



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN PROTEİN-
ENERJİ TÜKENME SENDROMLU HASTALARDAKİ
AGOUTİ-RELATED PEPTİT DÜZEYLERİNİN KLİNİK,
ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER VE SİTOKİNLERLE
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Uzm. Dr. Refika KARAER

YANDAL UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İbrahim KARAYAYLALI**

ADANA-2014



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN PROTEİN-
ENERJİ TÜKENME SENDROMLU HASTALARDAKİ
AGOUTİ-RELATED PEPTİT DÜZEYLERİNİN KLİNİK,
ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER VE SİTOKİNLERLE
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Uzm. Dr. Refika KARAER

YANDAL UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İbrahim KARAYAYLALI**

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu Tarafından
TF2012LTP7 no'lu proje olarak desteklenmiştir.**

ADANA-2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin her aşamasında tecrübesini ve anlayışını esirgemeyen değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. İbrahim KARAYAYLALI'ya, yine eğitimim sürecinde tüm çalışmalarımnda her türlü yardımını esirgemeyen, ilgi ve alakasını her zaman üzerimde hissettiğim kıymetli hocalarım Prof. Dr. Saime PAYDAŞ'a, Prof. Dr. Neslihan SEYREK'e Prof. Dr. Mustafa BALAL'a, Prof. Dr. Yahya SAĞLIKER'e,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Uzm. Dr. Bülent KAYA'ya, Uzm. Dr. Eda ALTUN'a, tüm dahiliye asistanlarına,

Diyaliz ünitelerinde ve nefroloji servisinde çalışan tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Yaşamım boyunca almış olduğum tüm kararlarımda yanımda olan, maddi, manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme tüm kalbimle teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Uzm. Dr. Refika KARAER

Adana, 2014

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMA LİSTESİ.....	VI
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELELER.....	IX
ABSTRACT and KEY WORDS	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi, Patogenezi.....	2
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı	2
2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığının Sınıflandırması.....	2
2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi.....	3
2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığının Patogenezi	4
2.1.4.1. Glomerüler Hemodinamik Faktörler	4
2.1.4.2. Anjiyotensin II	5
2.1.4.3. Proteinüri	6
2.2. Kronik Böbrek Hastalığının Sistemik Etkileri	6
2.2.1. Hematolojik Sistem.....	6
2.2.2. Kemik ve Mineral Metabolizması	7
2.2.3. Endokrin Sistem	8
2.2.4. Gastrointestinal Sistem	8
2.2.5. Dermataloji Üzerine Etkiler	8
2.2.6. Nörolojik Sistem.....	9
2.2.7. Kardiyovasküler Sistem	9
2.3. Kronik Böbrek Hastalığında Protein-Enerji Tükenme Sendromu/ Kaşeksi	10
2.3.1. Tanım	10
2.3.2. Protein-Enerji Tükenme Sendromu Patofizyolojisi.....	13
2.3.2.1. Artmış Enerji Harcanması	13
2.3.2.2. İştahsızlık	14
2.3.2.3. İnflamasyon.....	16
2.3.2.4. İnsülin Direnci.....	18
2.3.2.5. Endokrin Bozukluklar	18
2.3.2.6. Metabolik Asidoz	19
2.3.2.7. Diyaliz	19
2.3.2.8. Komorbid Durumlar	20
2.3.2.9. Fiziksel Aktivite Azlığı	20
2.3.3. Protein-Enerji Tükenme Sendromu Tedavisi	21
2.3.3.1. Beslenme Desteği.....	21
2.3.3.2. Egzersiz	22
2.3.3.3. İştah Arttırıcı İlaçlar	22
2.3.3.4. Metabolik Asidozun Düzeltilmesi.....	22
2.3.3.5. Diyaliz Etkinliğinin Sağlanması	23
2.3.3.6. Anabolik Hormonların Verilmesi	23

2.3.3.7. Anti-İnflamatuvar İlaçlar	23
2.3.3.8. Ghrelin Agonisti Kullanımı	24
2.3.3.9. Leptin ve Melanocortin Yoluna Etki Eden İlaçların Kullanımı....	24
2.4. Anoreksijenik ve Oreksijenik Hormonlar-AGRP	25
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	27
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	57
KAYNAKLAR	58
ÖZGEÇMİŞ	66

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri	2
Tablo 2. Uluslararası Epidemiyolojik Çalışma Verileri	3
Tablo 3. Kronik Böbrek Hastalığını Başlatan ve Progresyonuna Katkıda Bulunan Faktörler	4
Tablo 4. Protein Enerji Tükenme Sendromunun Tanı Kriterleri	12
Tablo 5. 18-74 Yaş Grubu Erkek ve Kadınlarda Triseps Deri Kıvrım Kalınlığı, Üst Orta Kol Çevresi, Üst Orta Kol Kas Çevresi ve Kas Alanı Refereans Değerleri-NCHS.....	29
Tablo 6. Üç Grubun Demografik Özellikleri	31
Tablo 7. Üç Grubun Tedavi Şekilleri ve Böbrek Yetmezliği Etiyolojisi	32
Tablo 8. Üç Grubun Demografik Özelliklerinin Devamı	32
Tablo 9. PETS ve Malnutrisyon Grupları Arasındaki LTİ ve FTİ Karşılaştırılması	33
Tablo 10. LTİ ve FTİ Parametrelerinin Aynı Olacak Şekilde Her Bir Grubun Kendi İçinde Karşılaştırılması	33
Tablo 11. İki Grubun Kullandıkları İlaçların Yüzdesel Dağılımı	34
Tablo 12. Üç Grubun Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	36
Tablo 13. AGRP ile Diğer Laboratuvar Parametreleri Arasındaki İlişki	43
Tablo 14. PETS Grubunda Bazı Laboratuvar Parametreleri ile İnflamatuvar Parametreler Arasındaki Korelasyon Analizi	44
Tablo 15. PETS Grubunda ve Malnutrisyon Grubunda Albumin ile Volüm Yüğü Arasındaki Korelasyon.....	45
Tablo 16. PETS Grubunda Hemodiyalize Giren ve Periton Diyalizi Yapan Hastalar Arasında Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	47
Tablo 17. PETS Olan HD Hastaları ile Malnutrisyonu Olan HD Hastalarının Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	47
Tablo 18. PETS Olan PD Hastaları ile Malnutrisyonu Olan PD Hastalarının Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	50

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Kronik böbrek hastalığının progresyonuna etki eden mekanizmalar	5
Şekil 2. Kaşeksinin patogenezi ve tanı kriterleri.....	11
Şekil 3. Protein enerji tükenme sendromunun patogenezinde rol oynayan faktörlerin etkileşimi ..	13
Şekil 4. İştahsızlık gelişimine etki eden faktörler.....	15
Şekil 5. Kas yıkımına etki eden yolların birbiriyle olan etkileşimi	16
Şekil 6. Anoreksijenik ve oreksijenik hormonların birbiriyle olan etkileşimi.....	25
Şekil 7. Triceps deri kıvrım kalınlığının ölçümünde kullanılan kaliper aletinin görüntüsü	29
Şekil 8. PETS grubu ve malnutrisyon grubunun kendi içlerinde yağsız doku kitle indeksindeki azalma ve normal olma oranlarının karşılaştırılması	33
Şekil 9. Gruplar arası anti-hipertansif kullanım dağılımı	34
Şekil 10. Gruplar arası fosfor bağlayıcı ajan kullanım dağılımı.....	35
Şekil 11. Gruplar arası D vitamini kullanım dağılımı.....	35
Şekil 12. Gruplar arası ESA kullanım dağılımı	36
Şekil 13. Üç grup arasındaki AGRP değerlerinin karşılaştırılması.....	37
Şekil 14. Üç grup arasındaki TNF- α değerlerinin karşılaştırılması.....	38
Şekil 15. Üç grup arasındaki CRP değerlerinin karşılaştırılması.....	38
Şekil 16. Üç grup arasındaki günlük protein alım değerlerinin karşılaştırılması	39
Şekil 17. Üç grup arasındaki orta kol kas çevresi alanı değerlerinin karşılaştırılması	39
Şekil 18. Üç grup arasındaki volüm değerlerinin karşılaştırılması	40
Şekil 19. Üç grup arasındaki albumin değerlerinin karşılaştırılması	41
Şekil 20. PETS grubundaki AGRP (pg/ml) ile günlük protein alımı (gr/gün) arasındaki korelasyon	43
Şekil 21. PETS grubundaki albumin(g/dl) ile TNF- α (ng/ml) arasındaki korelasyon	44
Şekil 22. PETS grubundaki orta kol kas çevresi alanı (cm ²) ile CRP (mg/dl) arasındaki korelasyon	45
Şekil 23. PETS grubundaki albumin (g/dl) ile volüm (lt) arasındaki korelasyon	46
Şekil 24. Malnutrisyon grubundaki albumin (gr/dl) ile volüm (lt) arasındaki korelasyon	46
Şekil 25. PETS olan HD hastaları ile malnutrisyonu olan HD hastalarının TNF- α değerinin karşılaştırılması.....	48
Şekil 26. PETS olan HD hastaları ile malnutrisyonu olan HD hastalarının günlük protein alım değerinin karşılaştırılması	48
Şekil 27. PETS olan HD hastaları ile malnutrisyonu olan HD hastalarının orta kol kas çevresi alanı değerinin karşılaştırılması	49
Şekil 28. PETS olan HD hastaları ile malnutrisyonu olan HD hastalarının vücut kitle indeksi değerinin karşılaştırılması	49
Şekil 29. PETS olan PD hastaları ile malnutrisyonu olan PD hastalarının yağsız doku kitle indeksinin karşılaştırılması.....	50

