



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**ADYAMAN İLİNDEKİ HEMODİYALİZ HASTALARINDA
SARKOPENİ DURUMUNUN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Aysun GÜRBÜZCAN

Tez danışmanı: Dr. Öğrt. Üyesi Nurhan BİLEN

ADYAMAN

2019



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**ADYAMAN İLİNDEKİ HEMODİYALİZ HASTALARINDA
SARKOPENİ DURUMUNUN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Aysun GÜRBÜZCAN

Tez danışmanı: Dr. Öğrt. Üyesi Nurhan BİLEN

ADYAMAN

2019

ONAY SAYFASI

Dr. Öğr. Üyesi Nurhan BİLEN danışmanlığında Ass. Dr. Aysun GÜRBÜZCAN tarafından yapılan “**Adıyaman ilindeki hemodiyaliz hastalarında sarkopeni durumunun araştırılması**” başlıklı tez çalışması .../.../... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç hastalıkları Ana Bilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. .../.../...

Prof. Dr.

Adıyaman Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzun ve yorucu uzmanlık eğitim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarıma;

Tez çalışmamın planlanması,yönlendirilmesi ve hazırlanmasında katkılardan dolayı tez danışmanım Dr. Öğrt. Üyesi Nurhan BİLEN'e

Tez çalışmamın her aşamasında katkılarını esirgemeyen Nefroloji Bilim Dalı hocalarımdan İç hastalıkları Bölüm başkanı Doç. Dr. Ali GÜREL 'e

Diğer branş ve rotasyonlarında eğitimime yardımcı olan hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma

Yıllardır beraber keyifle çalıştığım tüm Dahiliye asistanı arkadaşlarıma ve bu çalışmada her türlü desteği sağlayan İç hastalıkları Uzm . Dr. Meral ÇELİKER'e

Beni bugünlere getiren ve her zaman desteklerini arkamda hissettiğim aneme kardeşlerime ve bugünleri en çok görmesini istediğim merhum babam Ramazan GÜRBÜZCAN 'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

DR. AYSUN GÜRBÜZCAN

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım ve evreleme	3
2.2. Epidemiyoloji	5
2.3. Risk faktörleri	7
2.4. Klinik tablo	8
2.5. Tanı	9
2.6. Komplikasyonlar	11
2.6.1. Anemi	11
2.6.2. Kardiyovasküler hastalıklar	12
2.6.3. Kanser	13
2.6.4. Renal replasman tedavisi ve böbrek transpantasyonu	13
2.6.5. Muskuloskeletal komplikasyonlar	14
2.7. SARKOPENİ	15
2.7.1. Tanım ve epidemiyoloji	15
2.7.1.1. İskelet kası temelli sarkopeni tanımları	16
2.7.1.2. İskelet kası, kas gücü ve fonksiyonlarını temel alan sarkopeni tanımları	17
2.7.2. Patofizyoloji	17
2.7.2.1. Nöromusküler yaşlanma	17
2.7.2.2. Endokrinolojik değişimler	18
2.7.2.3. İnflamatuvar faktörler	18
2.7.3. Sarkopeni tedavisi	19
2.7.4. Kronik böbrek hastalığı ve sarkopeni	20
2.7.4.1. Sarkopeninin klinik önemi	20
2.7.4.2. KBH'da sarkopeni patofizyolojisi	21

2.7.4.3. KBH hastalarında sarkopeni tedavisi	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
3.1. ETİK KURUL ONAYI.....	24
3.2. ARAŞTIRMANIN TİPİ	24
3.3. HASTALARIN TOPLANMASI VERİ KAYITLARI	24
3.4. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....	24
3.5. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ.....	25
3.6. ÇALIŞMA YÖNTEMİ	25
3.7. VERİLERİN ANALİZİ.....	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ	43
7. KAYNAKLAR.....	44

KISALTMALAR

AKO	:	Albumin kreatinin oranı
ALT	:	Alanin aminotransferaz
AST	:	Aspartat aminotransferaz
BEA	:	Biyoelektriksel Empedans Analizi
BRFSS	:	Behavioral Risk Factors Surveillance System
BT	:	Bilgisayarlı tomografi
BUN	:	Blood Urea Nitrogen
CKD-EPI	:	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CREDIT	:	Chronic Renal Disease In Turkey
CRP	:	C-reaktif protein
DEXA	:	Dual energy X-ray absorbsiometry
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
EPO	:	Eritropoetin
EWGSOP	:	European Working Group on Sarcopenia in Older People
FNIH	:	Foundation for the National Institutes of Health
Hb	:	Hemoglobin
Hct	:	Hematokrit
HOMA-IR	:	Homeostasis model assessment-estimated insulin resistance
GFR	:	Glomeruler filtrasyon hızı
ICD	:	International Classification of Diseases
IQR	:	Çeyrekler arası aralık
KDIGO	:	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KBH	:	Kronik Böbrek Hastalığı
KFPB	:	Kısa fiziksel performans bataryası
LDL	:	Low denisty lipoprotein
MDRD	:	Modification of Diet in Renal Diseases
MR	:	Manyetik rezonans
NHANES	:	National Health and Nutrition Examination Survey
PGC	:	proliferator-activated receptor gamma coactivator
PLT	:	Platelet

PTH	:	Paratiroid hormon
SDBH	:	Son dönem böbrek hastalığı
SMI	:	İskelet kası indeksi
SVO	:	Serebrovasküler hastalık
TG	:	Trigliserid
TNF	:	Tumor nekrozis faktör
TWEAK	:	TNF-like weak inducer apoptosis
USRDS	:	United States Renal Data System
VKİ	:	Vücut kitle indeksi
WBC	:	White blood cell



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Global olarak KBH'nın neden olduğu yük.....	7
Şekil 2. Sarkopeni patofizyolojisi	19
Şekil 3. Kontrol ve hemodiyaliz grubunda sarkopeni sıklığı (EWGSOP).....	31



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. KDIGO 2012 rehberindeki KBH evrelemesi.....	4
Tablo 2. KDIGO 2012 rehberindeki albüminüri evrelemesi.....	4
Tablo 3.GFR hesaplanmasında kullanılan formüller.....	10
Tablo 4. Kas kitlesi, gücü ve fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan testler.....	16
Tablo 5. Sarkopeni tedavisinde nutrisyonel öneriler ve incelenen medikal tedaviler.....	20
Tablo 6. EWGSOP sarkopeni evrelemesi.....	27
Tablo 7. Sosyodemografik ve antropometrik ölçümler ve analizi.....	28
Tablo 8. Sarkopeni değişkenleri ve vücut bileşenlerinin analizi.....	30
Tablo 9. Gruplar arasında sarkopeni şiddetinin değerlendirilmesi ve analizi.....	31
Tablo 10. Gruplar arasında laboratuvar özelliklerinin dağılımı ve analizi.....	32
Tablo 11. Hemodiyaliz hastalarında sarkopeni olan ve olmayan hastalarda demografik ve antropometrik özelliklerin analizi.....	33
Tablo 12. Hemodiyaliz hastalarında sarkopeni olan ve olmayan hastalarda sarkopeni ile ilişkili fonksiyon ve vücut komponentlerinin analizi.....	34
Tablo 13. Hemodiyaliz hastalarında sarkopeni olan ve olmayan hastalarda laboratuvar özelliklerinin analizi.....	35
Tablo 14. Hemodiyaliz hastalarında ağır sarkopenisi olan ve olmayan hastalarda demografik ve antropometrik özelliklerin analizi.....	36
Tablo 15. Hemodiyaliz hastalarında ağır sarkopenisi olan ve olmayan hastalarda sarkopeni ile ilişkili fonksiyon ve vücut komponentlerinin analizi.....	37
Tablo 16. Hemodiyaliz hastalarında ağır sarkopenisi olan ve olmayan hastalarda laboratuvar özelliklerinin analizi.....	38

ÖZET

Giriş

Kronik böbrek hastalığında (KBH) kas kitlesinin kaybı sedanter yaşamayı arttıran, kardiyovasküler sağlığı bozan, morbidite ve mortaliteyi arttıran önemli bir komplikasyondur. Ülkemizde KBH sıklığı yaklaşık %15 bildirilmiştir. Yaşlı hemodiyaliz hastalarında mortalitede belirleyici olan sarkopeni sıklığının %60'lara kadar ulaştığı ifade edilmiştir. Ancak ülkemizdeki veriler sınırlıdır. Çalışmamızda hemodiyaliz tedavisi altındaki hastalarda sarkopeni sıklığının belirlenmesi, sarkopeni ile ilişkili sosyo-demografik ve klinik faktörlerin analiz edilmesi ve kontrol grubuyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya nefroloji kliniğimizde takipli 18 yaş üzeri, en az altı aydır hemodiyaliz tedavisi altındaki evre IV 61 KBH hastası ve 55 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Tüm hastalarda, yaş, cinsiyet gibi sosyo-demografik özellikler, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) kalça çevresi, üst kol çevresi, bel çevresi ve cilt kalınlığı gibi antropometrik özellikler ölçüldü. Vücut kompozisyonları biyoelektriksel empedans analizi (BEA) ile değerlendirildi. Sarkopeninin değerlendirilmesi için el dinamometresi ile el kavrama gücü, 6 metre yürüme testi ile yürüme hızı, BEA ile kas kitlesi analiz edildi. Sarkopeni tanısı için "European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)" kriterleri kullanıldı.

Bulgular

Hastaların ortalama yaşı $46,5 \pm 12,1$ yıl, kontrollerin $42,0 \pm 10,1$ yılı. Kontrol grubunun %54,5'i kadın, hastaların %39,3'ü kadındı. Kontrol grubunun BMI ($p < 0,001$), bel çevresi ($p = 0,047$), üst kol çevresi ($p < 0,001$), baldır çevresi ($p < 0,001$), kalça çevresi ($p < 0,001$) ve cilt kalınlığı ($p < 0,001$) istatistiksel açıdan anlamlı olarak hemodiyaliz hastalarından daha yüksekti. Benzer şekilde yürüme hızı, el kavrama gücü ve total kas kitlesi hemodiyaliz hastalarında daha düşüktü. Kontrol grubunda sarkopeni sıklığı %5,5'ti, hemodiyaliz grubunda %31,1'di. Hemodiyaliz hastalarında sarkopeni sıklığı kontrol grubundan daha yüksekti. Sarkopenisi olan hastalarda VKİ, bel çevresi, kol çevresi, kalça çevresi, baldır çevresi ve cilt kalınlığı sarkopenisi olmayanlardan daha düşüktü.

Sonuç

Sarkopeni hemodiyaliz tedavisi altındaki KBH hastalarında yaygın görülmektedir. Bu hastalarda sarkopeni VKİ, bel çevresi, kol çevresi, kalça çevresi, baldır çevresi ve cilt kalınlığı gibi antropometrik ölçümlerle ilişkilidir. Bu nedenle antropometrik ölçümler sarkopeninin erken tanısı için dikkate alınabilir.

Çalışmamızda izlenen sarkopeni sıklığının yüksekliği, hemodiyaliz hastalarında nutrisyonel, fonksiyonel durumun takibine ve egzersiz ve nutrisyonel desteğin hastaların tedavisine entegre edilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Anahtar sözcükler: Sarkopeni, hemodiyaliz, antropometrik

ABSTRACT

Introduction

The loss of muscle mass in Chronic Kidney Disease (CKD) is considered an important complicating factor, contributing to a sedentary lifestyle and compromising cardiovascular health due to increased morbidity and mortality. In our country, the prevalence of CKD has been reported to be approximately 15%. The incidence of sarcopenia, which is the determinant of mortality in elderly hemodialysis patients, has been reported to reach up to 60%. However, the data about sarcopenia in our country is limited. In this study, we aimed to evaluate the presence and frequency of sarcopenia in CKD patients under hemodialysis treatment, to analyze socio-demographic and clinical factors that may be associated with sarcopenia and to compare them with the control group

Material and Methods

This study includes a sample of 61 patients over the age of 18, affected by stage 4 CKD under hemodialysis treatment at least six months, being followed in our CKD outpatient clinic and 55 healthy controls. In all patients, demographic characteristics such as gender and age, anthropometric characteristics such as height, weight, body mass index (BMI), waist circumference, upper arm circumference, hip circumference, calf circumference and skin thickness were measured. Body compositions was determined using a Bioelectrical Impedance Analyzer (BIA). In the evaluation of sarcopenia, hand grip strength with hand dynamometer, walking speed with 6 meter walking test and muscle mass with BIA were analyzed. European Working Group on Sarcopenia in Older People (*EWGSOP*) criteria were preferred for the diagnosis of sarcopenia.

Results

The mean age of the control group was 42.0 ± 10.1 years and 46.5 ± 12.1 years in the hemodialysis group. 54.5% of the control group was female and 39.3% of the hemodialysis group was female. In controls, BMI ($p < 0.001$), waist circumference ($p = 0.047$), upper arm circumference ($p < 0.001$), calf circumference ($p < 0.001$), hip circumference ($p < 0.001$), and

skin thickness ($p < 0.001$) were higher than patients. Similarly, walking speed, hand grip strength and total muscle mass were lower in hemodialysis patients than controls. The prevalence of sarcopenia was 5.5% in the control group and 31.1% in the hemodialysis group. The incidence of sarcopenia was significantly higher in patients under hemodialysis treatment than controls. In patients with sarcopenia, BMI, waist circumference, arm circumference, hip circumference, calf circumference, skin thickness were lower than those without sarcopenia.

Conclusion

Sarcopenia is common in patients with CKD under hemodialysis treatment. In this patients, sarcopenia was associated with anthropometric measurements such as BMI, waist circumference, arm circumference, hip circumference, calf circumference, skin thickness. Therefore, anthropometric measurements may be considered for the early diagnosis of sarcopenia.

The high prevalence of sarcopenia, found in our study, stresses the importance of a regular monitoring of nutritional and functional status, and suggests systematic integration of exercise and nutritional counseling in the hemodialysis group

Key words: Sarcopenia, hemodialysis, anthropometric

1. GİRİŞ

Sarkopeni kas kitlesi ve gücünde azalma şeklinde tanımlanan iskelet kası kaybı ile karakterize bir durumdur. Sıklıkla iskelet kasında yaşa bağlı azalma olarak tanımlanmasına rağmen, sarkopeninin sadece yaşla sınırlı olmadığı anlaşılmıştır. Düşme, mortalite ve fiizksel performansla ilişkilendirilen sakopeni klinisyenler tarafından yeterli düzeyde bilinmemektedir. Bununla birlikte sarkopeninin tanınması ve sarkopeni hakkında farkındalık oluşturmak amacıyla International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10) sisteminde sarkopeni için tanı kodu (M62.84) oluşturulmuştur (1).

Kronik böbrek hastalığı (KBH) altta yatan nedenden bağımsız olarak glomeruler filtrasyon hızı ile gösterilen böbrek fonksiyonlarının en az üç ay boyunca azalması veya böbrek hasarının olması şeklinde tanımlanmaktadır (2). İlk evrelerde sıklıkla asemptomatik olan KBH ülkemizde farkındalık düzeyinin de istenen seviyede olmaması nedeniyle son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) progrese olmaktadır. Ülkemizde KBH sıklığını değerlendirmek amacıyla ulusal ölçekte yapılan CREDIT (Chronic RENal Disease In Turkey) çalışmasında KBH prevalansı % 15,7, kadınlarda % 18,4 ve erkeklerde % 12,8 olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada SDBY sıklığı %0,2 şeklinde ifade edilmiştir(3). Sık görülmesi, çok fazla kişiyi etkilemesi, önemli morbidite ve mortalite yüküne sebep olması nedeniyle KBH ile ilişkili komplikasyonların daha iyi bilinmesi, erken tanınması ve tedavi edilmesi gerekmektedir.

KBH hastalarında sarkopeninin KBH olmayan bireylerden sık izlendiği bildirilmektedir. Bununla birlikte sarkopeni sıklığının KBH evreleriyle korelasyon gösterdiği ifade edilmektedir. Sarkopeni iskelet kasının kaybı ile fiziksel inaktiviteyi tetiklemekte ve fiziksel fonksiyonlarda kayıp olması ile birlikte sarkopeni progresyonu daha da hızlanmaktadır. Sarkopeni ve fiziksel inaktivite sinerjistik etki göstermektedir. KBH hastalarında hem fiizksel inaktivitenin hem de sarkopeninin mortaliteyi arttırdığı ifade edilmiştir. Bu nedenle sarkopeni KBH hastalarının prognozunda klinik olarak önemli etkisi bulunmaktadır (4-6).

Hemodiyaliz hastalarında prediyaliz evresindeki hastalardan farklı olarak diyalizat ile birlikte esansiyel aminoasitlerin kaybı, hemodiyaliz ünitesi ve bağlantıları nedeniyle kronik

inflamasyonun tetiklenmesi ve kaslarda de novo protein sentezi için gerekli olan vitamin D eksikliği nedeniyle sarkopeninin şiddeti ve sıklığı daha farklı olabilmektedir. Yaşlı hemodiyaliz hastalarında mortalitede belirleyici olan sarkopeni sıklığının %60'lara kadar ulaştığı ifade edilmiştir. Bu nedenle klinik açıdan anlamlı olan sarkopeninin hemodiyaliz hastalarında önlenmesi, erken tanınması ve tedavisi ile hastaların prognozuna olumlu katkılar sağlanabilir (7).

Çalışmamızda bu nedenle hemodiyaliz tedavisi altındaki KBH hastalarında sarkopeni varlığının ve sıklığının değerlendirilmesi, sarkopeni ile ilişkili olabilecek sosyo-demografik ve klinik faktörlerin analiz edilmesi, kontrol grubuyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM VE EVRELEME

KBH böbreklerin yapı ve fonksiyonlarını geri dönüşümsüz şekilde uzun bir süreç içerisinde değiştiren birçok heterojen hastalık sonucunda ortaya çıkmaktadır. KBH tanısı böbrek fonksiyonlarında kronik bir azalma ve yapısal böbrek hasarının gösterilmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Böbrek fonksiyonlarının mevcut en iyi göstergesi belirli bir zaman içerisinde fonksiyonel nefron başına filtre edilen total sıvı miktarını ifade eden GFR'dir (8). KBH tanı ve evrelemesi zaman içerisinde değişmekle birlikte mevcut rehberler KBH'yı en az üç ay süresince, altta yatan nedenden bağımsız şekilde GFR'nin 60 mL/dk/1.73m²'nin altında olması veya böbrek hasarı göstergelerinin olması veya her ikisi şeklinde tanımlamaktadır (9). GFR 15 mL/dk/1.73m²'nin altında olması ise böbrek fonksiyonlarının artık yaşamı idame ettiremeyeceğine işaret etmektedir ve son dönem böbrek hastalığı (SDBH) şeklinde isimlendirilmektedir. SDBH için tedavi seçenekleri daralmış olup böbrek replasman tedavisi (diyaliz veya böbrek transplantasyonu) veya konservatif bakımdan (palyasyon veya non-diyalitik bakım) oluşmaktadır(2).

