kıyaslandığında; malnutrisyonu olmayan hastaların HbA1c ortalaması 8.4 ± 2.8 , malnutrisyonu olan hastaların HbA1c ortalaması 8.1 ± 2.3 'dir. Hastaların HbA1c ve malnutrisyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların HbA1c ve Malnutrisyon İlişkisi

	Malnutrisyon	N	Ortalama	SD	Mean Rank	p
HbA1c %	Yok(Albümin >3.5)	66	8.37	2.80	56.74	0.952
	Var (Albümin <3.5)	142	8.14	2.30	56.36	
	Total	208				

Çalışmamıza dahil etmiş olduğumuz hastaların HbA1c ve VKİ durumu kıyaslandığında hastaların HbA1c ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 17).

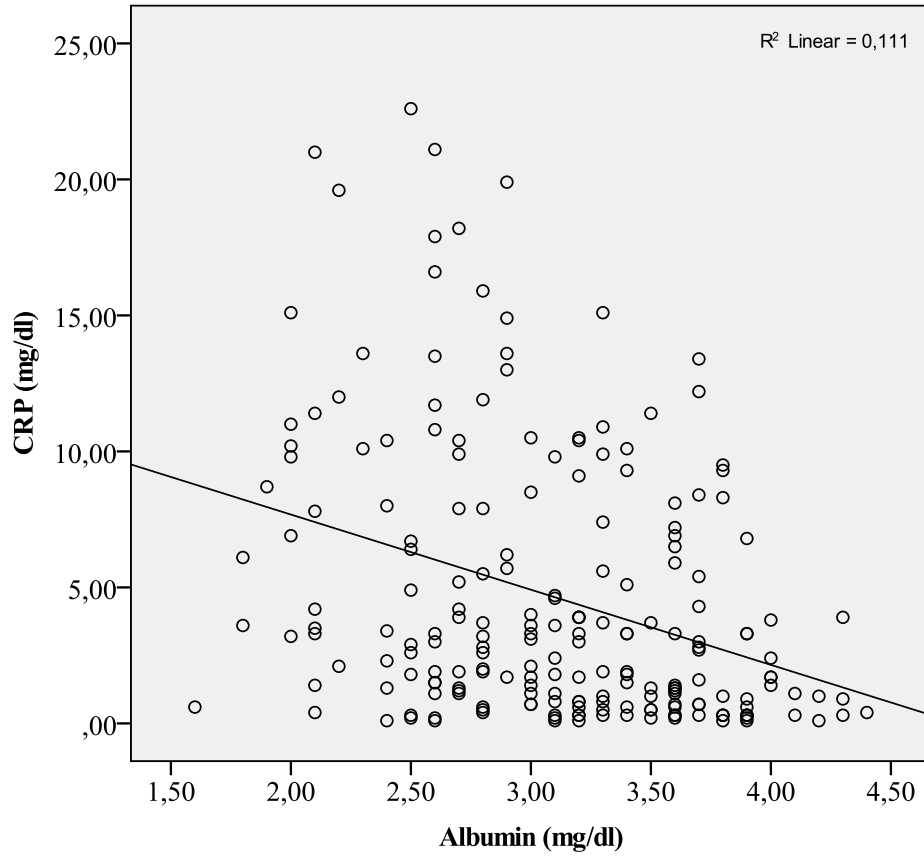
Tablo17. Hastaların HbA1c ve VKİ İlişkisi**Correlations**

		VKİ	HbA1c
VKİ kg/m ²	Pearson Correlation	1	-0.048
	p		0.613
	n	208	112
HbA1c %	Pearson Correlation	-0.048	1
	p	0.613	
	n	112	112

Çalışmaya dahil edilen hastaların CRP ve malnutrisyon durumları kıyaslandığında; malnutrisyonu olmayan hastaların CRP ortalaması 2.8 ± 3.4 mg/dl, malnutrisyonu olan hastaların CRP ortalaması 5.5 ± 5.4 mg/dl'dir. Malnutrisyon belirlenen hastaların CRP düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 18) (Şekil 4).

Tablo 18. Hastaların CRP ve Malnutrisyon İlişkisi

	Malnutrisyon	N	Ortalama	SD	Mean Rank	p
CRP mg/dl	Yok (Albümin >3.5)	66	2.80	3.35	79.48	0.000
	Var (Albümin <3.5)	142	5.49	5.39	116.13	
	Total	208				

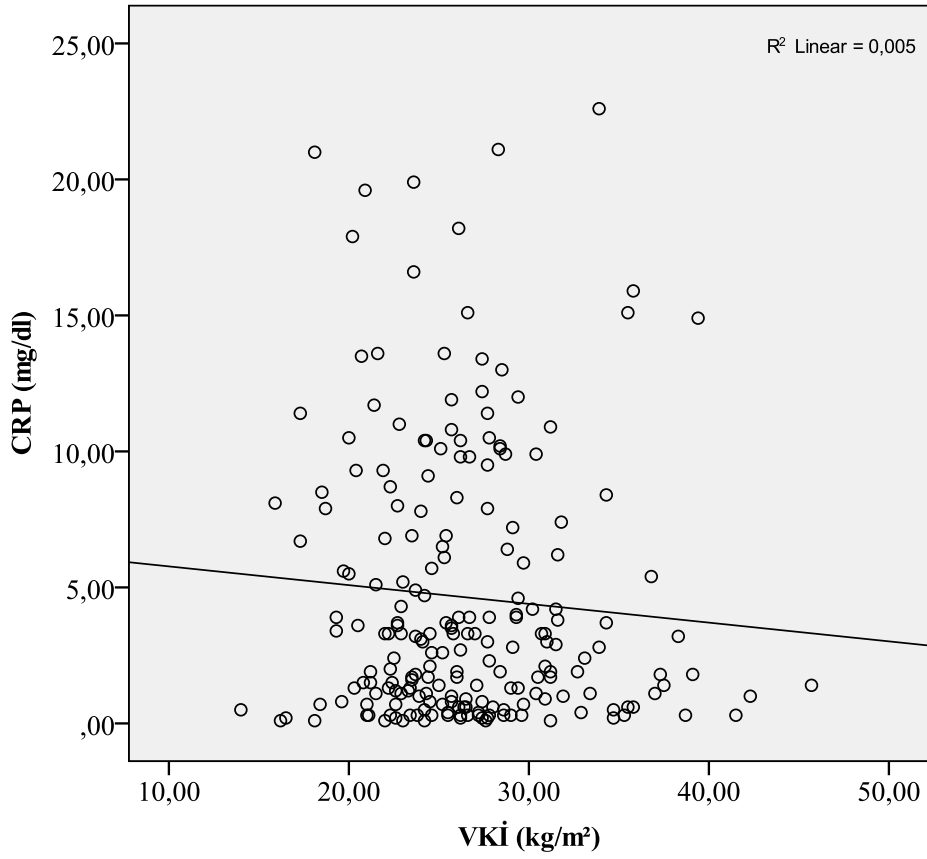


Şekil 4. Hastaların CRP - Albumin İlişkisi

Çalışmamıza dahil etmiş olduğumuz hastaların CRP ve VKİ durumu kıyaslandığında Hastaların CRP ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 10) (Şekil 5).

