



T.C  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DIYABETİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA HbA1c  
DEĞİŞKENLİĞİNİN SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Cihan UYSAL**

**SAMSUN-2015**

T.C  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DIYABETİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA HbA1c  
DEĞİŞKENLİĞİNİN SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Cihan UYSAL**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. NuroI ARIK**

**SAMSUN-2015**

## ÖNSÖZ

Hekimlik mesleği ve insani yönüyle örnek aldığım, tez çalışmalarında bilgi ve birikimini esirgemeyen sevgili hocam **Prof. Dr. Nuro! Arık'a,**

Tüm asistanlık dönemim boyunca bana ve tüm arkadaşlarıma her daim yardımcı olan, özellikle tez çalışmalarında bu desteğini artıran ve bu çalışmada önemli bir pay sahibi olan **Prof. Dr. Melda Dilek'e,**

Uzun ve zorlu uzmanlık eğitimi boyunca tıbbi ve sosyal tüm konularla yakından ilgilenen, eğitimimde büyük payı olan başta **Prof. Dr. Levent Altıntop** olmak üzere tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca neşeli ve kardeşçe bir çalışma ortamı içerisinde bulunduğum **asistan arkadaşlarıma,**

Tez döneminde beraber üzü!üp beraber heyecanlandığımız eş kıdemlilerim **Muhammed ve Abdurrahman'a,**

Desteklerini benden asla esirgemeyen ve dualarını devamlı yanımda hissettiğim, benimle beraber sevinen ve başarılarımla gurur duyan **aileme,**

İyi günde kötü günde yanımda olan ve ellerimi hiç bırakmayan, tüm asistanlık dönemi boyunca karşılaştığım zorluklara benimle beraber katlanan **eşim Elif'e,**

Henüz bu yazdıklarımın farkında olmayan, evimizin maskotu ve neşesi olan, güneş yüzlü **küçük kızlarıma,**

***En içten duygularıyla teşekkürü bir borç bilirim.***

## İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR .....	I
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ .....	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT .....	IV
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı .....	3
2.2. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi .....	4
2.3. Kronik Böbrek Hastalığında Etiyoloji .....	4
2.4. Kronik Böbrek Hastalığının Evrelemesi.....	5
2.5. Kronik Böbrek Hastalığında Prognoz.....	6
2.6. Kronik Böbrek Hastalığında Mortalite .....	6
2.7. Böbrek Yerine Koyma Tedavileri .....	7
2.7.1. Diyalizde Temel Prensipler .....	7
2.7.2. Böbrek Yerine Koyma Tedavilerine Başlama .....	8
2.7.3. Hemodiyalizde Mortalite .....	8
2.8. Kronik Böbrek Hastalığı ve Diyabet .....	9
2.8.1. Diyabetik Nefropati .....	9
2.8.2. Kronik Böbrek Hastalığında Karbonhidrat Metabolizma Değişiklikleri .....	11
2.8.3. Kronik Böbrek Hastalığında Glisemik Kontrol .....	11
2.8.4. Kronik Böbrek Hastalığında Diyabet Tedavisi .....	12
2.9. Hemoglobin A1c.....	12
2.9.1. HbA1c ve Kan Glukoz Düzeyi İlişkisi .....	13
2.9.2. HbA1c ve Kronik Böbrek Hastalığı.....	13
2.10. Diyabetik Son Dönem Böbrek Hastalığında Artmış Mortalite .....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	15
4. BULGULAR .....	16
5. TARTIŞMA .....	23
KAYNAKLAR.....	27

## KISALTMALAR

ACR	: Albumin to Creatinine Ratio (İdrar albumin:kreatinin oranı)
ADA	: American Diabetes Association
AER	: Albumin Excretion Rate (Albümin Atılım Hızı)
CREDIT	: Chronic Renal Disease In Turkey
CV	: Varyasyon Katsayısı
DOPPS	: Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
EASD	: European Association for the Study of Diabetes
GBM	: Glomerüler Bazal Membran
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
Hb	: Hemoglobin
HbA1c	: Hemoglobin A1c (glikozile hemoglobin)
HD	: Hemodiyaliz
HDL	: Yüksek Dansiteli lipoprotein
IDF	: International Diabetes Federation
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDOQI	: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease Study
MERNİS	: Merkezi Nüfus İdare Sistemi
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
NHD	: Noktürnal Hemodiyaliz
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
SD	: Standart Sapma
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği
USRDS	: United States Renal Data System
WHO	: World Health Organization

## TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1. KDIGO 2012 kılavuzu kronik böbrek hastalığı kriterleri.....	3
Tablo 2. HD programındaki hastalarda etiyolojik nedenler (2013) .....	4
Tablo 3. KDIGO 2012 kılavuzu kronik böbrek hastalığında GFH kategorileri.....	5
Tablo 4. KDIGO 2012 kılavuzu kronik böbrek hastalığında albuminüri kategorileri .....	5
Tablo 5. Diyaliz endikasyonları .....	8
Tablo 6. Hemodiyaliz hastalarında mortalite nedenleri (2013).....	9
Tablo 7. Diyabetik nefropatinin glomerüler sınıflaması .....	10
Tablo 8. Hastaların cinsiyet dağılımı .....	16
Tablo 9. Hastaların sağkalım durumları .....	16
Tablo 10. Hastalara ait laboratuvar parametreleri .....	18
Tablo 11. Hastalar için hesaplanan değişkenlik değerleri.....	19
Tablo 12. Cox regresyon analizi sonuçları HbA1c için .....	20
Tablo 13. Cox regresyon analizi sonuçları glukoz için .....	20
Tablo 14. Cox regresyon analizi sonuçları hemogloblin için.....	21
Tablo 15. Spearman's rho testi sonuçları .....	22
Şekil 1. Hastaların takip sürelerinin dağılımı.....	16
Şekil 2. Eşlik eden komorbid hastalıkların sıklığı.....	17
Şekil 3. Hastaların ölüm nedenleri sıklığı .....	18
Şekil 4. Hastaların Kaplan-Meier sağkalım analizi.....	19
Şekil 5. HbA1c varyasyon katsayısı ve sağkalım korelasyon analizi .....	21
Şekil 6. HbA1c standart sapması ve sağkalım korelasyon analizi .....	22

## ÖZET

**AMAÇ:** Hemodiyaliz yapılan hastalarda genel popülasyona göre ölüm ve hastaneye yatış oranları yüksek seyretmektedir. Diyaliz yapılan hastaların yaklaşık üçte birini oluşturan diyabetik grupta ise sağkalım diyabetik olmayan gruba kıyasla daha kısadır. Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında glukoz ve HbA1c değişkenliğinin artmasının, sağkalımı olumsuz yönde etkilediği gözlenmiştir. Çalışmamızda hemodiyaliz yapılan diyabetik hastalarda HbA1c değerinden bağımsız olarak HbA1c ölçümlerindeki değişkenlik ile sağkalım arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi esas olarak amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmamızda Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diyaliz Merkezinde Ocak 2006 ile Aralık 2014 tarihleri arasında hemodiyaliz yapılmış diyabetik böbrek yetmezliği hastaları retrospektif olarak değerlendirildi. En az bir yıl süreyle merkezimizde hemodiyaliz yapılmış ve en az dört adet HbA1c ölçümü olan hastalar çalışmaya alındı. Her hasta için HbA1c, hemoglobin ve glukoz ölçümlerinin değişkenliği hesaplandı. Değişkenlik ölçüsü olarak hemodiyaliz yaptığı sürede ölçülen HbA1c, hemoglobin ve glukoz ölçümlerinin standart sapma (SD) ve varyasyon katsayısı (CV) kullanıldı. Hastaların sağkalım süresi olarak hemodiyalize başladığı tarihten ölüm tarihi ya da halen yaşamakta ise son takip tarihine kadar olan süre olarak değerlendirildi. Bu parametreler kullanılarak sağkalım analizi yapıldı.

**SONUÇ:** Çalışmaya dahil edilen 38 hastanın yaş ortalaması  $62,1 \pm 11,8$ 'di (24-81). Hastaların 20'si ölmüş, 18'i ise hala yaşıyordu. Hastaların ortalama sağkalım süresi  $67,4 \pm 40,5$  ay olarak tespit edildi. HbA1c değişkenliği ve sağkalım arasında istatistiki anlamlılık arz ilişkisi saptanmadı. Benzer şekilde glukoz ve hemoglobin değişkenliğinin de sağkalım ile ilişkisi saptanmadı. Fakat ortalama hemoglobin değeri ve sağkalım arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki vardı ( $p: 0,003$ ).

**TARTIŞMA:** Hemodiyaliz yapılan diyabetik hastalarda HbA1c değişkenliğinin sağkalım üzerine normal böbrek fonksiyonuna sahip diyabetik hastalardakine benzer bir etkisini bulamadık. Bunun çeşitli sebepleri olabilir. HbA1c'nin diyaliz yapılan hastalarda ortalama glukoz düzeyini yansıtmadaki yetersizliği sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Ayrıca HbA1c değişkenliğinin sebep olduğu bu olumsuz etki, diyaliz ve KBH seyirinde sıklığı artan diğer komorbid durumların oluşturduğu olumsuz risk profilinin önüne geçememiş olabilir.

## ABSTRACT

**AIM:** In patients who receive hemodialysis, rates of mortality and hospitalization are high when compared with the general population. In diabetic group which consists of approximately one third of the patients who receive hemodialysis, survival is shorter when compared with the non-diabetic group. It has been observed that the increase in glucose and HbA1c variability in patients with Type 2 diabetes mellitus affects survival negatively. The purpose of our study is to assess the association between variability in HbA1c measurements and survival independently of HbA1c value in diabetic patients who receive hemodialysis.

**MATERIALS AND METHOD:** In our study, patients with diabetic renal failure who received hemodialysis in Ondokuz Mayıs University Dialysis Center between January 2006 and December 2014 were assessed retrospectively. Patients who received hemodialysis in our center at least for one year and who had at least four HbA1c measurements were included in the study. For each patient, variability of HbA1c, hemoglobin and glucose measurements were calculated. Standard deviation (SD) and variation coefficient (CV) of HbA1c, hemoglobin and glucose measurements made during the time the patients received hemodialysis were used as measures of variability. As the survival time of patients, the period of time from the start of hemodialysis to the date of death or the time to the date of the last follow up if the patient was alive were used as the patient's survival time. Survival analysis was made by using these parameters.

**RESULTS:** Average age of the 38 patients included in the study was  $62,1 \pm 11,8$  (24-81). 20 of the patients were dead while 18 were still alive. Average survival time of the patients was found as  $67,4 \pm 40,5$  months. No statistically significant association was found between HbA1c variability and survival. Similarly, no association was found between glucose and hemoglobin variability and survival. However, a statistically significant association was found between average hemoglobin value and survival ( $p: 0,003$ ).

**DISCUSSION:** In diabetic patients who received hemodialysis, HbA1c variability was not found to have a similar effect on survival in diabetic patients who had normal renal functions. There may be various reasons for this. The insufficiency of HbA1c in reflecting the average glucose level in patients who receive dialysis may have affected our results. In addition, this negative effect caused by HbA1c variability may have not been constituted as significantly as negative risk profile caused by other comorbid situations which are more frequent in the course of dialysis and CKD.



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) dünyada ve ülkemizde salgın halini almış önemli bir halk sağlığı sorunudur. Diyabetes mellitus en önemli böbrek yetmezliği nedenidir ve KBH hastalarının yaklaşık üçte biri diyabetiktir. Glomerüler filtrasyon hızının kalıcı olarak 15 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'den az olması "son dönem böbrek yetmezliği" olarak tanımlanmaktadır. Bu dönemde artık böbrek yerine koyma tedavileri gündeme gelmektedir. Dünyada ve ülkemizde en sık kullanılan renal replasman tedavisi kronik hemodiyalizdir.