KISALTMA LİSTESİ

α-MSH	: α -melanosit-stimulating hormon
ACE	: Anjiotensin konverting enzim
AGRP	: Agouti-related Peptit
AMI	: Akut miyokard enfarktüsü
AN	: Arcuat Nukleus
AS	: Atheroskleroz
ASKH	: Atherosklerotik kalp hastalığı
ΔKÜ	: Kan üre değişikliği
DM	: Diyabetes Mellitus
DQS	: Disequilibrium sendromu
DÜ	: Diyalizat üre miktarı
ESA	: Eritropoezi stimüle eden ajanlar
FTİ	: Fat tissue index
GDÜM	: Günlük diyalizat üre miktarı
GIÜM	: Günlük idrar üre miktarı
GKHB	: Glomerüler kapiller hidrolik basınç
GSHR1	: Growth hormone secretagogue receptor
HD	: Hemodiyaliz
HT	: Hipertansiyon
IDPN	: İntradiyalitik parenteral nutrisyon
IGF-1	: İnsulin like growth faktör-1
IGF-1R	: İnsulin like growth faktör-1reseptörü
ISRNM	: The International Society of Renal Nutrition and Metabolizm
İkβ	: İnhibitör kappa beta
İÜ	: İdrar üre miktarı
İV	: İdrar volümü
KAG	: Koroner anjiyografi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı

KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KDIGO	: The Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDOQI	: The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KV	: Kardiyovasküler
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LTİ	: Lean tissue index
MC4R	: Melanocortin 4 reseptörü
MuRF-1	: Muscle Ring Finger-1
NF-kβ	: Nükleer faktör kappa beta
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
nPNA	: Günlük protein alımı
NPY	: Nöropeptit Y
OBD	: Oral beslenme desteği
OKKÇA	: Orat kol kas çevresi alanı
PD	: Periton diyalizi
PDH	: Periferik Damar Hastalığı
PETS	: Protein Enerji Tükenme Sendromu
PI3K	: Fosfoinozitol-3 kinaz
PKB	: Protein kinaz beta
POMC	: Proopiomelanocortin
PTH	: Parathormon
PVN	: Paraventriküler Nükleus
RRF	: Rezidu Renal Fonksiyon
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
SCWD	: Society for Cachexia and Wasting disorders
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SV	: Serebrovasküler
SVH	: Sol ventrikül Hipertrofisi
TSAT	: Transferrin saturasyonu
TWEAK	: TNF-related weak inducer of apoptosis
UCP	: Uncoupling protein

UF : Ultrafiltrasyon
USRDS : U.S Renal Data System
VKİ : Vücut kitle indeksi

ÖZET

Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Protein-Enerji Tükenme Sendromlu Hastalardaki Agouti-related Peptit Düzeylerinin Klinik, Antropometrik Ölçümler ve Sitokinlerle Arasındaki İlişki

Giriş-Amaç: Kronik böbrek hastalarında kardiyovasküler hastalıklar mortalitenin en önemli nedenidir. Beslenme bozukluğunun ileri formu olan protein-enerji tükenme sendromu bu hızlanmış mortaliteye katkıda bulunmaktadır. Kronik böbrek hastalarında iştahsızlık, iştahı düzenleyen hormonlar arasındaki dengenin bozulması, inflamasyon, diyaliz işlemi, istirahat halindeki enerji harcanmasının artması, insülin direnci ve D-vitamini eksikliği gibi hormonal bozukluklar, metabolik asidoz, anabolizmanın yavaşlaması, fiziksel aktivitenin azalması ve komorbid hastalıklar protein-enerji tükenme sendromunun gelişmesine neden olmaktadır. Çalışmamızdaki amaç; iştahı arttırma özelliği olan agouti-related peptit düzeyinin, kronik böbrek yetmezliği bulunan protein-enerji tükenme sendromlu hastalardaki klinik durum, antropometrik ölçümler ve inflamatuvar sitokinler ile arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya 76 hasta alındı. Protein-enerji tükenme sendromu kriterlerinin 3 veya daha fazlasına sahip olan 38 hasta protein-enerji tükenme sendromu grubunu, 2 kritere sahip olan 27 hasta malnutrisyon grubunu, 11 sağlıklı birey kontrol grubunu oluşturdu. Genel biyokimyasal parametreler, tam kan sayımı, IL-1, 6, TNF- α , agouti-related peptit tahlilleri çalışıldı. Vücut kitle indeksi, günlük protein alımı, orta kol kas çevresi alanı hesaplandı. Hastaların kullandıkları ilaçlar ile eşlik eden hastalıklar kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya aldığımız hastaların %51'inde protein-enerji tükenme sendromu mevcuttu. Anlamli olarak agouti-related peptit düzeyi protein-enerji tükenme sendromu grubunda kontrol grubuna göre daha düşük, TNF- α ve CRP düzeyi ise daha yüksekti. Üç grup içinde albumin değeri ve vücut kitle indeksi en düşük protein enerji tükenme sendromu grubunda tespit edildi. Orta kol kas çevresi alanı ve günlük protein alımı, kontrol grubuna göre yine protein-enerji tükenme sendromu grubunda anlamli daha düşüktü. Agouti-related peptit düzeyi ile günlük protein alımı arasında pozitif yönlü, orta kol kas çevresi alanı ile CRP ve albumin ile TNF- α arasında negatif yönlü bir korelasyon tespit edildi. Protein-enerji tükenme sendromu grubundaki hastaların %97'sinde yağsız doku kitle indeksinde azalma mevcuttu. Hemodiyaliz ve periton diyalizi yapan protein-enerji tükenme sendromlu hastalar arasında agouti-related peptit düzeyi açısından anlamli farklılık yoktu.

Tartışma: Kronik böbrek hastalarında protein-enerji tükenme sendromu yaygın bulunmaktadır. Günlük protein alımının azalması ve artmış inflamasyon, protein-enerji tükenme sendromu gelişimine katkıda bulunabilir. Protein-enerji tükenme sendromlu hastalarda agouti-related peptit düzeyi ciddi düzeyde düşüktür ve bu durum günlük protein alımını etkileyebilir. Agouti-related peptit düzeyini arttırmaya yönelik girişimler, protein-enerji tükenme sendromu gelişme riskini azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: Agouti-related peptit, İnflamatuvar sitokinler, Kronik böbrek hastalığı, Protein-enerji tükenme sendromu.

ABSTRACT

The Correlation Between Agouti-related Peptide Level and Clinic, Anthropometric Measurements and Cytokines in Patients with Chronic Renal Failure and Protein Energy Wasting Syndrome

Introduction, aim: Cardiovascular diseases are the most important causes of mortality in patients with chronic kidney disease. Protein energy wasting syndrome, an advanced form of malnutrition, has contributed to this accelerated mortality. Anorexia, the imbalance of hormones which regulate appetite, inflammation, dialysis, the increased resting energy expenditure, hormonal derangement such as insulin resistance and vitamin D deficiency, metabolic acidosis, decreased anabolism, decreased physical activity and comorbidities, have caused the development of protein energy wasting syndrome in patients with chronic kidney disease. The aim of our study is to evaluate the correlation between the level of agouti-related peptide which increase appetite and clinic, anthropometric measurements and cytokines in patients with chronic renal failure and protein energy wasting syndrome.

Material-methods: Seventy-six patients were included in this study. Thirty-eight patients who have three or more criteria of protein energy wasting syndrome, 27 patients who have two criteria and 11 healthy individuals created protein energy wasting syndrome group, malnutrition group, and control group respectively. The general biochemical parameters, complete blood count, IL-1, 6, TNF- α , agouti-related peptide were measured. Body mass index, daily protein intake, mid-arm muscle circumference area were calculated. Comorbidities and received drugs were enrolled.