Tablo 19. Hastaların CRP ve VKİ İlişkisi

Correlations		VKİ	CRP
VKİ kg/m ²	Pearson Correlation	1	-0.073
	P		0.296
	N	208	208
CRP mg/dl	Pearson Correlation	-0.073	1
	P	0.296	
	N	208	208



Şekil 5. Hastaların CRP – VKİ İlişkisi

Çalışmamıza dahil etmiş olduğumuz hastaların albümin düzeyi ve VKİ durumu kıyaslandığında hastaların Albumin ve VKİ arasında pozitif yönlü bir ilişki korelasyon saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 20).

Tablo 20. Hastaların Albümin ve VKİ İlişkisi

Correlations		VKİ	Albumin
VKİ kg/m ²	Pearson Correlation	1	0.182**
	P		0.008
	N	208	208
Albumin mg/dl	Pearson Correlation	0.182**	1
	P	0.008	
	N	208	208

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Çalışmaya dahil edilen hastaların Htc ve malnutrisyon durumları kıyaslandığında; malnutrisyonu olmayan hasta grubunun Htc ortalaması %34.4±5.0, malnutrisyonu olan hasta grubunun Htc ortalaması ise %30±5.1'dir. Malnutrisyonu olan hastaların Htc düzeyleri daha düşük saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05) (Tablo 21).

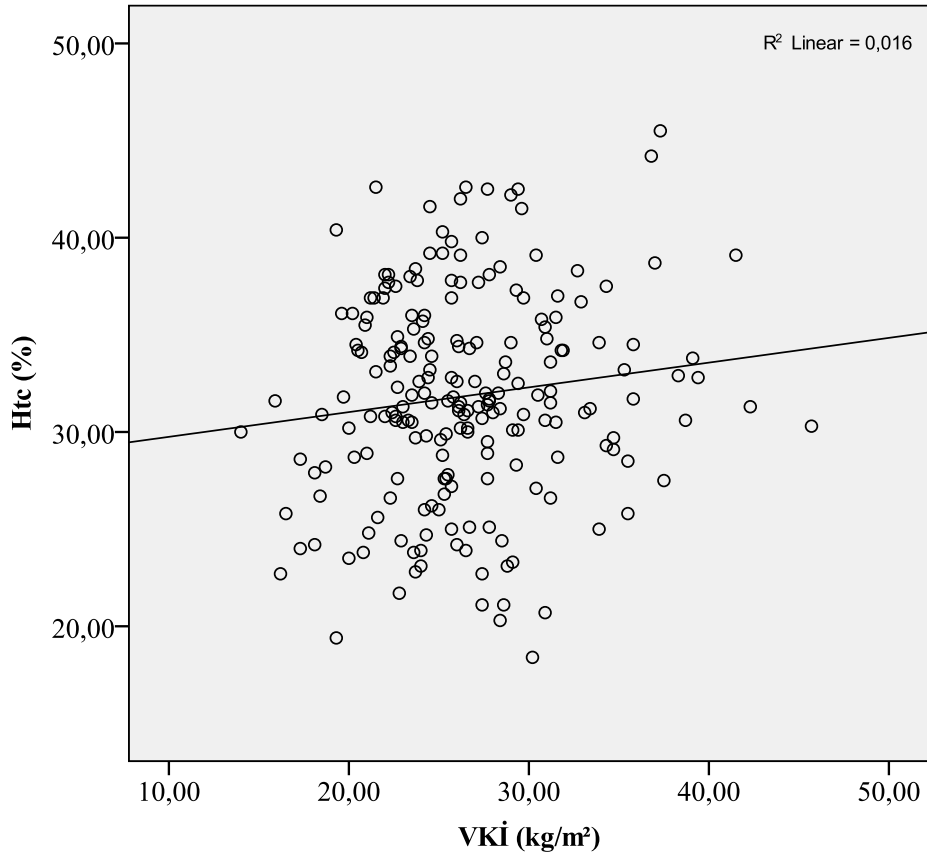
Tablo 21. Hastaların Htc ve Malnutrisyon İlişkisi

					Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means		
	N	Mean	SD		F	Sig.	t	df	P
Htc Yok (Albumin >3.5)	66	34.41	4.95	Equal variances assumed	0.03	0.86	5.003	206	0.000
Htc Var (Albumin <3.5)	14	30.66	5.08	Equal variances not assumed	0	0.3	5.051	129.8	0.000

Çalışmamıza dahil etmiş olduğumuz hastaların Htc düzeyi ve VKİ durumu kıyaslandığında; Hastaların Htc ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05) (Tablo 22) (Şekil 6).

Tablo 22. Hastaların VKİ ve Htc İlişkisi

		VKİ	Htc
VKİ kg/m ²	Pearson Correlation	1	0.126
	p		0.069
	n	208	208
Htc (%)	Pearson Correlation	0.126	1
	p	0.069	
	n	208	208



Şekil 6. Hastaların Htc – VKİ ilişkisi

Çalışmaya dahil edilen hastaların GFR ve malnutrisyon durumları kıyaslandığında; malnutrisyonu olan hasta grubunun GFR ortalaması 36.2 ± 16.2 ml/dk, malnutrisyonu olmayan hasta grubunun GFR ortalaması ise 39.8 ± 16.1 ml/dk'dir. Malnutrisyon ve GFR düzeyi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0.05$) (Tablo 23).

Tablo 23. Hastaların GFR ve Malnutrisyon İlişkisi

		N	Ortalama	SD	P
GFR (ml/dk)	Malnutrisyon Yok (Alb > 3,5 mg/dl)	66	39.7	16,00	0.144
GFR (ml/dk)	Malnutrisyon Var (Alb < 3,5 mg/dl)	14	36.2	16,10	0.145

Çalışmamıza dahil etmiş olduğumuz hastaların GFR düzeyi ve VKİ durumu kıyaslandığında; hastaların GFR düzeyleri ve VKİ'leri arasında pozitif yönlü bir korelasyon saptandı ($p>0.05$) (Tablo 24).