KBH'nin oluşturduğu sosyal, ekonomik ve sağlık yükü oldukça yüksektir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) global sağlık verilerinde 2012 yılında KBH nedeniyle dünya çapında 800 milyon üzerinde ölüm görüldüğü bildirilmiştir (tüm ölümlerin %1,5'i). En sık on dördüncü ölüm nedeni olarak değerlendirilen KBH için mortalite 12,2/100.000 bildirilmiştir (10). KBH neden olduğu mortalitenin yanında önemli bir morbidite nedenidir. Morbiditelerin tedavisi ise dünya genelinde önemli sağlık harcamalarına neden olmaktadır(2).

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) organizasyonu standart hesaplama denklemleri ile serum kreatinin üzerinden hesaplanan GFR veyapısal böbrek hasarı ve özellikle de albuminüriye göre KBH'yı evrelendirmiştir (9). Bu sınıflandırmaya göre GFR G1-G5 şeklinde beş evreye, albuminüriye göre A1-A3 şeklinde üç evreye ayrılmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. KDIGO 2012 rehberindeki KBH evrelemesi

*KDIGO; *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*, KBH; kronik böbrek hastalığı

Evre	GFR (ml / min / 1,73 m ²)	Tanımlar
G1	≥ 90	Normal ya da yüksek
G2	60-89	Hafifçe düşük
G3a	45-59	Hafiften orta dereceye kadar bir düşüklük
G3b	30-44	Ortadan ağır dereceye kadar bir düşüklük
G4	15-29	Ağır dereceli düşüklük
G5	< 15	Böbrek yetmezliği, Son dönem böbrek yetmezliği

Albumin evrelemesine göre; albüminüri hızı < 30 mg/24 saat olan ve albümin / kreatinin oranı (AKO) < 30 mg/gram olan hastalar A1 evresindedir; albüminüri hızı 30-300 mg/24 saat ve AKO 30-300 mg/gram olan hastalar A2 evresindedir; albüminüri hızı > 300 mg/24 saat ve AKO >300 mg/gram olan hastalar ise A3 evresindedir (Tablo 2).

Tablo 2. KDIGO 2012 rehberindeki albüminüri evrelemesi

Albüminüri evreleri	Albuminürihızı (mg/24 saat)	AKO (mg/gram)	Tanımı
A1	< 30	< 30	Normal – Hafif derecede artmış
A2	30-300	30-300	Orta derecede artmış
A3	>300	>300	İleri derecede artmış

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

KBH insidansı ve prevelansı global olarak değişim göstermektedir.(Şekil 1). SDBH için tedavi gören hastaların %80'ininden fazlası yaşlı popülasyonu fazla olan, uygun sağlık bakımına ulaşılabilen ülkelerde bulunmaktadır. Global insidans ve prevelansı verileri olmakla birlikte, sıklıkla kohort çalışmalarında farklı GFR tanımlamaları kullanılan çalışmalar arasında heterojenite olması nedeniyle global veriler kesinlik göstermemektedir. Bu sınırlılıklara rağmen, ABD veya Avustralya gibi yüksek gelirli ülkelerde KBH sıklığı çoğunlukla %11 bildirilmiştir. KBH progresyonu, insidansı ve prevelansı aynı ülke içerisinde etnisite ve sosyal sınıfa göre de değişmektedir. En düşük sosyoekonomik çeyrekte olan hastalarda progresif KBH riski %60 daha fazladır. Birleşik Krallık'taki siyahi ve Asya kökenlilerde, Birleşik Devletler'de Hispaniklerde ve Avustralya, Yeni Zelanda ve Kanada'daki yerlilerde KBH görülme riski ve hastalık progresyon riski daha yüksektir (11).

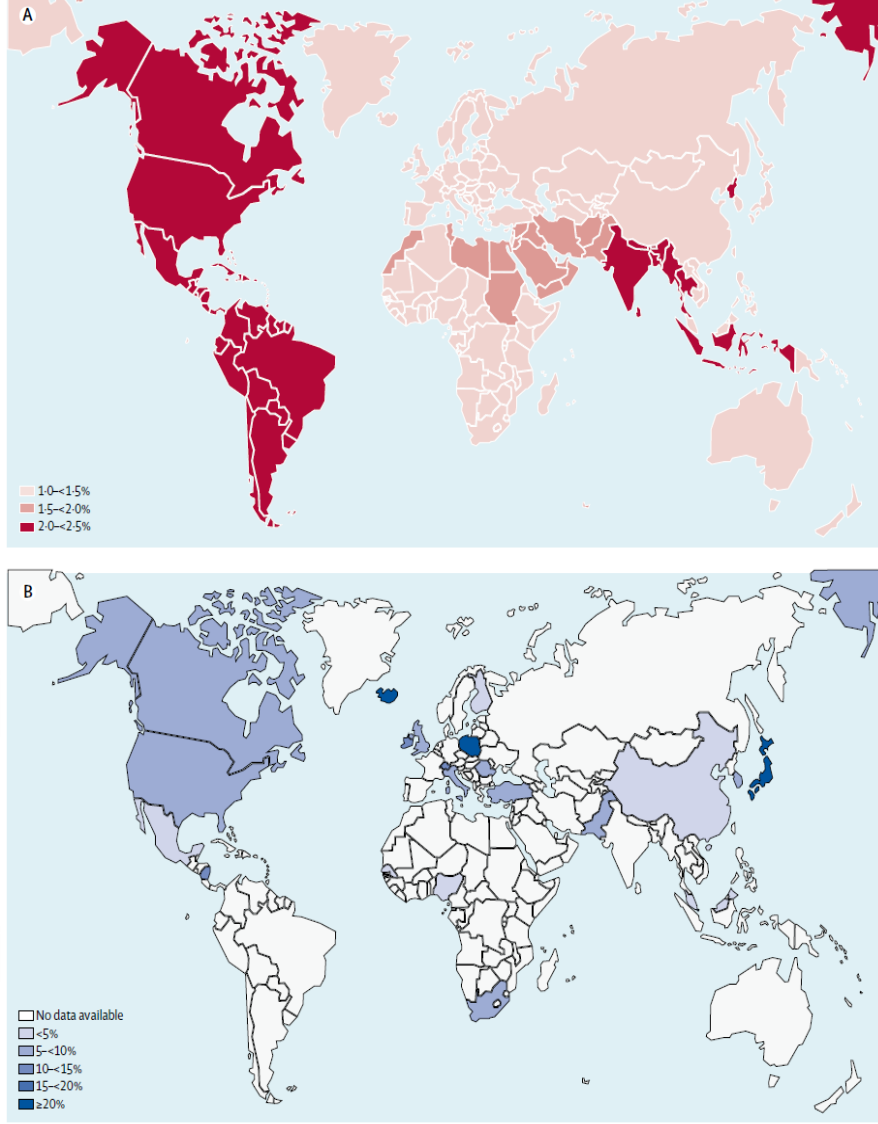
National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES) ve Behavioral Risk Factors Surveillance System (BRFSS) verileri kullanılarak elde edilen ve United States Renal Data System (USRDS) tarafından yıllık olarak yayınlanan rapora göre, ABD'de tüm evreler için KBH prevelansı % 14,8' dir, en çok hasta bulunan evre 3' tür. Evre 3' ün tek başına prevelansı % 6,6 ifade edilmiştir (12). Hill ve ark'ı tarafından yapılan meta-analizde KBH global prevelansı değerlendirilmiştir. Çalışmada tüm KBH sıklığını %13,4, evre I sıklığının %3,5, evre II sıklığının %3,9, evre III sıklığının %7,6, evre IV sıklığının %0,4, evre V sıklığının %0,1 olduğu bildirilmiştir (13).

Yüksek ve düşük gelirli ülkelerde ve çoğu düşük gelirli ülkelerde KBH'nın ana nedenini hipertansiyon ve diyabet oluşturmaktadır. Diyabet tüm KBH'ların %30-50'sinden sorumlu tutulmakta, dünya çapında 285 milyon yetişkini etkilemektedir (%6,4). Bu sayının 2030 yılına kadar yüksek gelirli ülkelerde %69, düşük gelirli ülkelerde %20 artması beklenmektedir. 2000 yılında tüm yetişkinlerin dörtte birini etkileyen hipertansiyonun ise 2025 yılında tüm yetişkinlerin yaklaşık %60'ını etkileyeceği düşünülmektedir (14). Kan basıncı kontrolü kötü olan hastalarda daha hızlı progrese olan KBH gelişme riski daha yüksektir. Asya, Hindistan ve Sahra-altı Afrika'sında bilinmeyen nedenler ve glomerulonefrite bağlı KBH sıklığı daha fazladır. Asya ve Afrika'da kırsal bölgelerde kullanılan bitkisel içerikli tedaviler yüksek gelirli ülkelerde giderek daha sık tercih edilmektedir, nefrotoksik etkileri olabilen bu tedavilerin konvansiyonel tedavilerle etkileşimlerine de bağlı olarak KBH patogenezinde etkisi bulunmaktadır. Coğrafi olarak

epidemik KBH vakalarında ise ağır metaller ve organik bileşiklerin yağlarda ve suda oluşturduğu kirlilik sorumlu tutulmaktadır(2).

Sahra-altı Afrika'sında endemik olan HIV enfeksiyonlarında böbrek tutulumu %5-83 arasında değiştiği bildirilmiştir. HIV nefropatisi ırka göre değişmekle birlikte, Afrikan-Amerikan bireylerde Asya'lılara göre daha siktir. Tedavide kullanılan antiretroviral terapilerin kiristal depolanması, tübüler disfonksiyon ve interstisyel nefrit gibi nefrotoksik yan etkileri de bulunmaktadır. Hepatit B ve C dünya popülasyonunun %2-4'ünü etkilemektedir ve KBH ile ilişkilendirilmiştir(2).

Türkiye'de yapılan CREDIT (Chronic REnal Disease In Turkey) çalışmasında KBH prevalansı % 15,7, kadınlarda % 18,4 ve erkeklerde % 12,8 bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca; KBH' lı hastalarda, KBH' lı olmayan kişilere göre, hipertansiyon, DM, obezite, dislipidemi ve metabolik sendrom prevalanslarının anlamlı derecede fazla olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada evre III sıklığı %4,7, evre IV sıklığı %0,3, evre V sıklığı %0,2 bildirilmiştir (3).



Şekil 1. Global olarak KBH'nın neden olduğu yük

(A-KBH'ya atfedilen mortalite dağılımı, B-KBH prevalansı)

Kaynak: Webster AC, Nagler EV, Morton RL and Masson P. Chronic Kidney Disease. The Lancet, 2017; 389, 1238–1252

2.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Kadınlarda, erkeklere göre KBH prevalansı daha fazladır(3). Bunun bir nedeni olarak nefron sayılarındaki farklılıklar öne sürülmüştür. Kadınlar erkeklerden daha az nefron sayısına sahiptirler ancak bu farkın nedeninin cinsiyetten çok vücut ağırlığı ve vücut yüzey alanı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (15,16). Öte yandan, literatürde vücut yüzey alanı ve kas

kitlesine göre bir düzeltme yapıldığında kadın ve erkeklerde GFR'lerin benzer çıktığı bir çalışma bulunmakla birlikte (17), tam tersine, düzeltme yapılmasına rağmen kadınlarda GFR'nin daha düşük bulunduğu yönünde veriler de bulunmaktadır (18).

Kadınlar ve erkeklerde KBH progresyon hızı da farklıdır. Erkeklerde KBH'nın daha hızlı SDBH'ya ilerlediği tespit edilmiştir (19,20). Bunun nedeni olarak Renin Anjiyotensin Aldosteron Sisteminin (RAAS) aktivasyonuna karşı oluşan cevabın erkeklerde daha fazla olması ileri sürülmüştür (21).

KBH'nın bazı ailelerde daha sık görüldüğü ve genetik bir yatkınlığın söz konusu olduğu ifade edilmiştir (22). Çalışmalarda, MYH9, NFKB1, UNCX, TSPAN9, AP5B1, SIPA1L3 ve PTPRO genlerinin GFR'deki değişikliklerle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (23).

Etnik köken, başka bir risk faktörüdür. ABD'de siyahlarda KBH prevalansı beyazlara göre daha fazladır (12). Bunun açıklaması olarak, siyahların daha düşük sosyoekonomik düzeye sahip olmaları gösterilmiştir (24,25). Ayrıca, siyahlarda diğer ırklara göre düşük doğum ağırlığı ile bebek dünyaya getirme olasılığının yüksek olması (26) ve bu çocukların azalmış nefron sayıları nedeniyle KBH'ya yatkın olması da siyahlarda prevalansın yüksek olması üzerinde etkilidir (27). Siyahlarda, KBH etiyojisinde rol oynayan hipertansiyon ve DM prevalansının beyazlardan daha fazla olduğu da unutulmamalıdır (28).

Prematüre veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerin, daha az nefrona sahip oldukları ve erişkin hayatta hipertansiyon ve KBH'ya yakalanma risklerinin daha fazla olduğu belirlenmiştir (29).

2.4. KLİNİK TABLO

Hastalığın erken evrelerigeneellikle asemptomatiktir.Semptomatik hastalık oluştuğunda erken görünüm çoğunlukla non-spesifiktir, bunlar iştah kaybı, bulantı, kırgınlık gibi belirtilerdir (30).

Gastrointestinal sistem, KBH'da en erken belirti veren sistemlerden biridir. Ağızda metalik bir tat ve iştah kaybı erken dönemlerde hasta tarafından farkedilebilmektedir. Bulantı, kusma ve hastalığın ilerlemesi ile birlikte stomatit, gastrit, peptik ülser, enterit de görülebilmektedir (31). Bu hastalarda, KBH progresyonu sırasında, hipertansiyona ek olarak, sol ventrikülde hipertrofi, dilatasyon sonucu disfonksiyon ve aritmiler, aterosklerozun

hızlanması görülebilir, iskemik kalp hastalıklarının sıklığı da artmıştır, ayrıca bazı hastalarda perikardit gelişebilir (31).

KBH hastalarında, eldiven çorap tarzı sensöriyel kayıp görülebilir. Ayrıca, tendon reflekslerinde zayıflama, düşük ayak gibi periferik sinir etkilenimi ile ilişkili diğer sonuçlar da saptanabilir. Santral sinir sistemi ile ilgili belirti ve bulgular, kognitif değişiklikler ve uyku bozuklukları etrafında toplanmaktadır. İritabilite, asteriksis, nöbetler ve letharjiden komaya kadar ilerleyebilen bir nörolojik tablo görülebilir (31).

Hastalarda, hiperfosfatemi ve α_1 hidroksilaz enzimi aktivitesinde azalma sonucu, hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidizm gelişebilmektedir. Parathormon ve D vitamini metabolizmasında bozukluk sonucu da kemik hastalığı gelişmektedir. Aktif D vitamini gibi böbreklerde üretilen bir hormon olan Eritropoetin (EPO) düzeyleri de KBH seyri sırasında azalmaktadır. EPO düzeylerindeki azalma ve özellikle demir eksikliği bu hastalarda anemi gelişimine neden olmakta ve anemi, yorgunluk hissi gibi KBH' nın non-spesifik semptomlarını ağırlaştırırken, öte yandan da mortaliteyi arttıran aritmi gibi kardiyovasküler hastalıklar için de predispozan rol oynamaktadır. Bu hastalarda tam kan sayımına bakıldığında sıklıkla lökosit sayımının normal olduğu görülse de, lökositin niteliksel özelliklerinde bir bozukluk söz konusudur; lökosit disfonksiyonu bu hastaların immünolojik olarak zayıf olmasına ve infeksiyon hastalıklarına yatkın olmalarına neden olmaktadır. Lökosit dışında, trombosit işlevleri de bozulmaktadır, trombosit adezyon ve agregasyonunda bozukluk sonucu kanamalara karşı yatkınlık oluşabilmektedir (31).

Böbrek işlevlerindeki yetersizlik sonucu, K^+ itrahi azalmakta, metabolik asidoz ile birlikte, K^+, H^+ ile yer değiştirmektedir, bunlara bir de renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen ilaçların tedavi amacıyla kullanımı eklendiğinde, K^+ kanda artmakta ve hiperkalemi oluşmaktadır. Bu hastalarda, daha az sıklıkla görülmekle birlikte, hipokalemi de tesbit edilebilmektedir. Bu durum, yetersiz beslenme ve diüretiklerin tedavi amaçlı kullanımına bağlı olarak gelişmektedir. Bunlar dışında, deride sarı pigmentasyon, impotans, amenore ve lipid metabolizması anormallikleri de görülebilmektedir (31).

2.5. TANI

Tanıda önemli olan, bozulmuş böbrek fonksiyonunun varlığının keşfedilebilmesidir. Blood Urea Nitrogen (BUN) ve serum kreatinini geçmişte bu amaç ile kullanılmış ama önemli kısıtlılıkları olan iki ölçümdür. BUN kişinin hidrasyon durumundan ve diyetten etkilenen bir ölçümdür; serum kreatinini ise, böbrek fonksiyonundaki kayıp %

50' nin üzerine çıkmadıkça normal sınırların dışına çıkmadığı için, bu ölçümün de tek başına KBH tanısında kullanılması aslında doğru değildir(32).

GFR genelde, böbrek fonksiyonlarının en kapsamlı göstergesi olarak kabul edilir (15). GFR belirlenmesinde altın standart yöntem, 24 saatlik idrarda izotop klirensinin ölçülmesidir. Ancak bu yöntem hem pahalı, hem de klinikte uygulaması çok da pratik değildir. Klinikte, bu yöntemin yerine genellikle serum kreatinin klirensi kullanılmaktadır(33). Bunu hesaplamak için ise, serum kreatinin (Scr) düzeyinden GFR'yi tahmin etmeye yarayan formüller geliştirilmiştir, klinik pratikte, öncelikle bu formüllerin kullanılması önerilmektedir (15).

GFR hesaplanmasında kullanılan formüller üç tanedir. Bunlar, MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases) formülü (34), CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülü (35)ve Cockcroft Gault formülüdür(36) (Tablo 3).

Tablo 3.GFR hesaplanmasında kullanılan formüller

MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)formülü (34)

$175 \times (\text{Scr})^{-1,154} \times (\text{Yaş})^{-0,203} \times (\text{Kadınlarda } 0,742 \text{ ile çarpılır }) \text{ ve (Siyah ise; } 1,212 \text{ ile çarpılır)}$

CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülü (35)

Kadınlarda, $\leq 0,7$ mg/dl serum kreatinini ölçülmesi durumunda formül şu şekildedir;
 $(\text{Scr} / 0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{yaş}} \times (\text{Siyahlar için } 166, \text{ Beyazlar ve diğer ırklar için } 144).$

Kadınlarda, $> 0,7$ mg/dl serum kreatinini ölçülmesi durumunda formül şu şekildedir;
 $(\text{Scr} / 0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{yaş}} \times (\text{Siyahlar için } 166, \text{ Beyazlar ve diğer ırklar için } 144).$

Erkeklerde, $\leq 0,9$ mg/dl serum kreatinini ölçülmesi durumunda formül şu şekildedir;
 $(\text{Scr} / 0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{yaş}} \times (\text{Siyahlar için } 163, \text{ Beyazlar ve diğer ırklar için } 141).$

Erkeklerde, $\leq 0,9$ mg/dl serum kreatinini ölçülmesi durumunda formül şu şekildedir;
 $(\text{Scr} / 0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{yaş}} \times (\text{Siyahlar için } 163, \text{ Beyazlar ve diğer ırklar için } 141)$

Cockcroft - Gault formülü (36)

$[(140 - \text{yaş}) \times \text{Vücut ağırlığı (kg)}] / [72 \times \text{Scr (mg/dl)}] \times (\text{kadınlarda } 0,85 \text{ ile çarpılır})$

Proteinüri KBH için önemli bir başka göstergedir. Düzeylerindeki artış, KBH' nın progresyon hızı ile koreledir (61). Günümüzde, proteinürinin tesbiti amacıyla, 24 saatlik

idrarda albümin itrah hızının ölçümü ya da rastgele alınan idrarda albümin / kreatinin oranına bakılması önerilmektedir (31).