KBH seyrinde hastalarda mortalite artmıştır. En önemli mortalite nedeni kardiyovasküler olaylardır. Son dönem böbrek yetmezliği glomerüler filtrasyon hızı 15 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'nin altına indiğinde gelişse de, hastalık ilişkili mortalite ve morbidite çok daha erken safhalarda ortaya çıkmaktadır. Hemodiyaliz yapılan hastalarda da, genel popülasyona göre ölüm ve hastaneye yatış oranlarının yüksek seyretmesi önemli bir sorundur. Diyaliz yapılan hastalar arasında, diyabetik olan hasta grubunda sağkalım diyabetik olmayan gruba kıyasla daha kısadır. Bunun nedeni olarak diyabetik komplikasyonlar yüzünden diyabetik hasta grubunda eşlik eden komorbid durumların diyabetik olmayan hastalara göre fazla olması gösterilmektedir.

Günümüzde glikozile hemoglobin ya da diğer adıyla hemoglobin A1c (HbA1c) diyabetik hasta grubunda kan şekerinin takibinde kullanılan en önemli ve en güvenilir parametredir. Ayrıca yapılan çeşitli çalışmalarda HbA1c ölçümleri ile diyabetik komplikasyonların gelişimi ve hastaların sağkalımı arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Normal böbrek fonksiyonuna sahip diyabetik hasta grubuna benzer şekilde diyabetik KBH hastalarında da glisemik takipte kullanılmaktadır. Ölçülen HbA1c değerleri son üç ay boyunca maruz kalınan ortalama glukoz düzeyi ile ilişkilidir. Diyabet takibinde yıllık 2-4 kez HbA1c ölçümü önerilmektedir.

Diyabetik hastalarda hiperglisemiden bağımsız olarak glisemik değişkenlik de hastalığın prognozunu olumsuz etkilemektedir. Bu durum glisemik değişkenliğin, oksidatif stresi tetiklemesi ile oluşmaktadır. Son dönemde yapılan çalışmalarda; tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda HbA1c ölçümlerindeki değişkenliğin (variability) de mortalite ve diyabetik komplikasyonlar ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Çünkü HbA1c değişkenliği, uzun dönem glisemik değişkenliği yansıtabilmektedir. Bu etki hiperglisemiden bağımsızdır. Çalışmaların sonuçları, diyabetik hastalarda HbA1c değişkenliğinin artmasının sağkalımı olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir.

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diyaliz Merkezinde takipli diyabetik hemodiyaliz hastalarında HbA1c ölçümlerindeki değişkenlik ile hastaların sağkalımı arasında ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunudur. İlerleyici olarak kötüleşen böbrek fonksiyonları ve buna bağlı ortaya çıkan birçok klinik bozukluğu ifade eder.

Kronik böbrek hastalığı; sebep olan duruma bakmaksızın böbrek hasarının veya tahmini glomerüler filtrasyon hızının 60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'den düşük olmasının üç aydan daha uzun süre devam etmesi olarak tanımlanmaktadır (Johnson, Feehally ve ark 2014). Böbrek hasarı, klinik değerlendirme esnasında gözlemlenen geniş bir anormallik yelpazesini ifade eder ve sebep olan hastalığa spesifik olmayabilir ayrıca böbrek fonksiyonlarındaki azalmadan önce ortaya çıkabilir. KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 2012 yılı kılavuzu kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri Tablo 1' de gösterilmiştir (Levin, Stevens ve ark. 2013). Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan en iyi göstergesi olarak kabul edilmektedir. Glomerüler filtrasyon hızının 60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'den düşük olması "azalmış GFH" olarak, 15 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'den az olması ise "son dönem böbrek yetmezliği" olarak adlandırılmaktadır (Levin, Stevens ve ark. 2013).

**Tablo 1. KDIGO 2012 kılavuzu kronik böbrek hastalığı kriterleri**

KBH Kriterleri (en az biri 3 aydan uzun süredir var olmalı)	
Böbrek hasarının belirteçleri	Albüminüri (AER* $\geq$ 30 mg/24 saat; ACR* $\geq$ 30 mg/g) İdrar sediment anormallikleri Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler Histolojik olarak saptanmış anormallikler Görüntüleme ile saptanmış yapısal anormallikler Böbrek nakli öyküsü
GFH azalması	GFH<60 ml/dk/1,73 m <sup>2</sup>

\*AER, idrar albumin atılım hızı; ACR, idrar albumin/kreatinin oranı

Üremi terimi ise kelime olarak "kanda idrar olması" demektir ve ilk kez Piorry tarafından, böbrek yetmezliğindeki klinik durumu tanımlamak için kullanılmıştır (Piorry ve Lhéritier 1840). Günümüzde ise üremi, daha çok böbreklerden uzaklaştırılmayarak biriken artık ürünler ile bunların neden olduğu metabolik ve klinik anormallikleri ifade etmektedir (Goldman 2012). Böbrek yetmezliğinde aminoasit ve protein metabolizması son ürünleri

giderek artar ve tanımlanmış 300'den fazla üremik molekül vücutta birikmektedir. Üre, kreatinin, ürik asit, guanidinosüksinik asit, siyanat, polyoller, fenoller,  $\beta$ 2 mikroglobulin başta gelen potansiyel üremik toksinlerdir (Burtis, Ashwood ve ark. 2012).

## 2.2. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi

Kronik böbrek hastalığına sahip hasta sayısı tüm dünyada giderek artarak bir epidemi halini almıştır. KBH erken ve orta evreleri genellikle asemptomatik olduğundan, toplum temelli çalışmalar yapılmaksızın hastalığın insidans ve prevalansını belirlemek zordur. Toplum temelli çalışmalarda KBH taramasında kullanılan testlerin (mikroalbuminüri, tahmini GFH hesaplama formülleri) bazı kısıtlılıkları ve GFH düşük olan yaşlıların toplumdaki oranının yüksekliği nedeniyle KBH sıklığının olduğundan yüksek bulunduğu yorumları yapılmaktadır. Ancak yapılan çeşitli epidemiyolojik araştırmaların sonuçları genel popülasyonda KBH oranının %10-14 arasında olduğunu göstermektedir (Johnson, Feehally ve ark. 2014).

Türk Nefroloji Derneği tarafından gerçekleştirilen CREDIT (Chronic Renal Disease In Turkey) çalışması ile ülkemizde 18 yaş üzeri popülasyonda KBH prevalansı ile eşlik eden komorbid durumların sıklığı saptanmıştır. Ülkemizde genel erişkin popülasyonda KBH prevalansı % 15,7 bulunmuştur. Aynı çalışmada son dönem böbrek yetmezliği prevalansı % 0,15 bulunmuştur (Süleymanlar, Utaş ve ark. 2010).

## 2.3. Kronik Böbrek Hastalığında Etiyoloji

KBH birçok sistemik hastalığın tutulumu olarak veya primer böbrek hastalıkları nedeniyle gelişebilir. Bu nedenlerin sıklığı ülkelere göre değişmektedir. Genel olarak en sık görülen nedenler arasında diyabetes mellitus, hipertansiyon, glomerülonefritler, polikistik böbrek hastalığı, obstrüktif üropati vardır. Hastaların bir kısmı ise hekime ileri üremik tablo içinde başvurduğu için temelde yatan hastalığın bulunması mümkün olmayabilir (Jacobson 1991, Hishida 2002). Ülkemizde 2013 yılı sonu itibarıyla kronik hemodiyaliz (HD) programında izlemde olan hastaların etiyolojik nedenlere göre dağılımı Tablo 2'de belirtilmiştir (Süleymanlar 2014).

**Tablo 2. HD programındaki hastalarda etiyolojik nedenler (2013) %**

	%
Diyabetes mellitus	33.83
Hipertansiyon	28.47
Glomerülonefrit	7.37

Polikistik böbrek hastalığı	4.41
Amiloidoz	1.91
Tübülointerstisyel nefrit	1.58
Renal vasküler hastalık	0.92
Diğer	7.39
Etiyoloji bilinmeyen	14.12

#### 2.4. Kronik Böbrek Hastalığının Evrelemesi

KDOQI (The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) kılavuzu kronik böbrek hastalığını 5 evrede sınıflamıştı (Eknoyan ve Levin 2002). En son yapılan 2012 KDIGO sınıflaması; KBH glomerüler filtrasyon hızına göre altı evreye ayırmayı önermektedir. Bunlar G1'den G5'e kadardır ve G3 evresi ise 3a ve 3b olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Albuminüri durumuna göre de üç evreye (A1,A2 ve A3) sınıflanmıştır ve her grup idrar albümin kreatinin oranına göre değerlendirilir. Bu son sınıflamaya artık mikroalbuminüri dahil edilmiştir. Yine kılavuzda KBH nedeninde belirtilmesi önerilmektedir (Levin, Stevens ve ark. 2013).

**Tablo 3. KDIGO 2012 kılavuzu kronik böbrek hastalığında GFH kategorileri**

GFH Evreleri	GFH (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	Tanımlar
G1	>90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	31-45	Ağır-orta derecede azalmış
G4	15-30	Ciddi azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği

**Tablo 4. KDIGO 2012 kılavuzu kronik böbrek hastalığında albuminüri kategorileri**

Albuminüri Evreleri	ACR(mg/g)	Tanımlar
A1	<30	Normal
A2	30-300	Yüksek
A3	>300	Çok yüksek

## 2.5. Kronik Böbrek Hastalığında Prognoz

KBH geri dönüşsüz ve ilerleyici bir hastalıktır. Kronik böbrek hastalığının ilerleme hızı, altta yatan primer hastalık, kişinin yandaş hastalıkları, uygulanan tedaviler ve diğer pek çok faktörden etkilenebilir. MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) çalışmasında diyet dahil birçok faktörün renal hastalık ilerlemesi üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda artmış idrar protein atılımı, primer tanı olarak polikistik böbrek hastalığı olması, düşük serum transferin düzeyi, siyah ırk ve düşük HDL kolesterol düzeyi bağımsız olarak hızlı GFH kaybı ile ilişkilendirilmiştir (Hunsicker, Adler ve ark. 1997).

MDRD çalışmasının iki yıllık izlem sonucunda oluşmuş verilerine dayanılarak, kronik böbrek hastalığında yıllık ortalama 4 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> GFH azalması beklenmektedir. Aynı çalışmada, primer nedenleri farklı olan kronik böbrek hastalıklı GFH 25-55 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan olguların %19'unda, iki yıllık izlem süresince, böbrek fonksiyonun stabil kaldığı gözlenmiştir (Hunsicker, Adler ve ark. 1997). KBH ilerlemesinin yavaşlatılması; altta yatan primer hastalığın tedavisi, kan basıncında ve proteinüride hedeflerin yakalanmasına bağlıdır (Schieppati, Pisoni ve ark. 2005).

## 2.6. Kronik Böbrek Hastalığında Mortalite

KBH seyrinde hastalarda mortalite artmıştır. Son dönem böbrek yetmezliği glomerüler filtrasyon hızı 15 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'nin altına indiğinde gelişse de, hastalık ilişkili mortalite ve morbidite çok daha erken safhalarda ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda ölüm oranının yüksek olmasının nedenleri arasında hastaların genellikle ileri yaşta olmaları, yetersiz beslenme, böbrek yetmezliğine eşlik eden diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyon, malignite gibi hastalıkların bulunması sayılabilir (Mauri, Cleries ve ark. 2008). Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında da diyaliz bakımındaki gelişmelere rağmen mortalite hala yüksek seyretmektedir (Goodkin, Young ve ark. 2004).

Ölümlerin primer sebebi tipik olarak kardiyovasküler olaylardır. KBH komplikasyonlarından; volüm yükü, hipertansiyon, anemi ve kemik mineral bozukluğuna bağlı vasküler kalsifikasyon kardiyovasküler olaylara zemin hazırlar (Block, Hulbert-Shearon ve ark. 1998, Weiner, Tighiouart ve ark. 2005).