Tablo 24. Hastaların VKİ ve GFR İlişkisi

		VKİ	GFR
VKİ kg/m ²	Pearson Correlation	1	0.446**
	P		0.000
	N	208	208
GFR ml/dk	Pearson Correlation	0.446**	1
	P	0.000	
	N	208	208

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Çalışmamıza dahil etmiş olduğumuz hastaların KBY evresine göre hastaların 127'si (%61.1) evre 3, 59'u (%28.4) evre 4, 22'si (%10.6) evre 5'tir. Malnutrisyonu olmayan hastaların 45'i (%68.2) evre 3, 15'i (%22.7) evre 4, 6'sı (%9.1) evre 5'tir. Malnutrisyonu olan hastaların 82'si (%57.7) evre 3, 44'ü (%31) evre 4, 16'sı (%11.3) evre 5'tir. Malnutrisyon ve GFR evresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 25).

Tablo 25. Hastaların GFR Evresi ve Malnutrisyon İlişkisi

			Evre			Total	p
			Evre 3 (Gfr 30-60)	Evre 4 (Gfr 15-30)	Evre 5 (Gfr <15)		
Malnutrisyon	Yok(Albümin>3.5)	n	45	15	6	0.352	
		%	68.2%	22.7%	9.1%		
	Var(Albümin <3.5)	n	82	44	16		
		%	57.7%	31.0%	11.3%		
Total		n	127	59	22		
		%	61.1%	28.4%	10.6%	100.0%	

Çalışmamıza dahil etmiş olduğumuz hastaların GFR evresi ve VKİ değeri kıyaslandığında; evre 3 olan hastaların VKİ ortalaması $26.2 \pm 5.3 \text{ kg/m}^2$, evre 4 olan hastaların VKİ ortalaması $27.3 \pm 5.5 \text{ kg/m}^2$, evre 5 olanların hastaların VKİ ortalaması ise $26.2 \pm 4.1 \text{ kg/m}^2$ 'dir. Hastaların GFR evresi ile VKİ değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 26).

Tablo 26. Hastaların GFR Evresi ve VKİ İlişkisi

VKİ kg/m^2	N	Mean	SD	Minimum	Maximum	p
Evre 3 (Gfr 30-60)	127	26.18	5.33	15.90	42.30	0.401
Evre 4 (Gfr 15-30)	59	27.28	5.52	14.00	45.70	
Evre 5 (Gfr <15)	22	26.1500	4.14	20.40	35.50	
Total	208	26.4904	5.27	14.00	45.70	

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı ve yetmezliği dünyada yaygınlığı giderek artmakta olan mortalitesi ve morbiditesi birçok hastalıktan çok daha fazla olan bir hastalıktır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda %60 gibi yüksek oranda seyreden yüksek mortalitenin sebebi hastalığın kendisi kadar bu hastalığa bağlı gelişen komplikasyonlardır. Bilinen komplikasyonların yanında göz ardı edilen ya da hastalığın genel seyri olarak değerlendirilen ve mortaliteyi önemli ölçüde etkileyen problemlerin başında hastaların beslenme ve malnutrisyon durumu gelmektedir. İlk olarak 1960'lı yıllarda kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda malnutrisyonun bir problem olabileceği bildirilmiştir (93). Malnutrisyonun hemodiyaliz hastalarında yüksek oranda görüldüğü ve önemli bir mortalite ve morbidite faktörü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (94).

Malnutrisyon, kişilerin uygunsuz beslenmesi sonucu meydana gelen enerji ve/veya protein dengesinin bozulmasıyla seyreden, klinik takip ile belirlenen klinik durumdur (1,6). Özellikle SDBY ve diyaliz gerektirebilecek hastalarda malnutrisyon sık gelişen bir klinik durumdur. SDBY'inde günlük kalori ihtiyacı 35-38 kkal/ gün iken hastalar bu kalori ihtiyacını karşılayamamakta ve vücutta katabolik süreç devreye girmektedir (1,7).

KBY sürecindeki hastalarda diyetteki uygunsuzluk ve üremik semptomlar sebebiyle hastalarda gıda alımının azalması, artmış enerji ihtiyacına bağlı gelişen katabolik süreç malnutrisyona yol açmaktadır. Özellikle diyabet gibi komorbit hastalıkların varlığı bu malnutrisyonu arttırmaktadır (1). Bizim çalışmamızda malnutrisyonu olan hastalarda DM, HT gibi komorbit hastalıklar malnutrisyonu olmayanlara göre belirgin olarak daha yüksekti. Kronik böbrek yetmezliği sürecindeki kronik inflamatuvar durum, diyalizat ile protein kaybı, metabolik asidoz, fosfat bağlayıcıların kullanımı, hastalarda nutrisyonu bozan diğer parametrelerdir (93,95). Ayrıca diğer etkenler olarak da yetersiz diyet, gastropati (otonom nöropatisi olan diyabetik hastalar), psikososyal ve sosyoekonomik faktörler kabul edilmektedir (18).

Malnutrisyonun biyokimyasal belirteçleri serum albumin konsantrasyonunun 4 gr/dl'den, serum transferin konsantrasyonunun 200 mg/dl'den, serum IGF-1 düzeyinin 200 ng/ml'den, serum prealbumin konsantrasyonunun 30 mg/dl'den düşük veya düşme eğiliminde olması, anormal düşük plazma veya kas esansiyel amino asid konsantrasyonu, düşük serum kreatinini ile birlikte düşük diyaliz girişi potasyum ve/veya fosfor düzeyi, serum kolesterol düzeyinin 150 mg/dl'den düşük olması olarak özetlenebilir (93,98). Biz bu çalışmada serum albumin düzeyi 3,5 gr/dl'nin altında olan hastaları malnutre kabul ettik.

Kronik böbrek hastalarında, nutrisyonel durumu değerlendirebilecek altın standart bir yöntem mevcut değildir. Birçok parametrenin kombine edildiği çeşitli değerlendirme testleri mevcuttur. Subjektif ayrıntılı değerlendirme (subjective globalassessment: SGA) ve mini beslenme değerlendirme (mini nutritional assessment: MNA) testi en sık kullanılan testlerdir (99). Biz hastalardaki malnutrisyon durumunu değerlendirirken olası etken inflamatuvar belirteçlere, hastanın VKİ, AKŞ, HbA1c düzeyi ve htc düzeyi ile kronik böbrek yetmezliğinin derecesini belirlemek için kreatinin ve GFR düzeylerindeki değerlendirdik.