2.6. KOMPLİKASYONLAR

KBH hastalarının monitorizasyonu progresyon gösteren hastalıkların tespiti ve renal replasman tedavisi gerekecek hastaların belirlenmesi için önemlidir. Bu amaçla geliştirilen yaş, cinsiyet, eGFR ve proteinüri ile hesaplanan uluslararası geçerliliği test edilmiş metotlar bulunmaktadır (37). Beş yıllık süre içerisinde KBH hastalarının %2'sinde SDBH gerekmektedir, Evre II hastaların %1,1'i, evre III hastaların %1,3'ü, evre IV hastaların %19,9'unda diyaliz tedavisi veya böbrek transplantasyonu gerekmektedir (38). KBH'nın diğer kronik hastalıklarla ve mortaliteyle ilişkisi KBH komplikasyonlarıyla ilişkilidir. KBH hastalarında mortalite riski böbrek fonksiyonlarının bozulmasıyla artış göstermektedir, mortalite sıklıkla kardiyovasküler hastalıklardan ötürü gerçekleşmektedir (39,40).

2.6.1. Anemi

KBH hastalarında yaygın şekilde normositik, normokromik özellikte bir anemi görülmektedir. Anemi prevalansı GFR azaldıkça artış göstermektedir. Böbrekler proksimal tübül ve peritübüler kapiller etrafındaki interstisyel fibroblastlar tarafından üretilen glikoprotein yapıda bir hormon olan eritropoetin (EPO) ana kaynağıdır. EPO kemik iliğinde kırmızı kan hücre üretimini stimüle etmektedir. Üremi kaynaklı eritropoez inhibitörleri kırmızı kan hücrelerinin sağkalımını kısaltmaktadır. KBH hastalarında demir eksikliği (aşırı miktarda hepsidin demir absorpsiyonunu bozmaktadır) anemiyi arttıran diğer bir faktördür. KBH hastalarında anemi yaşam kalitesinin azalması, kardiyovasküler hastalık sıklığında artış, hastaneye daha sık yatış, kognitif bozukluk ve mortaliteyle ilişkilidir (41,42). Anemi tedavisinde demir ve rekombinant eritropoetin ve sentetik yan ürünleri yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu tedavilerin transfüzyon ihtiyacını özellikle kombine kullanımda azalttığı gösterilmiştir. Ancak KBH'nın toplum tabanlı şekilde düzeltilmesi gerekli değildir. 27 çalışmanın değerlendirildiği bir sistematik derlemede hemoglobin seviyelerini (120-150 g/L) eritropoezis stimülan ajanlarla çok yükseltmenin 95-115 g/L seviyelerine kıyasla inme, hipertansiyon ve tromboz için riski arttırdığı gösterilmiştir (43). İki hemoglobin hedefi arasında mortalite, ciddi kardiyovasküler olay ve SDBY'ye progresyon açısından farklılık görülmemiştir. Eritropoezis stimülan ajanlara tedavi yanıtı sıklıkla demir eksikliği ile sınırlanmaktadır. Oral demir pahalı olmayan, KBH'nın erken evrelerinde yaygın şekilde

kullanılan bir tedavidir. Altı çalışmanın değerlendirildiği bir sistematik derlemede iv demir replasman tedavisinin hemoglobini daha fazla yükselttiği, Eritropoezis stimulan ajanlara ihtiyacı azalttığı gösterilirken, mortaliteyi arttırmadığı görülmüştür (44).

2.6.2. Kardiyovasküler hastalıklar

GFR'si 60 mL/Dk/1.73m² altında olan hastalarda kardiyovasküler mortalite KBH'ı olmayanlara kıyasla %57 yüksek bulunmuştur (45,46). Bu hastalarda fatal olmayan miyokardiyal enfarktüs sıklığı %33 daha yüksektir, ayrıca GFR azaldıkça ve mikroalbuminüri arttıkça miyokardiyal enfarktüs ve kardiyovasküler mortalite artış göstermektedir (47,48). Bir meta-analizde GFR ve inme riski arasında ters bir ilişki olduğu, albuminüri ve inme riski arasında ise doz bağımlı bir ilişki olduğu ifade edilmiştir. GFR'de her 10 mL/dk/1.73m² azalışta inme riski %7 artış göstermektedir (49).

Klinik uygulama rehberlerinde, KBH hastaları için antiplatelet tedavi yaklaşımları genel popülasyona benzerdir (50), ancak elli çalışmanın değerlendirildiği bir sistematik derlemede, antiplatelet ajanların miyokardiyal enfarktüs sıklığında %13 azalma sağlamasına rağmen, mortalite ve inme riski açısından belirgin etki göstermediği ifade edilmiştir (51). Antiplatelet tedaviler aynı zamanda majör kanama riskini %33, minör kanama riskini %49 arttırdığı görülmüştür. Buradan hareketle KBH evre I ve II hastalarda bu tedavilerin zararının yararından daha çok olduğu düşünülmüştür. Yakın zamanda yapılan diğer bir sistematik derlemede KBH hastalarında primer profilaksiste antiplatelet tedavinin yeri olmadığı, ancak sekonder profilaksiste sağ kalımı arttırdığı yönünde meta-analizlerin olduğu ifade edilmiştir (52).

Hiperlipidemi için statinlerin etkinliği için çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (53). Diyaliz tedavisi almayan KBH hastalarının değerlendirildiği bir başka çalışmada statinlerin genel mortaliteyi %19, kardiyovasküler mortaliteyi %22 azalttığı ifade edilmiştir (54). Statinler total, düşük dansiteli kolesterol ve proteinüri seviyelerini azaltmaktadır, ancak KBH progresyonunda etkili bulunmamıştır. K/DOQI rehberlerinde hiperlipidemi yönetimi şu şekildedir (55);

- LDL kolesterolü 100-129 mg/dl (2,57-3,34 mmol/L) arasında olanlarda yaşam stili değişiklikleri ilk tercihtir. Hedef LDL seviyelerine ulaşamadığında (LDL<100 mg/dL [2.57 mmol/L]) düşük doz statin tedavisi başlanabilir.

- LDL \geq 130 mg/dL (3.36 mmol/L) olan hastalarda yaşam stili değişiklikleri tek başına yeterli değildir. Statinler ile tedaviye başlanabilir, hedef LDL'ye ulaşana kadar doz titre edilebilir.
- TG \geq 200 mg/dL (3.36 mmol/L) olan hastalarda hedef non-HDL kolesterolün 130 mg/dL ve altında olmasıdır. Tedaviye yaşam stili değişiklikleri ve düşük doz statin ile başlanabilir, doz hedef seviyelere ulaşılana kadar arttırılabilir.

KBH hastalarında kan basıncının 130/80 mmHg altında tutulması önerilmektedir (56). Kan basıncının düşürülmesiyle KBH'nın SDBH'ya progresyonunun azaltıldığı gösterilmiştir, ancak bu gelişme sadece proteinürisi olan hastalarda gözlenmektedir (57).

2.6.3. Kanser

Toplum tabanlı kohort çalışmalarında diyaliz tedavisi altındaki SDBH'larda kanser riskinin %10-80 arasında olduğu, böbrek nakilli hastalarda genel popülasyona kıyasla kanser riskinin 1,9-9,9 kat artış gösterdiği bildirilmiştir (58). Özellikle sıklığı artan kanser tipleri içerisinde renal trakt ve tiroid kanserleri yer almaktadır. Transplantasyondan sonra, kanser riski immün yetmezlikle ilişkili olup, genitoüriner sistem, Kaposi sarkoma, lenfoma, melanoma ve baş ve boyun kanserleri şeklinde izlenebilir (59). SDBH hastalarında meme ve prostat kanseri sıklığının artış gösterdiği hakkında veri bulunmamaktadır. Kanser riski birden çok faktöre bağlı olarak artış göstermektedir. Daha önce tanımlanan faktörler içerisinde KBH nedeni, immünsupresif ajanlar, kazanılmış renal kistik hastalık ve kronik üremi yer almaktadır. Ek olarak erken evrelerde erkek hastalarda kanser sıklığının kadınlardan daha fazla olduğu bildirilmiştir. Albumin/kreatinin oranı 1,11 mg/mmol üzerinde olanlarda kanser riskinin %57 daha yüksek olduğu ifade edilmiştir. Ek olarak GFR düşüşüyle kansere bağlı mortalitenin artış gösterdiği bildirilmiştir (60).

2.6.4. Renal replasman tedavisi ve böbrek transplantasyonu

SDBH'na ilerleyen hastaların çoğu hemodiyaliz veya periton diyalizi ile tedavi edilmektedir. SDBH global prevalansı 280 milyon olup, böbrek transplantasyonu sıklığı milyonda 65'tir. Diyaliz tedavisi altındaki SDBH'ların beş yıllık sağ kalımları benzer yaştaki genel popülasyona kıyasla %13-60 arasında daha düşüktür (61). SDBH'ların yaklaşık yarısı böbrek transplantasyonu beklemektedir. Ancak talep olanaklardan daha fazladır. Bu hastaların sadece %25'i böbrek transplantasyonuna ulaşabilirken, her yıl %6'sı transplantasyon beklerken kaybedilmektedir (62,63).

2.6.5. Musküloskeletal komplikasyonlar

KBH hastalarında musküloskeletal komplikasyonlar üst üste binen metabolik değişimler nedeniyle oldukça sıktır. Bu komplikasyonlar sıklıkla renal osteodistrofi ve mineral kemik bozuklukları şeklinde isimlendirilmektedir. Sağlıklı böbrek serum kalsiyum ve fosfat konsantrasyonları regüle etmektedir (vitamin D'nin kalsitriole çevrilmesi). Mineral kemik bozukluğu KBH'da yaygın görülen komplikasyonlar arasındadır, kalsiyum, fosfat, paratiroid hormon (PTH), vitamin D metabolizması gibi kombine bozuklukları içermektedir. Sıklıkla serum fosfat ve PTH seviyelerinde artış, serum kalsiyum seviyelerinin düşük, normal veya artışıyla karakterizedir. Kemik turnoveri, mineralizasyonu ve gelişimi bozulabilir ve kemik ağrısı, kemik kırılabilirliğinde artış veya kalsifikasyon şeklinde klinik verebilir. KBH ilerledikçe aktif vitamin D eksikliği artış gösterir ve hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidizme neden olarak osteoklast aktivitesinin artışıyla sonuçlanır. Birkaç yıllık diyaliz tedavisi sonrasında SDBH'da kemik patolojileri daha belirgindir. Ancak KBH'nın erken evrelerinde kemik metabolizmasında subklinik değişimler başlamaktadır (64-66).

Tedavi rehberleri serum fosfat konsantrasyonlarını 0,87 mmol/L – 1,49 mmol /L arasında tutmak için fosfatın diyetle kısıtlanmasını, kalsiyum ve kalsiyum dışı fosfat bağlayıcılarının kullanımını önermektedir (67). Altmış çalışmanın analiz edildiği bir çalışmada, sevelamerin kalsiyum tabanlı ajanlara kıyasla serum fosfat ve PTH'ı daha belirgin azaltmasına rağmen, gastrointestinal yan etkilerin daha fazla olduğu, hiperkalsemi riskinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (68). KDOQI rehberinde evre III ve IV hastalara serum kalsitriol seviyeleri 30 ng/mL altında, PTH seviyeleri normalin üzerinde olduğunda oral aktive vitamin D verilmesini önermektedir. Bir meta-analizde, vitamin D'nin serum PTH'ı azalttığı, SDBH'ya progresyonu arttırmadığı gösterilmiştir (69).

Hasarlı böbreklerin amonyak sentezleme ve hidrojen iyonlarını atma kapasitesi azaldığı için metabolik asidoz KBH hastalarında sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Kemik mineral hastalığı, sarkopeni ve progresif GFR kaybının kronik metabolik asidoz sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Tedavi rehberleri serum bikarbonat konsantrasyonunun bu komplikasyonları önlemek için 22 mEq/L seviyelerinde tutulması gerektiğini önermektedir (67).

2.7. SARKOPENİ

2.7.1. Tanım ve epidemiyoloji

1988 yılında Irwin Rosenberg sarkopeniyi ilk defa iskelet kası ve fonksiyonlarında yaşa bağlı azalma olarak tanımlamıştır (70). Sıklıkla fiziksel inaktivite, mobilitenin azalması, yürümede yavaşlama, zorlanma ve fiziksel dayanıklılık kaybı eşlik etmektedir (71). Aynı zamanda metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için önemli bir faktör olan yağ dokusunda artış ile karakterizedir (72,73). Bu nedenle obeziteyle birlikte sarkopeni metabolik bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar ve mortalite üzerinde sinerjistik etki göstermektedir (74).

Kas kitlesinde yaklaşık 40 yaşında progresif bir kayıp başlamaktadır. Bu kayıp 70 yaş civarına kadar her on yılda bir %8 seviyesindedir, 70 yaş sonrasında ise her on yılda bir %15 artış göstermektedir (75).

Sarkopeni sıklığı çalışmalar arasında değişim göstermektedir (76). Sarkopeni etkisi ve prevalansı sarkopeninin nasıl tanımlandığına göre değişim göstermektedir. Baumgartner ve ark'ı tarafından apendiküler kas kitlesinin vücut boyunun karesine bölünerek değerlendirilen sarkopeni sıklığının 65-70 yaş arasında %13-24 arasında olduğu, 80 yaş üzerinde ise %50 olduğu ifade edilmiştir (77). Bu çalışmada sarkopeni sıklığı 75 yaş üzerinde erkeklerde daha sık bulunmuştur (%58 & %45). Melton ve ark'ı'nın çalışmasında DEXA ile total iskelet kası ölçülerek değerlendirilen sarkopeni sıklığının 60-69 yaş arası erkeklerde %10, kadınlarda %8 olduğu, 80 yaş üzerinde ise erkeklerde %40, kadınlarda %18 ifade edilmiştir (78). Sarkopeni iskelet kası kaybı olarak dikkate alınmasına rağmen, fonksiyonel kapasite yaşlı erkek ve kadınlarda özellikle önemlidir. İskelet kas kitlesi ile kas gücü ve fonksiyonellik arasında bir ilişki olduğu aşikardır. Baumgartner ve ark'ı tarafından sarkopenik kadınlarda engelliliğin 3,6 kat daha yüksek olduğu, sarkopenik erkeklerinde ise 4.1 kat daha fazla olduğu ifade edilmiştir (77). Ancak bu çalışmada kullanılan sarkopeni, apendiküler kas kitlesinin boyun karesine bölünmesi şeklinde hesaplanmış olup, aynı zamanda obezite kriterleriyle yüksek oranda korelasyon göstermektedir (79). Bu sınırlılığı aşmak için Newman ve Delmonico tarafından yeni kriterler önerilmiştir. Bu kriterlerde yağsız kas kitlesinin lineer regresyon modelleri ile oluşturulan rezidüeller kullanılarak bulunan yağsız kas kitlesiyle mukayese edilmektedir. Bu tanımlamaya göre ise sarkopeni sıklığı 40-59 yaş arası erkeklerde %19,4, kadınlarda %15,1, 60 yaş üzeri erkeklerde %15,4, 60 yaş üzeri kadınlarda %22,3 bildirilmiştir (80).

Sarkopeni diyebilmek için kas kitlesi, gücü ve fiziksel performansdeğerlendirilmelidir. Bu değerlendirmelerde kullanılan testler çok çeşitlidir ve maliyet, kolay ulaşım ve kullanım durumlarına göre farklılıklar gösterir(81) (Tablo 4).

Tablo 4. Kas kitlesi, gücü ve fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan testler

*BİA; biyopedans analiz, BT; bilgisayarlı tomografi, DEXA; dual enerji x-ray absorbsiyometri, MR; manyetik rezonans, KFPB; kısa fiziksel performans bataryası

Ölçülen faktör	Klinik pratikte kullanılan testler	Araştırma amaçlı kullanılan testler
Kas kitlesi	BİA	BT
	DEXA	MR
	Antropometrik ölçümler	DEXA
Kas gücü	El sıkma gücü	BİA
		Potasyum/yağsız ağırlık
		El sıkma gücü testi
		Diz fleksiyon/ekstansiyon
Fiziksel performans	KFPB	Pik ekspiratuar akım
		KFPB
		Yürüme hızı
		Yürüme hızı
	Kalk ve yürü testi	Merdiven tırmanma
		Kalk ve yürü testi

2.7.1.1. İskelet kası temelli sarkopeni tanımları

İskelet kasını değerlendirmek için yaygın kullanılan, düşük maliyetli ve ulaşılabilir yöntemler arasında DEXA ve BİA yer almaktadır. Ek olarak bu amaçla MR ve BT'de kullanılabilir, ancak maliyetleri ve iyonize radyasyon içermesi önemli sınırlılıkları arasındadır. DEXA vücut kompozisyonu analiz eden iyi bilinen bir yöntemdir, şuan kemik mineral dansitesinin değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmaktadır. DEXA ile apendiküler iskelet kası hesaplamaları kemiksiz ve yağsız kas kitlesi ile yapılabilmektedir (82,83). Vücut kitle indeksine benzer şekilde, apendiküler kas kitlesi boyun karesine bölünerek vücut boyu ile iskelet kası arasındaki güçlü ilişkiye göre düzeltilir. Osteoporozda olduğu gibi apendiküler kas kitlesi için de eşik değerler tanımlanmıştır. Bu şekilde sarkopeni apendiküler kas kitlesinin boyun karesine bölündüğünde genç referans gruba kıyasla 2

standart deviasyon altında olması şeklinde tanımlanmıştır. Baumgartner, Janssen ve Kim tarafından yapılan çalışmada erkeklerde sırasıyla 7,26 kg/m², 8,51 kg/m² ve 7,40 kg/m², kadınlarda 5,45 kg/m², 5,76 kg/m² ve 5,14 kg/m² değerleri iki standart deviasyon için eşik değerler olarak tanımlanmıştır (77,84,85).