KBH tanısı olan 920 hastanın, 55-79 ay izlendiği bir çalışmada yaş, cinsiyet, primer renal hastalık, vücut kitle indeksi ve bazal GFH'nin prediktif prognostik değeri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yüksek yaş, primer tanının diyabetik nefropati olması ve düşük vücut kitle indeksi artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (Evans, Fryzek ve ark. 2005).

## **2.7. Böbrek Yerine Koyma Tedavileri**

KBH hastaları SDBY evresine ulaştığında (GFH<15 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>); malnutrisyon, anoreksi, bulantı, kusma, bitkinlik, kanama diyatezi, perikardit ve nöropati gibi üremik bulgu ve semptomlar ortaya çıkmaktadır. Böbrekler artık hayatı idame ettirmeye yetmemektedir. Yaşam kalitesini bozan ve hayatı tehdit eden komplikasyonların bu dönemde ortaya çıkması konservatif yaklaşımların yanında renal replasman tedavilerini (RRT) gündeme getirir. Bunlar; hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek naklidir. Dünyada ve ülkemizde en sık kullanılan renal replasman tedavisi kronik hemodiyalizdir. Ülkemizde 2013 yılı sonu itibarıyla kronik diyaliz programında veya fonksiyone greft ile izlenmekte olan tüm hastaların (çocuk hastalar dahil) RRT tipine göre dağılımı; hemodiyaliz %78.9, transplantasyon %14.2 ve periton diyalizi %6.8 şeklindedir (Süleymanlar 2014).

### **2.7.1. Diyalizde Temel Prensipler**

Hemodiyaliz ilk kez 1943 yılında Willem Kolff tarafınca bir üremik koma vakasında kullanılmıştır (Kolff, Berk ve ark. 1944). 1960'lı yıllarda hemodiyaliz SDBY tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır ve diyaliz teknolojilerinde gelişme hızlanmıştır (Ayla 2008). Diyaliz tedavisinin amacı uygun sıvı ve solüt değişimini sağlamaktır. Sıvı ve solüt değişiminin difüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensibi vardır. Difüzyon, membranın iki yanındaki konsantrasyon farkı nedeni ile solütün konsantrasyonu yüksek olan taraftan düşük olan tarafa hareketidir. Ultrafiltrasyon ise uygulanan basınç nedeni ile membranın bir yanından diğer yanına sıvı transferidir. Sıvı transferine solüt transferi de eşlik ettiğinden ultrafiltrasyon solüt değişimine de katkıda bulunur (Akpolat ve Utaş 2001).

Hemodiyaliz; hastadan alınan kanın bir membran aracılığı ve bir makine yardımı ile sıvı ve solüt içeriğinin yeniden düzenlenmesidir. Membranın bir yanında hastanın kanı, diğer yanında ise diyalizat bulunur. Diyalizatta üre, kreatinin gibi artık ürünler bulunmaz, böylece üre ve kreatinin difüzyonu en etkin şekilde gerçekleşir. Hemodiyaliz işleminin gerçekleşmesi için yeterli kan akımı sağlanmalı (erişkinde genellikle yaklaşık dakikada 200-600 ml) ve bir membran ile makine kullanılmalıdır. Yeterli kan akımının sağlanması için kalıcı veya geçici vasküler giriş yolu sağlanmalıdır. Geçici vasküler giriş yolu sağlamak için günümüzde kullanılan en yaygın yöntem çift lümenli bir kateterin femoral, subklavyen veya internal juguler vene yerleştirilmesidir. Kalıcı vasküler giriş yolları başlıca iki tanedir; arteriyovenöz greft ve arteriyovenöz fistüldür. Yeterli kan dolaşımı sağlanması ve dış ortamda olan setler ile diyalizerde kanın pıhtılaşmaması için sistem içindeki kanın antikoagüle edilmesi gerekir.

Antikoagülasyon hasta için risk taşıyorsa sistem sık serum fizyolojik ile yıkanarak diyaliz yapılabilir (Akpolat ve Utaş 2001).

### 2.7.2. Böbrek Yerine Koyma Tedavilerine Başlama

KBH hastalarının ne zaman diyaliz ihtiyacının başlayacağı belirsizdir. Hastaların takibinde  $GFH < 30 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$  olduğunda mutlak olarak bir nefroloji uzmanına yönlendirilmeli ve renal replasman tedavileri hakkında bilgilendirilmelidirler. Belirlenmiş bir GFH düzeyi olmamakla beraber hayatı tehdit edici komplikasyonlardan korunmak amacıyla GFH 8-10 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> düzeyinde diyalize başlamak önerilmektedir. KBH hastalarında diyalize başlama endikasyonları Tablo 5’de belirtilmiştir ( National Kidney Foundation 2006, Daugirdas, Blake ve ark. 2014).

**Tablo 5. Diyaliz endikasyonları**

Perikardit veya plörit (acil endikasyon)
Konfüzyon, asteriksiz, myoklonus, düşük ayak ve nöbet gibi bulguların eşlik ettiği progressif üremik ensefalopati veya nöropati (acil endikasyon)
Üremiyle ilişkili kanama diyatezi
Diüretik tedaviye cevapsız sıvı yüklenmesi
Antihipertansif tedaviye cevapsız hipertansiyon
İnatçı metabolik bozukluklar. Bunlar; hiperkalemi, hiponatremi, metabolik asidoz, hiperkalsemi, hipokalsemi ve hiperfosfatemi olabilir.
İnatçı bulantı ve kusma
Malnutrisyon bulgularının olması

### 2.7.3. Hemodiyalizde Mortalite

Hemodiyaliz yapılan hastalarda, genel popülasyona göre ölüm ve hastaneye yatış oranlarının yüksek seyretmesi önemli bir sorundur. 2009USRDS (United States Renal Data System) verilerine göre 40-44 yaşında diyalize başlanan bir hastada sağkalım beklentisi ortalama sekiz yıldır. Aynı rapora göre verilerine göre 55 yaşında bir SDBY hastasının diyaliz ile yaşam beklentisi beş yıl, fonksiyone allogreft ile 15 yıl, ortalama bir Amerikalı için ise 26 yıldır (Collins, Foley ve ark. 2010). Diyaliz grubundaki bu mortalite yüksekliğinin üremik toksinlerin yetersiz klirensi ve kötü volüm kontrolü olduğu varsayılmaktadır.



Ülkemizde 2013 yılında kronik hemodiyaliz programında izlemde olan hastalar arasında en sık ölüm nedeni kardiyovasküler olaylardır ve sıklık sırasına göre iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve ani kardiyak ölüm yer almaktadır. Ülkemizde 2013 yılı hemodiyaliz hasta ölüm nedenleri Tablo 6’da belirtilmiştir (Süleymanlar 2014).

**Tablo 6. Hemodiyaliz hastalarında mortalite nedenleri (2013)** %

Kardiyovasküler	53.45
Serebrovasküler	11.84
Malignite	10.43
Enfeksiyon	7.66
Karaciğer yetmezliği	2.01
Gastrointestinal kanama	1.66
Akciğer embolisi	1.01
Diyalizi girmeyi reddetme	0.60
Diğer	11.34

DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) çalışması verileri hemodiyaliz süresinin uzatılmasının sağkalıma katkı sağladığını göstermiştir (Tentori, Zhang ve ark. 2012). Konvansiyel hemodiyalize alternatif HD modaliteleri geliştirilmiştir. Evde diyaliz avantajı sunan nokturnal hemodiyaliz (NHD) sağkalım avantajı sunmaktadır. NHD uygulamasında hastalar uyurken yaklaşık sekiz saat diyaliz yapmaktadır ve vasküler giriş dahil hemodiyalizi kendileri yönetir. 94 NHD ve 940 konvansiyonel HD uygulanan karşılaştırıldığı bir çalışmada, NHD grubunda mortalite anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (Johansen, Zhang ve ark. 2009).

## **2.8. Kronik Böbrek Hastalığı ve Diyabet**

### **2.8.1. Diyabetik Nefropati**

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki bozukluklar nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (TEMĐ 2013). Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından biri de diyabetik nefropatidir. Hiperglisemi, diyabetik

nefropati gelişmesinde diyabete bağlı metabolik sekeller arasında en önemli faktördür (Goldman 2012). Diyabetik nefropati, son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli nedenidir.

Diyabetik nefropatili hastalarda GBM (glomerüler bazal membran) ve mezengiyuma ait histolojik değişiklikler izlenmektedir. Diyabetik nefropatide glomerüler lezyonlar dört gruba ayrılmaktadır (Tervaert, Mooyaart ve ark. 2010). Bu değişiklikler sonucunda aşikar proteinüri gelişmektedir.

**Tablo 7. Diyabetik nefropatinin glomerüler sınıflaması**

KLAS	TANIM	KRİTER
1	Hafif/spesifik olmayan ışık mikroskobu değişiklikleri ve elektron mikroskobu ile gösterilmiş GBM kalınlaşması	*Biyopside ile klas 2,3,4'e ait lezyonlar olmaması *GBM kalınlığının kadınlarda 395 nm, erkeklerde 430 nm üstünde olması (9 ve üstü yaş hastalar için)
2A	Hafif mezengiyal genişleme	*Biyopsi ile klas 3,4'e ait lezyonlar olmaması *İzlenen glomerüllerin %25'den fazlasında hafif mezengiyal genişleme olması
2B	Ciddi mezengiyal genişleme	*Biyopsi ile klas 3,4'e ait lezyonlar olmaması *İzlenen glomerüllerin %25'den fazlasında ciddi mezengiyal genişleme olması
3	Nodüler sklerozis (Kimmelstiel–Wilson lezyonu)	*Biyopsi ile klas 4'e ait lezyonlar olmaması *En az bir tane Kimmelstiel–Wilson lezyonu varlığı
4	İlerlemiş diyabetik glomerülosklerozis	*İzlenen glomerüllerin %50'den fazlasında global glomerülosklerozis olması

Artmış üriner protein atılımı diyabetik nefropatinin erken tanısında önemlidir. Normal üriner albumin atılımı 30 mg/gün değerinin altındadır. Kalıcı olarak üriner albumin atılımının 30-300 mg/gün olması mikroalbuminüri olarak adlandırılır ve eşlik eden başka bir böbrek hastalığı olmaması halinde diyabetik hastalarda erken dönem diyabetik nefropatiyi gösterir. Albumin ekskresyonu 300 mg/gün değerinin üzerine çıkması makroalbuminüri olarak

adlandırılır ve klinik renal hastalığı veya aşikar proteinüriyi gösterir (Eknoyan, Hostetter ve ark. 2003, Levin, Stevens ve ark. 2013).

### **2.8.2. Kronik Böbrek Hastalığında Karbonhidrat Metabolizma Değişiklikleri**

KBH erken evrelerinde üremik etki ile insülin direnci, glukoz intoleransı, hiperinsülinemi ve dislipidemi gelişir (Westervelt 1969, DeFronzo, Smith ve ark. 1983). Alvestrand tarafından karaciğer dışı dokularda insüline bağlı glukoz alımında azalma olduğu gösterilmiştir (Alvestrand, Mujagic ve ark. 1989). Üremiye bağlı ciddi hiperglisemi ve/veya ketozis tek başına gözükmez bu nedenle oluşan glukoz intoleransı genellikle tedaviye ihtiyaç duymaz (Lazarus ve Brenner 2004).