Results: Fifty-one percent of our patients had protein energy wasting syndrome criteria. Agouti-related peptide was significantly lower and TNF- α , CRP levels were significantly higher in protein energy wasting syndrome group than control group. The lowest albumin value and body mass index were identified in protein energy wasting syndrome group among the three groups. According to control group, mid-arm circumference area and dietary protein intake were significantly lower in protein energy wasting syndrome group. The positive correlation between agouti-related peptide and daily protein intake, the negative correlation between mid-arm circumference area and CRP, between albumin and TNF- α were found. There was a reduction in lean tissue index in 97% of patients in protein energy wasting syndrome group. There was no significant difference according to agouti-related peptide level between hemodialysis and peritoneal dialysis patients with protein energy wasting syndrome.

Discussion: Protein energy wasting syndrome are common in patients with chronic kidney disease. The reduction of daily protein intake and the increased inflammation may contribute to the development of protein energy wasting syndrome. Agouti-related peptide level is seriously low in patients with protein energy wasting syndrome. This situation may influence daily protein intake. The approaches which increase agouti-related peptide level may reduce the risk of development of protein energy wasting syndrome.

Key Words: Agouti related peptide, Chronic kidney disease, Inflammatory cytokines, Protein energy wasting syndrome.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, kardiyovasküler hastalıklar mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Geleneksel risk faktörlerinin bu yüksek mortaliteyi açıklamakta yetersiz kaldığı, endotelyal disfonksiyonu, inflamasyon artışı, protein- enerji tükenme sendromu gibi geleneksel olmayan faktörlerin de mortaliteye katkısı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.

Protein-enerji tükenme sendromu, yağ kitlesinde azalma olsun veya olmasın, kas kitlesinde azalma, artmış bazal enerji ihtiyacı, iştahsızlık gibi yetersiz veya bozulmuş adaptasyon yanıtları içeren kompleks, patofizyolojik bir durumu tanımlar.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ise iştahsızlık, üremik toksinlere bağlı olabileceği gibi, altta yatan sistemik hastalıklara, hastanın depresif durumda olmasına ve artmış inflamasyona da bağlı olabilir.

Besin alımı, hipotalamusta bulunan arcuate nucleustaki oreksijenik ve anoreksijenik nöronlar arasındaki etkileşimler ile kontrol altında tutulmaktadır. İştahı arttırmak üzere oreksijenik nöronlardan salınan peptitlerden biri de agouti-related peptittir (AGRP). AGRP, paraventriküler nucleustaki melanocortin-4 reseptörüne bağlanıp anoreksijenik nöronlar tarafından salınan α -MSH etkinliğini bloke ederek iştah artırımını ve besin alımını sağlamaktadır.

Çalışmamızın amacı, kronik böbrek yetmezliği olan protein-enerji tükenme sendromlu hastalardaki AGRP düzeyleri ile klinik, antropometrik ölçümler ve inflamatuvar sitokinlerle arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi, Patogenezi

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), 3 ay boyunca süren, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) normal olsun veya olmasın, kan veya idrar testlerinde, görüntüleme yöntemlerinde, patolojik incelemelerde tespit edilen böbrek hasarı veya GFH'nin 60 ml/dk/1.73m² altında olması olarak tanımlanır.

2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığının Sınıflandırması

The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) KBH'nı 5 evreye ayırmıştır⁽¹⁾. 2005 yılında The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) transplant hastaları için 't', diyaliz hastaları için 'd' ön harfinin evrelerin başında belirtilmesini önermiştir⁽²⁾.

Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri

EVRE 1	Böbrek hasarı bulgularıyla beraber (albuminüri, hematüri, proteinüri, radyolojik veya histolojik değişiklikler) normal veya artmış GFH
EVRE 2	Böbrek hasarı bulgularıyla beraber (albuminüri, hematüri, proteinüri, radyolojik veya histolojik değişiklikler) hafif azalmış GFH: 89-60 ml/dk/1.73 m ²
EVRE 3	GFH: 59-30 ml/dk/1.73 m ²
3A	GFH: 59-45 ml/dk/1.73 m ²
3B	GFH: 44-30 ml/dk/1.73 m ²
EVRE 4	GFH: 29-15 ml/dk/1.73 m ²
EVRE 5	GFH<15 ml/dk/1.73m ² , yaşamı devam ettirmek için renal replasman tedavilerinin birinin (diyaliz, transplantasyon) düşünülmesi

2008 yılında The U.K National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) KDOQI sınıflandırmasını modifiye etti. Evre 3'ü 3A ve 3B olacak şekilde 2 alt gruba ayırdı (tablo 1). Ayrıca proteinürik hastaların evrelerinin başına 'p' ön harfinin belirtilmesini önerdi⁽³⁾.

2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi

KBH hakkında gerçek insidansı ve prevelansı tespit etmek zordur. Çünkü kronik böbrek (KB) hastaları çoğu zaman asemptomatik seyretmektedir ve kronik diyebilmek için en az 3 ay süreye ihtiyaç olup, çoğu epidemiyolojik çalışmalar hastaları bir kez görmektedir. Ancak yapılan geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalarda benzer sonuçlar çıkmıştır (tablo 2). Türkiye’de ise CREDİT çalışmasına göre genel yetişkin popülasyonun %15,7’sinde KBH bulunmaktadır⁽⁴⁾.

Tablo 2. Uluslararası Epidemiyolojik Çalışma Verileri

Çalışmalar	Hasta sayıları	Kronik böbrek hastalığı oranları
NHANES (ABD)	15.626	%11
NEOERİCA (İngiltere)	130.226	Bayanlarda %11, erkeklerde %6
HUNT II (Norveç)	65.181	%10
Ausdiab (Avustralya)	11.247	%10
Taiwan (Tayvan)	462.293	%12
Beijing (Çin)	13.925	%13

Son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) epidemiyolojisine baktığımızda ülkeden ülkeye, o ülkedeki diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) gibi hastalıkların oranına, sosyoekonomik kültür düzeyine, etnik kökenine göre değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri’nde 2012 USRDS Annual Data verilerine göre insidans 230.000’e, prevelans 681.000’e yaklaşmaktadır⁽⁵⁾. SDBY’nin hem insidans hem de prevelans açısından etyolojisine baktığımızda ise birinci sırada DM, ikinci sırada hipertansiyonun olduğunu görmekteyiz.

Ülkemizde ise 2012’de yayınlanan Registry Raporlarına göre insidans 1569, prevelans 53973 olarak tespit edilmiştir⁽⁶⁾. SDBY’nin insidansı açısından etyolojisi incelendiğinde hem hemodiyaliz (HD) hem de periton diyaliz (PD) hastalarında birinci sırada DM, ikinci sırada HT yer almaktadır. Prevelans açısından araştırıldığında ise HD hastalarında birinci sırada HT, ikinci sırada DM yer almaktadır. PD’de ise durum bunun tam tersidir.

2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığının Patogenezi

KBH dünyada önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Birçok büyük cemiyet ve dernek KBH'nın erken evrelerinde teşhisi koyup ilerlemesini önlemeye yönelik birçok rehber yayınlamıştır. KBH'nın patogenezi araştırıldığında, KBH'nı başlatan ve progresyonuna katkıda bulunan bazı faktörler görülmüştür (tablo 3). Bu faktörlerden modifiye edilebilecek olanlara erken dönemlerde müdahale etmek en azından progresyon hızında yavaşlamaya neden olacaktır⁽⁷⁾.