Hastalarımızda bulduğumuz oran genel istatistiklere uygun olarak saptandı. Bunun yanı sıra hastaların yaş ve cinsiyeti çalışmaya dahil edilen parametreler arasındaydı. Yıldırım ve ark. (145) yaptıkları çalışmada hastaların %29'u 65 yaş üzerinde ve yaş ortalaması 55'dir. Yıldırım ve ark. çalışmasında (145) hastaların %20'si kadındı ve cinsiyet ve KBY arasında anlamlı bir ilişkiye rastanılmamıştır. Bireylerin zaman içinde komorbid hastalıklara bağlı olarak gelişen böbrek yetmezlikleri, dönem dönem alınan nefrotoksik ajanlara her yıl yenilerinin eklenmesinin KBY riskinin ilerleyen yaşlarda artmasına yol açtığı kanısındayız.

Cilan ve ark. çalışmalarında KBY'li hastalarda cinsiyet ve malnutrisyon arasında anlamlı bir ilişkiye rastlamamışlardır (146). Çalışmamızda literatüre uyumlu olarak KBY' li hastalarda cinsiyet ve malnütrisyon arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı. Bunun temel sebebinin hastalarda gelişen malnutrisyon durumunun yaş ve cinsiyet gibi faktörlerden ziyade sosyoekonomik düzeyle ve KBY' nin patofizyolojisi ile ilişkili olduğu kanısındayız.

Malnutrisyon tespitinde en kolay ulaşılan ve sıklıkla kullanılan parametre kan albümin düzeyidir (1). Özellikle SDBY hastalarında malnutrisyon genellikle

hipoalbuminemi ile sonuçlanmaktadır (1). Albumin sentezinin azalmasının sebepleri arasında gelişen metabolik asidoz, protein alım azlığı ve inflamasyon varlığıdır (14,15). Malnutrisyonda azalmış alım Tip 1 olarak, inflamasyon süreci Tip 2 olarak tanımlanmaktadır. Tip 2 olarak tanımlanan malnutrisyonun komorbid hastalık varlığı ile ilişkili olduğu ve tedavisinin daha zor olduğu belirtilmektedir (1,4).

Yıldırım ve ark. yaptıkları çalışmada ortalama albümin değeri 4.13g/dl bulmuştur. Duranay ve ark. genç KBY'li hastalarda yaptıkları çalışmada ortalama albümin değeri 3.1g/dl olarak saptanmıştır. Cilan ve ark. çalışmalarında KBY'li hastaların ilerleyen dönemde depresif bir hal almaya başladığını, depresif durumun artması ile albümin seviyesinin düştüğünü bildirmişlerdir (145-147).

Kalantar-zadah ve ark. diyaliz tedavisi alan hastalarda yaptıkları çalışmada malnutrisyon ile VKİ ve serum albümin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (148). Bizim çalışmamıza dahil etmiş olduğumuz hastaların albümin değeri düşük olan bireylerde yaş ortalamasının daha yüksek çıktığı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Bunun en temel sebebi kişilerin yaşlandıkça ek patolojilere bağlı olarak ve uzayan kronik inflamasyonun etkisiyle albümin değerinin düşebileceğidir. Ayrıca kişisel alışkanlıklardan dolayı yaş ile malnutrisyon arasında bir ilişki olmadığı kanısındayız.

KBY hastalarında düşük seyreden albümin düzeyi oksidatif stresin ve inflamasyonun artmasına katkıda bulunarak ateroskleroz gelişimini hızlandırır ve KBY'deki mortalite ve morbiditeye katkıda bulunur (39,40). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak albümin düzeyi daha düşük olan hastalarda daha yüksek CRP düzeyleri tespit edildi.

KBY'li hastalarda mevcut malnutrisyonu değerlendirmede kullanılan bir diğer metotta antropometrik ölçümler ve VKİ dir. Hasta kilosunun ölçümü, triceps cilt kalınlığı, subskapular cilt kalınlığı, kol orta çapı ölçümleri nutrisyonel değerlendirme açısından fayda sağlamaktadır. Vücut yağ miktarı hakkında bilgi almak için triceps ve subskapular cilt kalınlığı ölçümleri kullanılırken, orta kol çapı ölçümleri kas kitlesi hakkında bilgi vermektedir (149). VKİ'de önemli olan yağsız vücut kitlesi veya vücut yağ oranının dağılımıdır. Hemodiyaliz hastaları için VKİ'nin yüksek olmasında önemli etken artmış vücut yağ oranı mı yoksa artmış vücut kitlesi mi olduğudur. Fleishman ve ark. yaptıkları çalışmada KBY hastaları için sadece VKİ

değerlendirilmesi yapıldığında düşük VKİ'nin hastanede kalma süresini ve mortaliteyi arttırdığını bulmuşlardır (150). Kramer ve ark ise yaptıkları çalışmada SDBY olan hastaların VKİ'sinde yükselmenin hayatta kalma sürelerini pozitif yönde etkilediğini ortaya koymuşlardır (41). Erdem ve ark. çalışmasında KBY evresi arttıkça hastaların VKİ'lerinin düştüğünü belirtmiştir (151). Çalışmamızda KBY hastalarında VKİ ile malnutrisyon arasında ilişki saptanamadı. Ancak KBY'ye eşlik eden HT gibi komorbid bir hastalığı olan kişilerde daha düşük VKİ ve daha yüksek oranda malnutrisyon tespit edildi. Bu sonuç bize KBY'ye eşlik eden komorbid hastalık varlığının malnutrisyon derecesini etkilediğini göstermektedir.

Günümüzde KBY'ne neden olan ve/ veya eşlik eden hastalıkların varlığı bu süreçteki önemli bir diğer mortalite ve morbidite nedenidir. KBY sürecinde meydana gelen protein glukoz metabolizma değişiklikleri, artan insülin rezistansı, lipid metabolizmasındaki değişiklikler, somatostatin üretimindeki değişiklik, GH ve insülin like growht factor-1 salınımındaki değişiklikler özellikle DM gibi KBY' ne eşlik eden hastalıkların kontrolünün daha güç bir hal almasına neden olur. Ayrıca SDBY' li hastalarda var olan kronik inflamasyon ve artmış oksidatif stresin endotel hasarı ve ateroskleroza neden olduğu ve bu hastalarda erken ateroskleroz, KVH ve HT varlığının daha sık görüldüğü gösterilmiştir (39,40).