İnsülin pankreasta sentezlendikten sonra karaciğerden geçişi esnasında çoğu yıkılır, sistemik dolaşıma geçen insülinin klirensi ise böbrekler tarafından sağlanır. (Duckworth, Bennett ve ark. 1998). İnsülin kolayca glomerülden filtre edilir ve çoğu proksimal tübülden tekrar emilir sadece %1'den az kısmı idrar ile atılır. İleri evre KBH'nda insülin klirensi azalır ve insülin parçalanması bozulur (Mak ve DeFronzo 1992). İnsülin gereksiniminde belirgin azalma olur hatta tip 2 diyabetli hastalarda insülin tedavisi dahi kesilebilir. Fakat bu iki anormallik diyalize başlanması ile kısmen tersine döner. İnsülin gereksinimini öngörmedeki bu belirsizlik nedeniyle ileri evre KBH ve diyaliz yapılan hastalarda insülin tedavisi konusunda çok dikkatli olunmalıdır (Berns ve Glickman 2015).

### **2.8.3. Kronik Böbrek Hastalığında Glisemik Kontrol**

Diyabetik nefropatinin ilerlemesi sıkı glisemik kontrol ile yavaşlatılabilir (DCCT Group 1996). Diyaliz yapılan veya diyaliz öncesi KBH hastalarında kan şekeri takibi tıpkı normal böbrek fonksiyonlarına sahip diyabet hastaları gibi yapılmaktadır. Bu hastalarda da yıllık iki yada dört kez seri glikozile hemoglobin (HbA1c) takibi yapılmaktadır.

Diyaliz yapılmayan KBH hastalarında tedavide hipoglisemiden uzak ve mikrovasküler komplikasyonları yavaşlatacak bir hedef belirlemeliyiz. Hedef HbA1c değeri olarak yaklaşık %7 olmalıdır. Ancak yüksek hipoglisemi riski, ek komorbid durumları olanlar ve uzun dönem yaşam beklentisi olmayan hastalarda hedef HbA1c değerimiz %7'nin üzerinde tutulabilir Diyaliz yapılan hastalarda HbA1c hedef değerimiz %7-8 olması önerilir. Yüksek hipoglisemi riski ve ek komorbid durumu olanlarda HbA1c hedefi %8'in üzerinde tutulabilir (National Kidney Foundation 2012).

#### **2.8.4. Kronik Böbrek Hastalığında Diyabet Tedavisi**

Diyabetik KBH hastalarına öncelikli olarak non-farmakolojik tedavi olarak diyet düzenlemesi, egzersiz ve kilo verilmesi önerilebilir. Farmakolojik tedavi seçenekleri hastaların GFH ve diyaliz durumlarına göre düzenlenir.

Diyaliz yapmayan KBH hastalarında oral ajanlar veya insülin kullanılabilir. Diyabet tedavisinde altın standart olan metformin GFH>45 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> ise kullanılabilir (National Kidney Foundation 2012). Repaglinid ve kısa etkili sulfonilüreler (glipizid) kullanılabilir. Uzun etkili sulfonilüreler hipoglisemi riski nedeniyle önerilmemektedir. Diğer ajanların etkinlik ve güvenlik verileri sınırlı olduğu için önerilmemektedir. (Berns ve Glickman 2015). İnsülin tedavisi planlanan veya kullanan KBH hastalarında GFH<50 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> ise doz azaltılması yapılmalıdır (Charpentier, Riveline ve ark. 2011). Diyaliz yapılan KBH hastalarında insülin bazlı tedavi rejimleri tercih edilmelidir (Bolton, Beddhu ve ark. 2005).

#### **2.9. Hemoglobin A1c**

Hemoglobin enzimatik olmayan glikozillenmeye uğrayan pek çok proteinden biridir (Rahbar 1968). Erişkin hemoglobininin %97'si Hb A, %2,5'i Hb A2, %0,5'i Hb F'dir. Hb A, 2 $\alpha$ , 2 $\beta$  zincirinden oluşur. Hemoglobin A molekülündeki potansiyel glikozillenme bölgeleri, dört polipeptid zincirindeki N-terminal valin kalıntısının amino grupları ve lizin kalıntısının tüm serbest C – amino gruplarıdır. Hb A0 glikozile olmayan Hb A fraksiyonudur. Hb A1 Hb A'ya göre daha negatif yüklüdür ve katyon değişim kromatografisinde kolondan daha erken ayrılır. Hb A1 de, kolondan ayrılma sırasına göre Hb A1a1, HbA1a2, HbA1b ve HbA1c olarak adlandırılır (Nuttall 1998).

Hb A1a1'de  $\beta$  zincirinin N- terminal ucuna fruktoz 1-6 difosfat, HbA1a2'de glukoz- 6 fosfat, HbA1b'de pirüvik asit bağlanmıştır. HbA1c Hb A1'in %80'nini oluşturan major fraksiyondur ve glukoz Hb A'nın bir ya da her iki  $\beta$  zincirinin N terminal valin kalıntısına bağlanır. Başlangıçta kararsız schiff baz (pre HbA1c) oluşur. Schiff baz ayrılabilir yada geri dönüşümü olmayan Amadori düzenlemesine girer ve stabil ketoamin yapısındaki HbA1c oluşur (Tietz, Newman ve ark. 1999). Eritrositler glukoz serbest geçiren olduğundan HbA1c oluşma hızı, eritrositlerin dolaşımında bulunduğu sürece ortamda var olan glukoz konsantrasyonuna ve maruz kalma süresine bağlıdır (Krishnamurti ve Steffes 2001).

### **2.9.1. HbA1c ve Kan Glukoz Düzeyi İlişkisi**

Glikozile hemoglobin (HbA1c) uzun dönem kan şekeri düzeylerini yansıtan güvenilir bir biyokimyasal belirteçtir. Eritrositlerin yaşam süresi yaklaşık üç ay olması nedeniyle HbA1c, üç ay boyunca maruz kalınan ortalama glukoz düzeyi ile ilişkilidir (Saudek, Kalyani ve ark. 2005). Fakat HbA1c son haftalardaki glukoz düzeyleri ile daha yakın ilişkilidir. Son bir aydaki glukoz düzeyi HbA1c'nin %50'sini oluşturur (Beach 1979).

2008 yılında ADA (American Diabetes Association), IDF (International Diabetes Federation), EASD (European Association for the Study of Diabetes) katılımıyla oluşturulan Uluslararası Uzman Komitesi tarafından ve 2009 yılında WHO tarafından HbA1c'nin diyabetes mellitus tanısı için kullanımı önerilmiştir. Standardize edilmiş yöntemlerle ölçüm yapıldığında HbA1c değeri  $\geq$  %6,5 ( $\geq$ 48 mmol/mol) diyabet ve %5,7-6,5 (39-48 mmol/mol) arası değerler ise pre-diyabetik durum için tanı koydurucudur (Nathan ve ark. 2009). Diyabetes mellituslu hastaların glisemik kontrol ve izleminde HbA1c, altın standart hale gelmiştir.

### **2.9.2. HbA1c ve Kronik Böbrek Hastalığı**

Diyaliz yapılan ve yapılmayan KBH hastalarında glisemik kontrol HbA1c ile yapılmaktadır. Ancak son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda glikozile hemoglobinin başarısı biyolojik faktörlerden ötürü iyi olmayabilir. Yüksek üre düzeyleri nedeniyle oluşan karbamile hemoglobin formu, yalancı-yüksek HbA1c seviyelerine neden olabilir. Boronate-agarose kromatografi tekniği ile yapılan ölçümler bu hasta grubunda daha inandırıcıdır (Scott, Hoffmann ve ark. 1984). Ölçümleri etkileyen diğer faktörler; eritrosit yaşam süresi, transfüzyon, demir eksikliği, eritropoietin uygulaması ve metabolik asidoz sayılabilir (Robinson ve Freedman 2013). Bu kısıtlamalara rağmen HbA1c değeri %6-7 aralığında ise glisemik kontroller, KBH olmayan hasta grubuyla benzerdir. Fakat %7,5'un üzerindeki değerlerde ise glisemik kontrol için fazla tahmin yapılmasına sebep olabilir (Joy, Cefalu ve ark. 2002). Bu dezavantajlarından ötürü KBH hasta grubunda glisemik kontrol için HbA1c yerine glikozile albumin kullanılması önerenler vardır fakat yapılan bir çalışmada HbA1c ortalama kan şekeri ile daha yakın ilişkili bulunmuştur (Konya, Ng ve ark. 2013).

### **2.10. Diyabetik Son Dönem Böbrek Hastalığında Artmış Mortalite**

Diyaliz yapılan hastalar arasında, diyabetik olan hasta grubunda sağkalım diyabetik olmayan gruba kıyasla daha kısadır (Vonesh, Snyder ve ark. 2004). Bunun nedeni olarak

diyabetik komplikasyonlar yüzünden diyabetik hasta grubunda eşlik eden komorbid durumların diyabetik olmayan hastalara göre fazla olması gösterilir (Lok, Oliver ve ark. 2004). 15,419 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalar primer renal hastalık olarak diyabetes mellitusu olanlar (%24), komorbid durum olarak diyabeti olan hastalar (%11) ve diyabet tanısı olmayan hastalar (%65) olarak üç gruba ayrılarak sağkalım analizi yapılmıştır. Tüm gruplar kıyaslandığı zaman diyabetik gruplarda mortalite daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca primer renal hastalık olarak diyabeti olan grubun mortalitesi, komorbid durum olarak diyabeti olan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. (Schroijen, van de Luijngaarden ve ark. 2013). Yine 83,684 diyabetik diyaliz hastasının dahil edildiği bir meta-analizde ise ortalama HbA1c %8.5 üzerinde olanlarda, ortalama HbA1c değeri %6.5-7.4 arasında olan gruba göre mortalite %29 oranında daha fazla bulunmuştur (Hill, Maxwell ve ark. 2014).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Samsun il merkezinde hizmet veren Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi diyaliz merkezinde gerçekleştirildi. Merkezimizde 01.01.2006 - 31.12.2014 tarihleri arasında en az bir yıl süreyle hemodiyaliz yapılan diyabetik hastalar çalışmaya alındı. Bu kapsamda kriterlere uyan 18 yaş üstü toplam 38 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların verileri diyaliz merkezi hasta dosyalarından ve hastane bilgi sisteminden elde edildi. Takipten çıkan hastaların son durumlarıyla ilgili bilgiler MERNİS (Merkezi Nüfus İdare Sistemi) üzerinden elde edildi. Hastaların laboratuvar verileri elde edilirken HbA1c ile aynı zamanda bakılan; glukoz, hemoglobin, kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum, albumin, Kt/V ölçümleri kullanıldı. HbA1c ölçümleri spektrofotometrik yöntem ile, glukoz ölçümleri ise hegzokinaz yöntemi ile yapılmıştır.

Her hasta için HbA1c, hemoglobin ve glukoz parametrelerinin değişkenliği hesaplandı. “Değişkenlik (variability)” ölçüsü olarak, merkezimizde hemodiyaliz yaptığı sürede üç aylık aralar ile ölçülen HbA1c, hemoglobin ve glukoz ölçümlerinden oluşan serilerinin standart sapma (SD) ve varyasyon katsayısı (CV) kullanıldı. Varyasyon katsayısı (CV) “standart sapma / ortalama x 100” formülü ile hesaplandı.

Verilerin hesaplanmasında Microsoft Excel 2010 kullanılmıştır. Analizler ve tanımlayıcı istatistikler için ise SPSS versiyon 15.0 kullanıldı. Sonuçlar, ortalama ± standart sapma ve frekans (yüzde) olarak verildi.

Hastaların sağkalım analizi için Kaplan-Meier testi kullanıldı. Değişkenlerin sağkalım ile ilişkisi Cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin analizinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Non parametrik değişkenlerin analizinde Spearman’s rho testi ile yapıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’ndan B.30.2.ODM.0.20.08/1211 sayı ve 15.05.2015 tarihli etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma süresince İnsan Hakları Helsinki Deklarasyonu’na sadık kalınmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diyaliz Merkezinden toplam 38 hasta dahil edildi. Bu hastaların 17'si kadın, 21'i erkekti. Hastaların yaş ortalaması  $62,1 \pm 11,8$ 'di (24-81). Hastaların 20'si ölmüş, 18'i ise hala yaşıyordu.