2.7.1.2. İskelet kası, kas gücü ve fonksiyonlarını temel alan sarkopeni tanımları

Kas gücü tamamen kas kitlesine bağlı olmayıp ve kas kitlesi ve kas gücü arasındaki ilişki lineer bir ilişki değildir (84). Bu nedenle ilk başta iskelet kasında yaşla ilişkili olarak yapılan sarkopeni tanımımız zaman içerisinde hem kantitatif (kas kitlesi vb) ve hem de kalitatif (kas gücü, fonksiyonu vb.) olarak geliştirilmiştir. Sarkopeni çalışma grubu olan European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) tarafından yürüme hızında azalma (<0.8 ms) düşük el kavrama gücünü temel alan yeni bir algoritma tanımlamıştır (86).

2.7.2. Patofizyoloji

İskelet kası iki tip liften oluşmaktadır. Tip II hızlı liflerin glikolitik potansiyeli yüksek, oksidatif kapasitesi düşüktür ve tip I liflere kıyasla daha hızlı yanıt vermektedir. Tip I lifler mitokondri, kapiller ve miyogloblin içeriğinin fazla olması nedeniyle yorgunluğa dirençli liflerdir. Postür kasları haricinde çoğu kasta her iki lif tipi bir arada bulunmaktadır. Yaşla birlikte yaşanan kas atrofisi sıklıkla tip II lifleri etkilemektedir (87). Sarkopeni açıklaması için nörodejeneratif süreç, anabolik hormon üretimi ve sensitivitesinde azalma ve sitokin sekresyonunda regülasyon bozukluğu ve inflamatuvar durumda meydana gelen değişimler gibi çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür (88) (Şekil 2).

2.7.2.1. Nöromusküler yaşlanma

Nöron kaybı yaşla birlikte artan, progresif ve geri dönüşü olmayan bir süreçtir (89). Motor korteks, spinal kord, periferik sinirler ve nöromusküler bileşke gibi sinir sisteminin birçok seviyesi yaştan etkilenmektedir. Spinal kordda alfa motor nöron sayısında belirgin azalma görülür, bu azalmada hızlı motor üniteleri inerve eden alfa motor nöronları seçici bir kayıp olması sorunlu tutulmaktadır. Aynı zamanda periferik sinir lifleri ve miyelin kılıflarda da yaşla birlikte azalma izlenmektedir (90,91).

2.7.2.2. Endokrinolojik değişimler

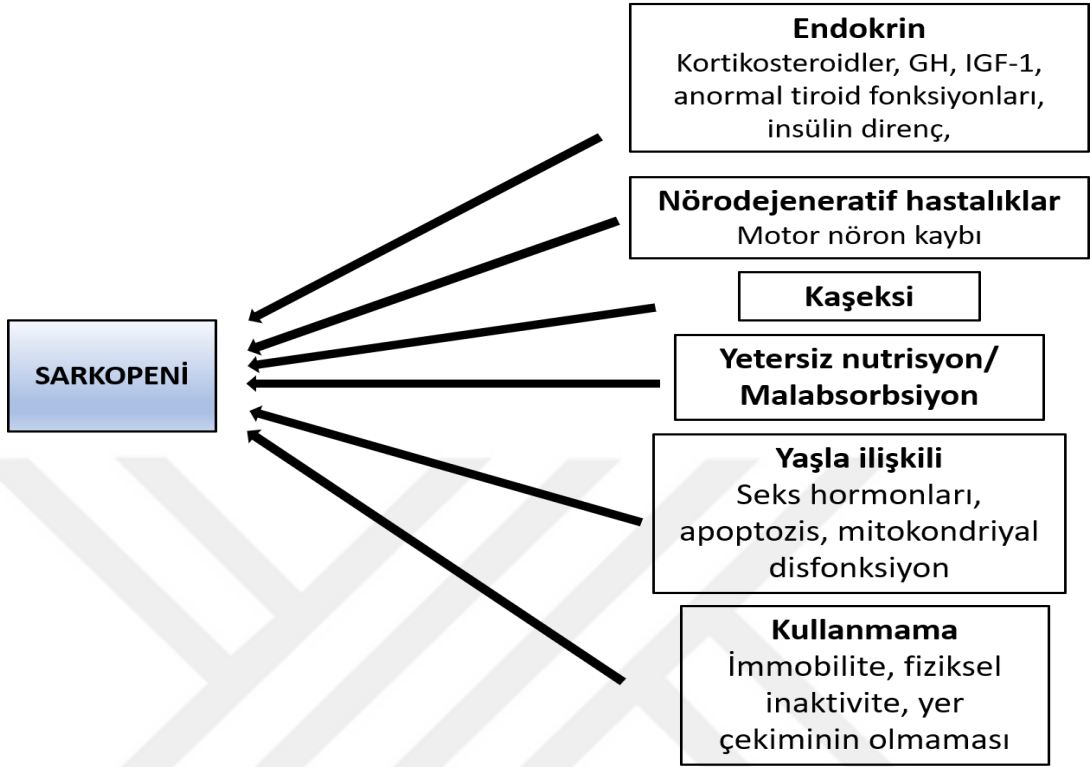
İskelet kasının idamesi için yıkım ile aynı oranda sentez gerekmektedir. Zaman içerisinde bu dengenin bozulması kasları ilgilendiren katabolik süreçleri hızlandırmaktadır. Yaşlanmayla birlikte büyüme hormonu, IGF-1, kortikosteroidler, androjenler, östrojen ve insülin gibi hormonların üretimi, sensitivitesi değişim göstermektedir. Hormonların regülasyonunda bozulma optimal kas protein metabolizmasını etkilemektedir (92). Yaşlılarda GH/IGF-1 oranının azalması yaygın şekilde izlenmektedir ve bu durum vücut kompozisyonundaki değişim ile karakterizedir (93). Yaşlanmayla birlikte testosteron seviyelerinin azalması kas kitlesi ve kemik gücünde azalmaya yol açmaktadır. Testosteronun kas kitlesini ve fonksiyonlarını arttırdığı gösterilmiştir (94). Hiperkortizolizm durumunda viseral yağ dokusunun artış gösterdiği, yağsız vücut kitlesinin ve kemik mineral dansitesinin azaldığı bilinmektedir. Yaşın artışıyla birlikte erkeklerde sabah kortizol seviyelerinde artış izlenmektedir glukokortikoidlere maruziyet ise viseral yağ dokusunun artışıyla sonuçlanmaktadır (95).

Vitamin D seviyelerinin düşmesiyle kas gücünün azalması arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Visser ve ark'ı vitamin D seviyelerinin düşmesiyle hem erkek hem de kadınlarda sarkopeni riskinin artış gösterdiğini ifade etmiştir (96).

Son olarak, yaşlılarda iskelet kas protein sentezi insülinin anabolik etkilerine dirençlidir (97). Bu nedenle insülin direnci yaşla ilişkili kas kaybı ile ilişkili olabilir. Tam tersine, iskelet kas kaybı, insüline yanıt veren en geniş doku olduğu için insülin direnci ile sonuçlanabilir. Sayer ve ark'ı el kavrama gücünün azalmasının HOMA-IR ile gösterilen insülin direnci ile korelasyon gösterdiğini ifade etmiştir (98).

2.7.2.3. İnflamatuvar faktörler

Yaşamın ileri dönemlerinde TNF-alfa, IL-6 ve CRP seviyeleri artmaktadır (99). Adipoz doku sistemik inflamatuvar durumu etkileyen sitokin ve hormon sentezleyen bir endokrin organdır. Honda ve ark'ı aşırı kilolu SDBH hastalarında protein enerji eksikliğinin yaygın olduğunu ve inflamasyonla ilişkili olduğunu ifade etmiştir (100). Başka bir çalışmada ise obezitenin direkt olarak inflamasyonu tetiklediği, sonrasında kas gücünü olumsuz etkilediği bildirilmiştir (101)52. Stenholm ve ark'ı ise vücut yağ yüzdesinin yüksek olması, el kavrama gücünün düşük olması CRP seviyelerinde artış ile ilişkilendirmiştir (102).



Şekil 2. Sarkopeni patofizyolojisi

2.7.3. Sarkopeni tedavisi

Sarkopeni tedavisi için yeterli miktarda makro ve mikronütrientlerin sağlanması için beslenme optimize edilmelidir. Diyetle yapılması gereken modifikasyonlar şu şekilde özetlenebilir: günlük 24-36 kcal/kg kalori ihtiyacı, günlük minimum 1.0g/kg protein alımı, serum vitamin D seviyelerinin 40 ng/ml üzerinde tutulması için vitamin D'den zengin diyet. Kreatinin monohidrat, antioksidan, aminoasit metabolitleri, omega 3 yağ asitleri gibi gıda takviyeleri hakkında çalışmalar yapılmaktadır, bazı çalışmaların sonuçları yüz güldürücüdür (103). EWGSOP tarafından yapılan bir çalışmada diyetle protein, aminoasit veya hidroksimetilbutirat takviyesinin olumlu sonuçlar verdiği ifade edilmiştir (104).

Fiziksel aktivite kas kütlesi ve performansını arttırmak için anahtar role sahiptir. American College of Sport Medicine ve American Heart Association tarafından haftada 2-3 defa direçli egzersizler önerilmektedir (105). Egzersizin yararlı etkilerine follistatinin hepatik sentezinin artmasıyla birlikte myostatin inhibisyonunun aracılık ettiği düşünülmektedir (106).

Sarkopeni tedavisi için çeşitli medikal tedavilerin etkinliği çalışılmaktadır. Ancak bu çalışmaların çok az faz III ve faz IV çalışmalarına dönüşebilmektedir. Sarkopeni tedavisinde önerilen nutrisyonel öneriler ve incelenen ilaçlar tabloda özetlenmiştir (103) (Tablo 5).

Tablo 5. Sarkopeni tedavisinde nutrisyonel öneriler ve incelenen medikal tedaviler

Nutrisyonel öneriler	İncelenen medikal tedaviler
Kalori alımının artırılması	Testosteron
Proteinler ve amino asit	Selektif androjen reseptör agonistleri
Vitamin D	Growth hormon
Kreatinin monohidrat	IGF-1
Antioksidanlar	Girelin
Aminoasit metabolitleri	Leptin
Betametilbutirat	Vitamin D
Omega 3 yağ asitleri	Miyostatin inhibitörü
Ursolik asit	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
Nitrattan zengin beslenme	Espindolol

2.7.4. Kronik böbrek hastalığı ve sarkopeni

Sıklıkla hızlanmış yaşlanma modeli şeklinde isimlendirilen KBH'da kas, kas gücü, fiziksel performans kaybı ve mobilite sınırlaması, engellilik ve mortalite arasındaki ilişki genel popülasyonla benzerdir. Ancak bu ilişkinin boyutu KBH hastalarında genel popülasyondan daha farklıdır (1). Katabolik bir süreç olan KBH üremi nedeniyle protein kaybı ve birçok metabolik bozukluklarla ilişkilidir. KBH hastalarında sarkopeni sıklığı genel popülasyondan daha yüksek bildirilmiştir. Bu nedenle KBH sıklığının artış göstermesi de göz önünde bulundurulduğunda, sarkopenin zamanında tanınması, tedavi edilmesi, gelişiminin önlenmesi önemlidir (107).

2.7.4.1. Sarkopeninin klinik önemi

Prediyaliz hastalarında kısıtlı sayıda çalışmada sarkopeni değerlendirilmiştir. Pereira ve ark'ı (108) kas kitlesi indeksi (DEXA kullanılarak) ve el kavrama gücü ile değerlendirdikleri sarkopeni varlığının mortaliteyi 3,02 kat arttırdığı ifade edilmiştir. Ön kol çevresi kullanılarak değerlendirildiğinde ise sarkopeninin mortaliteyi 1,8 kat arttırdığı

görülmüştür. Ortalama GFR'si 42 ml/dk/1,73 m² olan 385 hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada ise yürüme hızındaki 0,1 m/s azalmanın ölüm riskini %26 arttırdığı, kalk ve yürü testinde 1 sn uzamanın ise mortaliteyi %8 arttırdığı bildirilmiştir (109). Median takip süresinin 2,8 yıl olduğu, 128 prediyaliz hastasının değerlendirildiği bir başka çalışmada ise el kavrama gücünde azalma olması hem erkek, hem de kadınlarda SDBY'ye ilerleme ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu ifade edilmiştir (110). Bu bulgular KBH'da sarkopeninin önemli klinik sonuçlara neden olduğuna işaret etmektedir.

Hemodiyaliz hastalarında sarkopeni sıklığı prediyaliz hastalarından daha yüksek bildirilmiştir. Yaşlı hemodiyaliz hastalarında sarkopeni sıklığı %45-63 arasında bildirilmiştir (111). Prediyaliz evresinde izlenen faktörlere ek olarak, hemodiyaliz hastalarında diyalizata aminoasit ve albümin kaybı, diyaliz membranı veya devreleri gibi yapay sistemlerle temas sonucunda sistemik inflamasyonun tetiklenmesi, diyaliz sırasında yatak istirahat nedeniyle fiziksel inaktivite sarkopeni gelişimini hızlandırmaktadır (112-116). Morishita ve ark'ı (117) yaşa ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında dahi hemodiyaliz hastalarında sarkopeninin hemodiyaliz süresi ile artış gösterdiği ifade edilmiştir. Prediyaliz hastalarında olduğu gibi hemodiyaliz hastalarında da sarkopeni mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (118-123). El kavrama gücü ve kol kası kitlesi ile hesaplanan kas kalitesinin hemodiyaliz hastalarında sağ kalım için bağımsız bir belirleyici olduğu ifade edilmiştir (124).

Yirmi binin üzerinde hemodiyaliz hastasının egzersiz alışkanlığını değerlendiren bir surveyde hastaların yarısından çoğunun hiç egzersiz yapmadığı veya haftada bir defadan daha az egzersiz yaptığı ifade edilmiştir (125). Bu sedanter yaşam tarzı yaşlı hastalarda genç hastalardan daha yaygın bulunmuştur. Fiziksel inaktivite ise sarkopeniye neden olmasının yanında hemodiyaliz hastalarında mortaliteyi arttırdığı çok sayıda çalışmada ifade edilmiştir (126-128). Tentori ve ark'ı (125) tarafından yapılan çalışmada yürüme frekansı ile mortalite riski arasında doz bağımlı negatif yönde bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular hemodiyaliz hastalarında fiziksel aktivitenin artırılmasına işaret etmektedir.

2.7.4.2. KBH'da sarkopeni patofizyolojisi

KBH hastalarında sarkopeninin altında yatan mekanizmalar iskelet kas kaybına odaklanmaktadır. Tetikleyici faktörden bağımsız olarak, KBH'da iskelet kas kaybı protein homeostazindeki negatif katabolizma nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Katabolizmasının artmasıyla birlikte kas proteinlerinin sentezi azalmaktadır. Aynı zamanda KBH hücre aktivasyonunun azalması ve miyojenik regülatuar faktör ekspresyonunun azalması gibi

rejenerasyonunun bozulmasıyla ilişkilidir (129). Kas rejenerasyonu ve kas hacmi iskelet kas kitlesinin negatif bir regülatörü olan miyostatinden etkilenmektedir. Kan miyostatin düzeyi KBH hastalarında artış göstermektedir, bu nedenle farmakolojik tedavilerin hedefidir. KBH hastalarında sık izlenen hipogonadizm kas kitlesi ve kas gücünün azalmasıyla ilişkilidir (130). Bu nedenle sarkopeni tedavisine dikkate alınmaktadır (131).

Rejenerasyonun bozulmasına ek olarak, KBH hastalarında katabolizma bazı nedenlerden dolayı artış göstermektedir. Bu nedenler içerisinde üremik toksinlerin birikimi, kronik inflamasyon, insülin direnci, hormonal dengesizlik, malnütrisyon, vitamin D eksikliği, oksidatif stres ve ubiquitin mekanizmasının bozulması yer almaktadır (132). Vitamin D eksikliği ubiquitin proteazom yolağını aktive etmekte ve protein degradasyonu artış göstermekte ve sonuçta kas atrofisi artış göstermektedir (133). KBH hastalarında benzer şekilde renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi de aktive olmaktadır ve kas rejenerasyonunu bozarak ubiquitin aracılı kas yıkımını arttırmaktadır (134,135). Ubiquitin yolağı “nuclear forkhead box members” (FOXO) ile aktive olmaktadır. KBH hastalarında, FOXO1’in KBH ilişkili kas güçsüzlüğünde önemli rol oynadığı, gelecekteki klinik çalışmalarda potansiyel bir terapötik hedef olabileceği ifade edilmiştir (136). KBH hastalarında kardiyomiyopati gibi sarkopeni ile oksidatif stres, ghrelin, leptin ve sitokin salınımı gibi benzer yollara sahip olan komorbiditelerin izlenmesi de sarkopeni gelişimini arttırmaktadır (137).

KBH’da yakın zamanda yeni bir kazanılmış mitokondriyal miyopati tariflenmiştir (138). Deneysel ve klinik KBH çalışmalarında mitokondri yapısı, fonksiyon ve bileşiminde bozukluk olduğu ileri sürülmüştür. İleri evre KBH hastalarından alınan kas biyopsilerinde mitokondriyal volümün ve mitokondriyal DNA kopya sayısının azaldığı ifade edilmiştir. Farelerde KBH iskelet kasında otofajiyi indüklemekte, mitokondriyal disfonksiyon gelişmektedir. Direnç egzersizlerini taklit edecek şekilde kas yükünün artırılması mitokondriyal kopya sayısını arttırarak mitokondriyal biyogenezin başlıca düzenleyicisi olan “proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alfa” (PGC-1 alfa) düzeyindeki KBH’a bağlı azalmayı tersine çevirmektedir. Hem iskelet kası hem de böbrek PGC-1 alfa düzeyleri “TNF-like weak inducer apoptosis” (TWEAK) gibi inflamatuvar mediatörler ile azaltılmakta ve böbrek hasarı ve sarkopeni şiddeti artmaktadır. Egzersizin PGC-1 alfa üzerindeki yararlı etkilerine TWEAK tarafından aracılık edildiği düşünülmektedir. Bu açıdan, KBH’ın proinflamatuvar bir durum olduğu ve sarkopeni tedavisinde anti-inflamatuvar stratejilerin dikkate alınması gerekmektedir (139-144).

2.7.4.3. KBH hastalarında sarkopeni tedavisi

Çok sayıda çalışmada, prediyaliz veya hemodiyaliz evresindeki KBH hastalarında hem aerobik hem de direnç egzersizlerinin sarkopeniyi ve fiziksel inaktiviteyi azalttığı ifade edilmiştir (145-150). Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde tüm KBH hastalarında herhangi bir düzenli egzersiz tipinin egzersiz kapasitesini, fiziksel fonksiyonları, kas kitlesini ve kas gücünü arttırdığı ifade edilmiştir (151). “American College of Sports Medicine” rehberleri prediyaliz ve hemodiyaliz evresindeki KBH hastalarına haftada 3-5 defa, günde 20-60 dk süresince hafif-orta şiddette aerobik egzersiz yapmalarını önermektedir. Bu rehberde aynı zamanda aynı hastalara dirençli egzersizler de önerilmektedir (152). 2012 KDIGO rehberi de benzer şekilde kas kaybını önlemek ve fiziksel aktivite düzeyini korumak amacıyla haftada beş defa, en az 30 dk süresince düzenli egzersiz yapılmasını önermektedir (9). Cochrane rehberi (153) ise hemodiyaliz hastalarında haftada üç defa 30 dk’lık egzersizin fiziksel kapasiteyi geliştirdiği, yaşam kalitesini arttırdığı ifade edilmektedir.