Erdem ve ark. çalışmasında KBY evresi arttıkça HT ve DM sıklığında artış görülmektedir. Çalışmamıza alınan hastalarda KBY varlığına ek olarak %48 DM, %68 HT saptandı. Bu oranlar literatür ile uyumlu idi (151). HT tanılı hastaların daha fazla malnutre olduğu, bunun sebebinin ise DM'lu hastalarda DM'un böbrek yetmezliğine sebep olurken, HT'un KBY'ye sekonder olabileceği ve HT'lu hastaların böbrek yetmezliklerinin daha ileri bir düzeyde olduğunu düşündük. Ayrıca DM'un obezite ve artmış VKİ ile ilişkili olduğu unutulmamalıdır. Çalışmamızda hastalardaki DM varlığı VKİ ve malnutrisyon durumunu etkilerken, hastaların AKŞ ve HbA1c düzeyleri ile malnutrisyon durumları ve VKİ'leri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

SDBY kronik inflamatuvar bir durumdur ve bu hastaların serumlarında normal popülasyona göre 10 kat daha yüksek proinflamatuvar sitokin düzeyi olduğu bilinmektedir. Stenvinkel ve ark. prediyaliz hastalarında CRP düzeyinin artmış olduğunu göstermişlerdir. Bu bize HD tedavisinin dışında da başka faktörlerin akut

faz yanıtına sebep olduğunu düşündürmektedir. Stenvinkel ve ark. çalışmalarında malnutrisyon –inflamasyon – ateroskleroz (MIA) sendromu olarak tanımladıkları hipotezde; SDBY hastalarında artmış proinflamatuvar sitokin düzeyleri ile malnutrisyon ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi açıkça ortaya koymuşlar ve bu durumun SDBY’li hastalarda mortalite ve morbiditeyi önemli oranda arttırdığını göstermişlerdir (3).

Bergström ve ark. yaptıkları çalışmada düşük albumin seviyeli hemodiyaliz hastalarında tedavinin ilk yıllarında CRP’nin mortalite riskini en iyi gösteren parametre olduğunu belirtmişlerdir. Zerva ve ark. VKİ ve serum albümin düzeylerini CRP düzeyi ile kıyaslamış ve CRP düzeyi yüksek olan hastalarda albümin düzeyinin daha düşük seyrettiğini, VKİ’inde benzer şekilde daha düşük olduğunu göstermişlerdir (53,54).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak malnutrisyon saptanan hastalarda CRP düzeyi daha yüksek olarak saptandı ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Yine benzer şekilde CRP düzeyi yüksek seyreden hasta grubunda albümin düzeyleri ve VKİ’leri daha düşük idi. Bu durum bize SDBY’li hastalarda seyreden kronik inflamatuvar sürecin malnutrisyon gelişimine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda malnutrisyonu olan grupta hematokrit değerlerini malnutrisyonu olmayan gruba göre düşük olarak tesbit ettik ve bu durumu malnutrisyonun anemiyede katkıda bulunabileceği yönünde değerlendirdik.

Sonuç olarak KBY hastalarında malnutrisyon ve inflamasyon arasında belirgin bir ilişki vardır. Eşlik eden DM, HT gibi komorbid hastalıklar hem malnutrisyonu hemde inflamatuvar durumu daha da kötüleştirmektedir. Bu hasta grubunda malnutrisyonun erken dönemde önlenmesi için hastalığın daha erken evrelerinde tıbbi beslenme tedavisine uyulması çok önem arz etmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Böbrek hastalığı olan hastalarda beslenme ve buna bağlı komplikasyonlar sıklıkla görülmekte bu da mortalite ve morbiditede artışa neden olmaktadır.

2. Böbrek hastalığı olan hastalarda malnutrisyon multifaktöriyel sebeplerin yol açtığı bir durumdur ve SDBY sürecindeki kronik inflamatuvar süreç malnütrisyonu olumsuz etkileyen faktörlerin başında gelmektedir.

3. KBY'deki malnutrisyona etki eden diğer faktörler arasında eşlik eden komorbid hastalık varlığı ve ileri yaş sayılabilir.

4. KBY hastalarında süregelen inflamatuvar süreci ve bu sürecin malnutrisyona olan etkisini değerlendirmede serum CRP, albümin düzeyi ve VKİ tespiti kolay ve faydalı yöntemlerdir.

5. KBY sürecinde kronik inflamasyonun hastaların VKİ ve malnutrisyona olan olumsuz katkısı açıkça kanıtlanmış gerçektir. KBY'nin tedavisi süresince inflamasyon ve malnutrisyon ilişkisi göz ardı edilmemelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Pisoni R, Remuzzi G. Pathophysiology and Management of Progressive Chronic Renal Failure. Primer on Kidney Diseases. 3 ed: NKF; 2001. p. 385-96.
2. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi Raporları 1992-2007. The Turkish Nephrology, Nephrol Dial Transplant. 2007 Oct;16:1-170.
3. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). Nephrol Dial Transplant. 2000;15(7):953-60.
4. Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik Böbrek Yetersizliği. Temel İç Hastalıkları: Güneş Kitapevi; 1996. p. 769-76.
5. May RC, Kelly RA, Mitch WE. Pathophysiology of uremia. In: Brenner BM, Rector FC, editors. The kidney. 4 ed. Philadelphia: W.B Saunders company; 1991. p. 1997-2018.
6. Matz R. Cockcroft-Gault equation and estimation of creatinine clearance. Am J Med. 2002;112(8):684.
7. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. NKF. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
8. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2005;67(6):2089-100.
9. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. Am J Kidney Dis, 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
10. Kadiroğlu AK, Şit D, Yılmaz ME. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. ;17 (1) 1- 9, 2008.
11. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. Lancet. 2005;365(9456):331-40.

12. Levey AS, Andreoli SP, DuBose T, Provenzano R, Collins AJ. CKD: common, harmful, and treatable - World Kidney Day 2007. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(2):175-9.
13. Gilbertson DT, Liu J, Xue JL, Louis TA, Solid CA, Ebben JP, et al. Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(12):3736-41.
14. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med.* 2001;161(9):1207-16.
15. Suleymanlar G, Utas C, Arinsoy T, Ates K, Altun B, Altiparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(6):1862-71.
16. U.S. Renal Data System, USRDS 2005 Annual Data Report([http://http://www.usrds.org/atlas05.aspx](http://www.usrds.org/atlas05.aspx)).
17. Locatelli F, Del Vecchio L: Natural history and factors affecting the progression of chronic renal failure. In El Nahas AM, Anderson S, Haris KPG (eds): *Mechanisms and Management of Progressive Renal Failure.* London, Oxford University Press, 2000, pp 20-79.
18. Chiurciu C, Remuzzi G, Ruggenenti P. Angiotensin-converting enzyme inhibition and renal protection in nondiabetic patients: the data of the meta-analyses. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16 Suppl 1:S58-63.
19. Ikizler TA. Nutrition, inflammation and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17(2):162-7.
20. Bistrian BR. Role of the systemic inflammatory response syndrome in the development of protein-calorie malnutrition in ESRD. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(6 Suppl 4):S113-7.
21. Laville M, Fouque D. Nutritional aspects in hemodialysis. *Kidney Int Suppl.* 2000;76:S133-9.
22. Bircher G, Doherty CC. Gastroenterology and nutrition in chronic kidney disease. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology.* 3 ed: Mosby Elsevier; 2007. p. 893-902.
23. Brunini TM, Moss MB, Siqueira MA, Santos SF, Lugon JR, Mendes-Ribeiro AC. Nitric oxide, malnutrition and chronic renal failure. *Cardiovascular & hematological agents in medicinal chemistry.* 2007;5(2):155-61.
24. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-305.