**Tablo 8. Hastaların cinsiyet dağılımı**

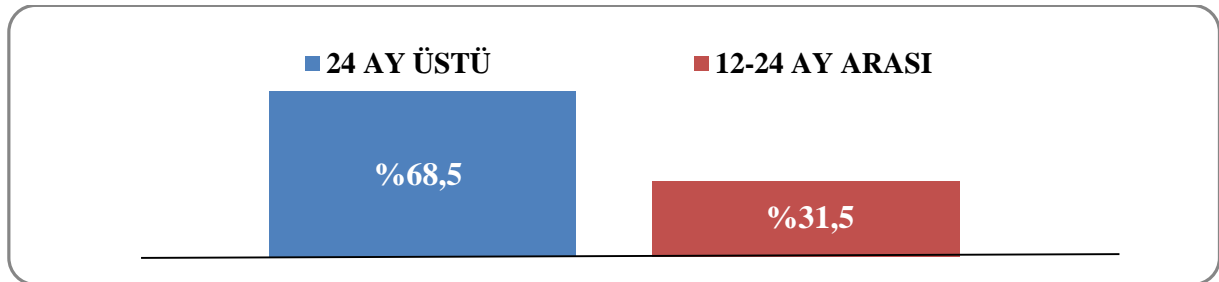
	Sayı (n)	Oran (%)
Kadın	17	44,7
Erkek	21	55,3
Toplam	38	100

**Tablo 9. Hastaların sağkalım durumları**

	Sayı (n)	Oran (%)
Canlı	18	47,4
Ölü	20	52,6
Toplam	38	100

Hastaların 5'i (%13,1) tip 1 diyabet, 33'ü (%86,9) tip 2 diyabet hastasıydı. Hastaların ortalama diyabetik tanı süresi  $18,0 \pm 9,3$  yıl ve ortalama kronik böbrek hastalığı tanı süresi  $8,1 \pm 4,2$  yıldır. Hastaların ortalama hemodiyaliz uygulama süresi ise  $65 \pm 42$  aydır. Hemodiyaliz süresi en kısa olan hasta 12 ay, en uzun olan hasta 178 ay olarak bulundu.

Takip süreleri açısından değerlendirilme yapıldığında; hastaların 12'si (%31,5) 12-24 ay arasında takip edilmiş, 26'sı (%68,5) 24 aydan daha uzun süre takip edilmiş. Ayrıca hastaların takip süresince yapılan ortalama HbA1c ölçümü sayısı  $13,1 \pm 8,8$ 'dür (4-34).

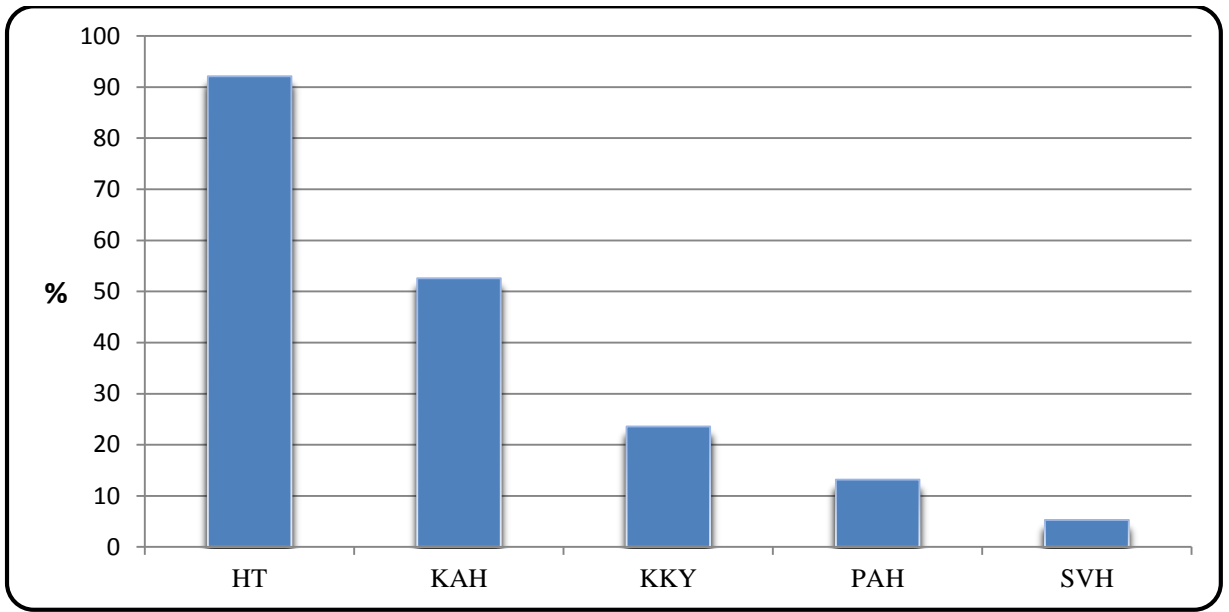


**Şekil 1. Hastaların takip sürelerinin dağılımı**



19 hastada (%50) diyabetik retinopati, beş hastada (%13,2) diyabetik nöropati, dört hastada (%10,4) diyabetik ayak ve altı hastada (%15,8) ekstremite amputasyonu mevcuttu. Hastaların diyabet tedavileri değerlendirildiğinde hastaların 32'si (%84,2) insülin, ikisi (%5,3) oral antidiyabetik kullanıyordu ve dördü (%10,5) ise sadece diyet yapıyordu.

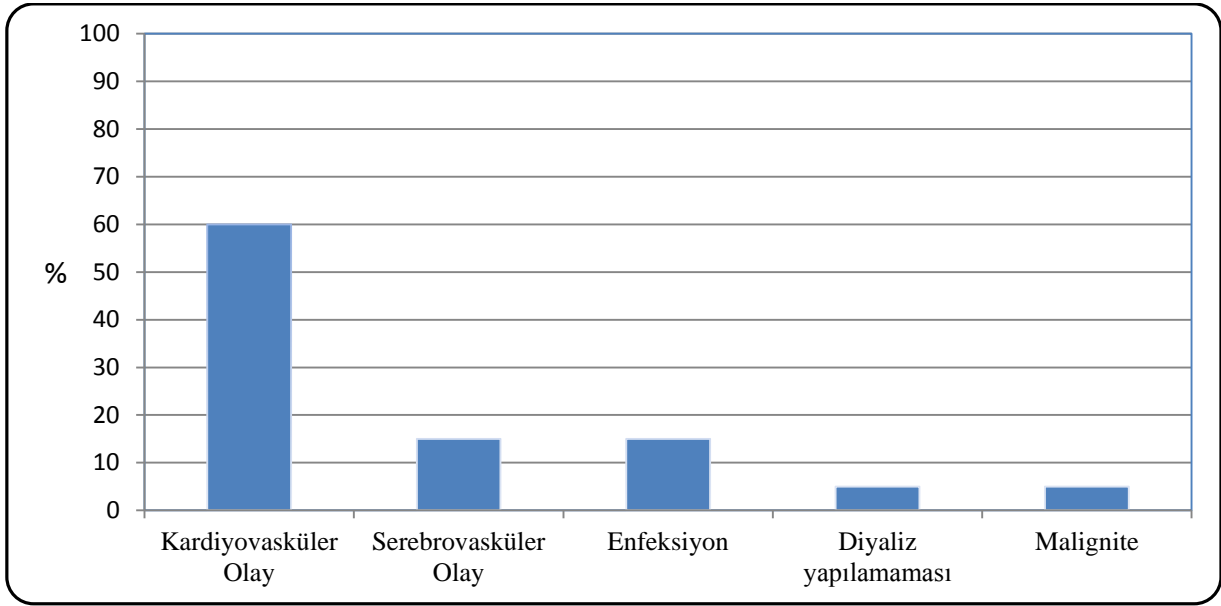
Hastalar eşlik eden komorbid hastalıklar ve diyabet ile yakın ilişkili makrovasküler komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Hastaların hipertansiyon sıklığı %92,1 (35 hasta), koroner arter hastalığı sıklığı %52,6 (20 hasta), kalp yetmezliği sıklığı %26,3 (10 hasta), serebrovasküler hastalık sıklığı %5,3 (iki hasta), periferik arter hastalığı sıklığı %13,2 (beş hasta) olarak tespit edilmiştir.



## Şekil 2. Eşlik eden komorbid hastalıkların sıklığı

Hastaların sağkalımı; hemodiyalize başladığı tarihten ölüm tarihi ya da halen yaşamakta ise son takip tarihine kadar olan süre olarak değerlendirildi. Hastaların ortalama sağkalım süresi  $67,4 \pm 40,5$  ay olarak tespit edildi. Ölmüş olan 20 hastanın ortalama sağkalım süresi  $60,3 \pm 26,6$  ay olarak tespit edildi. Yaşamakta olan 18 hastanın ortalama sağkalım süresi  $75,2 \pm 51,5$  ay olarak tespit edildi.

Hastaların ölüm nedenleri değerlendirildiğinde; kardiyovasküler hadiseler %60 (12 hasta), serebrovasküler olaylar %15 (3 hasta), enfeksiyonlar %15 (3 hasta), diyaliz yolu yokluğu %5 (1 hasta), maligniteler %5 (1 hasta) olarak bulundu.



**Şekil 3. Hastaların ölüm nedenleri sıklığı**

Hastaların dördü diyaliz merkezimizin takibinden ayrılmış. Bunların üçü başka bir diyaliz merkeze transfer olmuş, biri ise böbrek nakli nedeniyle takipten ayrılmıştı.

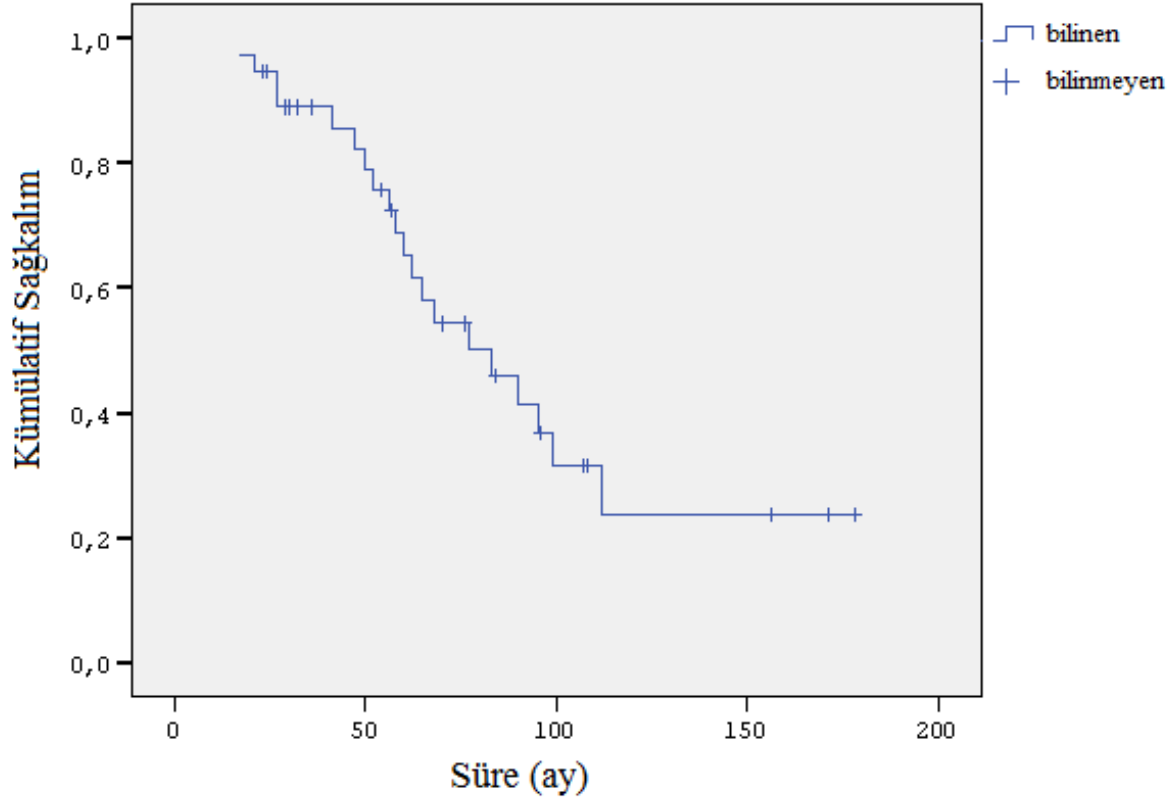
Hastaların hemodiyaliz için kullanılan vasküler erişim yolları değerlendirildiğinde 30'u (%78,9) arteriyovenöz fistül, sekizi (%21,1) kateter ile hemodiyaliz yapmaktaydı. Hastalardan üçünün diğer renal replasman tedavisi olarak periton diyalizi hikayesi mevcuttu ve ortalama periton diyalizi süreleri  $5\pm 1,7$  aydır. Sadece bir hastaya diğer renal replasman tedavisi olarak böbrek nakli uygulanmıştı ve 48 aydır takipteydi.