Tablo 3. Kronik Böbrek Hastalığını Başlatan ve Progresyonuna Katkıda Bulunan Faktörler

Başlatan Faktörler	Progresyona Etki Eden Faktörler	
Sistemik Hipertansiyon	İleri yaş/ Cinsiyet/	Proteinüri
Diabetes Mellitus	Etnik köken	Hiperürisemi
Kardiyovasküler hastalıklar	Genetik yatkınlık	Dislipidemi/ Metabolik Sendrom/ Obezite
Dislipidemi/ Metabolik Sendrom/ Obezite	Kardiyovasküler hastalıklar	Nefrotoksik ajanlar
Hiperürisemi	Tansiyonun kontrol altında olmaması	Sigara
Nefrotoksik ajanlar	Kan şekerinin kontrol altında olmaması	Düşük sosyoekonomik düzey

Kronik böbrek hastalığının progresyonundaki mekanizmaları incelediğimizde üç mekanizma dikkat çekmektedir. Son 30 yılda yoğun çalışmalar sonucunda bu mekanizmaların birbiri ile etkileşime girip kısır döngüye yol açarak ilerleyici nefron kaybına ve SDBY'ne neden olduğu tespit edilmiştir⁽⁸⁾ (şekil 1). Bu mekanizmaları tek tek inceleyecek olursak;

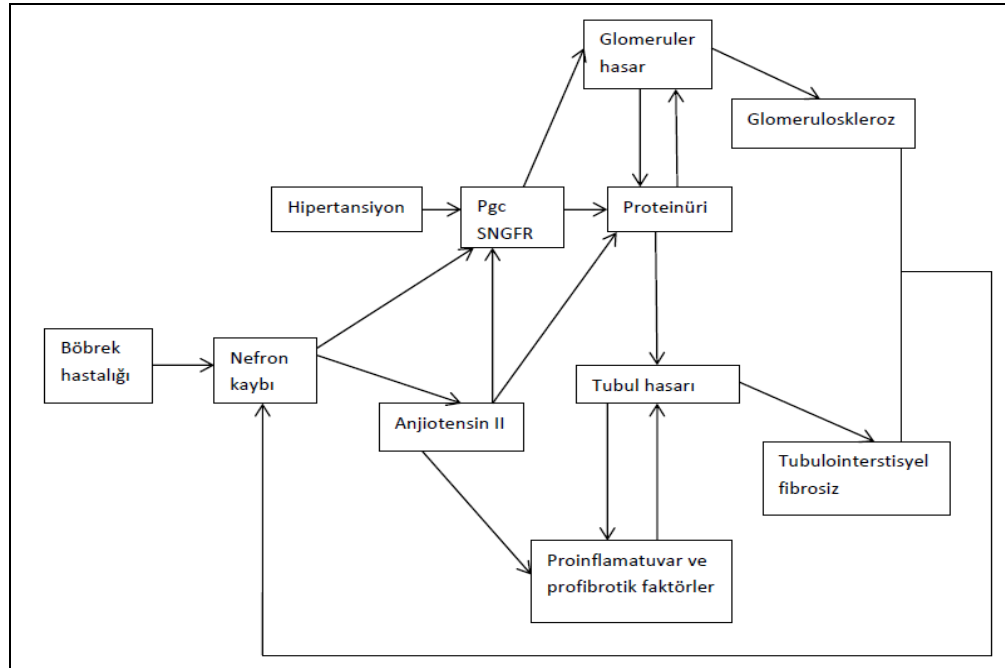
2.1.4.1. Glomerüler Hemodinamik Faktörler

Cerrahi ablasyon ile nefron sayısı azaltılarak KBH oluşturulan hayvan modellerinde, geriye kalan nefronlarda belirgin hemodinamik değişiklikler olduğu, glomerüler kapiller hidrolik basınçtaki (GKHB) artış sonucu her bir glomerülün filtrasyon hızında artış olduğu saptanmıştır. Bu adaptasyon başlangıçta nefron kaybının kısmen kompanzasyonunu sağlamakta ise de ilerleyen dönemlerde glomerüler hücrelerde yapısal hasara ve bunu takiben glomeruloskleroza yol açtığı gösterilmiştir⁽⁸⁾. Daha sonraki çalışmalarda anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörü tedavisinin, her bir glomerülün filtrasyon hızındaki adaptif artışı bozmadan GKHB'ı normale getirdiği ve glomeruloskleroza önlediği anlaşılmıştır. Bu durum, glomerüler hasardan

en fazla sorumlu olan hemodinamik faktörün GKHB artışı bir başka ifadeyle glomerüler kapiller hipertansiyon olduğunu göstermiştir⁽⁸⁾.

2.1.4.2. Anjiotensin II

Anjiotensin II, nefron kaybı sonrasında gözlenen glomerüler hemodinamik adaptasyonlardan sorumlu önemli bir mediyatördür. KBH'da sistemik anjiotensin II düzeyleri normal veya azalmış olmakla birlikte, deneysel çalışmalar intrarenal anjiotensin II düzeylerinin arttığını göstermiştir. Bunlara ek olarak anjiotensin II'nin ilerleyici böbrek hasarına katkıda bulunacak şekilde çok sayıda hemodinamik olmayan etkilerinin olduğu görülmüştür⁽⁸⁾. Bunlar; proteinüriyi arttıracak şekilde glomerüler permabilite üzerine olan etkileri, endotel ve vasküler düz kas hücrelerinde plazminojen aktivatör inhibitör-1 yapımını uyarıcı etkisi, mezangial hücre proliferasyonu ve transforming büyüme faktörü (TGF)- β ekspresyonunu arttırması, makrofajları aktive etmesi, renal fibrozise katkısı olduğu anlaşılan aldosteronun böbrek üstü bezinde yapımını arttırmasıdır⁽⁸⁾. Bu nedenle anjiotensin II'nin yapımının veya etkilerinin inhibisyonu, sayılan mekanizmaların birçoğunun önlenmesini sağlayacak ve KBH'nin ilerlemesini yavaşlatmada etkili olacaktır.



Pgc: Glomerüler kapiller hidrolik basınç

SNGFR: Tek nefron glomerüler filtrasyon hızı

Şekil 1. Kronik böbrek hastalığının progresyonuna etki eden mekanizmalar

2.1.4.3. Proteinüri

Proteinüri genellikle glomerüler filtrasyon bariyerinin seçici geçirgenliğinin bozulması sonucu gelişir. Bu nedenle hem glomerülopatinin varlığına işaret eder hem de hastalığın ciddiyetinin göstergesidir. Plazma proteinlerinin glomerüler ultrafiltratta anormal miktarlarda bulunmasının renal hasarın artışına doğrudan katkıda bulunduğu görülmüştür⁽⁸⁾. Yapılan in vitro deneylerde, böbrek tubulus hücre kültürlerinde yüksek konsantrasyonlardaki plazma proteinlerinin çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu özellikle bazolateral bölümlerde belirgin olmak üzere arttırdığı bulunmuştur. Bu nedenle, bu proinflamatuvar sitokinlerin peritubuler interstisyuma sekrete olarak interstisyel inflamasyon ve fibrozis gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmüştür⁽⁸⁾. Proteinüri, glomerüler ve tubulointerstisyel patoloji arasında mekanik bir ilişki sağlamaktadır. Ayrıca deneylerde anormal olarak süzülen plazma proteinlerinin podositlerde birikerek glomerüler hasara katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

2.2. Kronik Böbrek Hastalığının Sistemik Etkileri

Kronik böbrek hastalığında etkilenmemiş sistem yok kabul edilir. Bu nedenle karşımıza geniş bir yelpazede semptom ve bulgular çıkar. Aşağıda, semptom ve bulgular etkilenen sistemlere göre sınıflandırılmıştır.

2.2.1. Hematolojik Sistem

Anemi, KBH'nın daimi bir bulgusu olup GFH'ndaki düşüşe paralel olarak derinliği artmaktadır. KB hastalarında hemoglobinin kadınlarda 12 gr/dl, erkeklerde 13,5gr/dl altında olması anemi olarak kabul edilmektedir⁽⁹⁾. Aneminin ana nedeni eritropoetin (EPO) yetersizliğinden kaynaklanan azalmış eritropoezdir. Diğer nedenleri ise eritropoez için gerekli olan maddelerin (demir, vitamin B12, folik asit) eksikliği, inflamasyonun etkisi, diyaliz sırasında kaybedilen kanlar, kanamalar, böbrek yetmezliğinden kaynaklanan bazı maddelerin plazmada birikerek kemik iliğini baskılaması, ilaçlar ve hemolizdir. KB hastalarının anemilerinin düzeltilmesiyle yaşam kalitesinde artış, kognitif fonksiyonlarda, immün fonksiyonlarda, trombosit fonksiyonlarında düzelme, üremik kaşıntıda azalma, egzersiz toleransında artış, kardiyak debinin toparlanması, miyokard iskemisinde azalma ve sol ventrikül kitlesinde

gerileme gözlenmektedir. Diğer yandan diyaliz hastalarında hemotokrit değerlerinin tamamen normalizasyonu da zararlıdır. CHOİR, CREAT gibi çalışmalarda tamamen normal veya yüksek hemotokrit hedeflenen hastalarda ölüm, miyokard enfarktüsü, inme gibi olaylar artmıştır^(10,11). Birçok rehber hemoglobin değerinin 11gr/dl üzerine çıkılmamasını tavsiye etmektedir.

KB hastalarında enfeksiyonlara eğilim de artmıştır. Lökosit sayıları normal olmasına rağmen fonksiyon bozukluğu olmakta, hücresel ve humoral immün sistem etkili çalışmamaktadır. Aşılamalara karşı antikor yanıtının yetersiz olması bu sistemlerin çalışmadığının bir göstergesi olabilir⁽¹²⁾.

