



**T.C**  
**TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBESTATİN VE MALNUTRİSYON İLİŞKİSİNİN**  
**HEMODİYALİZ HASTALARINDA DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Hazırlayan**  
**Dr. Enes Seyda ŞAHİNER**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Ali AKÇAY**

**2015-Ankara**





**T.C**  
**TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBESTATİN VE MALNUTRİSYON İLİŞKİSİNİN**  
**HEMODİYALİZ HASTALARINDA DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Hazırlayan**  
**Dr. Enes Seyda ŞAHİNER**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Ali AKÇAY**

**2015-Ankara**

## ÖNSÖZ

Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde ihtisasıma başladığım günden itibaren bilgi ve klinik tecrübesini her fırsatta aktararak eğitimime katkı sağlayan, tez danışmanım ve çok değerli hocam Prof. Dr. Ali AKÇAY'a,

Benden destek ve bilgilerini esirgemeyerek iç hastalıkları uzmanı olarak yetişmemde büyük katkıları olan saygı değer hocalarım, Prof. Dr. Ali KOŞAR, Prof. Dr. Cansel Türkay, Prof. Dr. Hamide Kart KÖSEOĞLU, Prof. Dr. Osman KAFTAN, Doç. Dr. Işıl NADİR, Doç. Dr. Hüseyin DEMİRCİ, Doç. Dr. Özlem Şahin BALÇIK, Doç. Dr. Nüket RÜZGARESEN, Doç. Dr. Mukadder Ayşe BİLGİÇ'e,

Bütün tez sürecinde, çalışmalar sırasında her daim yardımlarını eksik etmeyen Uzm.Dr.Hakkı Yılmaz'a,

Laboratuvar çalışmaları sırasında bilgisini ve tecrübesini aktaran Yrd.Doç.Dr.Hüseyin Tuğrul Yıldırım'a,

Kardiyoloji, Radyoloji, Enfeksiyon hastalıkları ve Göğüs hastalıklarında rotasyonel olarak geçirdiğim toplam 8 aylık süre zarfında bilgilerinden faydalandığım kıymetli hocalarıma ve 4 yıl boyunca uyum içinde çalıştığımız tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Hayatımın olmazsa olmazları eşim ve meslektaşım Dr.Zeynep Şahiner'e, varlığını hep hissettiren ve tez sürecinin uzamasına yoğun katkıda bulunan canım kızım Nur Ebru'ya, bu zamana kadar üzerimde olan emekleri ve destekleri için aileme teşekkür ederim.

*Dr. Enes Seyda Şahiner*

## ÖZET

### **Obestatin ve malnutrisyon ilişkisinin hemodiyaliz hastalarında değerlendirilmesi**

Enes Seyda ŞAHİNER

**AMAÇ:** Obestatin hormonunun malnutrisyon ve obezite ile olan ilişkisini hemodiyaliz hasta grubunda ortaya koymaktır. Hemodiyaliz hastalarında sekonder komorbiditeler de oldukça sık görülür. Anemi, kardiyovasküler hastalıklar, kemik-mineral metabolizma bozuklukları bunlardan bazılarıdır. Obestatin hormonunun sekonder komorbiditeler ve hiperlipidemi ile varsa ilişkisini açıklamaktır.

**YÖNTEM:** Kesitsel bir çalışma yapıldı. Çalışmamıza 43 kronik hemodiyaliz hastası, 43 sağlıklı birey, kontrol grubu olarak katılmıştır. Hastaların ve kontrol grubunun alınan serum örneklerinde biyokimyasal parametreler ve ELISA yöntemiyle obestatin düzeyleri değerlendirilmiştir.

**BULGULAR:** Gruplar arasında cinsiyet, yaş ve serum obestatin seviyeleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Obestatin ile vücut yağ miktarı, bel çevresi, SGA puanları, BKİ ölçümleri, trigliserid ve ldl düzeyleri arasında korelasyon sağlandığı görüldü. Vücut yağ miktarının, obestatin düzeylerini etkileyen temel faktör olduğu bulundu. Obez bireylerde ise obestatinin %75 sensitivite, %71,2 spesifite ile obeziteyi belirlediği saptandı.

**TARTIŞMA:** Serum obestatin seviyeleri, vücut yağ kitlesi, vücut kitle indeksi, bel çevresi, serum ldl ve trigliserid düzeyleri ile anlamlı olarak yüksek bulundu. Obestatin hormon çalışmalarının gelecekte malnutrisyon ve/veya obezite gelişiminin önlenmesi, düzenli besin-enerji alımı ve daha sağlıklı bir metabolizma işlevi açısından önemli bir belirteç olarak kullanılabilceği düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Obestatin, Malnutrisyon, Hemodiyaliz

## ABSTRACT

### **Evaluation of relationship between obestatin and malnutrition in hemodialysis patients**

Enes Seyda ŞAHİNER

**OBJECTIVE:** Malnutrition, obesity and their relationship between obestatin is to revealed to hemodialysis patients. The secondary co-morbidities are seen quite frequently in hemodialysis patients. Anemia, cardiovascular diseases, bone and mineral metabolism disorders, among others. The secondary of the hormone obestatin comorbidities and explain the relationship, if any, hyperlipidemia.

**METHODS:** This was a cross-sectional study including 43 chronic hemodialysis patients and 43 healty controls. Biochemical parameters and Obestatin levels in the serum samples collected from patients and control group were evaluated by ELISA technique.

**RESULTS:** Age, sex and serum obestatin levels did not different significiantly between groups. Obestatin the amount of body fat, waist circumference, SGA score , BMI measurements showed that the correlation between triglyceride and LDL levels achieved. The amount of body fat, was found to be the main factors affecting the level of obestatin. In obese individuals obestatin of 75% sensitivity and 71.2 % specificity were found to determine with obesity.

**CONCLUSION:** Obestatin serum levels were significiantly higher founded with body fat mass, body mass index, waist circumference, serum LDL and triglyceride levels. The future of malnutrition hormone obestatin work and / or prevention of obesity development, regular food-energy intake for a healthy metabolism and function could be used as an important marker.

**Key Words:** Obestatin, Malnutrition, Hemodialysis

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR .....	viii
TABLolar.....	x
ŞEKİLLER .....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ .....	4
2.1.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Tanımı ve Evrelendirme .....	4
2.1.2 .Epidemiyoloji .....	7
2.1.3. Renal Replasman Tedavileri .....	10
2.1.4. Hemodiyaliz .....	11
2.2. OBESTATİN .....	16
2.2.1. Obestatinin Doku Dağılımı .....	17
2.2.2. Biyokimyasal ve Fizyolojik Etkileri.....	17
2.2.3. Besin Alımı Üzerine Etkileri.....	18
2.2.4. Gastrointestinal Motilite Üzerine Etkileri .....	19
2.2.5. Enerji Dengesi Üzerine Etkileri .....	19
2.2.6. Obestatin ve Obezite .....	20
2.3. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ VE MALNUTRİSYON.....	20
2.3.1. Asidozun etkisi .....	21

2.3.2. Diyaliz yeterliliği ve beslenme ilişkisi .....	21
2.3.3. Hormonal değişiklikler .....	22
2.3.4. Anemi ve beslenme .....	22
2.3.5. Hemodiyaliz Hastalarında Beslenme Takibi .....	23
2.3.6. Malnutrisyon şüphesi olan hastaya yaklaşım .....	25
2.3.7. Diyaliz Hastalarında Nutrisyonel İhtiyaç .....	27
2.3.8. Önleme ve Tedavi .....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	36
3.1. ÇALIŞMA YÖNTEMİ.....	36
3.2. BİYOİMPEDANS ANALİZ.....	37
3.3. SUBJEKTİF GLOBAL DEĞERLENDİRME .....	37
3.4. BİYOKİMYASAL ANALİZ .....	38
3.5. OBESTATİN ELİSA (ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY) ÖLÇÜMÜ .....	38
3.6. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME .....	39
4. BULGULAR .....	41
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ .....	53
7. KAYNAKLAR.....	55



## KISALTMALAR

- BKİ** : Beden kitle indeksi
- CREDIT** : Chronic renal disease in Turkey
- CT** : Computer Tomografi
- DEXA** : Dual energy X-ray absorpsiometry
- ELİSA** : (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)
- GFH** : Glomeruler filtrasyon hızı
- HD** : Hemodiyaliz
- HDL** : High density lipoprotein
- İDPB** : İntradiyalitik parenteral beslenme
- KBH** : Kronik böbrek hastalığı
- KBY** : Kronik böbrek yetmezliği
- KDIGO** : Kidney disease improving global outcomes
- LDL** : Low density lipoprotein
- NICE** : National Institute for Health and Clinical Excellence
- NKF-KDOQI**: National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

<b>PEM</b>	: Protein-enerji malnutrisyonu
<b>ROC</b>	: Receiver-Operator Characteristic Curve
<b>RRT</b>	: Renal replasman tedavisi
<b>SAPD</b>	: Sürekli ayaktan periton diyalizi
<b>SDBY</b>	: Son dönem böbrek yetmezliği
<b>SGA</b>	: Subjektif Global Assesment
<b>TND</b>	: Türk Nefroloji Derneği
<b>TPN</b>	: Total parenteral nutrisyon
<b>URR</b>	: Ure reduce ratio

## TABLÖLAR

Tablo 1. K/DOQI kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığının evreleri.....	4
Tablo 2. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığı kriterleri. ....	5
Tablo 3. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında GFH ve albüminüri kategorileri.....	6
Tablo 4. Toplum temelli epidemiyolojik çalışmalarda mikroalbüminüri ve kronik böbrek hastalığı prevalansları. ....	8
Tablo 5. Türkiye’de diyalize yeni başlayan hastalarda etyolojik nedenlerin zamanla değişimi.....	9
Tablo 6. 2012 yılı verilerine göre Türkiye’de RRT uygulanan hasta sayıları.(Kaynak: TND Böbrek Kayıt Sistemi verileri 2012) .....	10
Tablo 7. İntradiyalitik beslenme başlama-kesilme kriterleri.....	26
Tablo 8. Diyaliz hastalarının günlük alması gereken besin miktarları.....	31
Tablo 9. Hastaların ve Kontrol Grubunun Klinik ve Laboratuvar Özellikleri .....	41
Tablo 10. Obestatinin Ana Parametre Olarak Seçildiği Pearson Korelasyon Analizi.....	43
Tablo 11. Obestatinin bağımlı değişken Olduğu Regresyon Analizi.....	44

## ŞEKİLLER

Şekil 1. Türkiye’de erişkin popülasyonda kronik böbrek hastalığı prevalansı ve evrelere göre dağılımı .....	8
Şekil 2. Türkiye’de son dönem böbrek yetmezliği prevalansının yıllara göre değişimi .....	9
Şekil 3. Türkiye’de yıllara göre diyaliz hasta sayıları (HD: Hemodiyaliz; PD: Periton diyalizi) .....	11
Şekil 4. Obestatin-Ghrelin Etki Mekanizması.....	18
Şekil 5. Serum obestatin düzeyleri ile total vücut yağı ilişkisi .....	44
Şekil 6. Serum obestatin düzeyleri ile serum trigliserit düzeyleri ilişkisi .....	45
Şekil 7. Serum obestatin düzeyleri ile serum ldl düzeyleri ilişkisi .....	46
Şekil 8. Serum obestatin düzeyleri ile vücut kitle indeksi ilişkisi.....	47
Şekil 9. Serum obestatin düzeyleri ile bel çevresi ilişkisi .....	48
Şekil 10. ROC analizi sonucuna göre serum obestatin düzeyinin obez hastaları belirleyebilme performansı.....	49

## 1. GİRİŞ

Dünyada 500 milyondan fazla insanda KBH olduğu tahmin edilmektedir. Yani, genel olarak her 9-10 erişkinin birinde değişik derecelerde böbrek hastalığı olduğu düşünülmektedir. 2012 yılı KDIGO Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirme ve Yönetim Kılavuzuna göre KBH, 3 aydan uzun süredir devam eden, sağlığa etkileri olan böbrek yapı ve fonksiyonundaki anormallikler olarak tanımlanmıştır.

TND tarafından gerçekleştirilen CREDIT çalışması ile ülkemizde KBH prevalansı ile eşlik eden komorbid durumların sıklığı saptanmıştır. Türkiye’de 23 ilde küme örneklem yöntemiyle seçilen 18 yaşın üzerindeki 10.748 bireyde yapılan CREDIT kohortunun birinci fazının sonuçlarına göre; Türkiye’deki genel erişkin popülasyonda KBH prevalansı yüzde 15,7 bulunmuştur. Buna göre, ülkemizde her 6-7 yetişkinden birinde çeşitli evrelerde böbrek hastalığı mevcuttur. GFH düşük (<60ml/dk) olan hasta oranı ise yüzde 5,1 olup, her 20 yetişkinden birisinde kritik düzeyde KBH olduğunu göstermektedir. Bu oranlara göre, KBH’nin ülkemizde yaklaşık 7,3 milyon erişkini etkilediğini ve bunlardan 2,4 milyon kişinin 60 ml/dk’nın altında GFH’ye (evre 3-5) sahip olduğu tahmin edilmektedir.

Bu sonuçlar, KBH’nin dünyada olduğu gibi Türkiye’de de önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu kanıtlar niteliktedir. Üstelik ülkemiz için sorunun boyutu çok daha büyük görünmektedir.

SDBY gelişen hastaların yaşamını sürdürebilmesi için RRT olarak adlandırılan diyaliz veya böbrek transplantasyonu tedavilerinin uygulanması gerekir. Ülkeler arasında bazı farklılıklar olmakla beraber, tüm dünyada baskın olan diyaliz yöntemi yaklaşık yüzde 90’lık oran ile hemodiyalizdir. Diyaliz, yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimini temel alan bir tedavi şeklidir.

Beslenme problemleri hemodiyaliz hastalarında sıklıkla karşılaşılan bir sorundur. Protein enerji malnütrisyonu, yetersiz ve/veya dengesiz protein alımına

bağlı olarak, vücuttaki yağ ve somatik protein depolarının kaybı ve azalmış serum protein düzeylerine eşlik eden, vücudun total performans ve fonksiyonlarında bozulmayla ortaya çıkan klinik ve ölçülebilir beslenme durumudur (1). Malnütrisyon kardiyovasküler ölüm riskini %27 artırır. Bu oran ciddi malnütrisyonunda %33'e çıkar (2). Beden-kitle-indeksi (BKİ)'nin artmasıyla hemodiyaliz hastalarında bir yıllık takiplerde normal popülasyonun tersine sağkalımın arttığı gösterilmiştir (3). Hemodiyaliz hastalarında, sağlıklı bir yaşamın sağlanması, düzenli ve yeterli diyaliz dozu, etkin bir diyaliz ulaşım yolu, enfeksiyonun önlenmesi, psikososyal destek ve iyi bir beslenmeyle mümkündür.

Kronik böbrek yetmezliğinde gelişen hormonal değişikliklerin de malnütrisyon gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. En çok üstünde durulan değişiklikler; insülin direnci, artmış glukagon konsantrasyonu ve sekonder hiperparatiroididir.

Obestatin hormonu ise, ghrelin geni tarafından kodlanan 117 aminoasitli preproghrelin peptidinin posttranslasyonel modifikasyonu sonucu oluşan 23 aminoasitli bir peptiddir (4,17). Obestatinin besin alımı, gastrointestinal motilite, enerji dengesi, obezite gelişimi, insülin direnci ve diyabetes mellitus üzerine etkileri gösterilmiştir. Obestatin, ghrelinle aynı gen lokusunda yer alır ve fizyolojik olarak ghrelinin antagonisti gibi davranır. Açlıkta obestatin düzeyi düşmekte; yemek yemekle ve kilo almakla artmaktadır.

Kronik hemodiyaliz hastalarında beslenme sorunları sıklıkla görülmekle birlikte, obezite ve malnütrisyon ciddi komorbiditelere yol açan patolojilerdir. Bu çalışmada Malnütrisyonu veya obezitesi olan hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda obestatin hormonu düzeyleri saptandı. Tüm deneklerin biyoimpedans analiz ölçümleri yapılarak SGA uygulanıp, detaylı antropometrik ölçümleri, biyokimyasal analiz ve obestatin için periferik venöz kan örnekleri alındı. Bu bilgilerle birlikte obestatin hormon düzeylerinin varsa malnütrisyon veya obezite

ile olan ilişkisinin ve özellikle hemodiyaliz hastalarındaki beslenme bozukluklarına ve bunların yol açtığı komorbidite durumlarına etkisi araştırıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

#### 2.1.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Tanımı ve Evrelendirme

National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) tarafından hazırlanan 2002 yılı Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirme ve Sınıflama Kılavuzuna göre KBH;

1) Glomerüler Filtrasyon Hızında (GFH) azalma olsun veya olmasın, böbrekte 3 ay veya daha uzun süre devam eden yapısal veya fonksiyonel anormallikler olması,

2) Böbrek hasarı olsun ya da olmasın GFH'nin 3 ay veya daha uzun süredir 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'den daha düşük olması olarak tanımlanmıştır (5).

Ortak bir dil ve hastaların tedavisinde uluslararası bir kriter oluşturulması için KBH, GFH değerine göre evrelere ayrılmıştır (Tablo 1).

**Tablo 1.** K/DOQI kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığının evreleri.

Evre	Tanım	GFH (ml/dk/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	≥90
2	Hafif GFH azalması ile birlikte böbrek hasarı	60 – 89
3	Orta derecede böbrek yetmezliği	30 – 59
4	Şiddetli böbrek yetmezliği	15 – 29
5	SDBY	<15



Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) grubu, 2005 yılında söz konusu sınıflandırmayı gözden geçirmiş ve fonksiyone allograftlı hastaları tanımlamak için T, diyalize giren evre 5 hastalar için D son ekinin eklenmesini önermiştir (6). Diğer taraftan 2008 yılında Birleşik Krallık National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) grubu, prognoza etki ettiği düşünülen bazı faktörlerin vurgulanması amacıyla K/DOQI kılavuzunda bazı değişiklikler önermiştir. NICE kılavuzunda evre 3 grubunun evre 3a (GFH 59-45 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>) ve evre 3b (GFH 44-30 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>) olmak üzere iki alt gruba ayrılması ve proteinürisi olan hastaların evresinin sonuna “p” eklenmesi öngörülmüştür (7).