25. Caimi G, Carollo C, Lo Presti R. Pathophysiological and clinical aspects of malnutrition in chronic renal failure. *Nutr Res Rev.* 2005;18(1):89-97.
26. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73(4):391-8.
27. Mitch WE. Insights into the abnormalities of chronic renal disease attributed to malnutrition. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13 Suppl 1:S22-7.
28. Mitch WE. Malnutrition: a frequent misdiagnosis for hemodialysis patients. *J Clin Invest.* 2002;110(4):437-9.
29. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease--a fire that burns within. *Contrib Nephrol.* 2005;149:185-99.
30. Axelsson J, Carrero JJ, Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P. Malnutrition in Patients with End-Stage Renal Disease - Anorexia, Cachexia and Catabolism. *Current Nutrition & Food Science* 2007 Feb. p. 37-46. kitap
31. Beddhu S, Cheung AK, Larive B, Greene T, Kaysen GA, Levey AS, et al. Inflammation and inverse associations of body mass index and serum creatinine with mortality in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2007;17(6):372-80.
32. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Guo A, Mujais S. Health-related quality of life predicts outcomes but is not affected by peritoneal clearance: The ADEMEX trial. *Kidney Int.* 2005;67(3):1093-104.
33. Cheung W, Yu PX, Little BM, Cone RD, Marks DL, Mak RH. Role of leptin and melanocortin signaling in uremia-associated cachexia. *J Clin Invest.* 2005;115(6):1659-65.
34. Altıparmak M. Hemodiyaliz hastalarında beslenme ve malnütrisyon. Arık N, Ateş K, Süleymanlar G, Tonbul HZ, Türk S, Yıldız A, editors: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009. 249-75 p.
35. Combe C, McCullough KP, Asano Y, Ginsberg N, Maroni BJ, Pifer TB. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) and the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): nutrition guidelines, indicators, and practices. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(5 Suppl 2):39-46.
36. Bergstrom J. Nutrition and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6(5):1329-41.
37. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Shinaberger CS, Gjertson DW, et al. Association of morbid obesity and weight change over time with cardiovascular survival in hemodialysis population. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(3):489-500.

38. Workeneh BT, Rondon-Berrios H, Zhang L, Hu Z, Ayehu G, Ferrando A, et al. Development of a diagnostic method for detecting increased muscle protein degradation in patients with catabolic conditions. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(11):3233-9.
39. Perez RA, Blake PG, Spanner E, Patel M, McMurray S, Heidenheim P, et al. High creatinine excretion ratio predicts a good outcome in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(2):362-7.
40. Steiber AL, Kalantar-Zadeh K, Secker D, McCarthy M, Sehgal A, McCann L. Subjective Global Assessment in chronic kidney disease: a review. *J Ren Nutr.* 2004;14(4):191-200.
41. Kramer HJ, Saranathan A, Luke A, Durazo-Arvizu RA, Guichan C, Hou S, et al. Increasing body mass index and obesity in the incident ESRD population. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(5):1453-9.
42. Fleischmann E, Teal N, Dudley J, May W, Bower JD, Salahudeen AK. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999;55(4):1560-7.
43. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(6):1343-50.
44. Owen WF, Lowrie EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1998;54(2):627-36.
45. Heimbürger O, Qureshi AR, Blaner WS, Berglund L, Stenvinkel P. Hand-grip muscle strength, lean body mass, and plasma proteins as markers of nutritional status in patients with chronic renal failure close to start of dialysis therapy. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(6):1213-25.
46. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(5):864-81.
47. Bolton CH, Downs LG, Victory JG, Dwight JF, Tomson CR, Mackness MI, et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(6):1189-97.
48. Aguilera A, Codoceo R, Selgas R, Garcia P, Picornell M, Diaz C, et al. Anorexigen (TNF-alpha, cholecystokinin) and orexigen (neuropeptide Y) plasma levels in peritoneal dialysis (PD) patients: their relationship with nutritional parameters. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(6):1476-83.
49. Bologa RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Serur D, Stenzel KH, et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(1):107-14.

50. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, Peterson RA, Weihs KL, Alleyne S, et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1998;54(1):236-44.
51. Caglar K, Hakim RM, Ikizler TA. Approaches to the reversal of malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in end-stage renal disease. *Nutr Rev.* 2002;60(11):378-87.
52. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, Klein S, Santiago JV, Hmiel SP, et al. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(3):847-50.
53. Zerva A, Moustzouris D, Dıgalaki K, Kokkona A, Stavroulaki E. Inflammation Does Not Induce Malnutrition in Hemodialysis Patients Through A Leptin- Mediated Mechnism. *Nephrol Dial Transplant.* 2003(18):442-44.
54. Bergström J, Heimbürger O, Lindholm B, Qureshi AR . Elevated serum C reactive protein is a strong predictor of increased mortality and low serum albumin in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1995 Sep;6(3):573.
55. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation.* 2002 Aug 20;106(8):913-9.
56. Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: what is the role of interleukin-6? *Kidney Int Suppl.* 2002(80):103-8.
57. Pecoits-Filho R, Barany P, Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(9):1684-8.
58. Kato A, Odamaki M, Takita T, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida A. Association between interleukin-6 and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;61(3):1143-52.
59. Ohkuma T, Minagawa T, Takada N, Ohno M, Oda H, Ohashi H. C-reactive protein, lipoprotein(a), homocysteine, and male sex contribute to carotid atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(2):355-61.
60. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int.* 2002;62(5):1524-38.
61. Mezzano D, Pais EO, Aranda E, Panes O, Downey P, Ortiz M, et al. Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia. *Kidney Int.* 2001;60(5):1844-50.