Esansiyel aminoasitler protein sentezi ve kas dokusunun idamesi ve onarımı için gerekmektedir. Proteinden fakir diyet nedeniyle KBH hastalarında yetersiz aminoasit alımı izlenebilmektedir (154). Ek olarak her bir hemodiyaliz seansı sırasında diyalizatla birlikte 6-8 g aminoasit kaybı olabilmektedir (155).

Prospektif gözlemsel bir çalışmada 1,2 g/kg/gün’den daha az protein alımının hemodiyaliz hastalarında mortalitede bağımsız belirleyici olduğu bildirilmiştir (156). Uluslararası renal nutrisyon ve metabolizma topluluğu günlük protein alımı 0,7 g/kg altında olan prediyaliz hastaları ve günlük protein alımı 1,2 g/kg altında olan hemodiyaliz hastaları için esansiyel aminoasit alımını önermektedir (157). Hipoalbuminemi olan hemodiyaliz hastalarında yemeklerle birlikte 3,6 g esansiyel aminoasit alımının el kavrama gücünü plaseboya kıyasla belirgin arttırdığı gösterilmiştir (158).

Kas dokusunda vitamin D reseptörleri eksprese edilmektedir ve kaslarda de novo protein sentezini indüklemektedir (159). Serum 25-hidroksi vitamin D seviyesinin hemodiyaliz hastalarında alt ekstremitelerde kas gücüyle pozitif yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir (160). Vitamin D eksikliği olan hemodiyaliz ve prediyaliz hastalarında, 25 hidroksi vitamin D takviyesinin “timed up and go” testi, yürüme hızı testi, sandalye oturma kalkma testi ve merdiven çıkma testi ile gösterilen fiziksel performansı geliştirdiği ifade edilmiştir (161).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.06.2018 tarih ve 2018/5-22 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı. Çalışmamız Helsinki bildirisine uyumlu bir şekilde gerçekleştirildi.

3.2. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Araştırma tanımlayıcı tipte, vaka-kontrol türünde, epidemiyolojik bir çalışmadır.

3.3. HASTALARIN TOPLANMASI VERİ KAYITLARI

Bu çalışma Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Nefroloji Polikliniklerine 1 Temmuz 2018- 1 Aralık 2018 tarihleri arasında başvuran veya hemodiyaliz ünitesinde tedavi gören 18 yaş üzeri hemodiyaliz hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda gerçekleştirilmiştir. Hastalara ve kontrol grubuna çalışma hakkında bilgi verildikten sonra aydınlatılmış onamları alındı.

Çalışmaya hemodiyaliz tedavisi altındaki SDBH'sı olan 61 hasta (hemodiyaliz grubu) ve 55 sağlıklı kontrol dahil edildi (kontrol grubu). Çalışmanın istatistiki açıdan gücü G*Power 3.1.9.2. programıyla post-hoc şekilde değerlendirildi. Etki genişliği $d=0,8$, Alfa hata= $0,05$, p çift yönlü olarak bağımsız gruplarda t testi seçildiğinde istatistiki güç %98 hesaplandı.

3.4. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- **Kontrol grubu**
 - Sağlıklı gönüllüler
 - 18 yaş üzeri
- **Hemodiyaliz grubu**
 - 18 yaş üzeri, en az 6 aydır hemodiyaliz tedavisi altındaki SDBY hastaları

3.5. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTELERİ

- Kontrol grubunda kas kitlesini, kas gücünü etkileyecek başka bir hastalığı olanlar (Anemi, paralizi, SVO, polio sekeli, malinite, amputasyon, kas ve iskelet sistemi hastalıkları vb.)

3.6. ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Hastaların cinsiyet ve yaş gibi demografik özellikleri, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, üst kol çevresi, kalça çevresi, baldır çevresi ve kaliper ile değerlendirilen cilt kalınlığı gibi antropometrik özellikleri ölçüldü. Biyoelektriksel empedans yöntemiyle kas kitlesi yüzdesi, yağ yüzdesi ve viseral yağ yüzdesi değerlendirildi. Hemodiyaliz hastalarında toplam KBH süresi ve toplam hemodiyaliz süresi analizlere dahil edildi. Hastaların fiziksel performansı 6 metre yürüme testi ile yürüme hızı şeklinde değerlendirildi. Kas güçleri el dinamometresiyle el kavrama gücü şeklinde analiz edildi. Antropometrik, biyoelektriksel empedans ölçümleri ve 6 metre yürüme testi aynı araştırmacı tarafından (A.G.) yapıldı. Laboratuvar ölçümlerinden üre, kreatinin, albümin, ALT, AST, glukoz, sodyum, potasyum, WBC, PLT, Hb ve Hct seviyeleri kaydedildi.

Sarkopeni tanısında The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP, Sarkopeni çalışma grubu) tarafından önerilen, klinik çalışmalarda yaygınca tercih edilen objektif sarkopeni kriterleri tercih edildi . EWGSOP'a göre sarkopeni tanı kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

1. Düşük kas kitlesi
2. Düşük kas gücü
3. Azalmış fiziksel performans

Sarkopeni tanısında 1. maddeye ek olarak 2. veya 3. maddenin varlığı gerekmektedir. Bu tanı kriterleriyle birlikte sarkopeni tanısı objektif kriterlere dayandırılmış, aynı zamanda tanı sadece kas kitlesi ile sınırlı kalmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda EWGSOP tanı kriterleri kullanılmıştır. Bununla birlikte sarkopeni için “Foundation for the National Institutes of Health” (FNIH) tarafından yapılan tanımlama da tercih edilmiştir. FNIH kriterlerine göre sarkopeni tanısında düşük kas kitlesi (erkeklerde 19,75 kg, kadınlarda 15,02 kg altı) ve düşük kas gücü (erkeklerde 26 kg, kadınlarda 16 kg altı) kullanılmıştır.

Önceleri sarkopeni için protein enerji kaybı, malnutrisyon, zayıflık, frailty ve katabolizma gibi tanımlar birbirleri yerine kullanılmaktaydı. Sarkopeninin bu nedenle objektif tanımları gecikmiş ve önerilen kriterler arasında çeşitlilik ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda sık tercih edilmesi, hakkında daha fazla kanıt olması ve önceki çalışmalarla verilerin karşılaştırılabilmesi amacıyla EWGSOP kriterleri ve FNIH tercih edilmiştir.

Çalışmamızda kas kitlesi biyoelektriksel empedans yöntemiyle (Omron vücut kompozisyon monitörü, Omron Healthcare®) hesaplandı. Ölçümleri standartize edebilmek amacıyla, tüm ölçümler kahvaltıdan 2 saat sonra veya öğle yemeğinden önce yapıldı. Yoğun egzersiz sonrası, fazla miktarda su içiminden sonra ölçümlerin yapılmamasına dikkat edildi. Ölçümler, hastaların ayakları ve elleri çıplak, 90⁰ dik pozisyonda, dizleri fleksiyona getirilmeden, kollarını 90⁰fleksiyonda ve ellerinde el elektrotlarını tutacak şekilde yapıldı. Ölçümler üç defa yapıldı, aritmetik ortalamaları alınarak elde edilen değer analizlerde kullanıldı. Bulunan vücut kas kitlesi yüzdesinin vücut ağırlığıyla çarpılmasıyla total kas kitlesi (kg), total kas kitlesinin boyun karesine bölünmesi ile iskelet kası indeksi (SMI) elde edilmiştir.. Omron vücut kompozisyon monitörüyle aynı zamanda vücut yağ yüzdesi de hesaplanmıştır. Düşük kas kitlesi eşik değerleri için farklı sonuçlar bildirilmiştir. Çalışmamızda EWGSOP grubu tarafından önerilen eşik değerler arasından Delmonico ve ark'ının bildirdiği iskelet kası indeksi erkeklerde 7,25 kg/m², kadınlarda 5,67 kg/m² altında olduğunda düşük kas kitlesi kabul edilmiştir.

Kas gücü dijital el dinamometresi (Baseline smedley digital hand dynamometer) ile değerlendirilmiştir. El kavrama gücü Wang ve ark'ının yaptığı çalışma temel alınarak, erkeklerde 26 kg, kadınlarda 18 kg'ın altında düşük kabul edilmiştir. Hastalara dinamometre hakkında bilgi verildikten sonra 3 defa deneme yapmalarına izin verildi. Sonrasında, maksimum güçleriyle el dinamometresini sıkmaları istendi, toplamda üç defa ölçüm yapıldı ve en iyi sonuç temel alındı.

Hastaların fiziksel performansı 6 metre yürüme testi ile değerlendirilmiştir. Fiziksel performansı değerlendirmek için 6 metre yürüme testinin başarılı sonuçlar verdiği belirtilmiştir. Aynı zamanda sarkopeniyi değerlendiren çalışmalarda yaygın bir şekilde tercih edilmektedir. Buna göre 6m yürüme testinde 0,8 m/sn altı yavaş yürüme olarak tanımlanmıştır. Test düz bir zeminde yapıldı, hastaların istenilen mesafeyi zorlama/kısıtlama olmaksızın yürüme istendi. Yardımcı cihaz kullanımına, hasta test öncesinde kullanıyorsa varsa izin verildi. Yürüme testi çalışmamızda iki defa yapılmış ve ölçümlerin ortalaması alınmıştır.

Sarkopeni evrelemesi yine EWGSOP tarafından oluşturulmuş ve yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu tanımlaya göre sarkopeni üç kategoride özetlenmiştir. (Tablo 6).

Tablo 6. EWGSOP sarkopeni evrelemesi

Evre	Kas kitlesi	Kas gücü	Performans
Presarkopeni	Azalmış	Normal	Normal
Sarkopeni	Azalmış	Azalmış	Normal
Ağır sarkopeni	Azalmış	Azalmış	Azalmış

Cilt kalınlığı kaliperle (Holtain Skinfold Caliper) analiz edilmiştir. Antropometrik ölçümler sarkopeni tanımında tercih edilmedi. Ancak antropometrik ölçümlerin sarkopeni ile olan ilişkisi analiz edildi. Bu şekilde basit antropometrik ölçümlerin sarkopeni varlığına işaret edebileceği gösterilmeye çalışıldı.

3.7. VERİLERİN ANALİZİ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 (IBM® Inc, Chicago, ABD) paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler nominal değişkenlerde sayı ve yüzde, normal dağılan numerik değişkenlerde (AST, ALT, glukoz seviyesi, KBH süresi ve hemodiyaliz süresi haricindeki değişkenler) ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan numerik değişkenlerde (AST, ALT, glukoz seviyesi, KBH süresi ve hemodiyaliz süresi) median ve çeyrekler arası aralık (IQR) şeklinde özetlendi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov–Smirnov, Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler iki grup arasında Bağımsız Gruplarda T testi kullanılarak analiz edildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler iki grup arasında Mann Whitney U testi kullanılarak analiz edildi. Ordinal verilerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi kullanılmıştır. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05’in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Kontrol grubunda hastaların yaş ortalaması $42,0 \pm 10,1$ yıl, hemodiyaliz grubunda $46,5 \pm 12,1$ yıldır. Kontrol grubunun %54,5'i kadın (kadın erkek oranı 1/0,8), hemodiyaliz grubunun %39,3'ü kadındır (kadın erkek oranı 1/1,5). Hemodiyaliz hastalarında median KBH süresi 6 yıl, median hemodiyaliz süresi 4 yıldır. (Tablo 7).

Kontrol grubunda ortalama VKİ $26,8 \pm 4,8$ kg/m², hemodiyaliz grubunda $23,5 \pm 4,6$ kg/m²'ydi. Hemodiyaliz hastaları ve kontrol grubu arasında yaş ($p=0,635$) ve cinsiyet ($p=0,101$) açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Bununla birlikte kontrol grubunda VKİ ($p<0,001$), bel çevresi ($p=0,047$), üst kol çevresi ($p<0,001$), baldır çevresi ($p<0,001$), kalça çevresi ($p<0,001$) ve cilt kalınlığı ($p<0,001$) daha fazlaydı (Tablo 7).

Tablo 7. Sosyodemografik ve antropometrik ölçümler ve analizi

		Kontrol (N=55)	Hemodiyaliz (N=61)	p
Yaş (yıl)	Ort ± SS	45,6 ± 9,9	46,5 ± 12,1	0,635*
Cinsiyet	N(%)			0,101**
	Kadın	30 (54,5)	24 (39,3)	
	Erkek	25 (45,5)	37 (60,7)	
VKİ (kg/m ²)	Ort ± SS	26,8 ± 4,8	23,5 ± 4,6	<0,001*
Bel çevresi (cm)	Ort ± SS	91,8 ± 13,2	87,1 ± 12,0	0,047*
Kol çevresi (cm)	Ort ± SS	28,6 ± 3,7	25,6 ± 3,6	<0,001*
Kalça çevresi (cm)	Ort ± SS	104,7 ± 8,6	97,7 ± 8,6	<0,001*
Baldır çevresi (cm)	Ort ± SS	37,1 ± 3,5	32,6 ± 3,7	<0,001*
Cilt kalınlığı (mm)	Ort ± SS	26,1 ± 6,4	15,7 ± 7,5	<0,001*
KBH süresi (yıl)	Median (IQR)	-	6 (9,5)	-
Hemodiyaliz süresi (yıl)	Median (IQR)	-	4 (4,8)	-
Diyaliz sıklığı (sayı/hafta)	Median (IQR)	-	3 (0)	-

*Bağımsız gruplarda t testi ** Ki-kare testi

Yürüme hızının hemodiyaliz grubunda kontrol grubundan daha düşük olduğu görüldü ($p=0,002$). Kadınlar arasında yürüme hızı açısından farklılık izlenmezken ($p=0,101$), erkek hemodiyaliz hastalarında yürüme hızının erkek kontrollerden daha düşük olduğu görüldü ($p=0,002$) (Tablo 8).

El kavrama gücü hemodiyaliz hastalarında kontrollerden daha düşüktü ($p<0,001$). Hem kadın hemodiyaliz hastalarında hem de erkek hemodiyaliz hastalarında el kavrama gücü aynı cinsiyetteki kontrollerden daha düşüktü ($p<0,001$) (Tablo 8).

Viseral yağ yüzdesinin kontrol ve hemodiyaliz grupları arasında benzer olduğu görüldü ($p=0,130$). Cinsiyetlere göre analiz edildiğinde hem kadın hem de erkek cinsiyet için viseral yağ yüzdesinin gruplar arasında benzer olduğu izlendi (sırasıyla $p=0,544$, $p=0,101$) (Tablo 8).

Hemodiyaliz grubunda yağ kitlesi yüzdesi kontrollerden anlamlı derecede daha düşüktü ($p=0,024$). Cinsiyetlere göre analiz edildiğinde ise kadın ($p=0,544$) veya erkekler ($p=0,101$) arasında yağ yüzdesi açısından farklılık izlenmedi (Tablo 8).

Hemodiyaliz grubunda total kas kitlesi kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşüktü ($p=0,005$). Kadın hemodiyaliz hastaları ile kadın kontroller arasında farklılık izlenmezken ($p=0,140$), erkek hemodiyaliz hastalarının total kas kitlesi erkek kontrollerden anlamlı derecede daha düşüktü ($p<0,001$) (Tablo 8).

Kas kitlesi yüzdesinin kontrol ve hemodiyaliz grupları arasında benzer olduğu görüldü ($p=0,924$). Cinsiyetlere göre analiz edildiğinde hem kadın hem de erkek cinsiyet için viseral kas kitlesi yüzdesinin gruplar arasında benzer olduğu izlendi (sırasıyla $p=0,735$, $p=0,336$) (Tablo 8).

Hemodiyaliz grubunda kas kitlesi indeksi kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşüktü ($p=0,004$). Kadın hemodiyaliz hastaları ile kadın kontroller arasında farklılık izlenmezken ($p=0,381$), erkek hemodiyaliz hastalarının kas kitlesi indeksi erkek kontrollerden anlamlı derecede daha düşüktü ($p<0,001$) (Tablo 8).

Tablo 8. Sarkopeni değişkenleri ve vücut bileşenlerinin analizi

		Kontrol	Hemodiyaliz	p
Yürüme hızı (m/s)	Ort ± SS	0,76 ± 0,15	0,67 ± 0,15	0,002
	Kadın	0,72 ± 0,17	0,65 ± 0,12	0,101
	Erkek	0,81 ± 0,12	0,68 ± 0,16	0,002
El kavrama gücü (kg)	Ort ± SS	31,8 ± 13,4	20,5 ± 8,1	<0,001
	Kadın	22,3 ± 5,1	15,5 ± 5,5	<0,001
	Erkek	43,3 ± 11,1	23,8 ± 8,0	<0,001
Viseral yağ yüzdesi (%)	Ort ± SS	7,7 ± 4,1	6,5 ± 3,8	0,130
	Kadın	6,9 ± 3,0	7,3 ± 3,8	0,544
	Erkek	8,6 ± 5,0	6,0 ± 3,8	0,101
Yağ kitlesi yüzdesi (%)	Ort ± SS	31,3 ± 10,7	26,4 ± 12,3	0,024
	Kadın	37,6 ± 9,3	35,9 ± 10,2	0,544
	Erkek	23,9 ± 6,9	20,2 ± 9,4	0,101
Kas kitlesi yüzdesi (%)	Ort ± SS	31,5 ± 6,5	31,7 ± 8,7	0,924
	Kadın	27,5 ± 5,2	26,8 ± 8,6	0,735
	Erkek	36,4 ± 4,2	34,8 ± 7,4	0,336
Total Kas kitlesi (kg)	Ort ± SS	23,2 ± 6,2	19,8 ± 6,1	0,005
	Kadın	18,6 ± 3,5	16,6 ± 5,9	0,140
	Erkek	28,7 ± 3,9	21,9 ± 5,4	<0,001
Kas kitlesi indeksi (kg/m²)	Ort ± SS	8,3 ± 1,6	7,3 ± 1,9	0,004
	Kadın	7,3 ± 1,4	6,8 ± 2,1	0,381
	Erkek	9,5 ± 1,1	7,6 ± 1,8	<0,001

***Bağımsız gruplarda t testi**

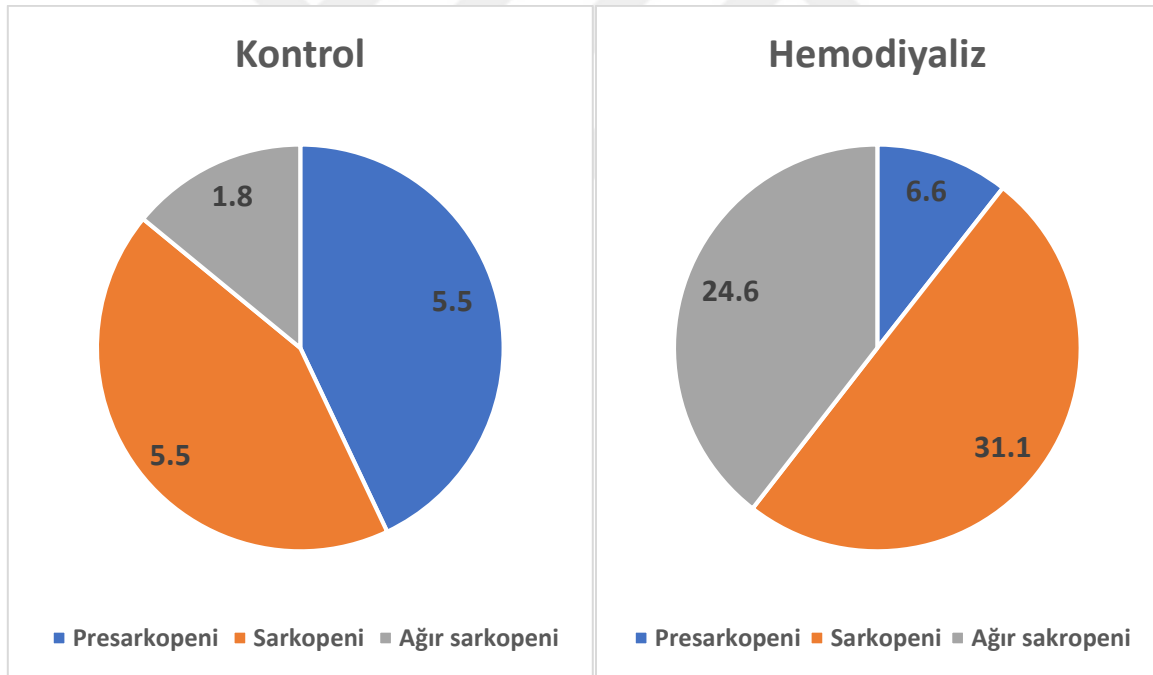
Sarkopeni sıklığı EWGSOP kriterlerine göre kontrol grubunda %5,5 (n=3), hemodiyaliz grubunda %31,1 (n=19) hesaplandı. Hemodiyaliz grubunda sarkopenisıklığı (p<0,001) kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksekti. Hemodiyaliz grubunda sarkopeni sıklığı 5,7 katdaha fazlaydı. FNIH kriterlerine göre hesaplandığında, sarkopeni sıklığı kontrol grubunda %1,8 (n=1), hemodiyaliz grubunda %24,6 (n=15) bulundu. Hemodiyaliz grubunda sarkopeni sıklığı kontrol grubunda FNIH kriterlerine göre de daha fazlaydı (p<0,001). Sarkopeninin gruplar içerisinde cinsiyetlere göre dağılımı tablo 9'te

verilmiştir. Gruplardaki hasta sayısını az olması nedeniyle cinsiyetlere göre karşılaştırma analizleri yapılmamıştır.