Son olarak, 2012 yılı KDIGO Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirme ve Yönetim Kılavuzunda KBH'nin tanımında bazı değişiklikler yapılmıştır (8). Bu kılavuza göre KBH, 3 aydan uzun süredir devam eden, sağlığa etkileri olan böbrek yapı ve fonksiyonundaki anormallikler olarak tanımlanmış (Tablo 2), evre 3 olgular G3a ve G3b olmak üzere iki alt gruba ayrılmış ve albüminüriye dayanan KBH sınıflaması eklenmiştir (Tablo 3).

**Tablo 2.** 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığı kriterleri.

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

**Tablo 3.** 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında GFH ve albüminüri kategorileri.

<b>GFH Evreleri</b>	<b>GFH (ml/dk/1.73 m2)</b>	<b>Tanımlar</b>
G1	≥90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-şiddetli derecede azalmış
G4	15-29	Şiddetli azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği
<b>Albüminüri Evreleri</b>	<b>AER (mg/gün)</b>	<b>Tanımlar</b>
A1	<30	Normal/yüksek normal
A2	30-300	Yüksek
A3	>300	Çok yüksek

KBH'nin evrelendirmesinin, progresyon ve komplikasyon risk tabakalandırmasına dayanan hastalık yönetimine yön verecek nitelikte olması gerekir. Risk tabakalaması hastaların izlenmesi, eğitimi ve uygun tedavilerin seçiminde bir kılavuz olarak kullanılmalıdır. KDIGO kılavuzunda önerilen bu yeni sınıflama, progresyon hızı ve komplikasyon riskleri açısından prognozun öngörülmesi ve buna göre izlem sıklığının ve uzmana sevk zamanının belirlenmesi açısından yol gösterici olabilir. Ayrıca, KBH tanısı konulan her olguda progresyon hızını ve komplikasyon riskini önemli ölçüde etkileyebilmesi nedeniyle böbrek hastalığının etyolojisinin belirlenmesine de çaba gösterilmelidir. Etiyolojik nedenin saptanması, aynı zamanda spesifik tedavi yöntemlerinin uygulanmasına da olanak tanır.

## 2.1.2 .Epidemiyoloji

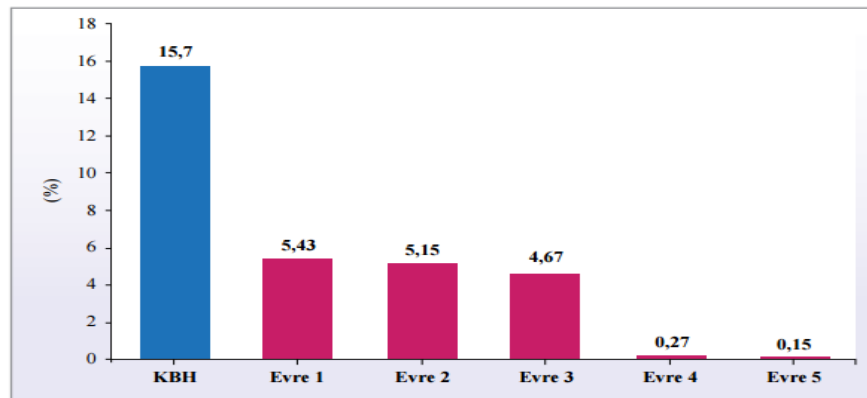
Kronik böbrek hastalığının erken ve orta evreleri genellikle asemptomatik olduğundan, toplum temelli çalışmalar yapılmaksızın hastalığın insidans ve prevalansını belirlemek zordur. Toplum temelli çalışmalarda KBH taramasında kullanılan testlerin (mikroalbüminüri, tahmini GFH hesaplama formülleri) bazı kısıtlılıkları ve GFH düşük olan yaşlıların toplumdaki oranının yüksekliği nedeniyle KBH sıklığının olduğundan yüksek bulunduğu yorumları yapılmaktadır. Tablo 4’de çeşitli ülkelerde yapılan toplum temelli çalışmalar görülmektedir. Farklı ülkelerde yapılan epidemiyolojik araştırmalar genelde benzer sonuçlar vermiştir (9, 10). Bu araştırmaların sonuçlarına göre dünyada KBH oranı yüzde 10-16, mikroalbüminüri oranı ise yüzde 6-14 arasında değişmektedir. Sonuç olarak, dünyada 500 milyondan fazla insanda KBH olduğu tahmin edilmektedir. Yani, genel olarak her 9-10 erişkinin birinde değişik derecelerde böbrek hastalığı olduğu düşünülmektedir.

TND tarafından gerçekleştirilen CREDIT çalışması ile ülkemizde KBH prevalansı ile eşlik eden komorbid durumların sıklığı saptanmıştır. Türkiye’de 23 ilde küme örnekleme yöntemiyle seçilen 18 yaşın üzerindeki 10.748 bireyde yapılan CREDIT kohortunun birinci fazının sonuçlarına göre; Türkiye’deki genel erişkin popülasyonda KBH prevalansı yüzde 15,7 bulunmuştur (Şekil 1). Buna göre, ülkemizde her 6-7 yetişkinden birinde çeşitli evrelerde böbrek hastalığı mevcuttur. GFH düşük(<60ml/dk)olan hasta oranı ise yüzde 5,1 olup, her 20 yetişkinden birisinde kritik düzeyde KBH olduğunu göstermektedir. Bu oranlara göre, KBH’nin ülkemizde yaklaşık 7,3 milyon erişkini etkilediğini ve bunlardan 2,4 milyon kişinin 60 ml/dk’nın altında GFH’ye (evre 3-5) sahip olduğu tahmin edilmektedir. Böbrek hasarının göstergesi olan mikroalbüminüri oranı yüzde 10,2, makroalbüminüri oranı ise yüzde 2 bulunmuştur (11). Bu sonuçlar, KBH’nin dünyada olduğu gibi Türkiye’de de önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu kanıtlar niteliktedir. Üstelik ülkemiz için sorunun boyutu çok daha büyük görünmektedir.

**Tablo 4.** Toplum temelli epidemiyolojik çalışmalarda mikroalbüminüri ve kronik böbrek hastalığı prevalansları.

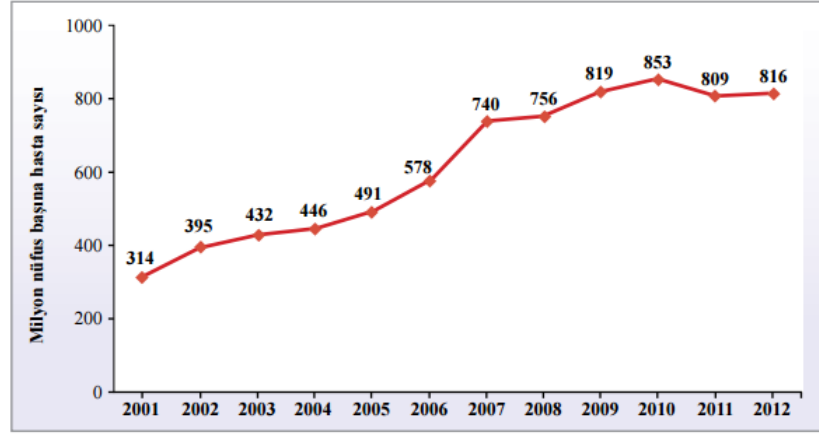
Çalışma	Ülke	Tasarım	Olgu Sayısı	MA(%)	KBH(%)
NHANES III	ABD	KÇ/L	15.626	12	11
PREVEND	Hollanda	KÇ/L	40.000	7	-
NEOERICA	İngiltere	KÇ/Hizmet bazlı	130.226	-	11(K), 6(E)
HUNT II	Norveç	KÇ	65.181	6	10
EPIC-Nor folk	İngiltere	KÇ	23.964	12	-
MONICA	Almanya	KÇ	2.136	8	-
AusDiab	Avustralya	KÇ	11.247	6	10
TAIWAN	Tayvan	KÇ/L	462.293	-	12
Beijing	Çin	KÇ	13.925	-	13
Takahata	Japonya	KÇ	2.321	14	-
CREDIT	Türkiye	KÇ/L	10.748	10,2	15,7

KÇ: Kesitsel çalışma; L: Longitudinal çalışma; MA: Mikroalbüminüri; KBH: Kronik böbrek hastalığı; K: Kadın; E: Erkek



**Şekil 1.** Türkiye’de erişkin popülasyonda kronik böbrek hastalığı prevalansı ve evrelere göre dağılımı(CREDIT çalışması)

Birçok epidemiyolojik çalışmanın aksine, CREDIT çalışması Türkiye’de kadınlarda KBH prevalansının erkeklerden anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir (yüzde 18,4 ve yüzde 12,8,  $p<0,001$ ). Beklenildiği üzere, yaşlanma ile KBH sıklığının giderek arttığı, 40 yaş altında 10’dan düşük olan prevalansın 80 yaş üzerinde yüzde 50’nin üzerine çıktığı saptanmıştır. KBH prevalansı bakımından coğrafik bölgeler arasında anlamlı farklılıklar mevcuttur. KBH sıklığı Marmara ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde en yüksek, Akdeniz ve İç Anadolu bölgelerinde ise en düşüktür.



**Şekil 2.** Türkiye’de son dönem böbrek yetmezliği prevalansının yıllara göre değişimi (Kaynak: TND Böbrek Kayıt Sistemi verileri)

**Tablo 5.** Türkiye’de diyalize yeni başlayan hastalarda etyolojik nedenlerin zamanla değişimi.

Etyolojik Neden	1995	2000	2006	2012
Diabetes mellitus	15,3	15,8	28,9	36,6
Hipertansiyon/Nefroskleroz	9,2	15,2	23,3	27,4
Glomerülonefrit	28,1	22,8	6,6	7,3
Tübülointerstisyel nefrit	12,0	4,8	3,9	2,7
Ürolojik hastalıklar	7,6	9,6	6,1	-
Kistik böbrek hastalıkları	5,2	4,4	5,3	4,2
Bilinen diğer nedenler	4,4	9,6	10,7	11,3
Nedeni bilinmeyenler	18,2	17,8	15,2	10,5

### 2.1.3. Renal Replasman Tedavileri

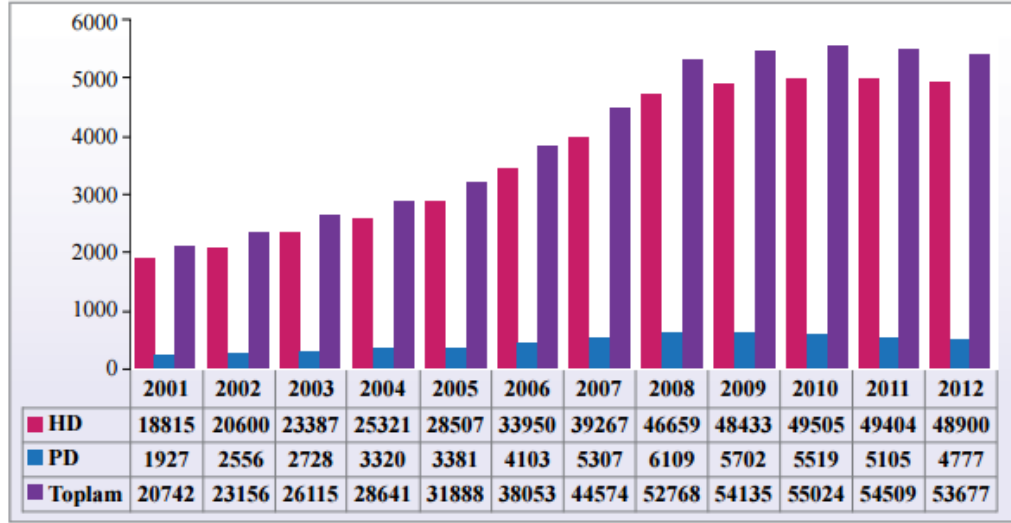
SDBY gelişen hastaların yaşamını sürdürebilmesi için RRT olarak adlandırılan diyaliz veya böbrek transplantasyonu tedavilerinin uygulanması gerekir. SDBY'nin ideal tedavisi, böbreğin tüm fonksiyonlarının düzeldiği böbrek transplantasyonudur. Ancak, transplantasyon olanağındaki kısıtlılıklar nedeniyle, hastaların büyük kısmı diyaliz ile yaşamını sürdürmek zorundadır. Dünyada RRT altındaki 2 milyonu aşkın hastanın yüzde 25'den azı böbrek nakillidir. Ülkeler arasında bazı farklılıklar olmakla beraber, tüm dünyada baskın olan diyaliz yöntemi yaklaşık yüzde 90'lık oran ile hemodiyalizdir. Bakanlığımız ve TND verilerine göre 2012 yılı sonu itibariyle ülkemizde 48.900 hemodiyaliz, 4.777 periton diyalizi ve 8.000 böbrek nakli olmak üzere RRT uygulanan yaklaşık 62.000 SDBY'li hasta bulunmaktadır (Tablo 6) (11).

**Tablo 6.** 2012 yılı verilerine göre Türkiye'de RRT uygulanan hasta sayıları.(Kaynak: TND Böbrek Kayıt Sistemi verileri 2012)

	Sayı	%
Hemodiyaliz	48.900	79,28
Periton diyalizi	4.777	7,75
Transplantasyon	8.000	12,97
Toplam	61.677	100,00

Türkiye'de diyaliz hasta sayılarının yıllara göre değişimi Şekil 3'de verilmiştir (12). Grafikte diyaliz hasta sayısının 2009 yılına kadar giderek arttığı, bu tarihten sonra nispeten sabit kaldığı görülmektedir. Son yıllarda prevalan diyaliz hasta sayısındaki yatay seyrin muhtemel nedenlerinin araştırılması ve bu seyre mortalite artışının katkısı olup olmadığının sorgulanması gerekir. Aynı zamanda, dünyadaki seyre paralel olarak 2008 yılından sonra periton diyalizi uygulanan hasta sayısında da azalma dikkati çekmektedir. Birçok çalışmada periton diyalizi hastalarında ilk 2 yıllık erken dönemde sağkalımın hemodiyaliz hastalarından daha

iyi olduğu gösterildiğinden (13, 14, 15), bu durum hasta prognozu açısından olumsuz bir gelişme olarak değerlendirilebilir.



**Şekil 3.** Türkiye’de yıllara göre diyaliz hasta sayıları (HD: Hemodiyaliz; PD Periton diyalizi) (Kaynak: TND Böbrek Kayıt Sistemi verileri)

#### 2.1.4. Hemodiyaliz

##### 2.1.4.1. Tanım

Diyaliz, yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimini temel alan bir tedavi şeklidir. Sıvı ve solüt hareketi, genellikle hastanın kanından diyalizata doğrudur ve bu diyalizatın uzaklaştırılması ile hastada mevcut olan sıvı-solüt dengesizliği normal değere yaklaştırılır.

Deneysel olarak ilk hemodiyaliz uygulaması 1913 yılında nefrektomize köpekler üzerinde yapılmıştır. İnsanda ilk hemodiyaliz uygulaması ise 1944 yılında

Hollandalı bir hekim olan Kolff tarafından yapılmıştır. Bu uygulamada yarı geçirgen membran olarak sellülöz asetat membran ve antikoagulan olarak heparin kullanılmıştır. İlk periton diyalizi uygulaması ise 1923 yılında Ganter tarafından gerçekleştirilmiştir.

Otuz-kırk yıl önce, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar günler-haftalar içinde kaybedilirdi. Diyaliz teknolojisinde sağlanan gelişmeler, bu hastalarda önce yaşam süresini uzatmış, daha sonra yaşam kalitesinin artmasını sağlamıştır. Kronik böbrek yetmezliği medikal tedavisinde kullanılan yeni ilaçların bulunması ve geliştirilmesi ile vasküler girişim yolu yaratmada sağlanan başarılar da bu hastalarda yaşam süresi ve kalitesinin artmasına katkıda bulunmuştur.

#### 2.1.4.2. Fizyoloji

Diyaliz tedavisinin amacı uygun sıvı ve solüt değişimini sağlamaktır. Sıvı ve solüt değişiminin difüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensibi vardır. Difüzyon, membranın iki yanındaki konsantrasyon farkı nedeni ile solütün konsantrasyonu yüksek olan taraftan düşük olan tarafa hareketidir. Difüzyonu etkileyen başlıca parametreler;

1. Membranın her iki yanındaki konsantrasyon farkı
2. Solütün molekül ağırlığı ve hızı
3. Membran direncidir.

Membranın bir yanında hastanın kanı, diğer yanında ise diyalizat bulunur. Diyalizatta üre, kreatinin gibi artık ürünler bulunmaz, böylece üre ve kreatinin difüzyonu en etkin şekilde gerçekleşir. Hemodiyaliz için kullanılan diyalizatta potasyum konsantrasyonu 2.0mEq/L ise, plazma potasyum konsantrasyonu 6.0 mEq/L olan bir hastadan diyalizata doğru potasyum transferi olur. Periton



diyalizinde, standart diyalizatta potasyum bulunmaz; böylece potasyum difüzyonu en etkin şekilde gerçekleşir. Hemodiyalizde difüzyonun etkinliğini artırmak için zıt akımlar prensibi uygulanır, yani hastanın kan akımı ile diyalizat akımı ters yönlüdür.