62. Davi G, Guagnano MT, Ciabattone G, Basili S, Falco A, Marinopicolli M, et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *JAMA*. 2002 Oct 23-30;288(16):2008-14.
63. Köken T, Kahraman A, Serteser M, Gökçe Ç. Hemodiyaliz ve Oksidatif Stres. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2004;5:9-13.
64. Keaney JF Jr, Larson MG, Vasan RS, Wilson PW, Lipinska I, Corey D, et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Mar 1;23(3):434-9.
65. Passauer J, Pistrosch F, Bussemaker E, Lassig G, Herbrig K, Gross P. Reduced agonist-induced endothelium-dependent vasodilation in uremia is attributable to an impairment of vascular nitric oxide. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Apr;16(4):959-65.
66. Erdogan C, Unlucerci Y, Turkmen A, Kuru A, Cetin O, Bekpinar S. The evaluation of oxidative stress in patients with chronic renal failure. *Clin Chim Acta*. 2002 Aug;322(1-2):157-61.
67. Kazancı G. *Nefroloji Sırları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004
68. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2000 Apr 24;160(8):1093-100.
69. Tural E, Sezer S. Proteinüria: Diagnosis, Pathophysiology and Treatment. *Official Journal of the Turkish Society of Nephrology*. 2003;12(3):127-33.
70. Tuğrul A. Diyabetik Nefropati. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2002(19):113-21.
71. Rose BD. *Pathophysiology of Renal Disease*. 2 ed. New York: McGraw-Hill; 1987. p. 11-6.
72. Rose BD, Fletcher SW. Proteinuria: the primary care approach. *Up To Date* v. 16.1,2008, pp. 1-3.
73. Post TW, Rose BD. Measurement of urinary protein excretion. In: *Burton BD. UpToDate* 15,3, 2007.
74. Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME, Brancati FL, Powe NR. Screening for proteinuria in US adults: a cost-effectiveness analysis. *JAMA*. 2003 Dec 17;290(23):3101-14.
75. Vassolotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2007 Aug;50(2):169-80.

76. Harwell TS, Nelson RG, Little RR, McDowall JM, Helgerson SD, Gohdes D. Testing for microalbuminuria in 2002: barriers to implementing current guidelines. *Am J Kidney Dis.* 2003 Aug;42(2):245-8.
77. Levy J, Morgan J, Brown E. *Oxford Diyaliz El Kitabı.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004.
78. Kopple JD, Greene T, Chumlea WC, Hollinger D, Maroni BJ, Merrill D, et al. Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD study. *Kidney Int.* 2000;57(4):1688-703.
79. Mitch WE. Robert Herman Memorial Award in Clinical Nutrition Lecture, 1997. Mechanisms causing loss of lean body mass in kidney disease. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(3):359-66.
80. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999;55(5):1899-911.
81. Kılınçturgay K. Enfeksiyonlara Karşı Savunma. İmmünolojiye Giriş. 3 ed. İstanbul : Tayf Ofset ;1994. p.127-128.
82. Güç D. İnflamasyon. *Aktüel Tıp Dergisi* 1998;3:124-6.
83. Cotran RS, Kumar V, Robbins S. *Inflammation and Repair. Pathologic Basis of Disease.* 8 ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. p. 25-45.
84. Kushner I. Regulation of the acute phase response by cytokines. *Perspect Biol Med.* 1993;36(4):611-22.
85. Cotran RS, Briscoe DM. Endotelial cells in inflammation. In: Kelly W, editor. *Textbook of Rheumatology.* 5 ed: WB Saunders; 1996.
86. Lukacs NW, Ward PA. Inflammatory Mediators, Cytokines and Adhesion Molecules in Pulmonary Inflammatory Diseases. *N Eng J Med.* 1997(336):1065-6.
87. Whaley K, Burt AD. Inflammation, Healing and Repair. In: Mac Sween RNM, Whaley K, editors. *Muir's Text book of Pathology* London 1996. p. 112-6.
88. Saez-Llorens X, Lagrutta F. The acute phase host reaction during bacterial infection and its clinical impact in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1993 Jan;12(1):83-7.
89. Johnson AM, Rohlf's EM, Silverman LW. Proteins. In: Burtis CA, editor. *Clinical Chemistry Tietz Textbook.* 3 ed 2000. p. 431-77.

90. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today*. 1994 Feb;15(2):81-8.
91. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today*. 1994 Feb;15(2):74-80.
92. Beutler B, Cerami A. Cachectin: more than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med*. 1987 Feb 12;316(7):379-85.
93. Fong Y, Lowry SF. Tumor necrosis factor in the pathophysiology of infection and sepsis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1990 May;55(2):157-70.
94. Cassatella MA. The production of cytokines by polymorphonuclear neutrophils. *Immunol Today*. 1995 Jan;16(1):21-6.
95. Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, Revhaug A, O'Dwyer S, Dinarello CA, et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med*. 1988 Jun 9;318(23):1481-6.
96. Old LJ. Tumor necrosis factor (TNF). *Science*. 1985;230(4726):630-2.
97. Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE, Wu MM, Lambert PH, Schellekens J, et al. Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon-alpha, and interferon-gamma in the serum of patients with septic shock. Swiss-Dutch J5 Immunoglobulin Study Group. *J Infect Dis*. 1990 May;161(5):982-7.
98. Hartl WH, Wolf H, Schneider CP, Kuchenhoff H, Jauch KW. Acute and long-term survival in chronically critically ill surgical patients: a retrospective observational study. *Crit Care*. 2007;11(3):R55.
99. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985 Oct;13(10):818-29.
100. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*. 1995 Oct;23(10):1638-52.
101. Dinarello CA. Interleukin-1. *Rev Infect Dis*. 1984 Jan-Feb;6(1):51-95.
102. Dinarello CA, Thompson RC. Blocking IL-1: interleukin 1 receptor antagonist in vivo and in vitro. *Immunol Today*. 1991 Nov;12(11):404-10.
103. Yokoyama T, Oda M, Seino Y. Interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist levels in cerebrospinal fluid of aseptic meningitis patients. *Pediatr Allergy Immunol*. 1998 May;9(2):91-6.
104. Dinarello CA. Interleukin-1, interleukin-1 receptors and interleukin-1 receptor antagonist. *Int Rev Immunol*. 1998;16(5-6):457-99.