Tablo 9. Gruplar arasında sarkopeni şiddetinin değerlendirilmesi ve analizi

		Kontrol	Hemodiyaliz	p
Sarkopeni	N(%)	3 (5,5)	19 (31,1)	<0,001
(EWGSOP kriterleri)	Kadın	2 (6,7)	4 (16,7)	-
	Erkek	1 (4,0)	15 (40,5)	-
Sarkopeni	N(%)	1 (1,8)	15 (24,6)	<0,001
(FNIH kriterleri)	Kadın	0	5 (20,8)	-
	Erkek	1 (4)	10 (27,0)	-

*Ki-kare analizi



Şekil 3. Kontrol ve hemodiyaliz grubunda sarkopeni sıklığı (EWGSOP)

Hemodiyaliz grubunda beklendiği üzere üre ($p<0,001$) ve kreatinin değeri ($p<0,001$) kontrollerden yüksekken, albümin seviyesi ($p<0,001$) daha düşüktü. Sodyum seviyesi gruplar arasında benzerken ($p=0,933$), potasyum seviyesi hemodiyaliz grubunda anlamlı derecede

daha yüksekti ($p<0,001$). Hemodiyaliz grubunda AST ($<0,001$) ve ALT ($p<0,001$) seviyesi kontrol grubundan daha düşük izlendi. Glukoz ($p=0,082$) ve WBC sayısı ($p=0,074$) gruplar arasında benzerken PLT ($p<0,001$), Hb ($p<0,001$) ve Htc ($p<0,001$) seviyesi hemodiyaliz grubunda daha düşüktü (Tablo 10).

Tablo 10. Gruplar arasında laboratuvar özelliklerinin dağılımı ve analizi

	Birim		Kontrol	Hemodiyaliz	p
Üre	mg/dL	Ort ± SS	26,4 ± 7,2	146,3 ± 35,5	<0,001*
Kreatinin	mg/dL	Ort ± SS	0,7 ± 0,1	9,0 ± 2,3	<0,001*
Albümin	g/dL	Ort ± SS	4,0 ± 0,2	3,1 ± 0,4	<0,001*
Sodyum	mmol/L	Ort ± SS	139,0 ± 1,9	138,8 ± 14,2	0,933*
Potasyum	mmol/L	Ort ± SS	4,2 ± 0,3	4,8 ± 0,7	<0,001*
AST	U/L	Median (IQR)	18,2 ± 5,1	15,9 ± 17,3	<0,001**
ALT	U/L	Median (IQR)	20,3 ± 10,3	14,5 ± 12,4	<0,001**
Glukoz	mg/dL	Median (IQR)	96 ± 17	113 ± 70	0,082
WBC	10 ³ /μL	Ort ± SS	7,6 ± 2,3	6,8 ± 2,4	0,074
PLT	10 ³ /μL	Ort ± SS	239 ± 51	150 ± 67	<0,001*
Hb	g/dL	Ort ± SS	14,2 ± 1,4	10,9 ± 1,5	<0,001*
Hct	%	Ort ± SS	43,6 ± 4,0	33,2 ± 4,8	<0,001*

*Bağımsız gruplarda t testi **Mann Whitney U testi

Hemodiyaliz grubunda, sarkopenisi olan ve olmayan hastalar yaş açısından farklılık göstermiyordu ($p=0,634$). Sarkopenisi olan hastaların VKİ'si sarkopeni olmayan hastalardan belirgin derecede daha düşüktü ($p<0,001$). KBH süresi ($p=0,428$) ve hemodiyaliz süresi ($p=0,884$) sarkopeni varlığından etkilenmiyordu. Sarkopeni hastalarında bel çevresi ($p<0,001$), kol çevresi ($p=0,005$), kalça çevresi ($p=0,001$), baldır çevresi ($p<0,001$) ve cilt kalınlığı ($p=0,001$) sarkopeni olmayan hastalardan belirgin derecede daha düşüktü (Tablo 11).

Tablo 11. Hemodiyaliz hastalarında sarkopeni olan ve olmayan hastalarda demografik ve antropometrik özelliklerin analizi

		Hemodiyaliz Sarkopeni (+) N=19	Hemodiyaliz Sarkopeni (-) N=42	p
Yaş (yıl)	<i>Ort ± SS</i>	45,4 ± 13,8	47,1 ± 11,4	0,634*
VKİ (kg/m²)	<i>Ort ± SS</i>	20,0 ± 2,9	25,1 ± 4,4	<0,001*
KBH süresi (yıl)	Median (IQR)	6 (6,7)	6 (11)	0,428**
Hemodiyaliz süresi (yıl)	Median (IQR)	4,5 (4,1)	4 (6,3)	0,884**
Bel çevresi (cm)	<i>Ort ± SS</i>	77,2 ± 9,7	91,5 ± 10,3	<0,001*
Kol çevresi (cm)	<i>Ort ± SS</i>	23,7 ± 3,1	26,5 ± 3,5	0,005*
Kalça çevresi (cm)	<i>Ort ± SS</i>	92,4 ± 8,0	100,1 ± 7,9	0,001*
Baldır çevresi (cm)	<i>Ort ± SS</i>	30,2 ± 3,1	33,7 ± 3,5	<0,001*
Cilt kalınlığı (mm)	<i>Ort ± SS</i>	10,9 ± 3,7	17,8 ± 7,8	0,001*

*Bağımsız gruplarda t testi **Mann Whitney U testi

Hemodiyaliz hastalarında sarkopenisi olan ve olmayan hastalar arasında yürüme hızı (p=0,832), el kavrama gücü (p=0,904), yağ kitlesi yüzdesi (p=0,475) ve kas kitlesi yüzdesi (p=0,085) farklılık göstermiyordu. Bununla birlikte, sarkopenisi olan hastalarda visceral yağ kitlesi yüzdesi (p=0,001), total kas kitlesi (p<0,001), kas kitle indeksi (p<0,001) sarkopenisi olmayan hastalardan daha düşüktü (Tablo 12).

Tablo 12. Hemodiyaliz hastalarında sarkopeni olan ve olmayan hastalarda sarkopeni ile ilişkili fonksiyon ve vücut komponentlerinin analizi

		Hemodiyaliz Sarkopeni (+) N=19	Hemodiyaliz Sarkopeni (-) N=42	p
Yürüme hızı (m/s)	<i>Ort ± SS</i>	0,66 ± 0,10	0,67 ± 0,16	0,832*
El kavrama gücü (kg)	<i>Ort ± SS</i>	20,3 ± 6,6	20,6 ± 8,8	0,904*
Viseral yağ yüzdesi (%)	<i>Ort ± SS</i>	4,2 ± 3,4	7,6 ± 3,6	0,001*
Yağ kitlesi yüzdesi (%)	<i>Ort ± SS</i>	24,7 ± 10,0	27,2 ± 13,3	0,475*
Kas kitlesi yüzdesi (%)	<i>Ort ± SS</i>	28,8 ± 6,9	33,0 ± 9,2	0,085*
Total Kas kitlesi (kg)	<i>Ort ± SS</i>	15,8 ± 3,9	21,7 ± 6,1	<0,001*
Kas kitlesi indeksi (kg/m²)	<i>Ort ± SS</i>	5,6 ± 0,9	8,0 ± 1,8	<0,001*

*Bağımsız gruplarda t testi

Hemodiyaliz hastalarında sarkopenisi olan hastalarda PLT sayısı sarkopenisi olmayanlardan belirgin derecede daha düşüktü (p=0,048). Bununla birlikte hastalar arasında üre (p=0,519), kreatinin (p=0,644), albümin (p=0,303), sodyum (p=0,630), potasyum (p=0,838), AST (p=0,882), ALT (p=0,737), Glukoz (p=0,219), Hb (p=0,506) ve Hct (p=0,324) seviyeleri açısından farklılık izlenmedi (Tablo 13).

Tablo 13. Hemodiyaliz hastalarında sarkopeni olan ve olmayan hastalarda laboratuvar özelliklerinin analizi

		Hemodiyaliz Sarkopeni (+) N=19	Hemodiyaliz Sarkopeni (-) N=42	p
Üre (mg/dL)	Ort ± SS	150,7 ± 42,4	144,3 ± 32,3	0,519*
Kreatinin (mg/dL)	Ort ± SS	9,2 ± 2,3	8,9 ± 2,4	0,644*
Albümin (g/dL)	Ort ± SS	3,2 ± 0,2	3,1 ± 0,4	0,303*
Sodyum (mmol/L)	Ort ± SS	137,5 ± 3,0	139,4 ± 17,1	0,630*
Potasyum (mmol/L)	Ort ± SS	4,8 ± 0,8	4,8 ± 0,6	0,838*
AST(U/L)	Median (IQR)	12 (5)	11 (6,5)	0,882**
ALT(U/L)	Median (IQR)	11 (11)	10 (6)	0,737**
Glukoz (mg/dL)	Median (IQR)	81 (19)	86 (87)	0,210**
WBC(10 ³ /µL)	Ort ± SS	6,4 ± 1,7	7,0 ± 2,7	0,404*
PLT (10 ³ /µL)	Ort ± SS	125 ± 49	162 ± 72	0,048*
Hb (g/dL)	Ort ± SS	11,1 ± 1,3	10,8 ± 1,6	0,506*
Hct (%)	Ort ± SS	34,2 ± 4,1	32,8 ± 5,1	0,324*

*Bağımsız gruplarda t testi **Mann Whitney U testi

Hemodiyaliz grubunda, ağır sarkopenisi olan ve olmayan hastalar yaş açısından farklılık göstermiyordu (p=0,926). Ağır sarkopenisi olan hastaların VKİ'si olmayan hastalardan belirgin derecede daha düşüktü (p<0,001). KBH süresi (p=0,958) ve hemodiyaliz süresi (p=0,539) ağır sarkopeni varlığından etkilenmiyordu. Ağır sarkopeni hastalarında bel çevresi (p<0,001), kol çevresi (p=0,038), kalça çevresi (p=0,007), baldır çevresi (p=0,001) ve cilt kalınlığı (p<0,001) ağır sarkopenisi olmayan hastalardan belirgin derecede daha düşüktü (Tablo 14).

Tablo 14. Hemodiyaliz hastalarında ağır sarkopenisi olan ve olmayan hastalarda demografik ve antropometrik özelliklerin analizi

		Hemodiyaliz Ağır Sarkopeni (+) N=15	Hemodiyaliz Ağır Sarkopeni (-) N=46	p
Yaş (yıl)	<i>Ort ± SS</i>	46,3 ± 13,8	46,6 ± 11,7	0,926*
VKİ (kg/m²)	<i>Ort ± SS</i>	20,1 ± 3,1	24,6 ± 4,6	<0,001*
KBH süresi (yıl)	Median (IQR)	6 (5)	6 (10)	0,958**
Hemodiyaliz süresi (yıl)	Median (IQR)	5 (4,8)	4 (5,3)	0,539**
Bel çevresi (cm)	<i>Ort ± SS</i>	77,8 ± 10,2	90,1 ± 11,1	<0,001*
Kol çevresi (cm)	<i>Ort ± SS</i>	24,0 ± 3,4	26,2 ± 3,5	0,038*
Kalça çevresi (cm)	<i>Ort ± SS</i>	92,6 ± 8,5	99,4 ± 8,1	0,007*
Baldır çevresi (cm)	<i>Ort ± SS</i>	30,0 ± 3,4	33,5 ± 3,4	0,001*
Cilt kalınlığı (mm)	<i>Ort ± SS</i>	11,2 ± 3,9	17,1 ± 7,9	<0,001*

*Bağımsız gruplarda t testi **Mann Whitney U testi

Hemodiyaliz hastalarında ağır sarkopenisi olan ve olmayan hastalar arasında yürüme hızı (p=0,681), el kavrama gücü (p=0,167) ve yağ kitlesi yüzdesi (p=0,676) farklılık göstermiyordu. Bununla birlikte, ağır sarkopenisi olan hastalarda visceral yağ kitlesi yüzdesi (p=0,017), kas kitlesi yüzdesi (p=0,033), total kas kitlesi (p<0,001), kas kitle indeksi (p<0,001) ağır sarkopenisi olmayan hastalardan daha düşüktü (Tablo 15).

Tablo 15. Hemodiyaliz hastalarında ağır sarkopenisi olan ve olmayan hastalarda sarkopeni ile ilişkili fonksiyon ve vücut komponentlerinin analizi

		Hemodiyaliz Ağır Sarkopeni (+) N=15	Hemodiyaliz Ağır Sarkopeni (-) N=46	p
Yürüme hızı (m/s)	<i>Ort ± SS</i>	0,65 ± 0,08	0,67 ± 0,16	0,681*
El kavrama gücü (kg)	<i>Ort ± SS</i>	18,0 ± 5,2	21,3 ± 8,8	0,167*
Viseral yağ yüzdesi (%)	<i>Ort ± SS</i>	4,5 ± 3,6	7,2 ± 3,7	0,017*
Yağ kitlesi yüzdesi (%)	<i>Ort ± SS</i>	25,2 ± 10,9	26,8 ± 12,9	0,676*
Kas kitlesi yüzdesi (%)	<i>Ort ± SS</i>	27,9 ± 6,9	32,9 ± 9,0	0,033*
Total Kas kitlesi (kg)	<i>Ort ± SS</i>	15,1 ± 3,7	21,4 ± 6,0	<0,001*
Kas kitlesi indeksi (kg/m²)	<i>Ort ± SS</i>	5,5 ± 1,0	7,9 ± 1,8	<0,001*

*Bağımsız gruplarda t testi

Hemodiyaliz hastalarında ağır sarkopenisi olan hastalarda PLT sayısı ağır sarkopenisi olmayanlardan belirgin derecede daha düşüktü (p=0,020). Bununla birlikte hastalar arasında üre (p=0,438), kreatinin (p=0,492), albümin (p=0,586), sodyum (p=0,793), potasyum (p=0,640), AST (p=0,882), ALT (p=0,737), Glukoz (p=0,210), Hb (p=0,838) ve Hct (p=0,622) seviyeleri açısından farklılık izlenmedi (Tablo 16).

Tablo 16. Hemodiyaliz hastalarında ağır sarkopenisi olan ve olmayan hastalarda laboratuvar özelliklerinin analizi

		Hemodiyaliz Ağır Sarkopeni (+) N=15	Hemodiyaliz Ağır Sarkopeni (-) N=46	p
Üre (mg/dL)	Ort ± SS	140,1 ± 35,2	148,4 ± 35,8	0,438*
Kreatinin (mg/dL)	Ort ± SS	8,6 ± 2,1	9,1 ± 2,4	0,492*
Albümin (g/dL)	Ort ± SS	3,2 ± 0,1	3,1 ± 0,4	0,586*
Sodyum (mmol/L)	Ort ± SS	138,0 ± 2,8	139,1 ± 16,4	0,793*
Potasyum (mmol/L)	Ort ± SS	4,7 ± 0,8	4,8 ± 0,6	0,640*
AST(U/L)	Median (IQR)	12 (5)	11 (7)	0,882**
ALT(U/L)	Median (IQR)	11 (11)	10 (6,7)	0,737**
Glukoz (mg/dL)	Median (IQR)	79 (19)	86 (78)	0,210**
WBC(10³/µL)	Ort ± SS	6,1 ± 1,6	7,0 ± 2,6	0,207*
PLT (10³/µL)	Ort ± SS	115 ± 38	162 ± 72	0,020*
Hb (g/dL)	Ort ± SS	10,9 ± 1,4	10,8 ± 1,5	0,838*
Hct (%)	Ort ± SS	33,8 ± 4,2	33,0 ± 5,1	0,622*

*Bağımsız gruplarda t testi **Mann Whitney U testi

5. TARTIŞMA

Adıyaman ilindeki hemodiyaliz hastalarında sarkopeni durumunun araştırılması adlı çalışmamızda hemodiyaliz tedavisi gören hastalar ve iç hastalıkları ve nefroloji polikliniğine başvuran sağlıklı bireyler karşılaştırılmıştır ve sonuçlar istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Çalışmamızın ilk dikkat çeken bulgusu hemodiyaliz hastalarında sarkopeni sıklığının EWGSOP kriterlerine göre %31,1, FNIH kriterlerine göre %24,6 olmasıydı. Hemodiyaliz hastalarında sarkopeni sıklığı kontrol grubuna kıyasla 13,7 kat daha yüksekti. Benzer şekilde ağır sarkopeni sıklığı hemodiyaliz hastalarında belirgin derecede daha yüksekti (%24,6 & %1,8). Ek olarak, sarkopeni sıklığının cinsiyetler arasında farklılık gösterdiği, kadın hastalarda sarkopeni sıklığının %16,7, erkek hastalarda %40,5 olduğu bulundu. Bulgularımız SDBY hastalarında sarkopeni sıklığının genel popülasyondan belirgin derecede daha yüksek olduğuna ve sarkopeninin başlıca erkek hastaları etkilediği yönündeydi. KBH hastalarında sarkopeni sıklığının arttığı yönünde çok sayıda çalışma olmasına rağmen, hemodiyaliz tedavisi altındaki hasta gruplarını spesifik olarak inceleyen az sayıda çalışmaya ulaşıldı (162-164). Bu çalışmalarda bildirilen sarkopeni sıklıkları bulgularımızla örtüşmekteydi.