KB hastalarında trombosit sayısı genel olarak normaldir. Ancak hemodiyaliz hastalarında heparin kullanımına ve trombositlerin diyalizör membranına yapışmasına bağlı olarak nadiren trombositopeni görülebilir. KB hastalarında trombosit sayısı normal olsa bile trombosit disfonksiyonundan ötürü kanama zamanı uzayabilir⁽¹³⁾. Bazen tam tersine tromboza eğilim de olabilmektedir. Bu durumdan, endotel disfonksiyonu, sekonder hiperparatiroidi, hipertansiyon ve dislipidemilerin rol aldığı ateroskleroz, fibrinojen, vWF, lipoprotein a, TNF- α ve IL-6 gibi maddelerin serum düzeylerinin artması ve eritropoetin tedavisi sorumlu tutulmaktadır.

2.2.2. Kemik ve Mineral Metabolizması

Renal osteodistrofi birçok farklı iskelet sistemi bozukluklarını tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Kalsiyum, fosfor, D vitamini metabolizmasındaki bozukluklar, paratiroid hormonun (PTH) sentez ve sekresyonunun regülasyonundaki değişiklikler rol oynayan anahtar faktörlerdir⁽¹⁴⁾. Sistemik asidoz, amiloidoz, postmenapozal osteoporoz, kortikosteroid kullanımı, alüminyum retansiyonu gibi durumlar da diğer faktörlerdir. Renal kemik hastalığının kliniği, PTH'ın aşırı sekresyonu sonucu oluşan yüksek döngülü lezyonlardan, tam tersi etyoloji ile PTH'ın plazma seviyesinin normal ya da düşük olması ile karakterize düşük döngülü lezyonlara kadar geniş bir spektrum göstermektedir. Kesin tanı kemik biyopsisinin histolojik incelemesi ile konulur.

Hiperfosfatemi ve hiperparatiroidinin etkin tedavisi sonucu günümüzde kemik ağrıları daha az görülmektedir. En şiddetli kemik ağrısına alüminyum birikimine bağlı gelişen osteomalazide karşılaşılmaktadır. Ağrı daha çok kalça, sırt, bel ve bacaklarda lokalizedir. KB hastalarında ayrıca miyopati, proksimal kas güçsüzlüğü, spontan tendon

rüptürü, kaşıntı görülebilmektedir. Uzun süre diyalize giren hastalarda eklem ve eklem çevresinde amiloid birikimi ($\beta 2$ mikroglobulin) olmaktadır. Bu durum zamanla eklemlerde hareket kısıtlılığı yaratmaktadır. Klinik bulgular başlangıçta belli belirsiz olmasına karşın zamanla belirginleşmekte, karpal tünel sendromu, omuz ağrısı, parmakların fleksör tendonlarında tenosinovit, diz, el bileği, dirsek eklemlerinde şişlik şeklinde ortaya çıkmaktadır⁽¹⁵⁾.

2.2.3. Endokrin Sistem

KB hastalarında birçok hormon etkilenmekte ve buna bağlı farklı klinik tablolar ortaya çıkmaktadır. T3'ün T4'e dönüşümündeki bozukluk ve idrar yoluyla tiroid-bağlayıcı globulin atılması, dolaşımdaki T4 seviyesinin azalmasına neden olmaktadır. Ancak çoğu zaman hastalarda belirgin hipotiroidi gelişmemektedir⁽¹⁶⁾. KB hastalarında insülin klirensinde azalma olur. Ancak periferik direnç de arttığından hastada klinik tablo meydana gelmemektedir. Erkeklerde prolaktinin artması, testesteron seviyesinin azalması seksüel disfonksiyona neden olmakta, jinekomasti gelişmektedir. Bayanlarda ise pituitar-over aksı etkilenmekte, ovulasyon nadiren meydana gelmekte ve infertilite problemiyle karşılaşmaktadır.

2.2.4. Gastrointestinal Sistem

KBH'da birçok sistem etkilendiği gibi GİS de etkilenmektedir. KB hastalarında en sık karşılaşılan GİS ait semptomlar; iştahsızlık, bulantı, kusma, dispepsi, konstipasyon, diyare, hıçkırık, tat alma bozukluğu, üremik stomatittir⁽¹⁷⁾. KB hastalarında en sık gözlenen GİS ait hastalıklar ise gastrit, duodenit, peptik ülser, üst gis kanama, kolelityasiz, divertikuloz, divertikulit ve iskemik bağırsak hastalığıdır⁽¹⁷⁾. Bu hastalıkların genel popülasyondaki tanı ve tedavideki yaklaşımları, KB hastaları içinde aynen geçerlidir.

2.2.5. Dermataloji Üzerine Etkiler

KBH'da cilt hastalıkları oldukça yaygın olup özellikle hiperpigmentasyon şeklinde kendini göstermektedir. Çoğu cilt hastalığı böbrek hastalığının altta yatan nedenine bağlı gelişirken, diğerleri üreminin şiddetine ve varoluş süresine göre gelişmektedir. Senil purpura, aktinik keratoz, kırışıklıklar, yaygın saç dökülmesi,

pigment değişiklikleri, kseriosis, iktiosis, dermatitler, kaşıntı, kalsifik üremik arteriolopati yaygın görölmektedir ⁽¹⁸⁾. Eğer hastalar immünsüpresif tedavi almamışsa cilt kanseri riskinde artış olmamaktadır.

2.2.6. Nörolojik Sistem

KBH'da nörolojik hastalıklar, böbrek hastalığının altta yatan nedenine, sıvı-elektrolit dengesizliğine, KBH'ın kendisine ve ilaç toksisitesine bağlı olarak gelişmektedir ⁽¹⁹⁾. Üremik ensefalopati, periferik ve kranial nöropati, huzursuz bacak sendromu, uyku bozuklukları ve otonomik disfonksiyon sık karşılaşılan nörolojik problemlerdir. Üremik ensefalopati belli belirsiz bir durumdan komaya kadar gelişen bir yelpazede seyretmektedir. Mental değişiklikler veya motor bozuklukları tarzında kendini göstermektedir ⁽¹⁹⁾.

Periferik nöropati bulguları polinöropati ve/veya mononöropatiye bağlı olarak gelişir. Polinöropatide duyu kaybı, ağrı, parestezi, ısıya özellikle soğuğa karşı duyarsızlık meydana gelmektedir. Mononöropatiler ise daha çok kompresyona bağlı olarak meydana gelmektedir. β_2 mikroglobulin veya AV fistül kaynaklı karpal tünel sendromu, iskemi ve üremik humoral kalsinosizden kaynaklanan ulnar sinirin tuzak nöropatisi örnek olarak verilebilir⁽¹⁹⁾.

KB hastalarında otonomik nöropati de oldukça yaygındır. Çoğu zaman altta yatan hastalığa (DM, amiloidoz gibi) bağlı meydana gelmektedir. En çok ortostatik hipotansiyon gözökmektedir. Otonomik nöropati aksonal hastalıklardan da kaynaklanabilmektedir. En uzun akson olan vagus en çok etkilenendir. Bu etkilenme normal sinus ritminde bozulmaya, gece-gündüz kan basıncı varyasyonunda azalmaya, parasempatik-sempatik sistem arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanan ani kardiyak ölüme neden olabilmektedir⁽¹⁹⁾. Ayrıca gastroparezi, nokturnal diyare, erektil disfonksiyon ve üriner inkontinans da otonomik nöropati ile ilişkili hastalıklardır.

2.2.7. Kardiyovasküler Sistem

KB hastalarında yaşam süresi oldukça kısadır. Genel popülasyona göre diyaliz hastalarında mortalite 6,3-8,2 kat daha artmıştır. ABD'de 65 yaş üstü diyaliz hastalarında tüm nedenlere bağlı ölüm 1000 hastada 264 olup büyük kısmından kardiyovasküler (KV) hastalıklar sorumludur⁽⁵⁾. Türkiye'de 2012 yılında yayınlanan

Registry Raporlarına göre de hem HD hem de PD hastalarında en sık ölüm nedeni KV hastalıklarıdır (sırasıyla % 54,4, % 51)⁽⁶⁾. GFH KV mortalitede önemli, bağımsız bir ön belirteçtir. GFH azaldıkça hem tüm nedenlere hem de KV hastalıklara bağlı ölümler artmaktadır⁽²⁰⁾. Bundan dolayı KB hastalarında mortalite ve morbiditeyi azaltmak için KBH'nın erken evrede tanısını koymak ve sonraki evrelere ilerlemesini engellemek için önlemleri alıp tedaviyi düzenlemek gerekir.