Ultrafiltrasyon ise uygulanan basınç nedeni ile membranın bir yanından diğer yanına sıvı transferidir. Sıvı transferine solüt transferi de eşlik ettiğinden (konveksiyon), ultrafiltrasyon solüt değişimine de katkıda bulunur. Ultrafiltrasyona yol açan basınç hemodiyaliz ve sürekli ayaktan periton diyalizinde (Continuous ambulatory peritoneal dialysis, SAPD) farklıdır. Hemodiyalizde ultrafiltrasyona yol açan basınç hidrostatik basınç, SAPD’de ise ozmotik basınçtır. SAPD tedavisinde kullanılan diyalizatın glukoz konsantrasyonu değiştirilerek gerekli ozmotik basınç sağlanır. SAPD tedavisinde, hastanın pozisyonuna bağlı olarak değişen hidrostatik basıncın (otururken en fazla, yatarken en az) da ultrafiltrasyona katkısı vardır.

Hemodiyaliz; hastadan alınan kanın bir membran aracılığı ve bir makine yardımı ile sıvı ve solüt içeriğinin yeniden düzenlenmesidir. Hemodiyaliz işleminin gerçekleşmesi için yeterli kan akımı sağlanmalı (erişkinde genellikle yaklaşık dakikada 200-600 ml) ve bir membran ile makine kullanılmalıdır.

Yeterli kan akımının sağlanması için kalıcı veya geçici vasküler giriş yolu sağlanmalıdır. Geçici vasküler giriş yolu sağlamak için günümüzde kullanılan en yaygın yöntem çift lümenli bir kateterin femoral, subklavyen veya internal juguler vene yerleştirilmesidir. Kalıcı vasküler giriş yolları başlıca iki tanedir;

1.Arteriyovenöz greft

2.Arteriyovenöz fistül: Arter ile ven arasında bir pencere açılmasıdır. Sıklıkla distalden başlayarak önkol ve kol kullanılır. Açılan fistülün olgunlaşmış kullanılır hale gelmesi için ortalama 2-3 hafta beklemek gerekir.

Yeterli kan dolaşımı sağlanması ve dış ortamda olan setler ile diyalizerde kanın pıhtılaşmaması için sistem içindeki kanın antikoagüle edilmesi gerekebilir. Antikoagülasyon hasta için risk taşıyorsa sistem sık serum fizyolojik ile yıkanarak diyaliz yapılabilir.

Diyaliz membranının (diyalizer) bir yüzünde hastanın kanı diğer yüzünde ise makine tarafından hazırlanmış diyalizat bulunur. Diyalizin etkinliğini artırmak amacı ile diyalizat ve kan akımları ters yönlüdür. Membranlar hollow fiber (içi boş kapillerler) veya parallelplate (paralel tabakalar) yapısında olabilirler. Membranların kimyasal içeriği sellülöz, substituted sellülöz, sentetik sellülöz veya sentetik olabilir. Sellülöz membranlar en ucuz membranlardır; ancak diyaliz işlemi esnasındaki bazı yan etkilerden ve diyaliz amiloidozundan sorumlu olabilecekleri düşünülmektedir. Sentetik membranlar daha etkin diyaliz yapılmasına katkıda bulunmaktadır. Bu nedenlerle günümüzde sentetik membranların kullanılması gittikçe yaygınlaşmaktadır. Her diyaliz seansında ayrı diyalizer kullanılmaktadır, aynı diyalizer ile ikinci bir diyaliz yapılmamaktadır. Ancak yeniden kullanım (reuse) uygulaması ile bir diyalizerle birden fazla diyaliz yapmak olanağı vardır.

Hemodiyaliz makinesinin çeşitli fonksiyonları vardır;

1.Kan pompası: Diyalizere yeterli ve dengeli kan akımı gelmesini sağlar

2.Diyalizat hazırlanması: Su sisteminden gelen su (bir diyaliz işlemi esnasında yaklaşık 150-200 litre su harcanır) ile konsantre diyalizati uygun oranlarda karıştırır

3.Monitörler aracılığı ile sistemin değişik kısımlarında basınç, konduktivite ve ısıyı ölçer, hava dedektörü aracılığı ile sisteme kaçmış havayı saptar

4.Heparin pompası, bikarbonatlı diyaliz, sodyum ayarlaması, ultrafiltrasyon kontrolü ve tek iğne ile diyaliz gibi seçenekler sunar.

Diyaliz esnasında kullanılan suyun steril olması zorunlu değildir; ancak saflaştırılmış su olması gereklidir. Hasta kanı ile temasa geçen, hazırlanmış diyalizatta bakteri sayısı mililitrede 2000 koloniden az olmalıdır. Diyalizatlar içerdikleri tampon maddeye göre ikiye ayrılırlar; asetat ve bikarbonat. Hemodiyaliz işlemi esnasındaki hipotansiyondan sorumlu tutulan faktörlerden birisi asetatdır. Bikarbonat diyalizi daha fizyolojiktir. Günümüzde bikarbonat diyalizi tercih edilmektedir.

Diyaliz tedavisi akut veya kronik olarak uygulanabilir. Akut diyalizde hemodiyaliz, periton diyalizi veya yavaş-sürekli yöntemler uygulanabilir. Kronik diyaliz tedavisinde ise hemodiyaliz veya periton diyalizi uygulanabilir. Kronik hemodiyaliz tedavisi hastanın kalan böbrek fonksiyonlarına ve diyetle aldığı protein miktarına bağlı olmak üzere haftada 2-3 kez 4-6 saat süre ile uygulanır. Yetersiz diyaliz bu hastalarda morbidite ve mortaliteyi artıran önemli bir nedendir. Hemodiyaliz tedavisi uygun cihaz ve ekipmanla evde veya hastanede yatak başında da yapılabilir.

Günümüzde, akut diyaliz tedavisinde tercih edilen diyaliz yöntemi hemodiyalizdir. Hemodiyaliz, plazma sıvı ve solüt kompozisyonunu periton diyalizinden 4-8 kat daha hızlı düzeltir. Bu durum hemodinamik açıdan dengesiz hastalarda problem yaratabilir. Günümüzde akut periton diyalizi sadece hemodinamik açıdan dengesiz hastalarda uygulanabilir. Akut diyaliz tedavisinde alternatiflerden birisi de yavaş-sürekli yöntemlerdir; böbrek yetmezliği olan bazı hastalarda sorun üre, kreatinin gibi artık ürünlerden ziyade sıvı birikimi olabilir. Hastalar parenteral beslenme, antibiyotik uygulaması, kan transfüzyonu gibi nedenlerle günde 3-5 litre sıvı alabilirler ve bu hastalarda bir hemodiyaliz seansı esnasında 3-5 litre sıvının uzaklaştırılması sorun yaratabilir.

Hemodiyaliz tedavisinin avantajları şunlardır;

1.Hastanın diyaliz tedavisi ile haftada 2-3 kez 4-6 saat ilgilenmesi, diğer zamanlarda serbest olması

2.Metabolik dengeyi daha az etkilediği için şişmanlığın daha az sorun olması

3.Malnütrisyon ile daha az karşılaşılması

4.Hastaneye yatma gereksinimi daha az olması

5.Karına ait komplikasyonların görülmemesidir.

## **2.2. OBESTATİN**

Obestatin, ilk kez Zhang ve arkadaşları tarafından 2005 yılında rat midesinden izole edilen 23 aminoasitli bir peptiddir. Ghrelin geni tarafından kodlanan 117 aminoasitli preproghrelin peptidinin posttranslasyonel modifikasyonu sonucu obestatin oluşur(4, 16, 17).

Yapılan ilk çalışmalarda, farelere periferik veya intraserebroventriküler olarak verildiğinde besin alımını inhibe ettiği rapor edildiği için obestatin adı verilmiştir(17). Deneysel olarak obestatin enjeksiyonu ile gastrik boşalmanın yavaşladığı, ghreline zıt olarak besin alımının ve jejunum kas aktivitesinin azaldığı da ayrıca rapor edilmiştir(4, 17, 19). Bu çalışmalara rağmen obestatinin etkileri halen tartışmalıdır. Son zamanlarda fareler ve ratlar üzerinde farklı deneysel koşullarda yapılan çalışmalar obestatinin başlangıçta ileri sürülen etkilerini desteklememektedir(20).

Obestatinin ayrıca hafızayı geliştirdiği, susama hissini inhibe ettiği, uykuyu düzenlediği, hücre proliferasyonunu etkilediği, pankreas sıvısındaki enzimlerin

sekresyonunu arttırdığı, pankreastaki beta hücrelerinin yaşam süresini uzattığı ve glukoz ile indüklenmiş insülin sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir(4).

### **2.2.1. Obestatinin Doku Dağılımı**

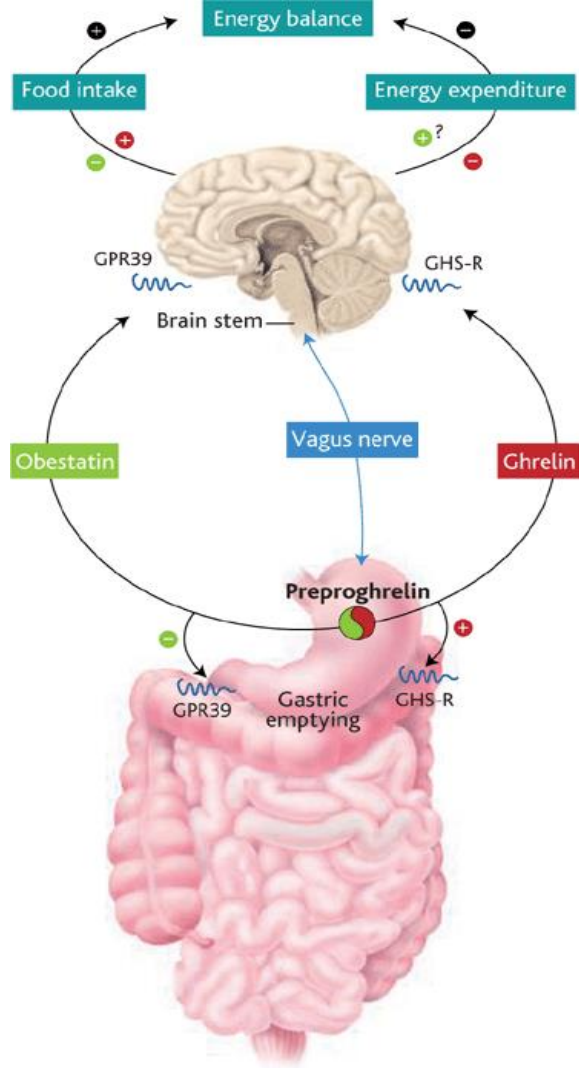
Mide dokusu, özellikle de midenin oksintik mukozası ghrelin ve obestatin için en zengin doku olarak görülmektedir. Ratların midesinin oksintik mukozasının cerrahi olarak çıkarılması ile dolaşımdaki ghrelin ve obestatin seviyelerinin %50-80 oranında azaldığı görülmüştür(4). Obestatin ayrıca duodenum, jejunum, kolon, pankreas, dalak, meme bezi, süt ve plazmada da bulunmaktadır. Obestatin fetal ve erişkin pankreas adacıklarının sitoplazmalarında da saptanmıştır(17,21).

İmmünohistokimyasal boyamalarla obestatinin pankreasta ghrelin ile birlikte, ghrelin üreten hücreler olarak adlandırılan  $\epsilon$ (epsilon) hücrelerinde bulunduğu tespit edilmiştir. Obestatin ve ghrelinin  $\epsilon$  hücrelerinden birlikte salınımı bu hormonların aynı gen tarafından üretildiğini ve  $\beta$ (beta) hücrelerinin fonksiyonu üzerinde lokal düzenleyiciler olarak birlikte hareket ettiklerini göstermektedir. Somatostatin, glukagon ve insülin salgılamasında rol alan  $\delta$ (delta),  $\alpha$ (alfa) ve  $\beta$  hücrelerinde ise obestatin üretilmediği tesbit edilmiştir(4). Obestatinin rat plazmasındaki konsantrasyonunun yaklaşık olarak 0.32 ng/mL, yarılanma ömrünün ise 2 dakika olduğu(4); ayrıca kan beyin bariyerini geçemediği bildirilmektedir(16).

### **2.2.2. Biyokimyasal ve Fizyolojik Etkileri**

Obestatinle ilgili ilk çalışmalarda obestatinin orphan G proteine bağlı reseptör olan GPR39'u aktive ettiği ve GPR39 reseptörü için endojen bir ligand olduğu belirtilmiş(Şekil 4)(17,18). Daha sonraki bazı çalışmalarda ise obestatinin GPR39 reseptörü üzerinden cAMP üretimi, kalsiyum mobilizasyonu gibi çeşitli hücre fonksiyonlarını etkilemediği ve GPR39 ile ilişkisinin olmadığı

gösterilmiştir(22). Obestatinin doğal reseptörünün bulunması için henüz daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.



Şekil 4. Obestatin-Ghrelin Etki Mekanizması(17,18)

### 2.2.3. Besin Alımı Üzerine Etkileri

Memelilerde vücut ağırlığının sabit tutulması amacıyla besin alımını kontrol eden karmaşık fizyolojik mekanizmalar vardır. Besin alımı öncelikli olarak hipotalamus tarafından kontrol edilmekle birlikte bireylerin vücut kompozisyonları

ve beslenme durumu da beslenme üzerine etkilidir. Sindirim sistemi kökenli peptidler, adipoz doku kaynaklı sinyaller ve santral sinir sistemi açlığa karşı savunma yanıtını oluştururlar(24).

Zhang ve Lagaud tarafından yapılan bir çalışmada farelere intraserebroventriküler ve intraperitoneal obestatin verildiğinde doza ve zamana bağlı olarak besin alımının azaldığı, ghrelin verilmesiyle indüklenen vücut ağırlığı artışının aynı dozda obestatin ile azaldığı ve obestatinin jejenum kas kontraksiyonunu inhibe ettiği saptanmıştır(17,19). Daha sonra kemiricilerde yapılan pek çok araştırmada obestatinin akut veya kronik olarak verilmesiyle başlangıçta iddia edildiği gibi besin alımı ve vücut ağırlığı üzerine bir etkisinin olmadığı, kolesistokinin salınımını değiştirmedeği ve ghrelinle indüklenmiş besin alımını azaltmadığı bildirilmiştir(20,21).

#### **2.2.4. Gastrointestinal Motilite Üzerine Etkileri**

Obestatin ile ilgili şimdiye kadar yapılan araştırmaların bir kısmında invivo olarak obestatin verilmesiyle gastrik boşalmanın güçlü bir şekilde baskılandığı, jejenum kas aktivitesinin azaldığı, gastrointestinal sistemde ghrelinin etkilerinin antagonize edildiği iddia edilmektedir(16,17). Bazı çalışmalarda ise bu etkilerin ya hiç olmadığı veya beklenenden daha az olduğu söylenmektedir(25).

#### **2.2.5. Enerji Dengesi Üzerine Etkileri**

Yapılan ilk çalışmalarda obestatinin ghrelin ile aynı gen bölgesi tarafından üretildiği ve enerji dengesinin kontrolü ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Sonraları yapılan bazı çalışmalarda ise obestatin ile enerji dengesi, besin alımı, vücut ağırlığı veya enerji dengesiyle ilişkili hipotalamik nöropeptidler arasında bir ilişkisinin olmadığı da rapor edilmiştir(16,26).

### **2.2.6. Obestatin ve Obezite**

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda obestatin düzeylerinin öğünlerde alınan enerji miktarı ile önemli bir değişiklik göstermediği belirtilmektedir. Bununla birlikte obestatin düzeyinin obez kişilerde zayıf olanlara göre daha düşük düzeyde bulunması vücut ağırlığının uzun süreli düzenlenmesinde obestatinin rolünün olabileceğini düşündürmektedir(27).

Obezitenin ghrelin ve obestatin düzeyleri ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada; obezlerde normal kilolulara göre yemek öncesi ghrelin ve obestatin düzeyinin düşük olduğu, yaş ve cinsiyet için düzeltme yapıldıktan sonra obezlerde ghrelin/obestatin oranının yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sonuçla yemek öncesi yüksek ghrelin/obestatin oranının obezitenin etyolojisi ve patofizyolojisinde rol alabileceği belirtilmiştir(28). Obez kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise zit olarak kontrol gruba göre dolaşımdaki obestatin düzeyinin yüksek, ghrelin düzeyinin düşük ve ghrelin/obestatin oranının düşük olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca obez kadınlarda obestatin ve ghrelin konsantrasyonları arasında pozitif ilişki olduğu, obez ve normal olan kadınlar birlikte ele alındığında ghrelin /obestatin oranı ile beden kitle indeksi, bel çevresi, bel/kalça oranı, açlık insülin düzeyi ve homa indeksi arasında negatif bir korelasyon gözlemlendiği rapor edilmiştir(29).

### **2.3. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ VE MALNUTRİSYON**

Protein enerji malnütrisyonu, yetersiz ve/veya dengesiz protein alımına bağlı olarak, vücuttaki yağ ve somatik protein depolarının kaybı ve azalmış serum protein düzeylerine eşlik eden, vücudun total performans ve fonksiyonlarında bozulmayla ortaya çıkan klinik ve ölçülebilir beslenme durumudur (1).Malnütrisyona kardiyovasküler ölüm riskini %27 artırır. Bu oran ciddi malnütrisyonda %33'e çıkar (2). Beden-kitle-indeksi (BKİ)'nin artmasıyla hemodiyaliz hastalarında bir yıllık takiplerde normal popülasyonun tersine



sağkalımın arttığı gösterilmiştir (3). Hemodiyaliz hastalarında, sağlıklı bir yaşamın sağlanması, düzenli ve yeterli diyaliz dozu, etkin bir diyaliz ulaşım yolu, infeksiyonun önlenmesi, psikososyal destek ve iyi bir beslenmeyle mümkündür(30).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda beslenmeyi etkileyen başlıca faktörler içinde; metabolik asidoz, yetersiz diyaliz, diyaliz işlemi sırasında olan kayıplar, biyouyumsuzluk, hormonal değişiklikler (insülin direnci, artmış glukagon konsantrasyonu ve sekonder hiperparatiroidizm) ve anemi sayılmaktadır (31,32). Ayrıca diğer etkenler olarak da yetersiz diyet, gastropati (otonom nöropatisi olan diyabetik hastalar), psikososyal ve sosyoekonomik faktörler kabul edilmektedir (33).