Yoowannakul ve ark'ı (162) tarafından 2018 yılında yapılan çalışmada 600 hemodiyaliz hastasında EWGSOP kriterleri kullanıldığında beyaz ırkta sarkopeni sıklığı %36,7 olduğu ifade edilmiştir. Çalışmada Foundation for the National Institutes of Health Sarcopenia Project (FNIH) kriterleri kullanıldığında beyazlarda sarkopeni sıklığı %31,3 bulunmuştur. Ayrıca sadece el kavrama gücü kullanıldığında bu sıklığın FNIH kriterlerine göre %67,6, EWSGOP kriterlerine göre ise %80,8 olduğu ifade edilmiştir. Kittiskulnam ve ark'ının (163) 2018 yılında yaptıkları çalışmada 645 hemodiyaliz hastası değerlendirilmiştir. Çalışmada sarkopeni sıklığı dört farklı kriterle değerlendirilmiştir. Kas kitlesi/boy² kullanıldığında sarkopeni sıklığı %8,1, (erkeklerde %12,2, kadınlarda %2,3), kas kitlesi/vücut ağırlığı kullanıldığında %25,3 (erkeklerde %27,8, kadınlarda %21,7), kas kitlesi/vücut yüzey alanı kullanıldığında %32,4 (erkeklerde %37,3, kadınlarda %25,5), kas kitlesi/vücut kitle indeksi kullanıldığında %25 (erkeklerde %24,9, kadınlarda %25,1) ifade edilmiştir. Çalışmada ayrıca düşük kas gücü sıklığı %29,9, düşük yürüme hızı sıklığı %34,5 ifade edilmiştir. Kim ve ark'ı (164) tarafından 2014 yılında elli yaş üzeri 95 SDBY hastasında sarkopeni sıklığı erkeklerde %37, kadınlarda %29,3 bulunmuştur. Bu bulgular

ışığında sarkopeni sıklığının hemodiyaliz hastalarında oldukça yüksek olduğu ve dolayısıyla bu hastalar için önemli bir problem olduğu söylenebilir.

Özkayar ve ark'ı (165) tarafından 2014 yılında yapılan çalışmada nakil nedeni sıklıkla KBH olan 166 renal transplant hastasında sarkopeni sıklığı %20,5 olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada sarkopeni el kavrama gücü ile değerlendirilmiştir. Diğer bir çalışmada, Erdoğan MK (166) böbrek nakilli 120 hastada sarkopeni sıklığının %26,7, kontrol grubunda %5 olduğunu, sarkopeninin böbrek nakilli hastalarda kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek olduğunu ifade etmiştir.

Çalışmamızda sarkopeninin özellikle hemodiyaliz hastalarında incelenmesi planlandı. Diyalizin keşfedilmesi ve sonrasında yaygın şekilde kullanımı ile çoğu ülkede hemodiyaliz hastalarının yaş ortalaması 60'ı geçmiştir. Sarkopeni genel popülasyonda fiziksel aktivitenin azalması, katabolik süreçlerin artması nedeniyle özellikle yaşlılarda sık izlenmektedir. KBH olmayan bir yetişkinde her yıl iskelet kas kaybı %1'i bulmaktadır (167,168). KBH hastalarında ise yaşa bağlı aynı süreçler olmasına rağmen, hastalığa bağlı nedenlerden dolayı iskelet kası kaybı daha belirgindir. Bu durumun SDBY hastalarında ise daha da belirgin olması beklenebilir (169). Moon ve ark'ı(112) tarafından yapılan çalışmada evre 1-5 KBH hastaları değerlendirilmiş, Evre I hastalarda sarkopeni sıklığı %4,3, Evre II hastalarda %6,3, evre III-V hastalarda %15,4 olduğu ifade edilmiştir. Ek olarak KBH hastalarında sarkopeni ve/veya iskelet kas kitlesi kaybı hakkında daha fazla veri bulunurken, hemodiyaliz tedavisi altındaki hastalarda daha kısıtlı veriler bulunmaktadır. Çalışmamızda bu nedenle hemodiyaliz hastalarının incelenmesi planlanmıştır.

Erkek hastalarda sarkopeni sıklığının daha yüksek olması diğer çalışmaların bulgularıyla örtüşmekteydi. Moon ve ark'ı(112) tarafından yapılan çalışmada evre 3-5 KBH hastalarında sarkopeni sıklığının erkek hastalarda %18,1, kadın hastalarda %12,6 olduğunu ifade etmiştir. Kopple ve ark'ı (170) ise erkeklerde fazla olan sarkopeni sıklığının düşük GFR seviyelerinde kadınlara kıyasla daha da belirgin olduğu ifade etmiştir. Zhou ve ark'ının (171) oldukça yakın bir zamanda yaptıkları çalışmada 148 evre 3-5 KBH hastası incelenmiş, çalışmada erkeklerin sarkopeniye kadınlardan daha yatkın olduğu ifade edilmiştir. Sarkopeninin erkeklerde fazla izlenmesi kas kitlesi kaybının erkeklerde daha hızlı olmasına bağlanmıştır. Bir diğer mekanizma ise sarkopeniye aracılık eden miyostatinin zararlı etkilerinin erkeklerde daha belirgin olduğudur (172).

Bulgularımız arasında sarkopenisi olan hemodiyaliz hastalarında VKİ, bel çevresi, kol çevresi, kalça çevresi, baldır çevresi ve cilt kalınlığının sarkopenisi olmayan hemodiyaliz hastalarından beklendiği üzere daha düşük olduğu izlendi. Perez-Zepeda ve ark'ı 2016 yılındaki çalışmasında benzer sonuçlar bildirilmiştir, bu çalışmada sarkopenik bireylerde diğerlerine kıyasla VKİ, kalça, bel, yürüme hızı, el kavrama gücü ve iskelet kas kitlesinin daha düşük olduğunu ifade etmiştir (173). Diğer taraftan Moon ve ark'ı(112) sarkopeni hastalarının daha kilolu ve daha yüksek VKİ'ye sahip olduğunu ifade etmiştir. Moon ve ark'ı bu durumu kilo artışı, yağ seviyesinin artışı ve kas kitlesinin azalması ile karakterize sarkopenik obezite ile tanımlamıştır. Ancak bu çalışmada kaşeksi sıklığı yüksek olan hemodiyaliz hastaları değil, tüm evrelerde KBH hastaları dahil edilmiştir.

Çalışmamızda antropometrik ölçümlerle sarkopeninin ilişkili çıkması, basit antropometrik ölçümlerin sarkopeni şüphesinde kullanılabileceğine, sarkopeninin erken tanısında kullanışlı olabileceğine işaret etmekteydi. Bununla birlikte Halil M. ve ark. Tarafından yapılan çalışmada antropometrik ölçümlerin aynı zamanda ölçümü yapan kişiye bağlı olabileceğinden ölçüm hataları yapılabilmekte ve bu nedenle sarkopeni rutin tanısında kullanılması önerilmemektedir (174).

Çalışmamızda sarkopeni ile yaş arasında bir ilişki gösterilememiştir. Ancak sarkopeninin yaşla birlikte artış gösterdiği hakkında çok sayıda kanıt bulunmaktadır (175,176).

D'Alessandro ve ark'ı (176) tarafından 2018 yılında yapılan çalışmada EWGSOP kriterleri kullanıldığında, 75 yaş ve üzeri KBH hastalarında sarkopeni sıklığı %55, 60-74 yaş arası hastalarda ise %12,5 bulunmuştur. Bu çalışmada tüm hastaların yaş ortalaması $73,7 \pm 7,2$ yıldır. Bizim çalışmamızda ise hemodiyaliz hastalarının yaş ortalamasının $46,5 \pm 12,1$ olduğu dikkate alınmalıdır.

Çalışmamıza dahil edilen KBH hastalarının orta yaş grubunda toplanması ve çalışmanın kesitsel dizayndan ziyade vaka-kontrol dizaynında planlanmaması sarkopeni ile yaş arasındaki ilişkiyi gizlemiş olabilir.

Ek olarak, çalışmamızda sarkopenisi olan hastalar ile olmayan hastalar arasında KBH süresi veya hemodiyaliz süresinin farklı olmadığı görüldü. Sarkopeni ve diyaliz süresi hakkında literatürde çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Morishita ve ark'ı(117) tarafından yapılan çalışmada 34 hastada iskelet kası indeksi ile diyaliz süresinin ters yönde ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak hasta sayısının oldukça az olduğu bu çalışmada sarkopeni için önerilen

objektif tanımlamalar yerine sadece iskelet kası indeksi tercih edilmiştir. Diğer taraftan çalışmamızda total kas kitlesinin hemodiyaliz hastalarında kontrollere göre düşük olması bu bulgularla örtüşmekteydi.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktaydı. Birincisi çalışmamıza dahil edilen hasta sayısı kısmen azdı. İkincisi çalışmamız dizaynı gereği sarkopeni nedenlerinin gösterilebileceği prospektif bir dizaynda değildi. Üçüncüsü çalışmamıza sadece hemodiyaliz tedavisi altındaki hastalar dahil edilmiştir. Hemodiyaliz tedavisi almayan hastaların da dahi edildiği bir çalışmada hemodiyalizin sarkopeni üzerindeki etkisi daha açık gösterilebilir. Ek olarak, sarkopeni tanımının “EWGSOP” tarafından hem kas gücü ve kitlesi, hem de yürüme hızı gibi objektif kriterlere bağlanması ve kombine edilmesine rağmen, özellikle eski çalışmalarda sarkopeni sadece kas kitlesi veya kas fonksiyonları üzerinden tanımlanmıştır. Bu nedenle bulgularımızın karşılaştırılmasında dikkatli olunmalıdır. Ancak “EWGSOP” gibi kriterlerin sonraki çalışmalarda giderek daha sık kullanımı ile hemodiyaliz hastalarında daha güçlü ve homojen kanıtlar elde edilebilir.

6. SONUÇ

Hastaların sağ kalımını etkilemesinin yanında önemli bir morbidite nedeni olan KBH ve SDBY toplumun önemli bir kısmını etkilemektedir. SDBH hastalarında özellikle böbrek hasarına yönelik tedavilere odaklanılmakla birlikte, hastalığın neden olduğu çok sayıda komplikasyona gereken önem verilememektedir. Çalışmamızda bu komplikasyonlar arasında olan ve daha önce hastaların sağkalımını üzerinde etkisi olduğu ifade edilen “EWGSOP” kriterlerine göre tanımlanan sarkopeni sıklığının hemodiyaliz hastalarında kontrollere kıyasla oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, sarkopeninin özellikle erkek hastaları etkilediği, VKİ, bel, kalça, kol, baldır çevresi ve cilt kalınlığı düşük olan hastalarda izlendiği görüldü. Sarkopeni ile ilişkili özelliklerin bilinmesi sarkopeninin erken saptanmasını sağlayabilir.

Hemodiyaliz hastalarında sarkopeni sıklığının oldukça yüksek olması oluşumunun önlenmesi, tedavi edilmesi veya ilerlemesinin önlenmesini gerektirmektedir. Bu nedenle hastaların rutin kontrolleri sırasında hastaların sarkopeni açısından sorgulanmaları, fiziksel aktivite alışkanlıklarının düzeltilmesi, diyetlerinin düzenlenmesi, tedavi için gereken günlük yaşam, medikal tedavi ve nutrisyonel destek önerilerinin hastalara sunulması ile hastaların mortalitesinin azaltılması, morbiditelerin önlenmesi, yaşam kalitelerinin artırılması sağlanabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Moorthi RN, Avin KG. Clinical relevance of sarcopenia in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26(3):219–228.
2. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238-52.
3. 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.
4. Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, Wolfe R, Evans WJ. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA*. 2007; 297(16): 1772-4.
5. Lee JS, Auyeung TW, Kwok T, Lau EM, Leung PC, Woo J. Associated factors and health impact of sarcopenia in older chinese men and women: a cross-sectional study. *Gerontology*. 2007; 53(6): 404-10.
6. Pillard F, Laoudj-Chenivesse D, Carnac G, Mercier J, Rami J, Riviere D, et al. Physical activity and sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2011; 27(3): 449-70.
7. Hirai K, Ookawara S, Morishita Y. Sarcopenia and Physical Inactivity in Patients With Chronic Kidney Disease. *Nephro-Urol Mon*. 2016;8(3):e37443.
8. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA* 2015; 313: 837–46.
9. 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* 2013; 1–150.
10. World Health Organization. Mortality and global health estimates: Causes of death; Projections for 2015–2030; Projection of death rates. <http://apps.who.int/gho/data/node.main.PROJRATEWORLD?lang=en> (accessed 29 June, 2016).

11. Morton RL, Schlackow I, Mihaylova B, Staplin ND, Gray A, Cass A. The impact of social disadvantage in moderate-to-severe chronic kidney disease: an equity-focused systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 46–56.
12. USRDS 2017 annual data report: US Renal Data System; 2017 [Available from: <https://www.usrds.org/2017/view/Default.aspx>].
13. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765.
14. Kearney PM, Whelton, M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–23.
15. Hughson M, Farris AB, 3rd, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int*. 2003;63(6):2113-22.
16. Neugarten J, Kasiske B, Silbiger SR, Nyengaard JR. Effects of sex on renal structure. *Nephron*. 2002;90(2):139-44.
17. Daugirdas JT, Meyer K, Greene T, Butler RS, Poggio ED. Scaling of measured glomerular filtration rate in kidney donor candidates by anthropometric estimates of body surface area, body water, metabolic rate, or liver size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(10), 83.
18. Poggio ED, Rule AD, Tanchanco R, Arrigain S, Butler RS, Srinivas T, et al. Demographic and clinical characteristics associated with glomerular filtration rates in living kidney donors. *Kidney Int*. 2009;75(10):1079-87.
19. Evans M, Fryzek JP, Elinder CG, Cohen SS, McLaughlin JK, Nyren O, et al. The natural history of chronic renal failure: results from an unselected, population-based, inception cohort in Sweden. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(5):863-70.
20. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int*. 2006;69(2):375-82.
21. Sullivan JC. Sex and the renin-angiotensin system: inequality between the sexes in response to RAS stimulation and inhibition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;294(4):R1220-6.

22. Kottgen A, Glazer NL, Dehghan A, Hwang SJ, Katz R, Li M, et al. Multiple loci associated with indices of renal function and chronic kidney disease. *Nat Genet.* 2009;41(6):712-7.
23. Behar DM, Rosset S, Tzur S, Selig S, Yudkovsky G, Bercovici S, et al. African ancestry allelic variation at the MYH9 gene contributes to increased susceptibility to non-diabetic end-stage kidney disease in Hispanic Americans. *Hum Mol Genet.* 2010;19(9):181.
24. Young EW, Mauger EA, Jiang KH, Port FK, Wolfe RA. Socioeconomic status and end-stage renal disease in the United States. *Kidney Int.* 1994;45(3):907-11.
25. Byrne C, Nedelman J, Luke RG. Race, socioeconomic status, and the development of end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1994;23(1):16-22.
26. Murphy SL, Mathews TJ, Martin JA, Minkovitz CS, Strobino DM. Annual Summary of Vital Statistics: 2013-2014. *Pediatrics.* 2017;139(6).
27. Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, Fall C, Hoy WE, Ozanne SE, et al. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet.* 2013;382(9888):273-83.
28. Hertz RP, Unger AN, Cornell JA, Saunders E. Racial disparities in hypertension prevalence, awareness, and management. *Arch Intern Med.* 2005;165(18):2098-104.
29. Drukker A. Oligonephropathy: from a rare childhood disorder to a possible health problem in the adult. *Isr Med Assoc J.* 2002;4(3):191-5.
30. Balogun RA, Abdel-Rahman EM, Balogun SA. Chronic Kidney Disease : Signs/symptoms, Management Options and Potential Complications. Nova Biomedical; 2014. p. 249-62.
31. Cavanaugh KL, İkizler TA. Chronic Kidney Disease. In: Benjamin IJ, Griggs RC, Wing EJ, Fitz JG, editors. *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine*: Saunders; 2016. p. 363-70.
32. Singh A, Levy J, Pusey C. Chronic kidney disease. 2013. In: *Fast Facts: Renal Disorders* [Internet]. Health Press Limited; [41-57].
33. Bennett MR, Devarajan P. Characteristics of an Ideal Biomarker of Kidney 2017. In: *Biomarkers of Kidney Disease* [Internet]. Elsevier; [1-20].

34. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006;145(4):247-54.
35. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(6):1003-9.
36. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
37. Tangri N, Kitsios GD, Inker LA, et al. Risk prediction models for patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013; 158: 596–603.
38. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659–63.
39. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2034–47.
40. Thompson S, James M, Wiebe N, et al. Cause of death in patients with reduced kidney function. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2504–11.
41. Lefebvre P, Vekeman F, Sarokhan B, Enny C, Provenzano R, Cremieux PY. Relationship between hemoglobin level and quality of life in anemic patients with chronic kidney disease receiving epoetin alfa. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1929–37.
42. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 121–32.
43. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010; 153: 23–33.
44. Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Shpilberg O, Gafter U. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 897–906.

45. Di Angelantonio E, Danesh J, Eiriksdottir G, Gudnason V. Renal function and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and systematic review. *PLoS Med* 2007; 4: e270.
46. Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T, et al. The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2008; 5: e207.
47. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073–81.
48. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 80: 93–104.
49. Masson P, Webster AC, Hong M, Turner R, Lindley RI, Craig JC. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 1162–69.
50. K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (suppl 3): S1–153.
51. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, et al. Antiplatelet agents for chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2: CD008834.
52. Migliori M, Cantaluppi V, Scatena A, Panichi V. Antiplatelet agents in hemodialysis. *J Nephrol.* 2017;30(3):373-83.
53. Wanner C, Tonelli M. KDIGO Clinical Practice Guideline for lipid management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int* 2014; 85: 1303–09.
54. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GF. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157: 263–75.
55. Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. *Prim Care.* 2008;35(2):329–vii.

56. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121–58.
57. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2013; 185: 949–57.
58. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006; 296: 2823–31.
59. Stewart JH, Vajdic CM, van Leeuwen MT, et al. The pattern of excess cancer in dialysis and transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3225–31.
60. Iff S, Craig JC, Turner R, et al. Reduced estimated GFR and cancer mortality. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 23–30.
61. Nordio M, Limido A, Maggiore U, Nichelatti M, Postorino M, Quintaliani G. Survival in patients treated by long-term dialysis compared with the general population. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 819–28.
62. US Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients (OPTN/SRTR). 2006 OPTN/SRTR Annual Report. 2006. http://www.srtr.org/annual_Reports/archives/2006/2006_Annual_Report/default.htm (accessed Nov 15, 2015).
63. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. 38th annual report, chapter 7: transplant waiting list. 2016. <http://www.anzdata.org.au> (accessed Feb 2, 2016).
64. Coen G, Ballanti P, Bonucci E, et al. Renal osteodystrophy in predialysis and hemodialysis patients: comparison of histologic patterns and diagnostic predictivity of intact PTH. *Nephron* 2002; 91: 103–11.
65. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 58: 396–99.
66. Di Leo C, Gallieni M, Bestetti A, et al. Cardiac and pulmonary calcification in a hemodialysis patient: partial regression 4 years after parathyroidectomy. *Clin Nephrol* 2003; 59: 59–63.

67. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease– mineral and bone disorder (CKD–MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 76: S1–S.
68. Navaneethan SD, Palmer SC, Vecchio M, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 2: CD006023.
69. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, Elder G, Macaskill P, Strippoli GF. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD005633.
70. Rosenberg IH, Roubenoff R. Stalking sarcopenia. *Ann Intern Med.* 1995;123:727–728.
71. Cesari M, Leeuwenburgh C, Lauretani F, et al. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:1142–1148.
72. Riechman SE, Schoen RE, Weissfeld JL, et al. Association of physical activity and visceral adipose tissue in older women and men. *Obes Res.* 2002;10:1065–1073.
73. Ryan AS, Nicklas BJ. Age-related changes in fat deposition in mid-thigh muscle in women: relationships with metabolic cardiovascular disease risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23:126–132.
74. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, et al. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11:693–700.
75. Grimby G, Saltin B. The ageing muscle. *Clin Physiol.* 1983;3:209–218.
76. Abellan van Kan G. Epidemiology and consequences of sarcopenia. *J Nutr Health Aging.* 2009;13:708–712.
77. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 1998;147:755–763.
78. Melton LJ, 3rd, Khosla S, Crowson CS, et al. Epidemiology of sarcopenia. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48:625–630.
79. Newman AB, Kupelian V, Visser M, et al. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:1602–1609.

80. Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55:769–774.
81. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia≠ dynapenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63:829-34.
82. Heymsfield SB, Smith R, Aulet M, et al. Appendicular skeletal muscle mass: measurement by dual-photon absorptiometry. *Am J Clin Nutr.* 1990;52:214–218.
83. Wang ZM, Visser M, Ma R, et al. Skeletal muscle mass: evaluation of neutron activation and dual-energy X-ray absorptiometry methods. *J Appl Physiol.* 1996;80:824–831.
84. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, et al. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol.* 2004;159:413–421.
85. Kim TN, Yang SJ, Yoo HJ, et al. Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in Korean adults: the Korean sarcopenic obesity study. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:885–892.
86. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39:412–423.
87. Evans WJ, Campbell WW. Sarcopenia and age-related changes in body composition and functional capacity. *J Nutr.* 1993;123:465–468.
88. Kim TN, Choi KM. Sarcopenia: definition, epidemiology, and pathophysiology. *J Bone Metab.* 2013;20(1):1–10.
89. Malafarina V, Uriz-Otano F, Iniesta R, et al. Sarcopenia in the elderly: diagnosis, physiopathology and treatment. *Maturitas.* 2012;71:109–114.
90. Lang T, Streeper T, Cawthon P, et al. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos Int.* 2010;21:543–559.
91. Ramírez V, Ulfhake B. Anatomy of dendrites in motoneurons supplying the intrinsic muscles of the foot sole in the aged cat: evidence for dendritic growth and neo-synaptogenesis. *J Comp Neurol.* 1992;316:1–16.

92. Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia. *J Nutr Health Aging*. 2009;13:717–723.
93. Zadik Z, Chalew SA, McCarter RJ, Jr, et al. The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;60:513–516.
94. Brotto M, Abreu EL. Sarcopenia: pharmacology of today and tomorrow. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;343:540–546.
95. Nass R, Thorner MO. Impact of the GH-cortisol ratio on the age-dependent changes in body composition. *Growth Horm IGF Res*. 2002;12:147–161.
96. Visser M, Deeg DJ, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5766–5772.
97. Rasmussen BB, Fujita S, Wolfe RR, et al. Insulin resistance of muscle protein metabolism in aging. *FASEB J*. 2006;20:768–769.
98. Sayer AA, Syddall HE, Dennison EM, et al. Grip strength and the metabolic syndrome: findings from the Hertfordshire Cohort Study. *QJM*. 2007;100:707–713.
99. Thomas DR. Sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2010;26:331–346.
100. Honda H, Qureshi AR, Axelsson J, et al. Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:633–638.
101. Schragger MA, Metter EJ, Simonsick E, et al. Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. *J Appl Physiol*. 2007;102:919–925.
102. Stenholm S, Rantanen T, Heliövaara M, et al. The mediating role of C-reactive protein and handgrip strength between obesity and walking limitation. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:462–469.
103. Woo J. Sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2017;33(3):305-14.
104. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing* 2014;43(6):748–59.

105. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39(8):1435–45.
106. Kraemer RR, Castracane VD. Novel insights regarding mechanisms for treatment of sarcopenia. *Metabolism* 2015;64(2):160–2.
107. El-Azizi NO, Farouk HM, Abdel-Rahman MA, Shalaby SA. AB0911 Sarcopenia Assessment in Chronic Kidney Disease Patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(Suppl 2):1213-4.
108. Pereira RA, Cordeiro AC, Avesani CM, et al. Sarcopenia in chronic kidney disease on conservative therapy: prevalence and association with mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30:1718–1725.
109. Roshanravan B, Robinson-Cohen C, Patel KV, et al. Association between physical performance and all-cause mortality in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24:822–830.
110. Chang YT, Wu HL, Guo HR, et al. Handgrip strength is an independent predictor of renal outcomes in patients with chronic kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:3588–3595.
111. Lamarca F, Carrero JJ, Rodrigues JC, Bigogno FG, Fetter RL, Avesani CM. Prevalence of sarcopenia in elderly maintenance hemodialysis patients: the impact of different diagnostic criteria. *J Nutr Health Aging*. 2014; 18(7): 710-7.
112. Moon SJ, Kim TH, Yoon SY, Chung JH, Hwang HJ. Relationship between Stage of Chronic Kidney Disease and Sarcopenia in Korean Aged 40 Years and Older Using the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES IV-2, 3, and V-1, 2), 2008-2011. *PLoS One*. 2015; 10(6).
113. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr*. 2013; 23(2): 77-90.
114. Bonanni A, Mannucci I, Verzola D, Sofia A, Saffioti S, Gianetta E, et al. Protein-energy wasting and mortality in chronic kidney disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2011; 8(5): 1631-54.

115. Emuzzi A. Vitamin D, insulin resistance, and renal disease. *Kidney Int.* 2007; 71(2): 96-8.
116. Souza VA, Oliveira D, Mansur HN, Fernandes NM, Bastos MG. Sarcopenia in chronic kidney disease. *J Bras Nefrol.* 2015; 37(1): 98-105.
117. Morishita Y, Kubo K, Haga Y, Miki A, Ishibashi K, Kusano E, et al. Skeletal muscle loss is negatively associated with single-pool Kt/V and dialysis duration in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2014; 18(6): 612-7.
118. Carrero JJ, Chmielewski M, Axelsson J, Snaedal S, Heimbürger O, Barany P, et al. Muscle atrophy, inflammation and clinical outcome in incident and prevalent dialysis patients. *Clin Nutr.* 2008; 27(4): 557-64.
119. Kohl LM, Signori LU, Ribeiro RA, Silva AMV, Moreira PR, Dipp T, et al. Prognostic value of the six-minute walk test in end-stage renal disease life expectancy: a prospective cohort study. *Clinics.* 2012; 67(6): 581-6.
120. Matsuzawa R, Matsunaga A, Wang G, Yamamoto S, Kutsuna T, Ishii A, et al. Relationship between lower extremity muscle strength and all-cause mortality in Japanese patients undergoing dialysis. *Phys Ther.* 2014; 94(7): 947-56.
121. Ioyama N, Qureshi AR, Avesani CM, Lindholm B, Barany P, Heimbürger O, et al. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9(10): 1720-8.
122. Kutner NG, Zhang R, Huang Y, Painter P. Gait Speed and Mortality, Hospitalization, and Functional Status Change Among Hemodialysis Patients: A US Renal Data System Special Study. *Am J Kidney Dis.* 2015; 66(2): 297-304.
123. Torino C, Manfredini F, Bolignano D, Aucella F, Baggetta R, Barilla A, et al. Physical performance and clinical outcomes in dialysis patients: a secondary analysis of the EXCITE trial. *Kidney Blood Press Res.* 2014; 39(2-3): 205-11.
124. Yoda M, Inaba M, Okuno S, Yoda K, Yamada S, Imanishi Y, et al. Poor muscle quality as a predictor of high mortality independent of diabetes in hemodialysis patients. *Biomed Pharmacother.* 2012; 66(4): 266-70.

125. Tentori F, Elder SJ, Thumma J, Pisoni RL, Bommer J, Fissell RB, et al. Physical exercise among participants in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): correlates and associated outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(9): 3050-62.
126. Matsuzawa R, Matsunaga A, Wang G, Kutsuna T, Ishii A, Abe Y, et al. Habitual physical activity measured by accelerometer and survival in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7(12): 2010-6.
127. Lopes AA, Lantz B, Morgenstern H, Wang M, Bieber BA, Gillespie BW, et al. Associations of self-reported physical activity types and levels with quality of life, depression symptoms, and mortality in hemodialysis patients: the DOPPS. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9(10): 1702-12.
128. O'Hare AM, Tawney K, Bacchetti P, Johansen KL. Decreased survival among sedentary patients undergoing dialysis: results from the dialysis morbidity and mortality study wave 2. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41(2): 447-54.
129. Avin KG, Chen NX, Organ JM, et al. Skeletal muscle regeneration and oxidative stress are altered in chronic kidney disease. *PLoS One*. 2016;11:e0159411.
130. Carrero JJ, Qureshi AR, Nakashima A, et al. Prevalence and clinical implications of testosterone deficiency in men with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:184–190.
131. Cigarran S, Pousa M, Castro MJ, et al. Endogenous testosterone, muscle strength, and fat-free mass in men with chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2013;23:e89–e95.
132. Avin KG, Moorthi RN. Bone is not alone: the effects of skeletal muscle dysfunction in chronic kidney disease. *Curr Osteoporos Rep*. 2015;13:173–179.
133. Bhat M, Kalam R, Qadri SS, et al. Vitamin D deficiency-induced muscle wasting occurs through the ubiquitin proteasome pathway and is partially corrected by calcium in male rats. *Endocrinology*. 2013;154:4018–4029.
134. Graziani G, Badalamenti S, Del Bo A, et al. Abnormal hemodynamics and elevated angiotensin II plasma levels in polydipsic patients on regular hemodialysis treatment. *Kidney Int*. 1993;44:107–114.

135. Sanders PM, Russell ST, Tisdale MJ. Angiotensin II directly induces muscle protein catabolism through the ubiquitin–proteasome proteolytic pathway and may play a role in cancer cachexia. *Br J Cancer*. 2005;93:425–434.
136. Xu J, Li R, Workeneh B, et al. Transcription factor FoxO1, the dominant mediator of muscle wasting in chronic kidney disease, is inhibited by micro-RNA-486. *Kidney Int*. 2012;82:401–411.
137. Collamati A, Marzetti E, Calvani R, et al. Sarcopenia in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13:615–624.
138. Rao M, Jaber BL, Balakrishnan VS. Chronic kidney disease and acquired mitochondrial myopathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2018; 27: 113–120.
139. Su Z, Klein JD, Du J et al. Chronic kidney disease induces autophagy leading to dysfunction of mitochondria in skeletal muscle. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017; 312: F1128–F1140.
140. Hindi SM, Mishra V, Bhatnagar S et al. Regulatory circuitry of TWEAK-Fn14 system and PGC-1 α in skeletal muscle atrophy program. *FASEB J* 2014; 28: 1398–1411.
141. Ruiz-Andres O, Suarez-Alvarez B, Sánchez-Ramos C et al. The inflammatory cytokine TWEAK decreases PGC-1 α expression and mitochondrial function in acute kidney injury. *Kidney Int* 2016; 89: 399–410.
142. Padrão AI, Figueira ACC, Faustino-Rocha AI et al. Long-term exercise training prevents mammary tumorigenesis-induced muscle wasting in rats through the regulation of TWEAK signalling. *Acta Physiol (Oxf)* 2017; 219: 803–813.
143. Castillo-Rodríguez E, Pizarro-Sánchez S, Sanz AB et al. Inflammatory cytokines as uremic toxins: Ni Son Todos Los Que Estan, Ni Estan Todos Los Que Son. *Toxins (Basel)* 2017; 9: 114.
144. Mak RH, Cheung WW. MicroRNA as novel exercise mimetic for muscle wasting in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 2557–2559.
145. Rossi AP, Burris DD, Lucas FL, Crocker GA, Wasserman JC. Effects of a renal rehabilitation exercise program in patients with CKD: a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9(12): 2052-8.

146. Watson EL, Greening NJ, Viana JL, Aulakh J, Bodicoat DH, Barratt J, et al. Progressive Resistance Exercise Training in CKD: A Feasibility Study. *Am J Kidney Dis.* 2015; 66(2): 249-57.
147. DePaul V, Moreland J, Eager T, Clase CM. The effectiveness of aerobic and muscle strength training in patients receiving hemodialysis and EPO: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40(6): 1219-29.
148. Kirkman DL, Mullins P, Junglee NA, Kumwenda M, Jibani MM, Macdonald JH. Anabolic exercise in haemodialysis patients: a randomised controlled pilot study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2014; 5(3): 199-207.
149. Matsufuji S, Shoji T, Yano Y, Tsujimoto Y, Kishimoto H, Tabata T, et al. Effect of chair stand exercise on activity of daily living: a randomized controlled trial in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2015; 25(1): 17-24.
150. Howden EJ, Coombes JS, Strand H, Douglas B, Campbell KL, Isbel NM. Exercise training in CKD: efficacy, adherence, and safety. *Am J Kidney Dis.* 2015; 65(4): 583-91.
151. Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training in adults with CKD: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64(3): 383-93.
152. Ferguson B. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription 9th Ed.* 2014. *J Can Chiropr Assoc.* 2014;58(3):328.
153. Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(10):Cd003236.
154. Volpi E, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Mittendorfer B, Wolfe RR. Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78(2): 250-8.
155. Borrelli S, De Nicola L, Sogliocca A, Liberti ME, Santangelo S, Donnarumma G, et al. [Amino acid loss during dialysis treatment]. *G Ital Nefrol.* 2011; 28(1): 26-31.
156. Antunes AA, Delatim Vannini F, de Arruda Silveira LV, Martin LC, Barretti P, Caramori JC. Influence of protein intake and muscle mass on survival in chronic dialysis patients. *Ren Fail.* 2010; 32(9): 1055-9.

157. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K, et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int.* 2013; 84(6): 1096-107.
158. Eustace JA, Coresh J, Kutchev C, Te PL, Gimenez LF, Scheel PJ, et al. Randomized double-blind trial of oral essential amino acids for dialysis-associated hypoalbuminemia. *Kidney Int.* 2000; 57(6): 2527-38.
159. Bischoff-Ferrari HA. Relevance of vitamin D in muscle health. *Rev Endocr Metab Disord.* 2012; 13(1): 71-7.
160. Zahed N, Chehrazi S, Falaknasi K. The evaluation of relationship between vitamin D and muscle power by micro manual muscle tester in end-stage renal disease patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014; 25(5): 998-1003.
161. Taskapan H, Baysal O, Karahan D, Durmus B, Altay Z, Ulutas O. Vitamin D and muscle strength, functional ability and balance in peritoneal dialysis patients with vitamin D deficiency. *Clin Nephrol.* 2011; 76(2): 110-6.
162. Yoowannakul S, Tangvoraphonkchai K, Vongsanim S, Mohamed A, Davenport A. Differences in the prevalence of sarcopenia in haemodialysis patients: the effects of gender and ethnicity. *J Hum Nutr Diet.* 2018;31(5):689-96.
163. Kittiskulnam P, Chertow GM, Carrero JJ, Delgado C, Kaysen GA, Johansen KL. Sarcopenia and its individual criteria are associated, in part, with mortality among patients on hemodialysis. *Kidney Int.* 2017;92(1):238–247.
164. Kim JK, Choi SR, Choi MJ, Kim SG, Lee YK, Noh JW, et al. Prevalence of and factors associated with sarcopenia in elderly patients with end-stage renal disease. *Clin Nutr.* 2014;33(1):64-8.
165. Ozkayar N , Altun B, Halil Met al. . Evaluation of sarcopenia in renal transplant recipients. *Nephrourol Mon* 2014; 6: e20055.
166. Erdoğan MK. Böbrek nakilli hastalarda interlökin 6 ve miyostatin düzeylerinin sarkopeni ile arasındaki ilişki. *Uzmanlık Tezi.* 2018. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Ana Bilim dalı. ET: 29.08.2019. EA:

<http://acikerisim.baskent.edu.tr/bitstream/handle/11727/2964/10214325.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

167. Cheema B, Abas H, Smith B, et al. Investigation of skeletal muscle quantity and quality in end-stage renal disease: original article. *Nephrology*. 2010;15(4):454–463.

168. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. *Journals of Gerontology A*. 2006;61(10):1059–1064.

169. Domański M, Ciechanowski K. Sarcopenia: a major challenge in elderly patients with end-stage renal disease. *J Aging Res*. 2012;2012:754739.

170. 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.

171. Zhou Y, Hellberg M, Svensson P, Hoglund P, Clyne N. Sarcopenia and relationships between muscle mass, measured glomerular filtration rate and physical function in patients with chronic kidney disease stages 3-5. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(2):342-8.

172. Tay L, Ding YY, Leung BP, et al. Sex-specific differences in risk factors for sarcopenia amongst community-dwelling older adults. *Age (Dordr)*. 2015;37(6):121.

173. Pérez-Zepeda MU, Sánchez-Garrido N, González-Lara M, Gutiérrez-Robledo LM. Sarcopenia prevalence using simple measurements and population-based cutoff values. *J Lat Am Geriatr Med*. 2016;2(1):8–13.

174. Halil M, Ülger Z, Arnoğul S. Sarkopeniye yaklaşım. *Hacettepe Tıp Dergisi* 42, 123-132, 2011.

175. Ogawa S, Yakabe M, Akishita M. Age-related sarcopenia and its pathophysiological bases. *Inflamm Regen*. 2016;36:17.

176. D'Alessandro C, Piccoli GB, Barsotti M, et al. Prevalence and Correlates of Sarcopenia among Elderly CKD Outpatients on Tertiary Care. *Nutrients*. 2018;10(12):1951.