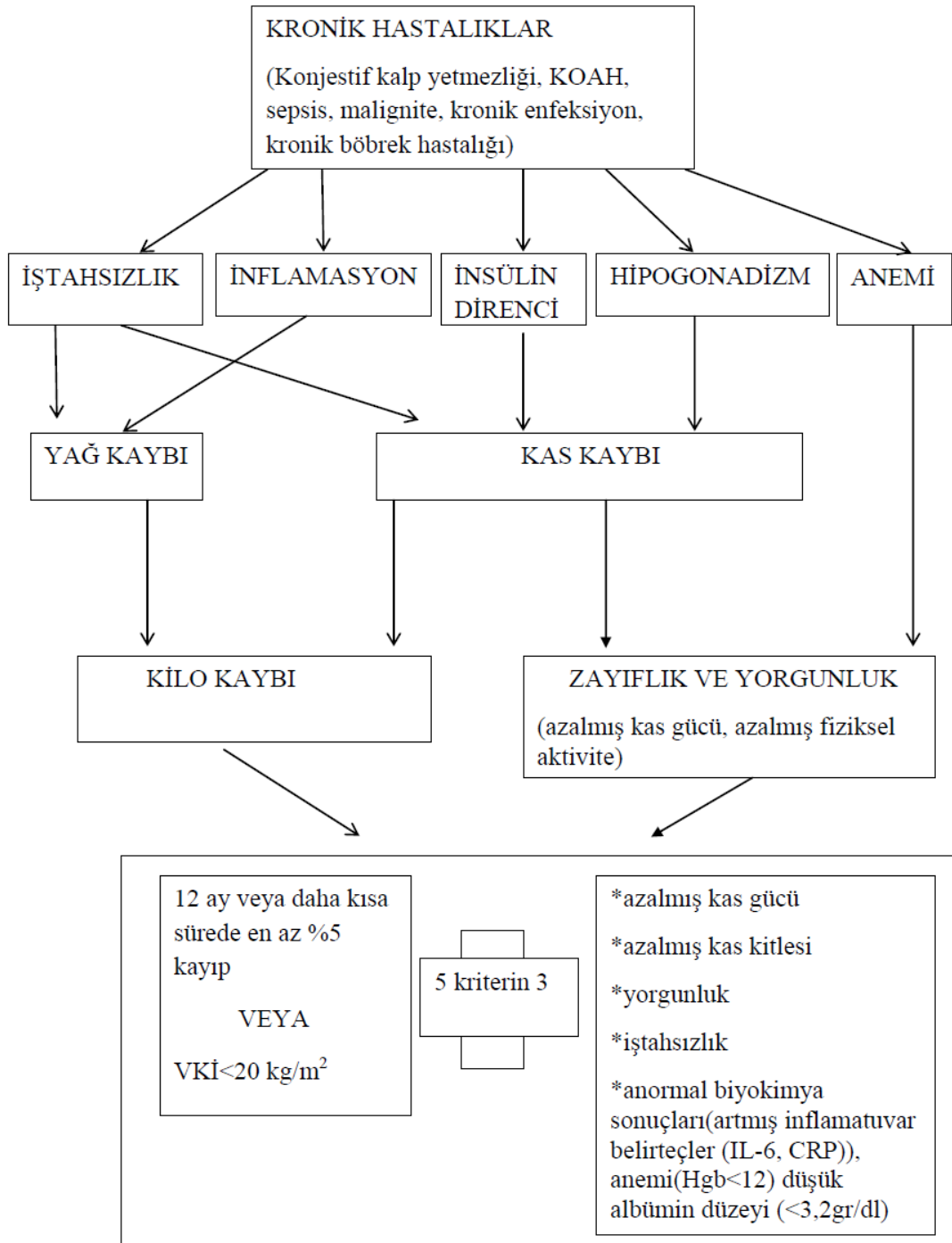
KB hastalarında artmış bu mortaliteyi geleneksel risk faktörleriyle açıklamak mümkün değildir. Evre 2,3 KB hastalarında, özellikle yaşlı bireylerde geleneksel risk faktörleri ana etkenmiş gibi gözükse de, Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) datalarına göre evre 4'te hem geleneksel hem de geleneksel olmayan risk faktörleri, evre 5'te özellikle diyaliz hastalarında geleneksel olmayan risk faktörleri ana etkenmiş gibi gözükmemektedir⁽²¹⁾. Geleneksel risk faktörleri arasında; yaş, cinsiyet, sigara, hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi, insulin direnci sayılırken, geleneksel olmayan risk faktörleri arasında ise üremik toksinler, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu, inflamasyon, anemi, sekonder hiperparatiroidi, hiperhomosisteinemi bulunmaktadır. Klinik olarak incelediğimizde KV hastalıklar daha çok; koroner arter hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, kapak hastalıkları, ani kardiyak ölüm, perikardit, periferik damar hastalıkları, serebrovasküler olaylar şeklinde karşımıza çıkmaktadır⁽²²⁾.

2.3. Kronik Böbrek Hastalığında Protein-Enerji Tükenme Sendromu/ Kaşeksi

2.3.1. Tanım

Kronik böbrek hastalarında PETS oldukça yaygın olup diyalize giren erişkin hastalarda %18 ile %75 arasında değişen oranlarda PETS bulgularına rastlanılmaktadır⁽²³⁾. Bu oranların bu kadar geniş aralıkta olmasının nedeni ise yapılan çalışmalarda farklı tanı kriterlerinin ve yöntemlerinin kullanılmış olmasıdır. 2008 yılında kaşeksi konulu konferansta kaşeksi; alttaki hastalıkla ilişkili olan, yağ kaybı olsun veya olmasın kas kaybı ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmıştır⁽²⁴⁾. Konferansa katılan katılımcıların arasından farklı branşlarda olan bilim adamları tarafından Society for Cachexia and Wasting Disorders (SCWD) cemiyeti kurulmuştur. Bu cemiyetin nefroloji ayağını oluşturan The International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM) tarafından kronik böbrek hastalarında PETS tanımı

yapılmıştır. PETS; yağ kaybı olsun veya olmasın protein kaybı ile seyreden, istirahat halindeki enerji tüketiminin arttığı, beslenme desteğine rağmen vücut kompozisyonunda tam düzelme sağlanamayan kompleks bir sendrom olarak tanımlanmıştır⁽²⁵⁾. Kaşeksi ise PETS'nun daha ileri bir formu olarak kabul edilmiştir.



Şekil 2. Kaşeksinin patogenezi ve tanı kriterleri

PETS ile kaşeksi arasında patofizyoloji açısından belirgin bir farklılık olmamasına rağmen SCWD tarafından önerilen kaşeksi tanı kriterleri ile ISRNM tarafından önerilen PETS tanı kriterleri bazı noktalarda farklılık göstermektedir. On iki ay veya daha kısa sürede en az %5 veya daha fazla kilo kaybı veya VKİ'nin 20 kg/m²'nin altında olması kaşeksi için en önemli kriterdir. Bu ana kritere ek olarak azalmış kas gücü, yorgunluk, iştahsızlık, düşük yağsız kas kitlesi ve anormal biyokimya değerleri (IL-6, hs-CRP, hemoglobin<12, hipoalbuminemi) kriterlerinden üçü mevcut olursa, kaşeksi olarak kabul edilmektedir⁽²⁶⁾ (Şekil 2).

PETS tanısı için kriterler ise 4 farklı kategori altında (biyokimyasal belirteçler, azalmış vücut ağırlığı, azalmış kas kitlesi, azalmış protein veya enerji alımı) değerlendirilmiştir. Bu 4 kategorinin üçü bir hastada mevcut ise PETS var olarak kabul edilmektedir⁽²⁶⁾ (Tablo 4).