### **2.3.1. Asidozun etkisi**

Asidoz, dallı zincirli amino asid oksidasyonunu, katabolik hormon sentezini (örneğin kortizol) ve proteolitik enzim sentezini uyarır. Hemodiyaliz hastalarında asidozun iskelet kasındaki dallı zincirli ketoasid dekarboksilasyonunu uyardığı ve hafif asidoz varlığında bile dallı zincirli amino asid (valin, lösin, isolösin) katabolizmasının arttığı gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda ise, asidozun malnutrisyon gelişimi ve mortalite üzerine etkisi halen tartışılmaktadır. Metabolik asidozun düzeltilmesinin, amino asid oksidasyonunu normalize ettiği, intrasellüler dallı zincirli aminoasit metabolizmasını uyardığı öne sürülmektedir.

### **2.3.2. Diyaliz yeterliliği ve beslenme ilişkisi**

An oreksi, bulantı, kusma üremik intoksikasyonun en önemli belirtileridir. Diyaliz programına başlanması ile bu bulguların düzeldiği görülür. İştah azalmasından en çok sorumlu tutulanlar orta moleküllerdir. Yapılan deneylerde moleküllerin normal ratlarda intraperitoneal enjeksiyonu takiben iştah azalmasına

yol açtığı gösterilmiştir. Orta moleküller dahil küçük solütlerin temizlenme oranını gösteren Kt/V üre formülüdür. Düşük Kt/V düzeyleri olan hastalarda protein alımı ile anlamlı korelasyon gösterilmiştir. Diyalizdeki Kt/V'nin 0.86'dan 1.21'e yükseltilmesinin protein alımını arttırdığı; ve buna bağlı serum albumin düzeyinin artması ile mortalite oranının %23'ten %9'a düştüğü gösterilmiştir.

Diyaliz işlemi sırasında olan kayıplar ve diyaliz membranlarının biyouyumluluğu: Diyaliz işlemi katabolik bir olaydır. Her seans başına 9-13 gram aminoasid kaybı (haftada 25-40 gram) ve 25 gram glukoz kaybı olmaktadır. Daha büyük porları olan, 'high flux' olarak isimlendirilen membranlar kullanıldığında, diyalizdeki amino asid kaybı %30 oranında artmaktadır. Diyaliz membranı-kan interaksyonuna bağlı gelişen kompleman aktivasyonu, endotoksin ve sitokinlerin salınımını uyarak katabolizma artışına neden olmaktadır. Interlökin-1 ve tümör nekrozis faktör gibi sitokinlerin, kas protein yıkımını ve amino asid salınımını uyardığı gösterilmiştir.

### **2.3.3. Hormonal değişiklikler**

Kronik böbrek yetmezliğinde gelişen hormonal değişikliklerin de malnutrisyon gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. En çok üstünde durulan değişiklikler; insülin direnci, artmış glukagon konsantrasyonu ve sekonder hiperparatiroidir. Dokularda gelişen post reseptör defekt karşımıza insüline karşı yanıtızlık ve glukoz intoleransı olarak çıkmaktadır. Hiperparatiroidinin de pankreas hücrelerinden insulın salınımını engelleyebileceği öne sürülmektedir. Üremide insülin direncinin protein metabolizmasını etkileyip etkilemediği ise henüz netleşmemiştir.

### **2.3.4. Anemi ve beslenme**

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda anemi de malnutrisyon gelişimine katkıda bulunmaktadır. Rekombinan insan eritropoietin tedavisi sonrası

hemoglobin düzeyinin 10 g/dl'den 12 g/dl'ye çıkarılması sonucu malnutrisyon kriterlerinde anlamlı düzelme olduğu gösterilmiştir.

### **2.3.5. Hemodiyaliz Hastalarında Beslenme Takibi**

HD hastalarında malnutrisyon bulunma oranı %23 ile %76 arasında bildirilmiştir (34,35). Uzun süreli hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda düşük serum albumin seviyesi ile mortalite arasında bağlantı olduğu araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir(37, 38, 39). Diyaliz hastalarında hipoalbumineminin primer nedeni malnutrisyondur(40).

574 hemodiyaliz hastasının alındığı bir çalışmada;296 hasta normal, 278 hasta ise malnütrisyonlu olarak belirlenmiştir(36). Malnütrisyon tedavi edildiğinde hastaların yaşam kalitesi iyileştirilebilmektedir(41).

Hemodiyaliz hastalarının beslenme durumunun saptanmasında kullanılan bazı yöntemler şunlardır:

1. Beslenme durumunun yakın takibi: Diyaliz hastalarının besin alımı sıklıkla değerlendirilmeli ve sonuçları yakından takip edilmelidir. Diyetteki yiyeceklerin, enerji ve besin öğeleri miktarı bilgisayar programları ile değerlendirilmektedir.

2. Biyokimyasal testler: Diyaliz hastalarında serum albumin, lipid profilleri, potasyum, fosfor beslenme durumunu değerlendirmek için kullanılan biyokimyasal testlerdendir(42).

Aşırı protein alımı, amino asit infüzyonu, hızlanmış katabolizma, steroid kullanımı, diyaliz tedavisi serum üre düzeyini etkileyen başlıca faktörlerdir(43).

KBY hastalarında beslenme durumunu saptamak için en çok kullanılan yöntemlerden biri ise serum albümin konsantrasyonudur (44).Serum albumin, hastanın genel klinik durumunu yansıtan bir ölçümdür (45).Kanada'da yapılan bir çalışmada, düşük serum albümin düzeyi ile mortalite ve morbidite arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (46). Yapılan farklı çalışmalarda da hemodiyaliz hastalarının düşük serum albümin düzeylerinin, yüksek ölüm riskinin önemli bir

belirleyicisi olduğu tespit edilmiştir (47,48). Serum albumin konsantrasyonunun 4 g/dl'den düşük olması, serum transferrin konsantrasyonunun 200 mg/dl'den düşük olması, serum IGF-1 düzeyinin 200 ng/ml'den düşük olması, serum prealbumin konsantrasyonunun 30 mg/dl den düşük veya düşme eğiliminde olması ,anormal düşük plazma veya kas esansiyel amino asid konsantrasyonu, düşük serum kreatinini ile birlikte düşük diyaliz girişı potasyum ve/veya fosfor düzeyi ,serum kolesterol düzeyinin 150 mg/dl'den düşük olması; dializ hastalarında kullanılan malnutrisyon parametrelerindedir.

3. Sübjektif Global Değerlendirme: Sübjektif Global Değerlendirme (SGD), protein-enerji beslenme durumunu değerlendirmek üzere geliştirilmiştir. Pratik, ucuz, ve uygulanabilirliği kolay olan bir metoddur. SGD normal populasyona, HD programında olan hastalara ve akciğer veya böbrek transplantasyonu olmuş kişilere uygulanmış; beslenme durumunun belirlenmesinde, hastalık durumunun tespitinde anlamlı sonuçlar verdiği gösterilmiştir (35). Enia ve arkadaşları, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda SGD'nin hastaların beslenme durumunun belirlenmesinde yeterli bir metod olduğunu belirtmişlerdir (49). Çalışmada, antropometrik testler, biyoelektriksel impedans analizi ve albumin düzeyine ek olarak SGD' ninde eklenmesiyle daha hassas sonuçların alındığı gösterilmiştir. Kolay uygulanabilirliği ve sonuçlarının duyarlılığı nedeniyle diyaliz hastalarının takibinde tercih edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Kalantar-Zadeh ve arkadaşlarının çalışmasında ise HD hastalarında SGD sonuçlarına göre transferrin düzeyinin beslenme düzeyini en iyi gösteren öncül değer olduğu, beslenme bozukluğunun ağır olduğu hastalarda eritropoetin direncinin görüldüğü bildirilmiştir (50). SGD'nin bir tarama parametresi olarak malnutrisyon riski yüksek ve beslenme durumu kötüleşen hastalan tespit edebileceği öne sürülmektedir. Aynı zamanda kaliteyi iyileştirme programlarında da baz veri olarak alınabileceği düşünölmektedir.

4. Antropometrik ölçümler: Uygulanabilirliği basit olan antropometrik ölçümlerin malnutrisyonu belirlemede tek başına yetersiz oldukları gösterilmiştir (51). Bu testler; sürekli olarak devam eden kilo kaybı veya ideal kilonun %85'inden

az olma hali, düşük vücut kütle indeksi, anormal deri kıvrım kalınlığı, orta kol kas çevresi ve/veya kas gücü ölçümünü kapsamaktadır.

5.Vücut kompozisyonunun analizi: Vücut kompozisyonunun analizi beslenme durumunun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Prompt nötron aktivasyon analizi ile total vücut nitrojeni tayini, dual energy X-ray absorptiometry (DEXA), biyoelektrik impedans önerilen güvenilir testlerdir. Prompt nötron aktivasyon analizi ve DEXA pahalı olduğu ve deneyimli çalışmacılar istediği için, halen çok az merkezde uygulanmaktadır (52). Böbrek yetmezliği olan hastalarda biyoimpedans sonuçları değişken olarak bulunmuştur (53). Bunun nedeni akut olarak değişen vücut su miktarı ve periton diyaliz hastalarında periton diyaliz mayi miktarının ölçümlerin doğruluğunu etkilemesidir.

### **2.3.6. Malnutrisyon şüphesi olan hastaya yaklaşım**

Diyaliz çıkış kilosu düşen, serum albumin düzeyi 4 g/dl'den, protein katabolik hızı 1 g/kg/gün'den düşük olan hastalarda malnutrisyon gelişiminden şüphelenilmelidir (46). Bu hastaların viseral ve somatik proteinlerinin (viseral proteinlerden; prealbumin düzeyinin 30 mg/dl, transferrin düzeyinin 200 mg/dl ve IGF-1 düzeyinin 200 ng/ml'den düşük olması, somatik proteinlerden; diyaliz öncesi kreatinin düzeyinin düşük olması) antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi gerekir. Bu değerlendirme sonunda; hastanın diyetinin yeniden gözden geçirilmesi, diyetteki protein alımının 1,2g/kg/gün, kalori alımının 35 kkal/gün olarak planlanması, diyaliz tedavisi sırasında Kt/V oranının 1,4'ün üstüne çıkılması, biyouyumlu membranlara geçilmesi, aneminin düzeltilmesi, gastroparezisi olan hastalara gastrointestinal motilite uyarıcı ajanların verilmesi önerilmektedir. Hastaların bu uygulama altında 2 ay sonra yeniden değerlendirilmesi, nutrisyon parametrelerinde düzelme yok ise ek gıda (oral verilen amino asitler, enteral beslenme solüsyonları) desteğine geçilmelidir. Eğer 3 ay sonra beslenme parametrelerinde düzelme olmazsa hastaya intradiyalitik beslenme başlanma-1 önerilmektedir (46). Lazarus ve arkadaşlarının derlemesinde de gastrointestinal

problemleri nedeniyle oral alımı tolere edemeyen, hayatı sürdürmesine engel olacak derecede ağır malnutrisyonu olan veya oral verilen enteral destek tedaviye rağmen beslenme bozukluğunun düzelmediği hastalara intradiyalitik beslenme başlanması önerilmektedir (54). Önerilen başlama ve kesilme kriterleri Tablo 7’de görülmektedir.

**Tablo 7.** İntradiyalitik beslenme başlama-kesilme kriterleri

<b>İntradiyalitik beslenme başlama kriterleri</b>	<b>İntradiyalitik beslenme kesilme kriterleri</b>
Son 3 aydır serum albumin düzeyinin 3,4 mg/dl'den düşük olması	Son 3 aydır albumin düzeyinin 3,8 g/dl'den yüksek olması
Son 3 aydır prediyaliz kreatinin düzeyinin 8mg/dl'den düşük olması	Son 3 aydır prediyaliz kreatinin düzeyinin 10 mg/dl'den yüksek olması
Hastada %10'dan fazla kilo kaybı veya ideal kilosunun %20'sinden düşük olduğunun saptanması	Hastanın Sübjektif Global Değerlendirmeye göre A-B grubuna girmesi
Diyetteki protein alımının 0,8 g/kg'dan, kalorinin 25kkal/kg'dan az olması	Klinik takipte beslenmenin düzeldiğinin, kuru ağırlığının arttığıının saptanması
Sübjektif Global Değerlendirmeye göre C grubuna girmesi	Diyetteki protein alımının 1 g/kg'dan, kalorinin 30 kkal/kg'dan fazla olması
Klinik muayene ile orta-ağır malnutrisyon saptanması	Yukarıdaki kriterlerden en az üçünün olması veya son 6 aydır uygulanan intradiyalitik beslenmeye cevap alınmaması veya intradiyalitik beslenmeye intolerans
Yukarıdaki kriterlerden en az üçü ile birlikte hastanın enteral tüp ile beslenmeyi reddedmesi veya diyetdeki değişikliklere veya ek besinlere rağmen yeterli beslenme desteğinin sağlanamaması.	

## 2.3.7. Diyaliz Hastalarında Nutrisyonel İhtiyaç

### 2.3.7.1. Protein

Hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda protein gereksinimi artmaktadır. Bunun nedeni diyaliz sıvısıyla aminoasit kaybı olması, metabolik bozukluklara bağlı olarak protein katabolizmasının artması ve hemodiyaliz prosedürünün katabolik etkisidir (55).

Günde 20 gram protein ve 9 adet esansiyel aminoasit içeren suplement alan veya 0,55-0,6 g/kg/gün protein içeren diyet tüketen diyalize girmeyen kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmada nötral veya pozitif nitrojen dengesinin sağlandığı tespit edilmiştir (56).

Diyaliz hastalarının diyet tedavisinde protein gereksinmesi önemli yer tutmaktadır 14. Hemodiyaliz ve periton diyaliz sırasında sırasıyla diyaliz sıvısıyla 0,2-0,3 g/kg (6-8 g/gün), 1,7-2,3 g/kg (5-15 g/gün) protein, aminoasit ve peptid kayıpları olmaktadır. Bu kayıplar nedeniyle metabolik bozukluklara bağlı olarak protein katabolizması artmaktadır. Kaybedilen aminoasitlerin negatif azot dengesi oluşmaması için yerine konması gereklidir. Diyet proteini; rezidual renal kayıpları kompanse etmek için Ulusal Böbrek Vakfı Diyaliz Sonuçları Kalite İnisiyatifi (NKF-DOQI) ve diğer araştırmacıların çalışmalarına göre hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarında sırasıyla en az 1,2 g/kg/gün, 1,2-1,3 g/kg/gün olarak ayarlanması gerektiği belirtilmiştir (57,58,59).

Hemodiyaliz çalışma grubu (HEMO Study Group), nutrisyonel değerlendirme parametrelerinin düşük değerleriyle mortalitenin relatif riskinin ilişkili olduğunu savunmuşlardır. Mortalite riskini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada serum albumin düzeyinin, BKİ değerinin de düştüğü ve serum kreatininde artış olduğu, bu değerlerin mortalite riskini arttırdığı sonucuna varılmıştır(60). Jager ve ark.(90)'nın beslenme durumlarını karşılaştırdıkları çalışmada, araştırma sonunda albumin düzeyinin gittikçe azaldığı görülmüştür.

Kronik böbrek yetmezliğinde beslenme tedavisinin amacı, diyetteki proteini sınırlayarak kan metabolitlerinin değerlerini en az düzeyde tutup, bunların olumsuz etkilerinden organizmayı korumaktır. Bu uygulamada negatif azot dengesinin oluşmasını engellemek için gereksinim duyulan proteinin verilmesi gerekmektedir (61). Yeterli diyaliz ve enerji alımları sağlandığı sürece hastaların 1,1 g/kg/gün proteinli diyet alımlarında pozitif nitrojen dengesinin sağlandığı bulunurken, düşük proteinli diyet tüketimlerinde negatif nitrojen dengesinin olduğu sonucuna varılmıştır (91).

#### 2.3.7.2. Enerji

Hemodiyaliz hastalarında günlük enerji gereksinimlerini belirlemek ve hastaların bu ihtiyaca göre yeterli enerji almasını ve pozitif azot dengesini sağlamak, doku yıkımını önlemek ve protein katabolizmasını engellemek için şarttır. Ağır fizik egzersiz yapmayan bir diyaliz hastasının günlük ihtiyacı 35-40 kcal/kg olarak saptanmıştır. Yeterli miktarda enerjinin temini halinde, alınan protein gerektiği gibi kullanılır. Diyaliz hastalarında kalori ihtiyacının % 40-50'si karbonhidratlardan sağlanmalıdır.

#### 2.3.7.3. Sodyum ve Sıvı

Normal bir kişinin günlük sodyum alımı genellikle 100-300 mEq'dır (2.3-6.9 gram). Günde yaklaşık bir litre idrar çıkarabilen bir hemodiyaliz hastasında hafif sodyum kısıtlaması yeterli olmaktadır; örneğin günde 130-170 mEq (3-4 gram). Anürik hastada ise sodyum alımı günde 40-80 mEq (1-2 gram) ile sınırlandırılmalıdır. Sodyum dengesi genellikle SAPD hastalarında hemodiyalize oranla daha iyi kontrol edilebilmektedir. SAPD tedavisi ile günde ortalama 3-4 gram sodyum diyaliz ile temizlenebilmektedir, hipertonic solüsyonların fazla kullanıldığı durumda bu miktar 6-8 grama yükselmektedir. Ancak her hasta sodyum dengesi yönünden ayrıca değerlendirilmeli hastanın ödem, nefes darlığı, kan



basıncı, kilo değişimi gibi semptomları dikkatlice incelenmelidir. Ancak SAPD hastalarının büyük bir kısmında tuz kısıtlanmasına gerek kalmamaktadır.