Hastaların HbA1c ile eş zamanlı ölçülen laboratuvar değerleri ortalaması ve ölçüm birimleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10. Hastalara ait laboratuvar parametreleri**

<b>Sodyum</b>	$137\pm 2,5$	mEq/L
<b>Potasyum</b>	$5\pm 0,5$	mEq/L
<b>Kalsiyum</b>	$8,6\pm 0,5$	mg/dL
<b>Fosfor</b>	$5,1\pm 1,2$	mg/dL
<b>Albumin</b>	$3,6\pm 0,2$	g/dL
<b>HbA1c</b>	$7,0\pm 1,3$	%
<b>Glukoz</b>	$186\pm 68$	mg/dL
<b>Hemoglobin</b>	$10,7\pm 0,9$	g/dL
<b>Kt/V</b>	$1,30\pm 0,23$	-

Hastaların sağkalım hızlarının Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak elde edilen analizi şekil4’de gösterilmiştir.



**Şekil 4. Hastaların Kaplan-Meier sağkalım analizi**

Hastaların HbA1c ölçümlerinin oluşturduğu serinin ortalama değeri, standart sapması (SD) ve varyasyon katsayısı (CV) her hasta için ayrı ayrı hesaplandı. Her hastanın “HbA1c değişkenliği” olarak kendisi için hesaplanan SD ve CV değerleri kullanıldı. Aynı yöntemle hemoglobin ve glukoz ölçümlerinin değişkenlikleri de hesaplandı. Hastalar için hesaplanan değişkenlik parametrelerinin ortalama değerleri Tablo 11’de özetlenmiştir. Varyasyon katsayısı dağılımı ya da değişimi ifade etmekte standart sapmaya nazaran daha güçlü olması nedeniyle değişkenliğin en fazla glukozda (%31,6) sonra HbA1c (%12,4) ve en az hemoglobinde (%10,5) olduğu tespit edilmiştir.

**Tablo 11. Hastalar için hesaplanan değişkenlik değerleri**

HbA1c SD	0,92 ± 0,56
HbA1c CV	%12,4 ± 6,07
Glukoz SD	62,19 ± 36,9

Glukoz CV	%31,6 ± 12,4
Hemoglobin SD	1,13 ± 0,46
Hemoglobin CV	%10,5 ± 4,40

Önceki analizlerde belirlenen olası risk faktörleri kullanılarak multivaryant analiz ile sağkalımı öngörmedeki bağımsız etkenler, geriye doğru seçim yöntemi ile Cox regresyon analizi yapılarak incelendi. Hastaların HbA1c ölçümleri için hesaplanan SD ve CV değerleri ile hastaların sağkalım süreleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ). Ortalama HbA1c değeri ile sağkalım arasında korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ). Sonuçlar tablo 12’de gösterilmiştir.

**Tablo 12. Cox regresyon analizi sonuçları HbA1c için**

	“p değeri”
HbA1c SD	0,213
HbA1c CV	0,388
HbA1c ortalama	0,068

Hastaların ortalama glukoz ile glukoz ölçümlerinin SD ve CV değerleri ile sağkalım arasında bir korelasyon bulunamadı ( $p>0,05$ ). Hastaların ortalama hemoglobin değeri ile sağkalım arasında korelasyon bulundu ( $p<0,05$ ). Hemoglobin ölçümlerinin SD ve CV değerleri ve sağkalım arasında korelasyon bulunamadı ( $p>0,05$ ).

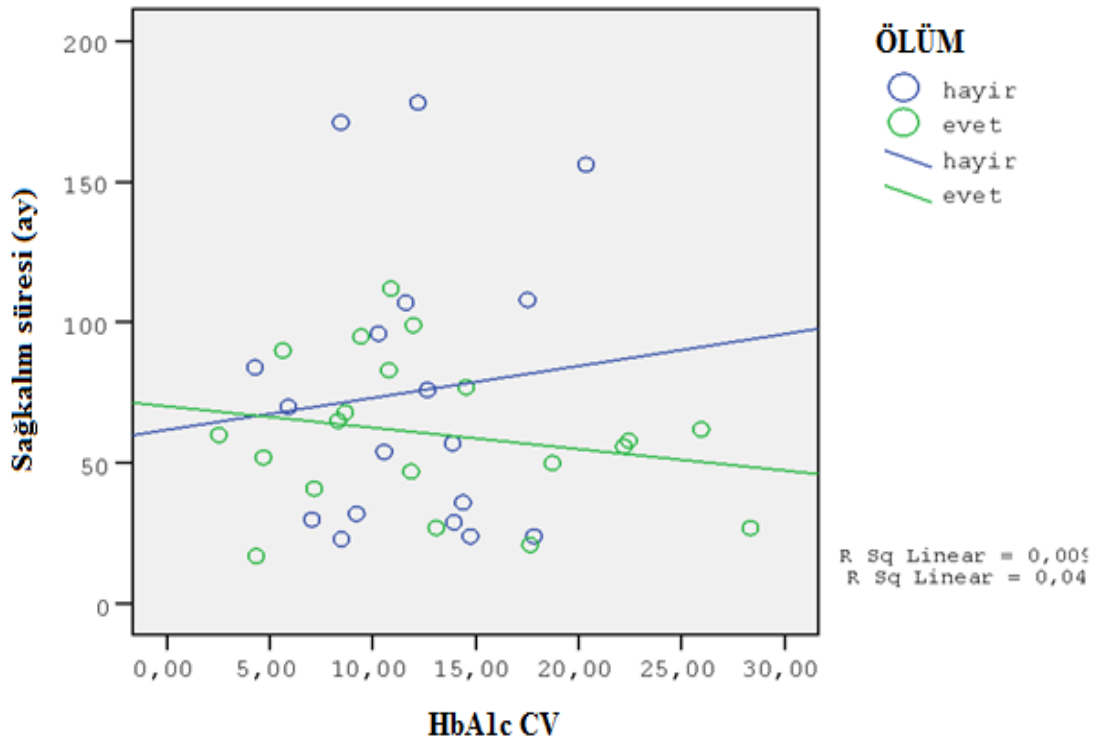
**Tablo 13. Cox regresyon analizi sonuçları glukoz için**

	“p değeri”
Glukoz SD	0,961
Glukoz CV	0,915
Glukoz ortalama	0,714

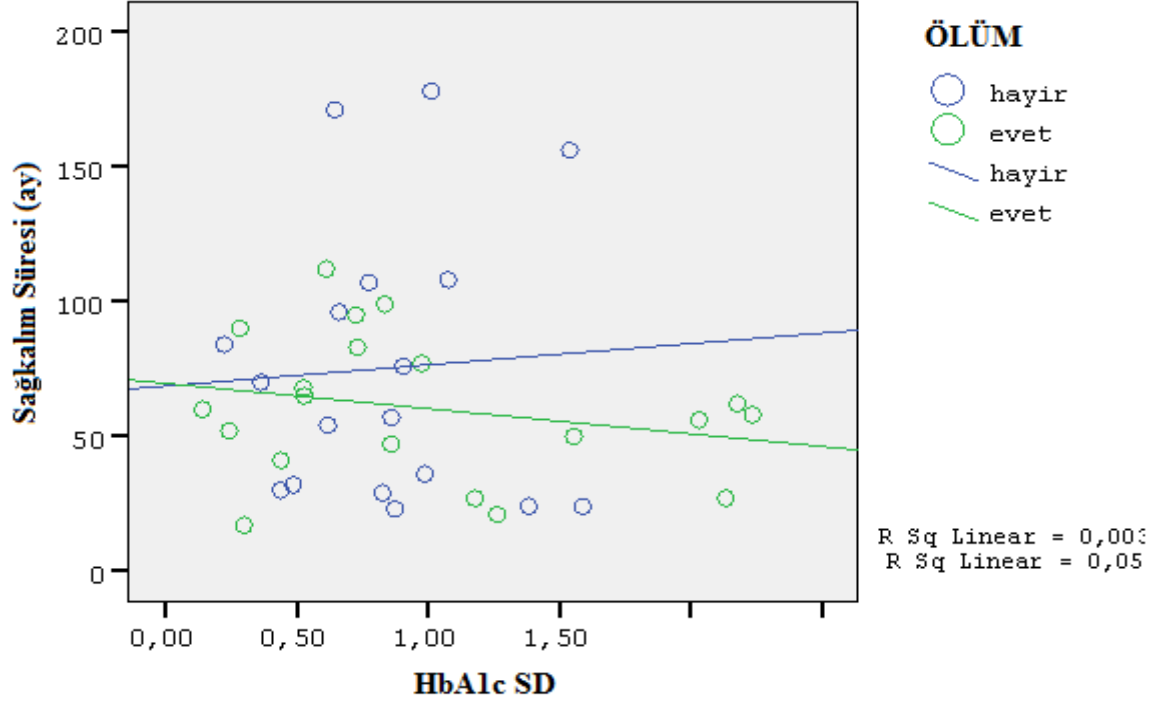
**Tablo 14. Cox regresyon analizi sonuçları hemoglobin için**

	"p değeri"
Hemoglobin SD	0,577
Hemoglobin CV	0,865
Hemoglobin Ortalama	0,003

Değişkenlerin normal dağılım aralığına uygunluğu görsel ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri) ile değerlendirildi. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık kullanılarak verildi. Mann Whitney U testi kullanılarak HbA1c SD ve HbA1c CV ile sağkalım karşılaştırıldı. Sonuçlar arasında korelasyon tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).



**Şekil 5. HbA1c varyasyon katsayısı ve sağkalım korelasyon analizi**



**Şekil 6. HbA1c standart sapması ve sağkalm korelasyon analizi**

HbA1c değişkenlik verilerinin non-parametrik istatistiki analizi Spearman's rho testi ile yapıldı. HbA1c SD, HbA1c CV, HbA1c ortalama değerleri ile sağkalm arasında korelasyon tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 15. Spearman's rho testi sonuçları**

	<b>Korelasyon katsayısı</b>	<b>"p değeri"</b>
HbA1c SD	-,147	0,379
HbA1c CV	-,103	0,538
HbA1c Ortalama	-,202	0,224

## 5. TARTIŞMA

Diyabetik son dönem böbrek yetmezliği hastalarında sağkalım diyabetik olmayanlara kıyasla daha kötüdür (Vonesh, Snyder ve ark. 2004). Bu durum komorbid durumların, diyabetik komplikasyonlar nedeniyle diyabetik hastalarda, diyabetik olmayanlara göre daha fazla olması ile ilişkilidir. Normal böbrek fonksiyonlarına sahip diyabetik hasta grubunda HbA1c'deki azalma diyabetik komplikasyonlarda azalmaya neden olur (UKPDS Group 1998). Benzer şekilde diyabetik kronik hemodiyaliz programındaki hastalarda HbA1c'nin %8,5 üzerinde olması artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (Hill, Maxwell ve ark. 2014).