105. Dinarello CA. The proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome. *J Infect Dis.* 1991;163(6):1177-84.
106. Dinarello CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. *N Engl J Med.* 1984;311(22):1413-8.
107. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood.* 1989;74(1):1-10.
108. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16(8):735-46; quiz 46-7.
109. Husain TM, Kim DH. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in orthopaedics. *The University of Pennsylvania Orth.* 2002(15):13-6.
110. Larsson S, Thelander U, Friberg S. C-reactive protein (CRP) levels after elective orthopedic surgery. *Clin Orthop Relat Res.* 1992(275):237-42.
111. Scherer MA, Neumaier M, von Gumpfenberg S. C-reactive protein in patients who had operative fracture treatment. *Clin Orthop Relat Res.* 2001(393):287-93.
112. Pova P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive care med.* 2002;28(3):235-43.
113. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem.* 2001;47(3):426-30.
114. Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: a critical review. *Pathology.* 1991 Apr;23(2):118-24.
115. Kaylan N. Kardiyovasküler bir risk faktörü olarak CRP. *AII Konseyi Bülten.* 2005;9(1):1-4.
116. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem.* 2001;47(3):403-11.
117. Van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation.* 1994 Jan;89(1):36-44.
118. Fonseca V, Desouza C, Asnani S, Jialal I. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes. *Endocr Rev.* 2004;25(1):153-75.
119. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Frohlich M, Koenig W, Waltenberger J, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of

- human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18(9):1386-92.
120. Pasteri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.* 2000;102(18):2165-8.
 121. Pasteri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation.* 2001;103(21):2531-4.
 122. Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation.* 2002;105(16):1890-6.
 123. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation.* 2002;106(12):1439-41.
 124. Tracy RP. Inflammation in cardiovascular disease: cart, horse, or both? *Circulation.* 1998;97(20):2000-2.
 125. Türkmen F. Hemodiyaliz Seminer El Kitabı. İstanbul: Deniz Ofset Matbaacılık2002. 52-67 p.
 126. Segev A, Kassam S, Buller CE, Lau HK, Sparkes JD, Connelly PW, et al. Pre-procedural plasma levels of C-reactive protein and interleukin-6 do not predict late coronary angiographic restenosis after elective stenting. *Eur Heart J.* 2004 Jun;25(12):1029-35.
 127. Tonari Y, Koyama T, Saitoh K. [Clinical evaluation of arteriosclerosis using high sensitive CRP in multiphasic screening]. *Rinsho byori The Japanese journal of clinical pathology.* 2004 Aug;52(8):637-41.
 128. Thodis E, Passadakis P, Vargemezis V, Oreopoulos DG. Prevention of catheter related infections in patients on CAPD. *Int J Artif Organs.* 2001 Oct;24(10):671-82.
 129. Blake GJ, Ridker PM. High sensitivity C-reactive protein for predicting cardiovascular disease: an inflammatory hypothesis. *Eur Heart J.* 2001 Mar;22(5):349-52.
 130. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med.* 2004 Mar;116 Suppl 6A:9S-16S.

131. Albert RK, Slutsky A, Raneri M. *Clinical Critical Care Medicine*, Akpir K., Tuğrul S.(Çeviri) Klinik Yoğun Bakım. 1 ed2009.
132. Kono T, Otsuka M, Ito M, Misawa M, Hoshioka A, Suzuki M, et al. Negative C-reactive protein in children with bacterial infection. *Pediatr Int*. 1999 Oct;41(5):496-9.
133. Valmari P. White blood cell count, erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein in meningitis: magnitude of the response related to bacterial species. *Infection*. 1984 Sep-Oct;12(5):328-30.
134. Ng T. Erythrocyte sedimentation rate, plasma viscosity and C-reactive protein in clinical practice. *Br J Hosp Med*. 1997 Nov 19-Dec 9;58(10):521-3.
135. Mak RH, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in uremia. *Nephron*. 1992;61(4):377-82.
136. Enia G, Sicuso C, Alati G, Zoccali C. Subjective global assessment of nutrition in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1993;8(10):1094-8.
137. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2000 Jun;35(6 Suppl 2):S1-140.
138. Dombros N, Dratwa M, Feriani M, Gokal R, Heimbürger O, Krediet R, et al. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 8 Nutrition in peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Dec;20 Suppl 9:ix28-ix33.
139. Wiegmann TB, Kaye M. Malabsorption of calcium and phosphate in chronic renal failure: ³²P and ⁴⁵Ca studies in dialysis patients. *Clin Nephrol*. 1990 Jul;34(1):35-41.
140. Makoff R. Vitamin replacement therapy in renal failure patients. *Miner electrolyte metab*. 1999 Jul-Dec;25(4-6):349-51.
141. Stratton RJ, Bircher G, Fouque D, Stenvinkel P, de Mutsert R, Engfer M, et al. Multinutrient oral supplements and tube feeding in maintenance dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2005 Sep;46(3):387-405.
142. Bruno M, Gabella P, Ramello A. Use of amino acids in peritoneal dialysis solutions. *Perit Dial Int*. 2000;20 Suppl 2:S166-71.
143. Foulks CJ. An evidence-based evaluation of intradialytic parenteral nutrition. *Am J Kidney Dis*. 1999 Jan;33(1):186-92.
144. Rammohan M, Kalantar-Zadeh K, Liang A, Ghossein C. Megestrol acetate in a moderate dose for the treatment of malnutrition-inflammation complex in maintenance dialysis patients. *J Ren Nutr*. 2005 Jul;15(3):345-55.

145. Yildirim I, Hur E, Kokturk F. Inflammatory Markers: C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate, and Leukocyte Count in Vitamin D Deficient Patients with and without Chronic Kidney Disease. *Int J Endocrinol.* 2013; 2013: 802165. doi: 10.1155/2013/802165.
146. Cilan H, Oymak O, Turan T, Yıldız B, Candan Z, Utaş C. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesi'nde Diyaliz Tedavisi Gören Hastalarda Beslenme Durumu Ve Depresif Bozukluk. *Erciyes Tıp Dergisi.* 2009;31(3):237-43.
147. Duranay M, Özdemir Ö, Güler S, Ecemiş Z. Hemeodiyaliz hastalarının nütrisyonel parametrelerle değerlendirilmesi. *Nefroloji Derg.* 2004; 13(1) 16-20
148. Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, Lee GH, Luft FC. A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1999 Jul;14(7):1732-8.
149. Nelson EE, Hong CD, Pesce AL, Peterson DW, Singh S, Pollak VE. Anthropometric norms for the dialysis population. *Am J Kidney Dis.* 1990 Jul;16(1):32-7.
150. Fleischmann E, Teal N, Dudley J, May W, Bower JD, Salahudeen AK. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney int.* 1999 Apr;55(4):1560-7.
151. Erdem E, Özdemir A, Kaya C, Karataş A, Cengiz K. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Serum Ürik Asit Düzeyleri. *Fırat Tıp Dergisi.* 2012; 17(1): 23-27.

8. ÖZGEÇMİŞ

19 Eylül 1970 yılında Adana'da doğdum. İlköğretim ve lise eğitimimi 1977-1988 yılları arasında Adana'da tamamladım. 1989 yılında Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesini kazandım. 1995 yılında mezun oldum. 1995-2009 tarihleri arasında pratisyen hekimlik yaptım. 24 Ağustos 2009 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistan doktor olarak göreve başlamış olup halen bu görevimi sürdürmekteyim.