Hastanın ultrafiltrasyon miktarı ve rezidüel idrar miktarları hesaplanarak sıvı alımı düzenlenmelidir. Hipervolemi belirtileri varsa tuz ve sıvı alımında kısıtlamaya gidilmelidir. Anürik hastalarda günlük sıvı alımı bir litreyi geçmemeli ve iki diyaliz seansı arası alınacak kilo günde bir kilogram ile sınırlandırılmalıdır

#### 2.3.7.4. Potasyum

HD hastalarında alınan potasyumun yaklaşık %30'u bağırsaklar, geri kalanı da böbrekler ve diyalizat yolu ile kaybedilir. Hiperkalemi riski nedeniyle HD hastalarında K kısıtlamasına gidilir(62,63).

Hiperkalemisi olan hastalara meyve 1-2 porsiyon kadar verilmeli, sebze yemekleri ise haşlanıp suyu süzölmelidir. Hemodiyaliz hastalarına önerilen günlük potasyum miktarı 2 g + her bir litre idrar çıkışı için 1g olarak ayarlanabilir (64).

Anürik hemodiyaliz hastalarında günlük potasyum alımı 40-70 meq (1600-2000 mg) olacak şekilde kısıtlanmaktadır (65, 66, 67, 68).Akut hiperpotasemi genelde, durumu iyi olmayan bir hastanın, birkaç gün hemodiyalize girmemesi ile oluşmaktadır. Kronik hiperpotasemi ise, oligürik hastaların diyetle önerilen potasyum kısıtlamasını yapmaması ile ortaya çıkmaktadır.

Ancak belirgin derecede rezidüel idrar miktarı olan HD hastalarında sadece hafif bir potasyum kısıtlaması yeterlidir. Şiddetli kusma, diüretik kullanımı veya diyare nedeniyle potasyum kayba uğrayabilmektedir ve hipokalemi gelişebilmektedir. Bu durumda da diyetin potasyum içeriği arttırılmalıdır (65,66).

#### 2.3.7.5. Fosfor

Hemodiyaliz hastalarında önerilen miktardaki proteinli bir diyetle fosforu günde 1200 mg'ın altına düşörmek pek mümkün olmamakta ve bu nedenle fosfor bağlayıcı ilaçlara çoğu zaman gerek duyulmaktadır.

#### 2.3.7.6. Kalsiyum

Hemodiyaliz hastalarında negatif kalsiyum dengesi nedeni ile kalsiyum gereksinimi artmıştır. Fosfor bağlayıcı olarak kullanılan kalsiyum tuzlarının da içerdiği kalsiyumun (öğün aralarında alındığı takdirde % 25 kadarının) bir kısmının bağırsak yolu ile emilebileceği de hesaba alınmalıdır. Negatif kalsiyum dengesini düzeltmek amacı ile vitamin D de kullanılmalıdır.

#### 2.3.7.7. Vitamin ve eser elementler

Diyalizat yolu ile olan kayıplar, beslenme bozuklukları, metabolik bozukluklar özellikle suda eriyen vitamin ve mineral eksikliğine yol açmaktadır. Vitamin B6 eksikliği, aminoasit kullanımında bir koenzim olarak rol oynaması nedeni ile özellikle kritiktir. Bunun yanı sıra suda eriyen folik asit, vitamin B1, askorbik asit kaybı da görülmektedir. Suda erimeyen bir vitamin olan D vitamini de kronik böbrek yetmezliği nedeniyle eksik olduğundan bunun da yerine konulması gereklidir.

**Tablo 8.** Diyaliz hastalarının günlük alması gereken besin miktarları

<b>Besin</b>	<b>Hemodiyaliz</b>	<b>SAPD</b>
Protein	1.2 gr/kg	1.2-1.5 gr/kg
Enerji	35 kcal/kg	35 kcal/kg
Yağ	Toplam enerjinin %35'i	Aynı
Unsature/sature	1.5-2/1	1.5-2/1
Kolesterol	300-400 mg	Aynı
Fiber	20-25 gr	Aynı
Sodyum	1 gr + 2 gr/LİM	1-4 gr + 2 gr/LİM
Sıvı	1 litre + LİM	1-2.5 litre + LİM
Potasyum	2 gr + 1 gr/LİM	3 gr + 1 gr/LİM
Kalsiyum	1200 mg + Diyet	800-1200 mg +Diyet
Fosfor	8-17 mg/kg	Aynı
Magnezyum	200-300 mg	Aynı
Demir	300 mg	10-20mg
Çinko	15 mg	Aynı
Tiamin(B1)	2-4 mg	Aynı
Pridoksin(B6)	10 mg	Aynı
Folik Asit	1 mg	Aynı
Askorbik Asit(Vit.C)	150 mg (maksimum)	Aynı
Vitamin E	15 İU	Aynı
Vitamin A	Verme	Verme
Diğer B vitaminleri	Günlük olağan ihtiyaç	Günlük olağan ihtiyaç

#### 2.3.7.8. Kolesterol ve trigliserid

Hemodiyaliz hastalarının çoğunluğunda lipid metabolizması bozukluğu görülebilmektedir. Diyetin yağ içeriğinin ayarlanması, fazla kilosunu olanlarda kilo kontrolü ve fizik aktivitelerinin artırılması gibi önlemlerin yanı sıra ilaç tedavisi de

gerekli olabilir. Basit şekerlerin kısıtlanması, doymuş/doymamış yağ oranının 2/1 şeklinde olması önerilmektedir.

### 2.3.8. Önleme ve Tedavi

Malnütrisyon komplikasyonu olarak karşılaşılan sorunlar; infeksiyon sıklığında artış, kötü yara iyileşmesi, kas kitlesi kaybı, kardiyovasküler hastalıklar, eritropoetin tedavisine direnç ve anemidir. Bu nedenle hastaların beslenmesinin izlenip malnütrisyonun önlenmesi ve gerektiğinde de tedavisi önemlidir(69).

Diyaliz etkinliğinin beslenmeye etkisinin gözden geçirilmesi: Hemodiyaliz hastalarında malnütrisyonun tedavisinde ilk aşama; malnütrisyon sebebine yönelik girişimlerdir. Yeterli diyaliz dozu, asidozun ve hiperparatiroidizmin düzeltilmesi ve infeksiyonun tedavisidir. Katabolik faktörlerin düzeltilmesi, saf diyaliz solüsyonu, biyouyumlu membran kullanımı sebebe yönelik girişimlerdendir. Optimal diyaliz dozu  $Kt/V > 1,4$  ve üre azalma oranı  $> 65$  olarak sağlanmalıdır. Bir çalışmada; üre kinetik yöntemle hesaplanan protein katabolizma hızı; günlük protein alımını yansıttığı diyaliz tipi ve dozuna bağlı olduğu gösterilmiştir(70). Başka bir çalışmada; 0.8 g/kg/gün'den az protein alımının diyaliz hastalarında diyaliz yetersizliği ve mortalite, morbiditeyle beraber olduğu; malnütrisyonlu hastalarda; 6-12 ay süreyle günlük diyaliz kurtarıcı tedavi seçeneği olarak düşünülebileceği belirtilmiştir (71).

Hemodiyaliz hastalarının doktor ve diyetisyen işbirliğinde günlük beslenme durumu değerlendirilerek planlanmalıdır. Hastaların beslenme yetersizliğine neden olan düzeltilebilir faktörlerle mücadele edilmelidir. Altta yatan nedenler kaldırılmalıdır. İnfeksiyon varsa tedavi edilmeli, diyaliz yeterliliği mutlaka sağlanmalıdır. Bunlara rağmen malnütrisyon geliyorsa aşağıdaki tedaviler planlanmaya başlanmalıdır.

Oral destek tedavisi: Eğer diyet önerileriyle oral alım artırılmazsa oral beslenme desteği yapılmalıdır. Bu hastalar için kullanılan özel formüller mevcuttur.

Esansiyel aminoasit verilmesi akılda tutulmalıdır. Esansiyel aminoasitin olumlu etkilerini gösteren çeşitli çalışmalar vardır. Serum albumin seviyesi 3.8 g/dL ve altı olan 52 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, esansiyel aminoasit desteği altında üç aylık takip yapılan hastalar değerlendirildiğinde, esansiyel aminoasit alan hastaların albumin seviyesinde ve el sıkma gücünde belirgin artış olduğu saptanmıştır (72). Hiroshige ve arkadaşları ise; 44 hastada, 12 ay, esansiyel aminoasit desteğiyle albumin ve antropometrik ölçümlerde artış etkisini göstermişlerdir(73). Çağlar ve arkadaşları da; 85 hastada; 16.6 g/gün protein desteği verilerek; 6 ay sonunda albumin, prealbumin, SGD artışı etkisini bildirmişlerdir (74).

Hemodiyaliz hastalarında serum bikarbonat düzeyi 20-22 mEq/L düzeyinde idame edilmelidir. Serum bikarbonat düzeyi 20 mEq/L altında olan hastalarda oral bikarbonat verilerek veya diyalizat bikarbonatı 40 mEq/L kullanılarak metabolik asidoz düzeltilmelidir. Asidoz, dallı zincirli aminoasit oksidasyonunu, katabolik hormon sentezini ve proteolitik enzim sentezini uyarır. Hemodiyaliz hastalarında asidozun iskelet kasındaki dallı zincirli ketoasit dekarboksilasyonunu uyardığı ve hafif asidoz varlığında bile dallı zincirli aminoasit (valin, lösin, isolösin) katabolizmasının arttığı gösterilmiştir(75).

Enteral tedavi: Eğer oral destek yetersiz kalırsa nazogastrik veya perkütan enterogastrostomi tüpüyle beslenme solüsyonları uygulanmalıdır. Endikasyonları; diyet ve oral desteğe rağmen malnütrisyonu düzelmeyenlerde, genel durumu kötü yoğun bakım hastası, serebrovasküler olay geçirmiş hastalarda verilmelidir(76).

Parenteral tedavi: Total parenteral nütrisyon (TPN) ve intradiyalitik parenteral beslenmeden (İDPB) oluşur. Enteral beslenmeye rağmen beslenme yetersiz kalırsa önerilir. İDPB avantajları; kateterizasyon veya hospitalizasyon gerekmemesi, verilen fazla sıvı ve mineralin hemodiyalizle uzaklaştırılabilmesi, hipergliseminin diyalizle düzeltilebilmesidir. Vasküler girişim yolundaki yüksek kan akım hızı hiperosmolar solüsyonlarının verilmesini kolaylaştırmaktadır.

İDPB endikasyonları:

1. Üç ay prediyaliz serum albumini 3.4 g/dL altı,
2. Üç ay prediyaliz serum kreatinini 8 mg/dL altı,
3. İdeal kilonun %10'dan fazla kaybı,
4. Orta-ciddi malnütrisyon varlığı (klinik-antropometrik),
5. Diyetle azalmış alım hikayesi ( $< 0.8$  g/kg protein ve  $< 25$  kkal/kg),

6. Subjektif global değerlendirmeye göre ciddi malnütrisyon varlığı olup; bu kriterlerin herhangi üçüyle diyet veya oral destekle sonuç alınamıyor ve hasta enteral girişimi reddediliyorsa İDPB verilmelidir. Diyaliz seansı için 15-20 kkal/kg enerji ve 0.5-1 g/protein/kg aminoasit hedeflenir. Solüsyonların 4 saat boyunca infüzyonu önerilip, hızlı verilmesi ciddi hiperglisemi ve hipertrigliseridemiye yol açabilir. Parantral tedavinin yan etkileri; hiperglisemi, reaktif hipoglisemi, hipofosfatemi, trombositopeni, karaciğer fonksiyon testleri bozukluğudur.

İDPB'den sonlandırılma endikasyonları:

1. Üç ay prediyaliz serum albumini 3.8 g/dL üstü,
2. Üç ay prediyaliz serum kreatinini 10 mg/dL üstü,
3. Düzelmüş beslenme klinik bulguları
4. Artmış oral alım öyküsü ( $> 1$  g/kg protein ve  $> 30$  kkal/kg),
5. Beslenme skoru SGA'ya göre A veya B olup; herhangi üçü veya 6 aylık İDPB tedavisine rağmen düzelme olmamasıdır (77).

Pupim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hemodiyaliz hastalarında İDPB'nin protein metabolizmasına olumlu etkileri; diyaliz seansının başlangıcında 45 g aminoasit ve 650 kkalori enerjiyle destek sonrası, fraksiyonel albumin sentez hızının arttığını gösterilmiştir (78).

İDPB için yapılan retrospektif kontrollü yapılan en geniş çalışma Chertow ve arkadaşları tarafından yapılmış olup, malnütrisyon tanısı alan ve İDPB verilen

1679 hasta, 22.517 hastalık kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve bu olgularda mortalite riski İDPB uygulanmayan olgulara göre azalmış bulunmuştur (79).

Hormonal tedavi: Oral ya da parenteral desteğe ilaveten growth hormon ve insülin like growth faktör I verilebilir (80). Rasmussen ve arkadaşları 25 haftalık farklı dozlarda 20-35-50 µg/kg/gün growth hormon verilmesiyle, BKİ artışı arasında korelasyon göstermişlerdir. Ancak serum albumini plaseboya göre anlamlı artsa da, growth hormon dozuyla ilişki kurulamamıştır(81).

Malnütrisyon tedavisinde kullanılan androjenik anabolik steroidler, nandrolon dekonat ve oksandrolondur. Nandrolon dekonat, ciddi malnütrisyon durumunda optimal beslenme önlemlerine direnç varsa, 3-6 ay süreyle uygulanması düşünülmelidir. Androjenler haftalık veya iki ayda bir uygulanmalıdır. Hastalar düzenli aralıklarla yan etki açısından, hirsutismus, ses değişikliği, priapizm, lipid profilinde değişiklik, karaciğer enzim yüksekliği ve prostat spesifik antijen izlenmelidir. Bilinen prostat kanseri olanlara verilmemelidir(82). Megesterol, bir progesteron derivativesi olup, iştah artırıcı olarak hemodiyaliz hastalarında kullanılmama fikri hiperkoagülibite, adrenal yetmezlik ve hipertansiyon yan etkileri nedeniyle önerilmemektedir(83).

Antiinflamatuvar tedavi: Malnütrisyon tedavisinde steroidler, pentoksifilin, statinler, asetilsalisilik asit, antisitokin tedavi (Thalidomide, thiazolidinedionlar), vitamin E, antiadezyon tedavi (anti-ICAM) denenmiştir (75).

Antidepresan tedavi: Hastaların psikolojik durumu önemlidir. Depresyonla nütrisyonel durumun bozulduğu, antidepresan tedaviyle malnütrisyonun düzeldiği gösterilmiştir(84).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Kliniği Diyaliz Ünitesinde takipli kronik böbrek yetmezliği olan 43 hasta ve benzer sosyodemografik özellikteki 43 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi.

Çalışmanın uygulanması için Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi'nden (999506691/239) onay alındı ve çalışmanın tüm katılımcılarından aydınlatılmış onam alındı.

Çalışmaya dahil edilen hasta grubun tamamı 18 yaşından büyük, hemodiyaliz tedavisi alan kronik böbrek yetmezliği olan ve aydınlatılmış onam vermiş bireylerdi. Son 3 ay içinde vücut kitle indeksinde %10 'dan daha fazla artma veya azalma, malignite, bağ-doku hastalığı ve kronik enfeksiyon mevcut olması ise çalışmadan dışlanma kriterleri olarak kabul edildi.

#### 3.1. ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Çalışmaya dahil etme kriterlerine uyan hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi. Çalışmaya katılmak isteyen ve yazılı onam veren hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, boyu, ağırlığı, bel ve kalça çevresi uzunlukları kaydedildi. Tüm hastaların ve kontrol grubunun antropometrik ölçümleri aynı kişi tarafından, sabah aç karnına, ayakkabılarını ve ağır kıyafetlerini çıkarmış halde yapıldı. Hastaların vücut kitle indeksleri hesaplandı ve kaydedildi.

Tüm hastalara ve kontrol grubu katılımcılarına aynı kişi tarafından biyoimpedans analiz uygulaması ve SGA (Subjective global nutritional assessment) anketi yapıldı.

Tüm hasta ve kontrol grubundan hemogram, sodyum (Na), potasyum(K), ure, kreatinin, albumin, kan lipid paneli(hdl, ldl, trigliserid),obestatin için antekübital bölgeden periferik venöz kan alındı.

Rölatif obezitenin göstergesi olarak kullanılan  $VKI=Ağırlık(kg)/Boy(m^2)$



formülüne göre hesaplandı. Dünya sağlık örgütü obezite sınıflamasına göre hastalar değerlendirildi. Obezite de vücut kitle indeksi 30 kg/m<sup>2</sup> üzerinde olanlar obez olarak kabul edildi.

### **3.2. BİYOİMPEDANS ANALİZ**

Hastalarda vücut kompozisyonunun, yağ ve su dağılımının belirlenmesi için biyoelektrik impedans analizi yapıldı. Bu analiz için özel bir baskül olan Inbody 230 kullanıldı. Bu ölçümle vücut yağ dağılımı objektif olarak ölçüldü ve kayıt edildi.

Biyoiimpedans analizinde, bedene ayak elektrotları aracılığı ile 50 kHz elektrik akımı gönderilerek vücut analizi yapılır. Biyoelektrik impedans analiz ölçümü, hastaların sabah aç olması, menstrüasyon döneminde olmaması, 24-48 saat öncesinde aşırı fiziksel etkinlik yapmamış olması, aşırı su içmemiş olması ve son 24 saat içinde kafeinli içecekleri almamış olması gibi hususlar göz önünde bulundurularak yapıldı. Biyoelektrik impedans analiz ölçümü yapılırken, kişinin üzerinde metal bulundurulmamasına dikkat edildi. Biyoelektrik impedans analiz cihazı, boy, cinsiyet ve yaş gibi değişkenlere göre ölçüm yapmaktadır. Bireyin sessiz ve hareketsiz olarak ölçümü alındı. Böylece VKİ, bazal metabolizma hızı (BMH), yağ dokusu, yağsız doku, beden suyu ve impedansları tespit edildi.