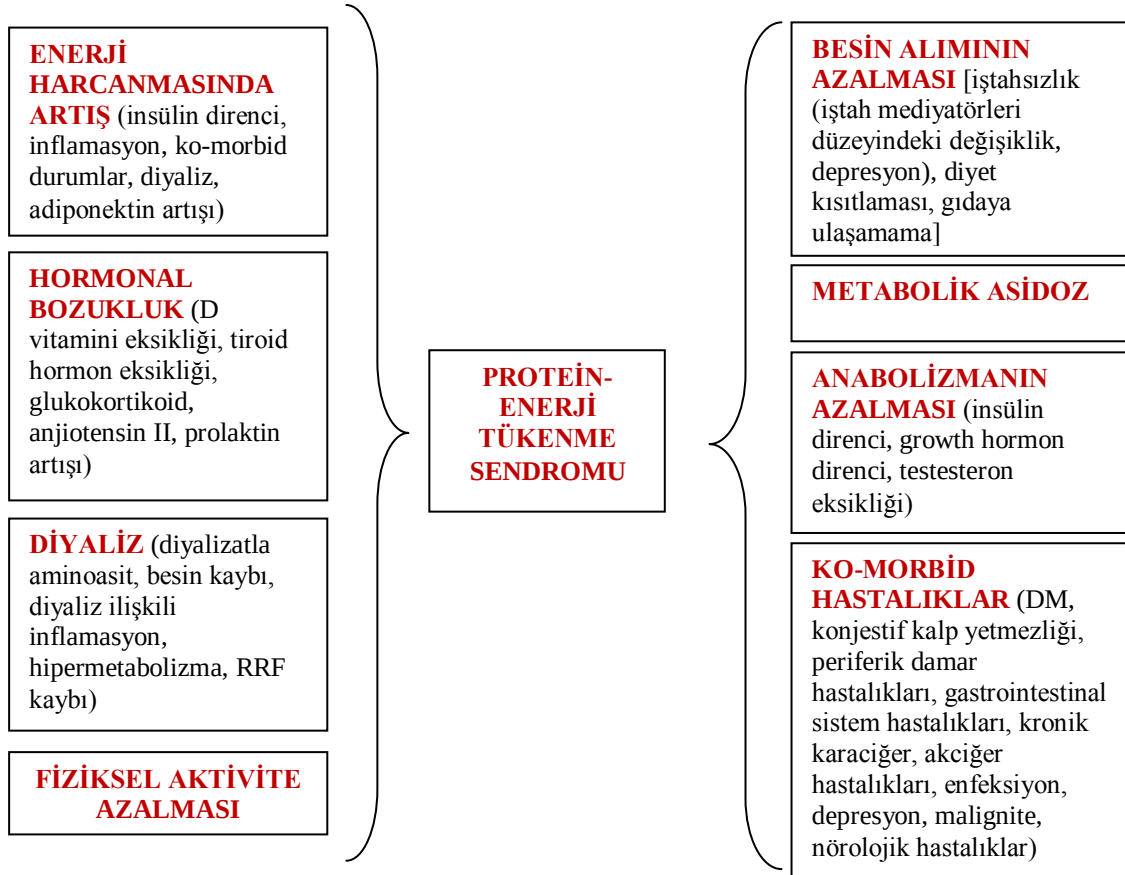
KBH'da malnutrisyon da sık görülmektedir. Ancak bunu PETS'den ayırt etmek gerekir. Malnutrisyonda genelde kas kitlesi korunur, yağ kitlesinde azalma olur. Vücut koruyucu bir mekanizma olarak istirahat halindeki enerji tüketimi azaltır. Hastanın besin alımı sağlanınca da vücut kompozisyonunda düzelme olur.

Tablo 4. Protein Enerji Tükenme Sendromunun Tanı Kriterleri

Serum Biyokimyası
* Serum albümin <3,8 gr/dl * Serum prealbumin <30 mg/dl (Sadece diyaliz hastaları için geçerli. Evre 2-5 arası olan kronik böbrek hastalarında GFH'na göre değerler değişkenlik göstermektedir.) * Serum kolesterol <100 mg/dl
Vücut Kitlesi
* Vücut kitle indeksi <23 kg/m ² * 3 ay içinde %5 veya 6 ay içinde %10'dan fazla kilo kaybı * Toplam vücut yağ yüzdesi <%10
Kas Kitlesi
* 3 ay içinde %5 veya 6 ay içinde %10'dan fazla kas kaybı olması * Orta kol kas çevresi alanının azalması (Genel popülasyondaki %50 percentile göre >%10kaybın olması) * Kreatinin oluşumu
Günlük Alım
* En az 2 ay boyunca diyaliz hastası için <0,8gr/kg/gün, prediyaliz hastası için <0,6 gr/kg/gün protein alımının olması * En az 2 ay boyunca günlük enerji alımının <25 kcal/kg/gün olması

2.3.2. Protein-Enerji Tükenme Sendromu Patofizyolojisi

PETS patofizyolojisi multifaktöriyel olup Şekil 3’de özetlenmiştir.



Şekil 3. Protein enerji tükenme sendromunun patogeneğinde rol oynayan faktörlerin etkileşimi

2.3.2.1. Artmış Enerji Harcanması

Düzenli diyalize giren stabil hastalarda veya KB hastalarında istirahat halindeki enerji harcaması genelde normaldir. Ancak %10-20 vakada istirahat halindeki enerji harcamasının, yeteri kalori alınmamasına rağmen, artmış olduğu gösterilmiştir⁽²⁷⁾. Bu durum PETS gözlenen hastalarda önemli bir özellik olup mortalite ile yakın ilişkisi tespit edilmiştir⁽²⁸⁾. KBH’da inflamasyon durumunun metabolizmayı hızlandırdığı düşünülmektedir. Uthaka ve arkadaşları enfeksiyonun düzeltilmesi, CRP’nin normale gelmesiyle istirahat halindeki enerji harcamasının azalabileceğini göstermiştir⁽²⁹⁾. İnflamasyonun istirahat halindeki enerji harcamasını arttırması, mitokondri yapısında bulunan ve ATP üretiminden sorumlu olan uncoupling proteinlerinin (UCP)

aktivitesindeki artıştan kaynaklanmaktadır. UCP-1 ve 3 insanlarda enerji harcamasında anahtar rol oynamaktadır⁽³⁰⁾. Cheung ve arkadaşları üremik farelerde normal kontrol grubuna göre UCP-1 mRNA'nın ve kahverengi yağ dokusunun (kahverengi yağ dokusu UCP-3 açısından zengindir.) artmış olduğunu ve artmış bazal metabolizma hızı ile ilişkisini tespit etmişlerdir⁽³¹⁾.

KB hastalarında istirahat halindeki bu artmış enerji harcamasına, sadece inflamasyonun değil aynı zamanda hastanın hemodiyalize girip girmemesinin⁽³²⁾, ek hastalıkların özellikle KVH'ların⁽³³⁾, ciddi hiperparatiroidinin⁽³⁴⁾, kontrolsüz şeker durumunun⁽³⁵⁾, RRF'nun azalmasının⁽³³⁾, adipokinlerin özellikle adiponektinin de⁽³⁶⁾ etkisi vardır.

Adiponektin yağ dokusundan salınan bir hormondur. Eskiden KB hastalarında yüksek seviyesinin olumlu etkilerinden bahsedilirken, son çalışmalar bunun tam tersini göstermektedir⁽²⁷⁾. Adiponektinin, anti-inflamatuvar, anti-aterojenik, insülin duyarlılığını arttırıcı özellikleri vardır. Üremiden kaynaklanan mikrovasküler olaylara yanıt olarak düzeyinin arttığı düşünülmektedir⁽³⁷⁾. Fakat deneysel çalışmalar adiponektinin istirahat halindeki enerji tüketimini arttırarak kilo kaybına neden olduğunu göstermiştir⁽³⁶⁾. Bundan dolayı adiponektin PETS için bir parametre olmasına rağmen patogenezdaki rolü hala bilinmemektedir.