Glukoz değişkenliği için kullanılan çeşitli tanımlamalar vardır. Çoğunlukla, hastaların kan şekeri düzeyinde öğünler sonucu oluşan yükselme ve düşmeye bağlı gün içi dalgalanmalar ifade edilir. Glukoz değişkenliğinin bu şekilde kısa süreli olarak değerlendirilmesi dışında günden güne, haftadan haftaya veya aydan aya değişimleri dahilinde de değerlendirilmesi mümkündür. Kılavuzlarda hasta izleminde rutin takipte kullanılması önerilen HbA1c düzeylerinin değişkenliğine göre de uzun süreli glukoz değişkenliğini değerlendirmek mümkündür (Kilpatrick 2012).

Son dönemde yapılan çalışmalarda tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda ortalama HbA1c değerinden bağımsız olarak HbA1c ölçümlerindeki değişkenliğinin (variability) mortalite ve diyabetik komplikasyonlar ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Özellikle hiperglisemik etkiden bağımsız, HbA1c değişkenliğinin etkisi araştırılmıştır. Japonya'da en az iki yıl takip edilmiş ve en az dört HbA1c ölçümü olan 754 tip 2 diyabet hastasının katılımıyla yapılan bir çalışmada HbA1c değişkenliğinin kanser dışı diğer tüm nedenlere bağlı mortalite ile korelasyonu saptanmıştır (Takao, Matsuyama ve ark. 2014). İtalya'da yapılan 8290 hastanın takip edildiği çok merkezli bir diğer çalışmada HbA1c değişkenliğinin tip 2 diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonlar ile ilişkisi araştırılmış ve nefropati gelişimi ve ilerlemesi ile korelasyonu gösterilmiştir (Penno, Solini ve ark. 2013).

Biz de diyabetik hemodiyaliz hastalarında HbA1c değişkenliğinin sağkalım üzerine olan etkisini araştırdık. Çalışmamız hemodiyaliz hastalarında HbA1c değişkenliği ile mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamıza en bir yıl merkezimizde hemodiyaliz yapılarak takip edilmiş ve en az dört HbA1c ölçümü olan hastaları dahil ettik. HbA1c değişkenliği olarak standart sapma ve varyasyon katsayısını kullandık. Hemodiyaliz hastalarında HbA1c değişkenliği ve ortalamasını sağkalım ile ilişkili bulmadık.

Ancak çalışmamızda hasta sayısının az ve takip süresinin kısa olması en önemli kısıtlılıklardır.

Glisemik değişkenliğin artışın diyabetik hastalarda mortaliteyi artırdığı düşünülmektedir. Glisemik değişkenliğin, kısa ve uzun dönem olmak üzere iki boyutu vardır. HbA1c değişkenliğinin uzun dönemde glisemik değişkenliği değerlendirmemize yardımcı olacağı düşünülmektedir (Ma, Li ve ark. 2012). Kan şekeri değişkenliği ile mortalite arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber oksidatif stres ve kronik inflamasyonu tetiklemesinin sebep olabileceği ileri sürülmüştür (Takao, Matsuyama ve ark. 2014). HbA1c değişkenliğinin KBH seyrinde izlenen kronik inflamasyona etkisini değerlendirmek için bundan sonraki çalışmalara hastaların CRP ölçümleri gibi inflamasyon göstergeleri dahil edilebilir.

Çalışmamızda hastalarımızın HbA1c ortalaması %7,0'di. Hastaların 22'sinde (%57) kılavuzlara göre hedef HbA1c değeri olan %7,0'm altındaydı. Çalışmamızda HbA1c ortalaması ile sağkalım arasında zayıf korelasyon tespit ettik. Hemodiyaliz hastalarında %8,5 üstü ortalama HbA1c değerine sahip grupta ölüm riskinin arttığını gösteren çalışmalar vardır (Hill ve ark. 2014). Bizim çalışmamızda da HbA1c değeri %8,5'un üzerinde olan hasta grubunda mortalite riskinin arttığını bulduk. Bu durum artmış hipergliseminin kardiyovasküler riski artırması ilişkili olabilir. Ayrıca bu grupta daha yoğun uygulanan glisemik tedavi ile ortaya çıkan hipoglisemi sıklığının, mortalite üzerine indirekt etkisi olabilir.

SDBY seyrinde diyabetik hasta grubu için glisemik takip parametreleri açısından şüpheler vardır. Normal böbrek fonksiyonlarına sahip diyabetik hastalardaki en önemli takip parametresi olan HbA1c'nin, hemodiyaliz yapılan hastalarda kan şekeri olan korelasyonu zayıflamaktadır (Shurraw, Majumdar ve ark. 2010). KBH seyrinde ortaya çıkan demir metabolizma değişiklikleri, eritrosit yaşam süresi değişiklikleri ve üremik ortam HbA1c ölçümlerini etkilemektedir (Robinson ve Freedman 2013). Ayrıca renal anemi tedavisinde kullanılan eritropoez stimule edici ajanlar, dolaşımda glukozaya maruziyet süresi kısa ve genç eritrositlerin sayısını artırır ve bu durum da düşük HbA1c düzeylerine neden olur (Panzer, Kronik ve ark. 1982). Yakın zamanda 15 adet tip 2 diyabetik KBH hastası ile yapılan bir çalışmada; hastalara eritropoez stimule edici ajanlar uygulanarak 16 hafta boyunca takip edilmiştir. Kan şekeri düzeylerinde değişiklik olmamasına rağmen hastaların HbA1c ortalaması %7,3'den %6,6'ya düşmüştür (Konya, Ng ve ark. 2013). Bu durum diyabetik



diyaliz hastalarında farklı glisemik göstergelerin kullanım ihtiyacını doğurmuştur. Son dönemde popüler olan diğer glisemik göstergeler glikozile albumin ve serum fruktozamin düzeyleridir.

The Glycemic Indices in Dialysis Evaluation (GIDE) çalışması 1758 diyaliz hastasında glisemik takip göstergelerini değerlendirmiştir. Çalışmada gündelik kan şekeri, HbA1c, glikozile albumin ve fruktozamin korelasyonu değerlendirilmiştir. Sonuçlara bakıldığında uzun diyaliz süresi, anemi ve yüksek doz eritopoez stimule edici ajan kullanımı düşük HbA1c düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Yine 3 aylık periyotlarda HbA1c'nin değişkenliği serum glukoz düzeyine göre daha az olduğu saptanmıştır. Ayrıca alternatif diyabetik takip parametreleri olan glikozile albumin ve fruktozamin, HbA1c 'e kıyasla daha duyarlı bulunmuştur (Williams, Mittman ve ark. 2015). Bu veriler ışığında HbA1c üzerindeki etkileşimler sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Verona çalışmasında tip 2 diyabetes mellitus hastalarında açlık kan şekeri değişkenliğinin tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler olaylar için bağımsız risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (Muggeo, Verlato ve ark. 1997). Benzer şekilde yoğun bakım ünitesindeki hastalarda kısa dönem glisemik değişkenliğin mortalite ile ilişkili olduğu gösteren çalışmalar vardır (Dossett, Cao ve ark. 2008, Al-Dorzi, Tamim ve ark. 2010). Biz de çalışmamızda hastaların kan şekeri ölçümlerinin ortalaması ve bu ölçümlerin değişkenliğinin sağkalım ile ilişkisini değerlendirdik. Multivaryant cox regresyon analizinde korelasyon her iki parametre için korelasyon saptamadık. Verona Diabetes Study çalışmasında hastaların takip edildiği üç yıl içindeki tüm ölçümleri kullanılmıştır (Muggeo, Verlato ve ark. 1997). Biz glukoz değişkenliğini hesaplarken hastaların yapılan tüm ölçümlerini değil sadece HbA1c ile eş zamanlı yapılan ölçümleri kullandık. Bu nedenle hesaplanan glukoz değişkenliği parametreleri daha çok uzun dönem glisemik değişkenliği ifade etmekteydi. Bu da HbA1c değişkenliğinin sağkalım korelasyon göstermemesini destekler nitelikteydi.

Çalışmaya aldığımız hastalarının çoğunluğu (%84,2) insülin kullanmaktaydı. Bu hastalarda gün içi hiperglisemi ve hipoglisemi gelişme ihtimali yüksektir ve bunları yakalamak için gün içinde sıkı kan şekeri takibi yapmak gerekir. Bizim sadece HbA1c ile eş zamanlı baktığımız kan şekeri ölçümleri ile glukoz değişkenliğini değerlendirmemizin kısa süreli glukoz değişkenliğinin değerlendirilmesinden farklı sonuçlar vereceğini öngörülebilir. Diyabetik hemodiyaliz hastalarında glisemik değişkenliğin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada 12 hemodiyaliz hastasının toplam 48 saatlik sürede 3 dakika ara ile ölçülen glukoz değerleri

kullanılmıştır. Sonuç olarak kısa dönem glisemik değişkenlik ile kardiyovasküler mortalite arasında ilişki saptanmıştır (Mirani, Berra ve ark. 2010).

Hastaların ortalama hemoglobin değerleri ile sağkalım arasında ilişkiyi değerlendirdik. KBH seyrinde ortaya çıkan anemi normokrom normositerdir ve primer olarak azalmış eritropoietin üretimi ile kısalmış eritrosit yaşam süresi nedeniyledir (Eschbach 1991). KDIGO 2012 kılavuzu, hemodiyaliz yapılan ve anemisi olan hastalarda varsa aylık hemoglobin ölçümü yapılmasını önermektedir (Levin, Stevens ve ark. 2013). Anemi; düşük yaşam kalitesi, morbidite ve artmış mortalite ile ilişkilidir (Locatelli, Pisoni ve ark. 2004). Hemodiyaliz programındaki 432 hastada izlenildiği bir çalışmada; ortalama hemoglobin değerindeki 1g/dl azalma ile sol ventrikül dilatasyonu, kalp yetmezliği gelişmesi ve mortalitede diğer faktörlerden bağımsız bir artış gözlemlenmiştir (Foley, Parfrey ve ark. 1996). KDOQI 2007 kılavuzu, kronik böbrek hastalığı ilişkili anemi tedavisinde hedef hemoglobin değeri olarak 11-12 g/dl aralığını önermektedir (Levin ve Rocco 2007). KDIGO 2012 kılavuzunda da hemodiyaliz hastalarında hemoglobin değeri 10 g/dl altına indiğinde eritropoez stimule edici ajan tedavisi başlanması önerilmektedir (KDIGO 2012). Çalışmamıza aldığımız hastaların ortalama hemoglobin değeri  $10,7\pm 0,9$  g/dl bulundu. Biz de çalışmamızda literatüre benzer şekilde ortalama hemoglobin değerinin artması ile sağkalım süresinin azalması şeklinde korelasyon tespit ettik ( $p:0,003$ ). Hastalarımızdan beşinin (%13,1) ortalama hemoglobin değeri 10 g/dl'nin altında bulundu.

Sonuç olarak literatürde hemodiyaliz hastalarında HbA1c değişkenliğinin etkileri ile ilgili yapılmış çalışma olmaması nedeniyle sonuçlarımıza objektif bir karşılaştırma yapamadık. Fakat elde ettiğimiz sonuçlar HbA1c değişkenliğinin hemodiyaliz hastalarında mortalite ile ilişkili olmadığını desteklemektedir. Ancak çalışmaya alınan hasta sayısının az olması ve izlem süresinin kısa olması yorum yapmayı güçleştirmektedir. Bu durum son dönem böbrek yetmezliğinde HbA1c'nin glisemik monitorizasyondaki yerinin belirsizliği ile ilişkili olabilir. Çünkü bu belirsizlik nedeniyle HbA1c değişkenliği uzun dönem glisemik değişkenliği yansıtamayabilir. Bu nedenle glikozile albumin gibi diğer glisemik göstergeler ile de benzer bir çalışma yapılabilir. Ayrıca kronik böbrek hastalığının kendine ait yüksek mortalitesi ve girift mekanizmaları da başlı başına elde ettiğimiz sonuçlar üzerine bir etken olabilir. Bu belirsizliklerin giderilmesi için yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

**Akpolat T ve Utaş C** (2001). "Diyaliz hakkında genel bilgiler, hemodiyaliz." Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı 2: 306-320.