### **3.3. SUBJEKTİF GLOBAL DEĞERLENDİRME**

Sübjektif global değerlendirme, hikaye sorgulanması ve fizik muayene olmak üzere 2 kategoride yapılmaktadır. Tüm hastaların ve kontrol grubu katılımcıların hikaye sorgulanması; son 6 ay içinde kilo kaybı, gastrointestinal semptomlar (anoreksi, bulantı, kusma, ishal), diyetdeki besin alımı, fonksiyonel kapasite ve eşlik eden sistemik hastalıklara yönelik olarak yapıldı. Fizik muayene sırasında ise triseps ve lateral göğüs duvarında orta aksiller hat üzerinde cilt altı yağ dokusunun kaybı, deltoid ve kuadrisepslerdeki kas kitlesi azalması ve ayak

bileğinde ödem ve/veya asit varlığı değerlendirildi. Hikaye sorgulaması ve fizik muayene sırasında tespit edilen sonuçlar hastanın beslenme durumunu gösterecek şekilde A, B, C olmak üzere (A: beslenme durumu iyi, B: hafif ve orta derecede beslenme bozukluğu, C: ağır beslenme bozukluğu) sınıflandırıldı. Hastanın toplam aldığı A, B, C skorlarına bakılarak hangi beslenme durumuna uyduğuna karar verildi.

### **3.4. BİYOKİMYASAL ANALİZ**

Biyoiimpedans analizi yapıldıktan hemen sonra tam kan sayımı, rutin biyokimyasal ölçümler ve obesatin için 5cc kan alındı. Alınan kanlar, pıhtılaşması beklendikten sonra 10-20 dakika 3000 devirde santrifüj edildi. Elde edilen serumdan hemogram, sodyum (Na), potasyum (K), ure, kreatinin, albumin, kan lipid paneli (hdl, ldl, trigliserid) düzeyleri aynı gün çalışıldı. Obesatin düzeyleri ise toplu olarak çalışılacağı için, elde edilen serumlar derhal dondurularak analiz yapılincaya kadar -80°C’de saklandı. Çalışma yapılacağı gün oda ısısında bekletilerek çalışmaya alındı.

Hemogram ölçümü Turgut Özal Üniversitesi Tıbbi Biyokimya

Laboratuvarı’nda bulunan Beckman Coulter LH780 cihazında çalışıldı. Biyokimya testleri, enzimatik kolorimetrik yöntemle (Cobas c501, Roche, Japon) çalışıldı.

Obesatin (EASTBIOPHARM ELISA kit, Human Obesatin(OB)ELISA Kit Number: Hu-270) ELISA yöntemiyle çalışıldı. Obesatin birimleri ng/ml olarak verildi.

### **3.5. OBESTATİN ELİSA (ENZYME LİNKED IMMUNOSORBENT ASSAY) ÖLÇÜMÜ**

Antikor veya antijen aranmasında kullanılan serolojik testlerden biri olan ELISA yöntemi antijen-antikor bağlanmasını göstermek amacıyla enzimle işaretli

konjugant ve enzim substratı kullanılarak renk oluşumu esasına dayanan bir testtir. Elimizde neye özgül olduğunu bildiğimiz antijen ile örneklerdeki antikoru, tipini ve miktarını veya elimizde antikor var ise de buna özgü antijeni ve miktarını bu yöntemle saptayabiliriz.

Çalışmamızda kullanılan obestatin ELISA kitinde bulunan materyaller;

1. Standart Dilüsyon
2. Assay plateleri (12 X 8, 96 kaplı mikroplate)
3. Streptavidin-HRP 1X6ml
4. Chromogen solution A 1X6ml
5. Chromogen solution B 1x6ml
6. Yıkama bufferı (30 kat konsantre) 1X20ml
7. Stop solüsyon 1X6ml
- 8.Uygulama Kitapçığı

### **3.6. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**

İstatistiksel ölçümlerde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 20.0 paket istatistik programı (SPSS Inc. Chicago IL USA) kullanıldı.

Hasta ve kontrol gruplarının demografik özelliklerinin dağılımı tanımlayıcı istatistiksel metotlarla yapıldı. Dağılımın normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda paired samples, independent samples t testi, ki-kare veya Fisher testi kullanıldı. Parametreler arası korelasyon Pearson korelasyon analizi ile yapıldı.

Korelasyon katsayısı (r); 0.00–0.24 arası zayıf, 0.25–0.49 arası orta, 0.50–0.74 arası güçlü, 0.75–1.00 arası çok güçlü ilişki olarak değerlendirildi. Bağımlı değişken olan obestatin'in bağımsız değişkenlerden nasıl etkilendiğini araştırmak için çoklu lineer lojistik regresyon analizi yapıldı. Serum obestatin değerlerinin obeziteyi öngörmede etkinliğini belirlemek amacıyla Receiver-Operator Characteristic Curve analizi yapıldı. En iyi Duyarlılık ve Özgüllük youden indeksi

ile tespit edildi. Değerlendirmelerde  $p<0,05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya KBY ile takipli 43 hasta ve kontrol grubu olarak 43 sağlıklı birey olmak üzere toplam 86 kişi dahil edildi. Tüm olguların 44'ü kadın; 42'si erkekti. KBY hastalarının 18'i, kontrol grubunun ise 26'sı kadındı. KBY hastaları ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 9.** Hastaların ve Kontrol Grubunun Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

	KBY (n=43)	Kontrol grubu (n=43)	P değeri
Yaş	61±12,83	62,65±17,17	0,615
Yağ, kg	25,59±8,85	27,73±9,51	0,281
Hdl, mg/dl	43,97±17,6	46,24±16,3	0,537
Ldl, mg/dl	138,02±56,05	180,11±88,66	0,01
Trigliserid, mg/dl	77,93±26,52	195,47±127,1	<0,001
Bel, cm	96±19,24	104,55±16,74	0,031
Kilo, kg	69,13±15,75	76,3±12,23	0,021
Boy, cm	162,51±9,28	165,02±9	0,206
BMI, kg/m <sup>2</sup>	26,01±4,45	28,05±4,1	0,030
Kas, kg	23,88±4,94	29,31±6,29	<0,001
Su, kg	34,63±9,36	35,46±6,62	0,636
Albumin, g/dl	3,93±0,34	4,14±0,51	0,030
Ure, mg/dl	152,46±41,5	40,48±29,25	<0,001
Cre, mg/dl	7,61±3,29	0,91±0,32	<0,001
Na, mmol/l	138,04±2,89	138±,39±3,74	0,630
K, mmol/l	5,19±0,97	4,47±0,52	<0,001
Urr	0,69±0,09	---	0,617
Mna	12,54±1,40	12,70±1,59	0,617
Obestatin, ng/ml	5,46±4,28	5,76±4,44	0,748

Çalışmamıza katılan hastaların yaşı  $61\pm 12,83$ , kontrol grubunun ise  $62,65\pm 17,17$  olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kontrol grubunda serum obestatin seviyeleri  $5,76\pm 4,44$ (ng/ml) iken, hasta grubunda  $5,46\pm 4,28$ (ng/ml) olarak saptandı ve anlamlı fark bulunamadı. Hasta ve kontrol grubu arasında Na, hdl düzeyleri benzerdi. Boy, vücut yağ, vücut su miktarları ve mna arasında anlamlı fark bulunamadı.

Hasta grubunda diyaliz yeterliliğini belirlemek için Urr(ure azalma oranı) hesaplandı,  $0,69\pm 0,09$  olarak bulundu. Ldl ve trigliserid düzeyleri, bel çevresi, kilo, kas miktarı ve vücut kitle indeksleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu [sırasıyla  $138.02\pm 56.05$  kontrol grubunda  $180.11\pm 88.66$ , p: 0,01;  $77.93\pm 26.52$  kontrol grubunda  $195.47\pm 127$ , p<0.001  $96\pm 19.24$  kontrol grubunda  $104.55\pm 16.74$ , p: 0.031;  $69.13\pm 15.75$  kontrol grubunda  $76.3\pm 12.23$ , 0.021;  $23.88\pm 4.94$  kontrol grubunda  $29.31\pm 6.29$ , p<0.001 ;  $26.01\pm 4.45$  kontrol grubunda  $28.05\pm 4.1$ , p: 0,030]. Hasta grubunda ure, cre ve K düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek, albumin değerleri ise düşük olarak bulundu.

Obestatinin ana parametre olarak alındığı pearson korelasyon analizi sonrasında vücut yağ miktarı, bel çevresi, mna sonuçları, bmi ölçümleri, trigliserid ve ldl düzeyleri ile korelasyon olduğu saptandı (Tablo 10).

**Tablo 10.** Obestatinin Ana Parametre Olarak Seçildiği Pearson Korelasyon Analizi

		Obestatin	Yag	Trigliserid	Ldl	Bel	Bmi	mna
Obestatin	Pearson Correlation	1	,550**	,398**	,322**	,400**	,374**	,346**
	Sig. (2-tailed)		,000	,000	,002	,000	,000	,001
	N	86	86	86	86	86	86	86
Yag	Pearson Correlation	,550**	1	,545**	,409**	,692**	,661**	,654**
	Sig. (2-tailed)	,000		,000	,000	,000	,000	,000
	N	86	86	86	86	86	86	86
Trigliserid	Pearson Correlation	,398**	,545**	1	,317**	,568**	,497**	,352**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000		,003	,000	,000	,001
	N	86	86	86	86	86	86	86
Ldl	Pearson Correlation	,322**	,409**	,317**	1	,314**	,351**	,190
	Sig. (2-tailed)	,002	,000	,003		,003	,001	,079
	N	86	86	86	86	86	86	86
Bel	Pearson Correlation	,400**	,692**	,568**	,314**	1	,598**	,365**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,003		,000	,001
	N	86	86	86	86	86	86	86
Bmi	Pearson Correlation	,374**	,661**	,497**	,351**	,598**	1	,347**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,001	,000		,001
	N	86	86	86	86	86	86	86
mna	Pearson Correlation	,346**	,654**	,352**	,190	,365**	,347**	1
	Sig. (2-tailed)	,001	,000	,001	,079	,001	,001	
	N	86	86	86	86	86	86	86

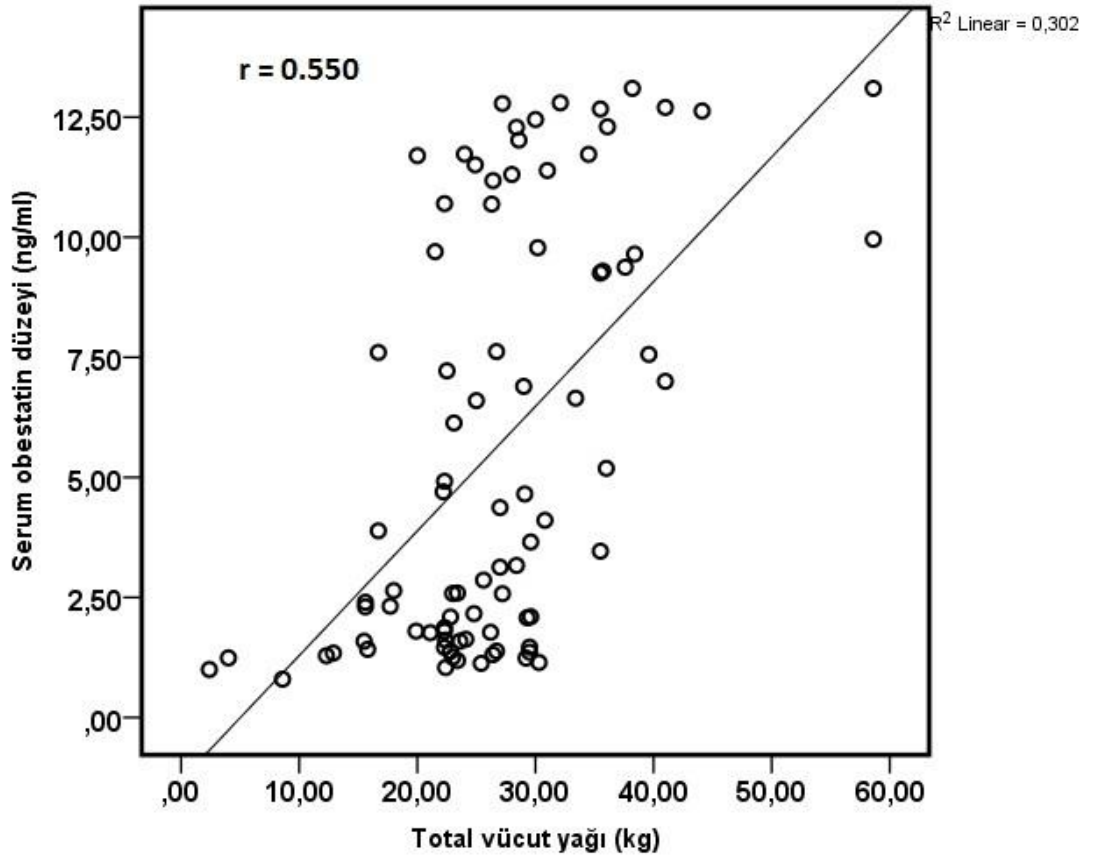
\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Obestatin ile korelasyonu olan değişkenlerin (vücut yağ miktarı, bel çevresi,mna,bmi,trigliserid ve ldl) dahil edildiği çoklu lineer regresyon analizi sonucunda obestatin düzeyini etkileyen temel faktörün total vücut yağı olduğu belirlendi (p=0.011, Nagelkerke R kare=0.546).(Tablo11).

**Tablo 11.** Obestatinin bağımlı değişken Olduğu Regresyon Analizi

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	-,357	5,228		-,068	,946
	yağ	,222	,085	,471	2,613	,011
	mna	-,046	,365	-,016	-,125	,901
	ldl	,006	,006	,104	1,006	,318
	tg	,005	,005	,135	1,144	,256
	bmi	-,028	,129	-,028	-,215	,830
	bel	-,003	,033	-,013	-,092	,927

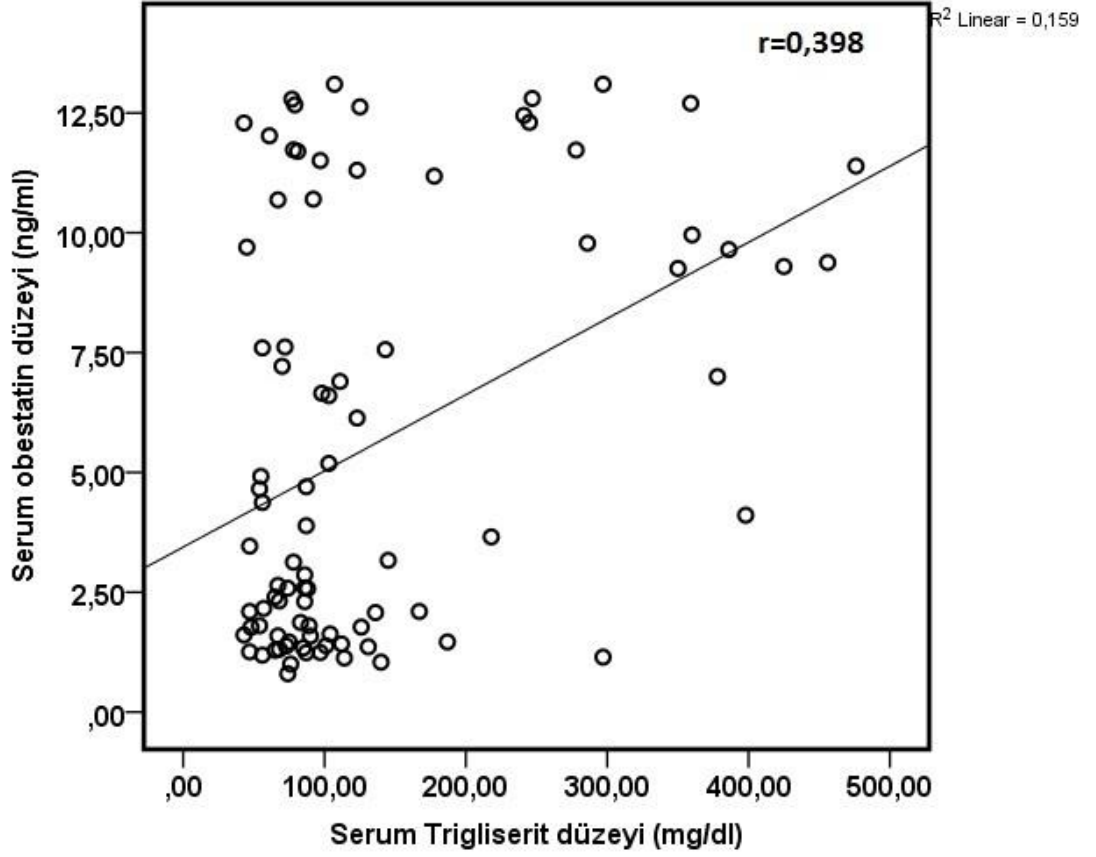
Serum obestatin düzeyleri ile total vücut yağı ölçümleri( $r=0.550$ ,  $p<0.001$ ) anlamlı olarak korele bulundu (Şekil 5).



**Şekil 5.** Serum obestatin düzeyleri ile total vücut yağı ilişkisi

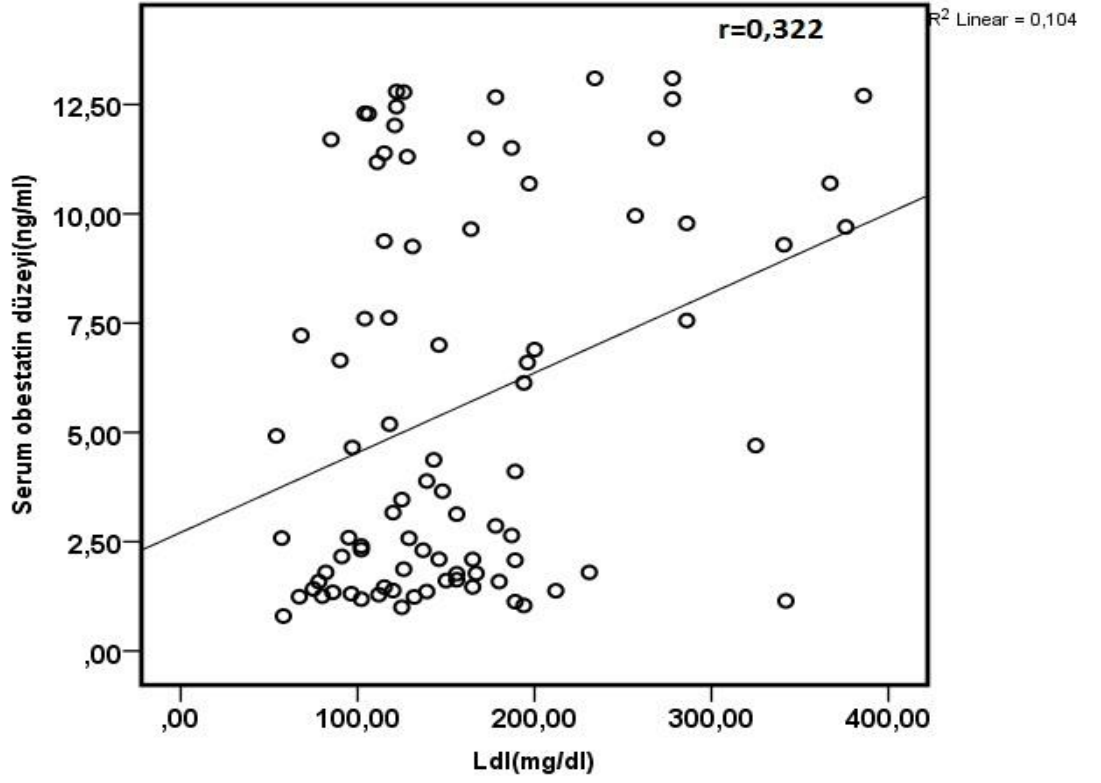


Serum obestatin düzeyleri ile serum trigliserit düzeyleri( $r=0.398$ ,  $p<0.001$ ) anlamlı olarak korele bulundu (Şekil 6).



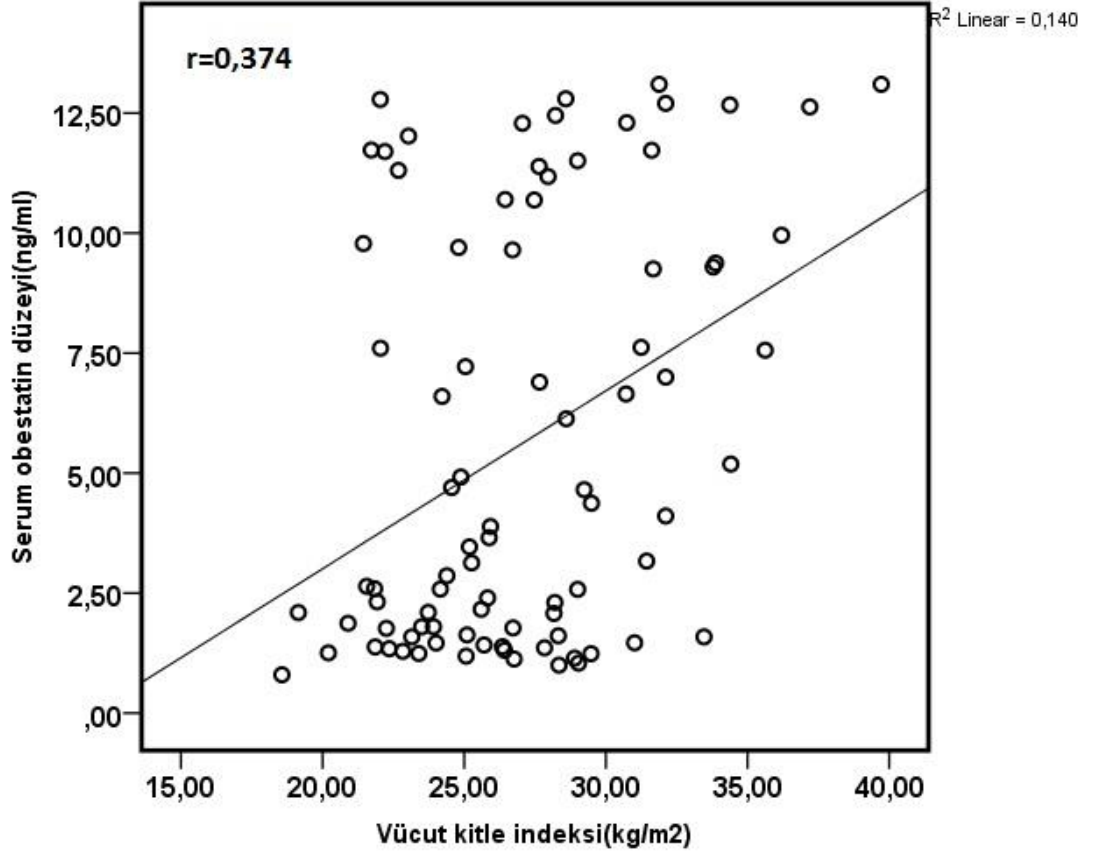
Şekil 6. Serum obestatin düzeyleri ile serum trigliserit düzeyleri ilişkisi

Serum obestatin düzeyleri ile serum ldl düzeyleri( $r=0.322$ ,  $p<0.001$ ) anlamlı olarak korele bulundu (Şekil 7).



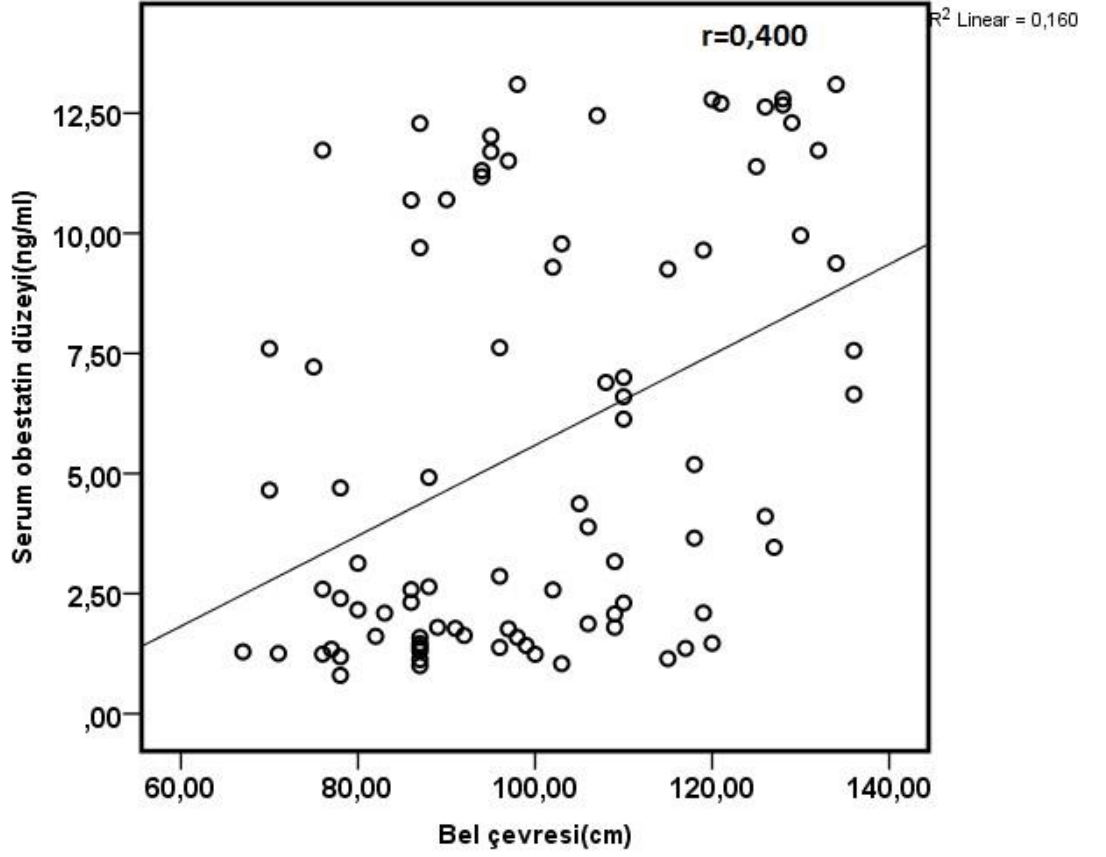
Şekil 7. Serum obestatin düzeyleri ile serum ldl düzeyleri ilişkisi

Serum obestatin düzeyleri ile vücut kitle indeksi ölçümleri ( $r=0.374$ ,  $p<0.001$ ) anlamlı olarak korele bulundu (Şekil 8).



Şekil 8. Serum obestatin düzeyleri ile vücut kitle indeksi ilişkisi

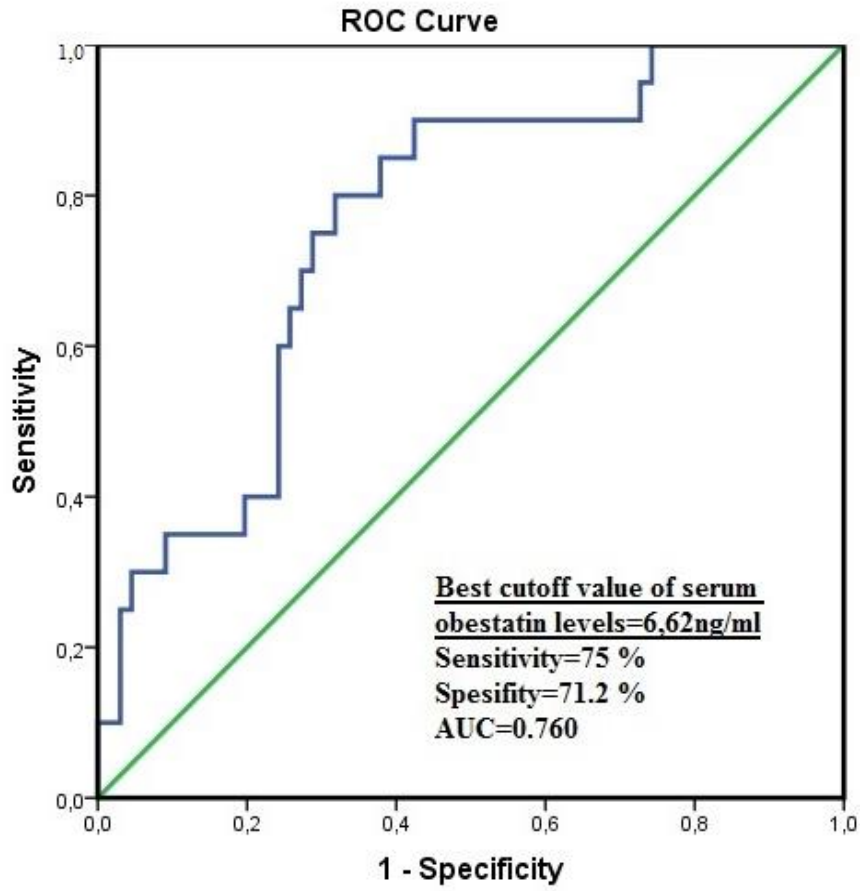
Serum obestatin düzeyleri ile bel çevresi ölçümleri ( $r=0.400, p<0.001$ ) anlamlı olarak korele bulundu(Şekil 9).



Şekil 9. Serum obestatin düzeyleri ile bel çevresi ilişkisi

Çalışmamıza katılan tüm gruplarda vücut kitle indeksi  $>30\text{kg/m}^2$  olan 20 hastada serum obestatin düzeyleri yüksek olarak bulundu( $8,52\pm 3,88$ ).

Vücut kitle indeksi  $>30\text{kg/m}^2$  olanların obez olarak kabul edildiği alıcı işletim karakteristik eğrisi analizi sonucuna göre  $6,62\text{ng/ml}$  cut-off değeri olarak belirlenen serum obestatin seviyesinin %75 sensitivite ,%71,2 spesifite ile obeziteyi belirlediği saptandı (AUC=0,760) (Şekil 10).



**Şekil 10.** ROC analizi sonucuna göre serum obestatin düzeyinin obez hastaları belirleyebilme performansı

## 5. TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik araştırmalar dünyada 500 milyondan fazla insanda KBH olduğunu ortaya koymaktadır. Yani, genel olarak her 9-10 erişkinin birinde değişik derecelerde böbrek hastalığı olduğu dşnlmektedir.

Kronik böbrek hastalığında ve hemodiyaliz hastalarında nütrisyon ve eşlik eden sorunlar morbidite ve mortaliteyle yakından ilişkilidir. Bu hastalarda gelişen beslenme yetersizliği nedenleri arasında yetersiz alımlar, kayıplar, metabolik ve endokrin bozukluklar, artmış protein katabolizması ve araya giren medikal ve cerrahi hastalıklar sık görülen faktörlerdir. En sık karşılaşılan neden yetersiz gıda alımıdır. Bizim alışmamızda amaç son dönemlerde birçok hastalıkla ilişkilendirilen obestatin hormonunun KBY hastalarında varsa malnutrisyon veya obezite ile olan ilişkisini değerlendirmektir.

Yapılan klinik çalışmalarda, hemodiyaliz hastalarının önemli bir kısmının önerilenin altında protein ve kalori aldıkları görülmüştür. Yetersiz alımın nedenleri arasında üremik toksinlerin neden olduğu bulantı, kusma ve iştahsızlık, diyabetik veya üremik gastroparezi, özefajit, gastrit, infeksiyonlara yatkınlık ve infeksiyon sıklığında artış, depresyon, anemi, sosyoekonomik nedenler, ağız ve diş sorunları sayılabilir. Bilindiği üzere diyetle protein kısıtlaması, renal hastalığın progresyonunu azaltmak için kronik böbrek hastalığı tanısı alan hastalarda sıklıkla tercih edilmektedir. Proteinler kas yapısının devamı ve immün sistem aktivitelerinin devamında önemli rol aldıkları için, tamamen proteinsiz bir diyet de önerilmemektedir. Kronik böbrek hastalığında beslenme tedavisinin amacı günlük enerji ihtiyacının çoğunluğunun karbonhidrat ve yağlardan oluştuğu bir diyet içerisinde tktilecek protein miktarının esas kısmının biyolojik değerı yüksek hayvansal kökenli proteinlerden olmasına dikkat ederek düzenlemektir.

Borges ve arkadaşlarının yaptığı 29 hemodiyaliz hastası,19 nondiyaliz kronik böbrek hastası,16 sağlıklı olmak üzere 64 katılımcının bulunduğu bir

çalışmada serum obestatin ve acyl-ghrelin düzeyleri karşılaştırılmıştır(85).En yüksek obestatin seviyeleri ve en düşük acyl-ghrelin/obestatin seviyeleri hemodiyaliz hastalarında bulunmuştur.Bizim çalışmamıza benzer bir çalışma olmakla birlikte katılımcı sayısının daha az olması, lipid panelinin bakılmamış olması,vücut yağ kas su dağılımının bioimpedans analiz ile ve beslenme durumunun SGA ile desteklenmemiş olması çalışmanın eksik yönleri olarak belirtilebilir.

Aygen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ,24 hemodiyaliz hastası ve 24 sağlıklı erişkinde serum ve tükürkte obestatin düzeyleri bakılmıştır.Hemodiyaliz hastalarının serum ve tükürüklerindeki obestatin seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(86).Tükürükteki miktar ise serumdaki miktardan daha yüksek çıkmıştır.Sonuç olarak böbreklerin obestatin metabolizmasında rolü olabileceği öngörülmüş ve hemodiyaliz hastalarında beslenme bozukluklarına obestatinin katkısı olacağı söylenmiştir.

Beberashvili ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 94 hemodiyaliz hastasında obestatin,leptin,proinflamatuvar sitokinlerin mortalite ve özellikle kardiovasküler mortalite ile ilişkisi araştırılmış.Düşük obestatin değerlerinin mortaliteyle pozitif ilişkisi tespit edilmiş(87).Düşük obestatin seviyelerinin hemodiyaliz hastalarında bağımsız mortalite belirleyicisi olabileceği düşünülmüştür.

Lacquaniti ve arkadaşlarının yaptığı, obestatinin beslenme ve inflamatuvar durum ile ilişkili olup olmadığını belirlemek amacıyla 50 hastada yapılan bir başka çalışmada,çok değişkenli analizler sonucunda obestatin ile CRP ve alkalen fosfataz düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edilirken,demir ve kalsiyum-fosfor yapımı arasında ters ilişki saptanmıştır(88).

Mafra ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada 28 kadın 22 erkek hemodiyaliz hastasında serum acyl ve des-acyl ghrelin, leptin, obestatin düzeylerinin beslenme bozuklukları ile ilişkisi araştırılmıştır.Hasta grubunda

sağlıklı erişkinlere göre leptin ve des-acyl ghrelin düzeyleri yüksek bulunurken,acyl ghrelin normal, obestatin ise daha düşük tespit edilmiştir.BKİ>23kg/m2 olan hastalarda obestatin seviyeleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur.Obestatin ile bel çevresi ve vücut kitle indeksi arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır(89).

Çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması, hasta sayısının az olması ve değişik popülasyon ve ırklarda hasta profili bulunmaması yani çok merkezli bir çalışma olmayışı çalışmamızın olumsuz yönlerindedir.Ayrıca, tek bir serum obestatin ölçümü yerine seri ve belirli aralıklarla yapılmış ölçümlerin yanı sıra kilo ve obestatin değişimlerinin prospektif çalışmalarla desteklenmesi de önem arz etmektedir. Çalışmamızda total yağ ölçümleri verilmiş olup viseral ve subkutan yağ dokusu ayırt edilemiyor.Bel evresi,kısmen viseral yağ dokusunun bir indeksi kabul edilmesinden dolayı obestatinin viseral adipositeyi gösterme yetisi daha belirgin olabilir.Bunun için de oldukça maliyetli ve pratik olmayan bir yöntem olan kantitatif viseral yağ kitlesini gösteren CT alışması gerekmektedir.Son olarak hastaların egzersiz durumlarının ve bazal metabolik hızlarının bilinmemesi de çalışmamızın kısıtlayıcı yönlerindedir.