**Al Dorzi H** ve ark. (2010). "Glycaemic fluctuation predicts mortality in critically ill patients." Anaesthesia and intensive care 38(4): 695.

**Alvestrand A** ve ark. (1989). "Glucose intolerance in uremic patients: the relative contributions of impaired beta-cell function and insulin resistance." Clinical nephrology 31(4): 175-183.

**Ayla S** (2008). "Ülkemizde Hemodiyaliz Tariřesi." Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı, Türk Nefroloji Derneğinin Yayınları: 33-51.

**Beach KW** (1979). "A theoretical model to predict the behavior of glycosylated hemoglobin levels." Journal of theoretical biology 81(3): 547-561.

**Berns JS ve Glickman JD** (2015). "Management of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and pre-dialysis chronic kidney disease or end-stage renal disease." www.uptodate.com

**Block GA** ve ark. (1998). "Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study." American journal of kidney diseases 31(4): 607-617.

**Bolton K** ve ark. (2005). "K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients." American journal of kidney diseases 45(4): S7-S153.

**Burtis CA** ve ark. (2012). "Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics", Elsevier Health Sciences.

**Charpentier G** ve ark. (2011). "Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure." Management 110897(107387b).

**Collins AJ** ve ark. (2010). "Excerpts from the US renal data system 2009 annual data report." American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation 55(1 Suppl 1): S1.

**Daugirdas JT** ve ark. (2014). "Handbook of dialysis." Lippincott Williams & Wilkins.

**DCCT Group** (1996). "The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial." *Diabetes* 45(10): 1289-1298.

**DeFronzo R** ve ark. (1983). "Insulin action in uremia." *Kidney international. Supplement* 16: S102-114.

**Dossett LA** ve ark. (2008). "Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit." *The American surgeon* 74(8): 679-685.

**Duckworth WC** ve ark. (1998). "Insulin degradation: progress and potential 1." *Endocrine reviews* 19(5): 608-624.

**Eknoyan G** ve ark. (2003). "Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK)." *American journal of kidney diseases* 42(4): 617-622.

**Eknoyan G** ve **Levin N** (2002). "K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification-Foreword." *American journal of kidney diseases* 39(2): S14-S266.

**Eschbach J** (1991). "Erythropoietin 1991--an overview." *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 18(4 Suppl 1): 3-9.

**Evans M** ve ark. (2005). "The natural history of chronic renal failure: results from an unselected, population-based, inception cohort in Sweden." *American journal of kidney diseases* 46(5): 863-870.

**Foley RN** ve ark. (1996). "The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease." *American journal of kidney diseases* 28(1): 53-61.

**Goldman L** (2012). "Goldman's Cecil Medicine, Expert Consult Premium Edition-Enhanced Online Features and Print", Single Volume, 24: Goldman's Cecil Medicine, Elsevier Health Sciences.

**Goodkin DA** ve ark. (2004). "Mortality among hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: case-mix effects." *American journal of kidney diseases* 44: 16-21.

**Hill CJ** ve ark. (2014). "Glycated hemoglobin and risk of death in diabetic patients treated with hemodialysis: a meta-analysis." *American journal of kidney diseases* 63(1): 84-94.

**Hishida A** (2002). "Diagnosis and treatment of kidney failure." *Nihon Naika Gakkai zasshi. The Journal of the Japanese Society of Internal Medicine* 91: 127.

**Hunsicker LG** ve ark. (1997). "Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study." *Kidney international* 51(6): 1908.

**Jacobson H** (1991). "Chronic renal failure: pathophysiology." *The Lancet* 338(8764): 419-423.

**Johansen KL** ve ark. (2009). "Survival and hospitalization among patients using nocturnal and short daily compared to conventional hemodialysis: a USRDS study." *Kidney international* 76(9): 984-990.

**Johnson RJ** ve ark. (2014). "Comprehensive Clinical Nephrology: Expert Consult-Online." Elsevier Health Sciences.

**Joy MS** ve ark. (2002). "Long-term glycemc control measurements in diabetic patients receiving hemodialysis." *American journal of kidney diseases* 39(2): 297-307.

**KDIGO** (2012). "KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease." *Kidney International Supplements* 2(4): 279.

**Kilpatrick E** (2012). "The rise and fall of HbA1c as a risk marker for diabetes complications." *Diabetologia* 55(8): 2089-2091.

**Kolff W** ve ark. (1944). "The artificial kidney: a dialyser with a great area." *Acta Medica Scandinavica* 117(2): 121-134.

**Konya J** ve ark. (2013). "Use of complementary markers in assessing glycaemic control in people with diabetic kidney disease undergoing iron or erythropoietin treatment." *Diabetic Medicine* 30(10): 1250-1254.

**Krishnamurti U** ve **Steffes MW** (2001). "Glycohemoglobin: a primary predictor of the development or reversal of complications of diabetes mellitus." *Clinical chemistry* 47(7): 1157-1165.

**Lazarus JM** ve **Brenner BM** (1998). "Chapter 271: Chronic renal failure." *Harrison's Principles of Internal Medicine-14. edition.* 1596: 1616.

**Levin A ve Rocco M** (2007). "KDCQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target." *American journal of kidney diseases* 50(3): 471-530.

**Levin A ve ark.** (2013). "Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease." *Kidney Int Suppl* 3(1): 1-150.

**Locatelli F ve ark** (2004). "Anemia management for hemodialysis patients: kidney disease outcomes quality initiative (K/DOQI) guidelines and dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS) findings." *American journal of kidney diseases* 44: 27-33.

**Lok CE ve ark** (2004). "The growing volume of diabetes-related dialysis: a population based study." *Nephrology Dialysis Transplantation* 19(12): 3098-3103.

**Ma WY ve ark.** (2012). "Variability in hemoglobin A1c predicts all-cause mortality in patients with type 2 diabetes." *Journal of Diabetes and its Complications* 26(4): 296-300.

**Mak R ve DeFronzo R** (1992). "Glucose and insulin metabolism in uremia." *Nephron* 61(4): 377-382.

**Mauri JM ve ark.** (2008). "Design and validation of a model to predict early mortality in haemodialysis patients." *Nephrology Dialysis Transplantation* 23(5): 1690-1696.

**Mirani M ve ark.** (2010). "Inter-day glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes patients on hemodialysis." *Diabetes technology & therapeutics* 12(10): 749-753.

**Muggeo M ve ark.** (1997). "Long-term Instability of Fasting Plasma Glucose, a Novel Predictor of Cardiovascular Mortality in Elderly Patients With Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus The Verona Diabetes Study." *Circulation* 96(6): 1750-1754.

**Nathan DM ve ark.** (2009). "International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes." *Diabetes care* 32(7): 1327-1334.

**National Kidney Foundation** (2006). "Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006." *American journal of kidney diseases*: 48: S2.

**National Kidney Foundation** (2012). "KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update." *American journal of kidney diseases* 60(5): 850-886.

**Nuttall FQ** (1998). "Comparison of percent total GHb with percent HbA1c in people with and without known diabetes." *Diabetes care* 21(9): 1475-1480.

**Panzer S** ve ark. (1982). "Glycosylated hemoglobins (GHb): an index of red cell survival." *Blood* 59(6): 1348-1350.

**Penno G** ve ark. (2013). "HbA1c Variability as an Independent Correlate of Nephropathy, but Not Retinopathy, in Patients With Type 2 Diabetes The Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study." *Diabetes care* 36(8): 2301-2310.

**Piorry PA** ve **Lh eritier SD** (1840). "Traite des alt erations du sang," Bury.

**Rahbar S** (1968). "An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics." *Clinica Chimica Acta* 22(2): 296-298.

**Robinson TW** ve **Freedman BI** (2013). "Assessing glycemic control in diabetic patients with severe nephropathy." *Journal of Renal Nutrition* 23(3): 199-202.

**Saudek C** ve ark. (2005). "Assessment of Glycemia in Diabetes Mellitus: Hemoglobin A." *JAPI* 53.

**Schieppati A** ve ark. (2005). "Pathophysiology and management of chronic kidney disease." *Primer on Kidney Diseases*, Greenberg, A (Ed), Elsevier Saunders, Philadelphia: 444.

**Schroijen M** ve ark. (2013). "Survival in dialysis patients is different between patients with diabetes as primary renal disease and patients with diabetes as a co-morbid condition." *Diabetologia* 56(9): 1949-1957.

**Scott M** ve ark. (1984). "Effects of azotemia on results of the boronate-agarose affinity and ion-exchange methods for glycated hemoglobin." *Clinical chemistry* 30(6): 896-898.

**Shurraw S** ve ark. (2010). "Glycemic control and the risk of death in 1,484 patients receiving maintenance hemodialysis." *American journal of kidney diseases* 55(5): 875-884.

**Süleymanlar G** ve ark. (2010). "A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey - the CREDIT study." *Nephrology Dialysis Transplantation*.

**Süleymanlar G**, Altıparmak MR, Seyahi N, Trabulus S (2014). "Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2013." *Türk Nefroloji Derneği Yayınları*: 7-8.

**Takao T** ve ark. (2014). "Association between HbA1c variability and mortality in patients with type 2 diabetes." *Journal of Diabetes and its Complications* 28(4): 494-499.

**TEMED** (2013). "Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu." Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayınları.

**Tentori F** ve ark (2012). "Longer dialysis session length is associated with better intermediate outcomes and survival among patients on in-center three times per week hemodialysis: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)." *Nephrology Dialysis Transplantation* 27(11): 4180-4188.

**Tervaert TWC** ve ark. (2010). "Pathologic classification of diabetic nephropathy." *Journal of the American Society of Nephrology* 21(4): 556-563.

**Tietz N** ve ark. (1999). "Glycated Proteins." *Tietz textbook of clinical chemistry USA*: 790-806.

**UKPDS Group** (1998). "Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38." *BMJ: British Medical Journal* 317(7160): 703.

**Vonesh EF** ve ark. (2004). "The differential impact of risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis." *Kidney international* 66(6): 2389-2401.

**Weiner DE** ve ark. (2005). "Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease." *Journal of the American Society of Nephrology* 16(6): 1803-1810.

**Westervelt F** (1969). "Insulin effect in uremia." *The Journal of laboratory and clinical medicine* 74(1): 79.

**Williams ME** ve ark. (2015). "The Glycemic Indices in Dialysis Evaluation (GIDE) study: Comparative measures of glycemic control in diabetic dialysis patients." *Hemodialysis International*.



## ÖZGEÇMİŞ

<b>Ad:</b>	Cihan
<b>Soyad:</b>	Uysal
<b>Doğum Yeri:</b>	Osmaniye
<b>Doğum Tarihi:</b>	11.03.1985
<b>Görev Yeri:</b>	OMÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
<b>Yabancı Dil:</b>	İngilizce
<b>E-Posta Adresi</b>	drcihanuysal@hotmail.com

<b>Tarih</b>	<b>Akademik Eğitim</b>
2003-2009	Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
2011-2015	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D.
<b>Varsa, İyi Klinik Uygulamalar Kapsamında Aldığı Eğitimler.</b>	
<b>Akademik Ünvanları</b>	
<b>İş Tecrübesi</b>	
2010-2011	Çankırı-Orta İlçe Hastanesi Acil Servisi
2011-2015	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D.
<b>Varsa, Araştırmacı Olarak Katıldığı Klinik Araştırmalar</b>	