## 6. SONUÇ

Çalışmamıza katılan gruplar arasında belirgin yaş ve cinsiyet farklılığı saptanmadı. Urr hesaplaması ile diyaliz yeterliliğini tespit ettiğimiz hasta grubunda serum albumin, ldl ve trigliserid düzeyleri, kas miktarı, beden kitle indekleri ve bel çevreleri control grubuna göre daha düşüktü. Vücut yağı ve beslenme anketleri arasında ise anlamlı farklılık yoktu.

Gruplar arasındaki serum obestatin hormon seviyeleri benzer olarak bulundu. Serum obestatin düzeylerinin tüm gruplarda kilo, vücut yağ miktarı, vücut kitle indeksi, bel çevresi, serum trigliserid ve ldl düzeyleri ve SGA puanları ile anlamlı korelasyon sağladığı görüldü.

BKİ>30kg/m<sup>2</sup> olarak bulunan ve obez kabul edilen 20 hastada serum obestatin seviyeleri yüksek bulundu. Bu hastalara uygulanan ROC analizi sonucunda serum obestatin seviyelerinin %75 sensitivite ve %71,2 spesifite ile obeziteyi belirlediği saptandı.

Vücut yağ miktarı, bel çevresi, BKİ, SGA, trigliserid ve ldl parametrelerinin dahil edildiği multi-lineer regresyon analizinde vücut yağ miktarının serum obestatin düzeyinin bağımsız bir belirteci olduğu saptandı.

Sonuç olarak çalışmamızda öncelikle obestatin hormon etki mekanizması ve metabolizma üzerindeki etkileri araştırıldı. Beslenme bozukluklarının ve komorbiditelerin sıklıkla görüldüğü hemodiyaliz hastalarının yaşam kalitesini arttırmaya yönelik fayda sağlayabileceği düşünüldü.

Besin alımı, enerji dengesi, gastrointestinal motilite üzerine etkileri literatürde de gösterilmiş olan obestatin hormonu, KBY başta olmak üzere genel populasyon için malnutrisyon veya obezite belirteci olarak kullanılabilir.

Literatürdeki birçok çalışmada da görüldüğü üzere özellikle hemodiyaliz hastalarında yapılan obestatin çalışmalarında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Enerji alımı bozuk, altta yatan birçok sistemik hastalığı ve beslenme bozukluğu olan malnutrisyon riski yüksek olan KBY hasta grubunda obestatin ilişkisini gösteren çalışmalar son yıllarda artmaktadır, fakat yeterli bilgi birikimi oluşması için henüz sayıları azdır. Bu konunun aydınlatılabilmesi için geniş hasta grupları içeren, prospektif, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram M, Kopple J. Malnutrition-anflamation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 864-81.
2. Kopple JD, Zhu X, Lew NL, Lowric EG; Body weight-for-height relationships predict mortality in maintaince hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 56: 1136-48.
3. Calle EE, thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr: Body mass index and mortality in a prospective cohort of U:S: adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1097-105.
4. Ren AJ, Guo ZF, Wang YK, Lin L, Zheng X, Yuan WJ. Obestatin, obesity, diabetes. *Peptides* 2009; 30: 439-444.
5. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl 1): S1-266.
6. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-100.
7. Crowe E, Halpin D, Stevens P; Guideline Development Group. Early identification and management of chronic kidney disease: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 29: 337
8. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150.
9. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2275-84.

10. Bello A, Kawar B, El Kossi M, El Nahas M. Epidemiology and pathophysiology of chronic kidney disease. Floege J, Johnson RJ, Feehally J (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*, 4th edition, 2010, pp: 907-18.
11. Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N, Trabulus S. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon –Registry 2012. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Ankara, 2013.
12. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon – Registry. <http://www.tsn.org.tr/registry>.
13. Heaf JG, Løkkegaard H, Madsen M. Initial survival advantage of peritoneal dialysis relative to haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 112-7.
14. Van de Luijngaarden MW, Noordzij M, Stel VS, et al. Effects of comorbid and demographic factors on dialysis modality choice and related patient survival in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2940-7.
15. Süleymanlar G, Serdengeçti K, Altıparmak MR, et al. Trends in renal replacement therapy in Turkey 1996-2008. *Am J Kid Dis* 2011; 57: 456-65
16. Qiu TS, Yan JQ, Liang ZY, Tong ZX, Gang S, Ping G, et al. Obestatin: Its physicochemical characteristics and physiological functions. *Peptides* 2008; 29: 639-645.
17. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ (November 2005). "Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake". *Science* 310 (5750): 996–999.
18. Dong XY, He JM, Tang SQ, Li HY, Jiang QY, Zou XT (February 2009). "Is GPR39 the natural receptor of obestatin?". *Peptides* 30 (2): 431–8.)
19. Lagaud GJ, Young A, Acena A, Morton MF, Barrett TD, Shankley NP. Obestatin reduces food intake and suppresses body weight gain in rodents. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2007; 357: 264–269.

20. Gourcerol G, Million M, Adelson DW, Wang Y, Wang L, Rivier J, et al. Lack of interaction between peripheral injection of CCK and obestatin in the regulation of gastric satiety signaling in rodents. *Peptides* 2006; 27: 2811-2819.
21. Holst B, Egerod KL, Schild E, Vickers SP, Cheetham S, Gerlach LO, et al. GPR39 signaling is stimulated by zinc ions but not by obestatin. *Endocrinology* 2007; 148: 13-20.
22. Zhang JV, Klein C, Ren PG, Kass S, Donck LV, Moechars D, et al. Response to comment on Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2007;315:766
23. Soares JB, Moriera AF. Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin: Three pieces of the same puzzle. *peptides* 2008; 29: 1255– 1270.
24. Baynes KC, Dhillon WS, Bloom SR. Regulation of food intake by gastrointestinal hormones. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22 (6): 626–631.
25. Bassil AK, Haglund Y, Brown J, Rudholm T, Hellstrom PM, Naslund E, et al. Little or no ability of obestatin to interact with ghrelin or modify motility in the rat gastrointestinal tract. *Br J Pharmacol* 2007; 150: 58–64.
26. Nogueiras R, Pfluger P, Tovar S, Arnold M, Mitchell S, Morris A, et al. Effects of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology* 2007; 148(1): 21-26.
27. Huda MSB, Durham BH, Wong SP, Deepak D, Kerrigans D, McCulloch P, et al. Plasma obestatin levels are lower in obese and postgastrectomy subjects, but do not change in response to a meal. *International Journal of Obesity* 2008; 32: 129–135.
28. Guo ZF, Zheng X, Qin YW, Hu JQ, Chen SP, Zhang Z. Circulating

preprandial ghrelin to obestatin ratio is increased in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1875-1880.

29. Vicennati V, Genghini S, De Iasio R, Pasqui F, Pagotto U, Pasquali R. Circulating obestatin levels and the ghrelin/obestatin ratio in obese women. *Eur J Endocrinol* 2007;157: 295-301.
30. Chazot C, Laurent G, Charra B, et al. Malnutrition in long-term haemodialysis survivors. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 61.
31. Hakim RM, Levin N. Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993;21 (2): 125-137
32. Lazarus JM. Nutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993;21(1):99-105
33. Bergstro'm J. Nutrition and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1329-1341
34. Cianciaruso B, Brunori G, Kopple JD, Traverso G, Panarello G, Enia G, et al. Crosssectional comparisons of malnutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 475-86.
35. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Lindholm B, et al. Factors influencing malnutrition in hemodialysis patients A cross-sectional study. *Kidney International* 1998; 53: 773-782.
36. Marcen R, Jose LT, Angel de la Cal M, Gamez C, the Spanish Cooperative Study of Nutrition in Hemodialysis. The impact of malnutrition in morbidity and mortality in stable haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12: 2324-2331.
37. Movilli E, Bossini N, Viola BF, Camerini C, Cancarini GC, Feller P, et al. Evidence for an independent role of metabolic acidosis on nutritional status in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 674-678.

38. Chertow GM, Ackert K, Lew NL, Lazarus M and Lowrie EG. Prealbumin is as important as albumin in the nutritional assesment of hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58(6): 2512-2517.
39. Raj DSC, Dominic EA, Wolfe R, Shah VO, Bankhurst A, Zager PG, Ferrando A. Coordinated increase in albumin, fibrinogen and muscle protein synthesis during hemodialysis: role of cytokines. *Am J Phsiol Endocrinol Metab* 2004; 286(4):E 658-664.
40. Harty J, Gokal R. Nutritional status in peritoneal dialysis. *J Renal Nutr* 1995; 5(1): 2-10.
41. Laws RA, Tapsell LC, Kelly J. Nutritional status and its relationship to quality of life in a sample of chronic hemodialysis pateints. *J Renal Nutr* 2000; 10: 139-147.
42. Locatelli F, Fouque D, Heimbürger O, Drüeke TB, Cannata-Andia JB, Hörl WH, et al. Nutritional status in dialysis patients: a european concensus. *Nephrol Dial Trasplant* 2002; 17: 563-572.
43. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. *Nefroloji El Kitabı*. 4. Basım, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2007.
44. Stevinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergstrom J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationship between malnutrition, inflammation and atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 953-960.
45. Wolfson M and Strong C. Assesment of nutritional status in dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther* 1996; 3: 174-179.

46. Churchill DN, Taylor DW, Cook RJ, LaPlante P, Barre P, Cartier P, et al. Canadian hemodialysis morbidity study. *Am J Kidney Dis* 1992; 3: 214-234.
47. Owen WF, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG and Lazarus JM. The urea reduction ratio and serum albumin concentrations as predictors of mortality in patients under going hemodialysis. *N Engl J Med* 1993;329: 1001-1006.
48. Collins AJ, Ma JZ, Umen A, Keshavian P. Urea index (kt/v) and other predictors of hemodialysis survival. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 272-282.
49. Enia G, Sicuso C, Alati G, Zoccali C. Subjective global assessment of nutrition in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:1094-1098
50. Kalantar Zadeh K, Kleiner M, Dunne E,et al. Total ironbinding capacity-estimated transferrin correlates with the nutritional subjective global assessment in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;31(2):263-272
51. Rayner HC, Stroud DB, Salamon KM,et al.Anthropometry underestimates body protein depletion in haemodialysis patients. *Nephron* 1991;59:33-40
52. Pollock CA. Ibels LS, Ayass W,et al. Total body nitrogen as a prognostic marker in maintenance dialysis.*J Am Soc Nephrol* 1995;6:82-88
53. Chertow GM, Lowrie EG, Wilmore DW,et al.Nutritional assessment with bioelectrical impedance analysis in maintenance hemodialysis patients. *J Am SocNephrol* 1995;6:75-81
54. Lazarus JM. Recommended criteria for initiating and discontinuing intradialytic parenteral nutrition therapy. *Am J Kid Dis* 1999;33(1): 211-216
55. Zarazaga A, Garcia de Lorenzo L, Garcia-Luna PP, Garcia-Peris P,Lopez-Martinez J, Lorenzo V, et al. Nutritional support in chronic renal failure. *Clin Nutr* 2001; 20(4): 291-299.
56. Lim V, and Kopple JD. Protein metabolism in patients with chronic renal failure: role of uremia and dialysis. *Kidney Int* 2000; 58: 1-10.



57. Kopple JD. The national kidney foundation k/doqi clinical practice guidelines for dietary protein intake for chronic dialysis pateints. Am J Kidney Dis 2001; 38 (4): S68-S73.
58. Kopple JD. K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition for chronic dialysis patients. Am J Kidney Dis 2001; 37(1): S66- S70.
59. Mahan K, Escott SS. Management of the renal patient: clinical algorithms on nutritional status and its relationship to inflammation. D.Fouque ve J.Passlick(Ed.). Krause's Food, Nutrition, Diet Therapy (11th edition).USA: Fresenius Medical Care; 2000.
60. Dwyer JT, Larive B, Leung J, Rocco MV, Greene T, Burrowes J, et al.Are nutritional indicators associated with mortality in the HEMO Study? Kidney Int 2005; 68: 1766-1776.
61. Keçecioğlu S, Çağlar Ş. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Diyet. Beslenme ve Diyet Dergisi, 1981; 10: 111-113.
62. Aydın Z. SAPD Hemşireler için El Kitabı. İstanbul: Eczacıbaşı Baxter Yayını; 1998.
63. Beto JA. Which diet for which renal failure: making sense of the options. J Am Diet Assoc 1995; 95: 898-903.
64. Arık N, Ateş K. Hekimler için hemodiyaliz kaynak kitabı. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi; 2009.
65. Blumenkrantz MJ. Beslenme- Diyaliz El Kitabı. Bozfkıoğlu S, T. Ecdet T. (Çev.). 3. basım. İstanbul: Güneş Kitabevleri, 2003.
66. Baysal A, Bozkurt N, Pekcan G, Aksoy M, Merdol TK, Besler T. Böbrek Hastalıklarında Beslenme. Diyet El Kitabı, 3.Basım, Ankara: Hatiboğlu Yayınevi;1999. s.175-211.
67. Fouque D. Nutritional requirements in maintenance hemodialysis. Adv Renal Replac Th 2003; 10(3): 183-193.

68. Daurgidas JT, Blake PG, Ing TD. Diyaliz El Kitabı. Bozfakıoğlu S. (Ed). Ankara: Güneş Kitabevi; 2003.
69. Mitch WE. Malnutrition: a frequent misdiagnosis for hemodialysis patients. *J Clin Invest*, 2002; 110: 437-9.
70. Lindsay RM, Spancer E. A hypothesis: the protein catobolic rate is dependent upon the type and amount of treatment in dialyzed uremic patients. *Am J kidney Dis* 1989; 13: 382-9.
71. Iseki K, Shinzato T, Nagura Y, Akiba T. Factors influencing long-term survival an patients on chronic dialysis. *Clin Exp Nephrol* 2004; 8: 89-97.
72. 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: 2527-38.
73. Hiroshige K, Sonta T, Suda T, Kanegae K, Ohtani A. Oral supplementation of branched-chain amino acid improves nutritionalstatus in elderly patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1856-62.
74. Caglar K, Fedje L, Dimmitt R, Hakim RM, Shyr Y, Ikizler TA. Therapeutic effects of oral nutritional supplementation during hemodialysis. *Kidney Int* 2002; 62: 1054-9.
75. Fouque D, Vennegoor M, Ter Wee P, Wanner C, Basci A, Canaud B, et al. EBPG Guideline on Nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 45-87.
76. Bossola M, Muscaritoli M, Tazza L, Giungi S, Tortorelli A, Rossi FF, et al. Malnutrition in hemodialysis patients: what therapy? *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 371-86.
77. Kopple JD. Therapeutic apporaches to malnutrition in chronic dialysis patient:the different modalities of nutritional support. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 180-5.

78. Pupim LB, Flakoll PJ, Ikizler TA. Nutritional supplementation acutely increases albumin fractional synthetic rate in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1920-6.
79. Chertow GM, Ling J, Lew NL, Lazarus JM, Lowrie EG. The association of intradialytic parenteral nutrition administration with survival in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 912-20.
80. Hammerman MR. Insulin-like growth factor I treatment for end-stage renal disease at the end of the millennium. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9: 1-3.
81. Feldt-Rasmussen B, Lange M, Sulowicz W, Gafter U, Lai KN, Wiedemann J, et al.; APCD Study Group. Growth hormone treatment during hemodialysis in a randomized trial improves nutrition, quality of life, and cardiovascular risk. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2161-71.
82. Barton Pai A, Chretien C, Lau AH. The effects of nandrolone decanoate on nutritional parameters in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002; 58: 38.
83. Baccanfuso JA, Hutton M, McAllister B: The effects of megestrol acetate on nutritional parameters in a dialysis population . *J Ren Nutr* 2000; 10: 36-43.
84. Koo JR, Yoon JW, Kim S, Lee YK, Oh KH, Kim HJ, et al. Association of depression with malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1037-42.
85. Natalia Borges, MSci, Cristiane Moraes, MSci, Amanda F. Barros, MSci, Jos\_e C. Carraro-Eduardo, MD, PhD, Denis Fouque, MD, PhD, and Denise Mafra, PhD: Acyl-Ghrelin and Obestatin Plasma Levels in DifferentnStages of Chronic Kidney Disease. *Journal of Renal Nutrition*, Vol 24, No 2 (March), 2014: pp 100-104
86. B Aygen, A Dogukan, F Dursun, S Aydin, N Kilic, F Sahpaz

And H Celiker: Ghrelin and Obestatin Levels in End-stage Renal Disease. *The Journal of International Medical Research* 2009; 37: 757 – 765 [first published online as 37(3) 5]

87. Iliia Beberashvili, Inna Sinuani, Ada Azar, Hadas Kadoshi, Gregory Shapiro, Leonid Feldman, Judith Sandbank, and Zhan Averbukh: Low Serum Concentration of Obestatin as a Predictor of Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International* Volume 2013, Article ID 796586, 9 pages
88. Lacquaniti A, Bolignano D, Donato V, Chirico V, Romeo A, Loddo S, Buemi M: Obestatin: a new element for mineral metabolism and inflammation in patients on hemodialysis. *Kidney Blood Press Res.* 2011;34(2):104-10. doi: 10.1159/000324034. Epub 2011 Jan 29.
89. Mafra D, Guebre-Egziabher F, Cleaud C, Arkouche W, Mialon A, Drai J, Fouque D: Obestatin and ghrelin interplay in hemodialysis patients. *Nutrition.* 2010 Nov-Dec;26(11-12):1100-4. doi: 10.1016/j.nut.2009.09.003. Epub 2009 Dec 16.
90. Jager K, Merkus M, Huisman RM, Boeschoten EW, Dekker FW, Korevaar JC, et al. Nutritional status over time in hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12: 1272-1279.
91. Rao M, Sharma M, Juneja R, Jacob S, Jacob CK. Calculated nitrogen balance in hemodialysis patients: influence of protein intake. *Kidney Int* 2000; 58(1): 336-345.