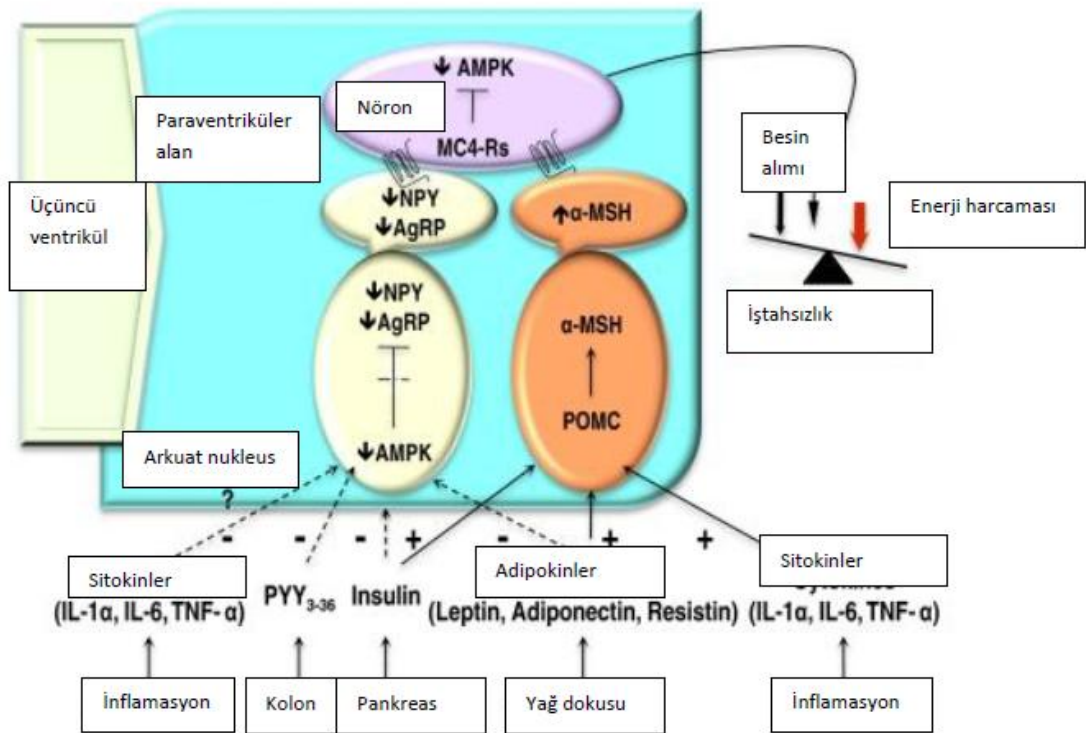
2.3.2.2. İştahsızlık

SDBY'li hastalarda %35-50 arasında değişen oranlarda iştahsızlık olduğu tespit edilmiştir. İştahsızlık, sindirim sistemi rahatsızlıklarından (diş problemleri, tat değişikliği, gastro-özefageal reflü, dispepsi, gecikmiş mide boşalması) IL-1, IL-6, TNF- α gibi artmış sitokinlerden, depresyon gibi psikolojik problemlerden, sosyal davranış ve alışkanlıklardan, iştahı düzenleyen hormonlar [GİS'den salınan hormonlar (ghrelin, obestatin, peptit YY, kolesistokinin), merkezi sinir sisteminden salınan hormonlar (GABA, AGRP), adipokinler (leptin, visfatin)] arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanmaktadır.

Leptin böbrekte yıkılan bir hormon olup KBH'da düzeyinde artış gözlenmektedir. Leptin, arcuat nukleusta α -melanosit stimulating hormon (MSH) salınımını arttırıp, melanocortin 4 reseptörünü (MC4R) uyararak besin alımının

azalmasına neden olmaktadır (Şekil 4). Ancak KB hastalarında hiperleptinemi ile iştahsızlık arasında net bir ilişki bulunamamıştır⁽³⁸⁾.

Visfatinin de iştah regülasyonu ve beslenme dengesi üzerine etkileri bulunmaktadır. Carrero ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KB hastalarında artmış visfatin seviyesi ile iştahsızlık ve açlık serum aminoasit seviyesindeki azalma arasında ilişki bulunmuştur⁽³⁹⁾. Ancak çeşitli çalışmalarla çelişkili sonuçlar çıktığı için net bir fikir verebilmesi açısından daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



Şekil 4. İştahsızlık gelişimine etki eden faktörler

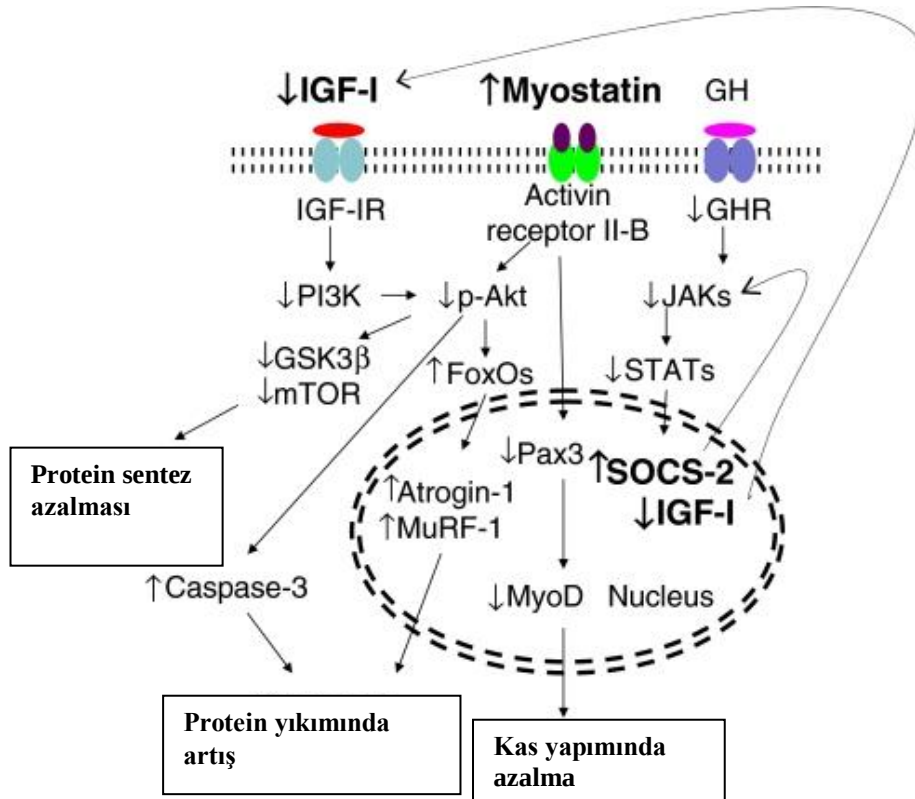
Ghreltin ise mideden salınan bir hormon olup böbrekte yıkıma uğramaktadır. Rezidü renal fonksiyon (RRF) ve beslenme durumuna göre ghreltinin plazmadaki düzeyi etkilenmektedir. RRF’u olmayan, beslenmesi az olan kronik böbrek hastalarında plazmada ghreltin düzeylerinde artış olmaktadır. Dolaşımda ghreltinin iki formu vardır. Bunlar acylated ghreltin ve des-acyl-ghreltin’dir. Des-acyl-ghreltin negatif enerji dengesine neden olurken, acyl-ghreltin besin alımından sorumludur. Acyl-ghreltin NPY ve AGRP salınımını arttırarak besin alımını yükseltmektedir. Son dönemlerdeki kronik

böbrek hastalarında ghrelinin subkutan enjeksiyonu veya ghrelin reseptör agonisti ile yapılan çalışmalar, ghrelinin beslenme üzerinde olumlu etki yaptığını göstermiştir^(40,41).

AGRP, 132 aminoasitli bir peptit olup, enerji homeostasisinde rol oynamaktadır. Arkuat nükleusta bulunan AGRP/NPY nöron topluluğundan salınmaktadır. Paraventriküler nükleusta bulunan melanocortin 4 reseptörüne bağlanarak beslenme üzerine olumsuz etkisi olan α -MSH'nun bu reseptöre bağlanmasını engelleyip, etkinliğini bloke ederek iştahı arttırmaktadır.

2.3.2.3. İnflamasyon

KBH'nın kendisi, eşlik eden ko-morbid durumlar, diyalizin kendisi (diyalizat sıvısı, diyaliz membranı, katater varlığından dolayı), volüm yüklenmesi durumları, enfeksiyonlar, etkin diyaliz yapılamaması gibi durumlar inflamasyona neden olmaktadır. KB hastalarında inflamasyon ise az protein ve/veya enerji alımı durumunda vücudun oluşturduğu adaptasyon yanıtlarının (iştah artması, istirahat halindeki enerji harcanmasının azalması, kas dokusunda protein yıkımının engellenmesi gibi) bozulmasına neden olmaktadır.



Şekil 5. Kas yıkımına etki eden yolların birbiriyle olan etkileşimi

Kas kaybında miyofiberlerin sayıca azalmasından ziyade boyut olarak azalması söz konusudur. Bu kayıplarda inflamasyon birçok yolak üzerinden etki etmektedir. Bunlardan biri nükleer faktör kapa B (NF-kB) yolağıdır. NF-kB regulatuar proteini sitoplazmada, nukleusa transkripsiyonunu inhibe eden yani etkinliğini bozan inhibitör kapa β (İk β) proteinine bağlı olarak bulunur⁽⁴²⁾. Bu İk β 'nın etkisini bloke eden ise ubikitin sistemidir. Ubikitin sisteminde görev alan iki tane ubikitin ligaz proteini İk β 'nın etkisini bloke etmektedir. Bunlar MuRF-1 (Muscle ring finger-1) ve Atrogin-1'dir. Özetle NF-kB/ İk β / MuRF-1 sinyal yolu inflamasyondan kaynaklanan kas yıkımındaki en önemli yoldur (şekil 5). Bu yolağın aktive olması özellikle TNF- α süper ailesinin bir üyesi olan TWEAK (TNF-related weak inducer of apoptosis) üzerinden olmaktadır^(43,44). TWEAK ayrıca sadece kas yıkımına etki etmemekte, aynı zamanda myosit diferansiyasyonunu da engellemektedir⁽⁴⁵⁾. İnflamasyon, nükleer faktör kapa B (NF-kB) yolağı dışında IGF-1/PI3K/Akt yolu, myostatin sinyal yolu, JAK/STAT yolunu kullanarak da kas yıkımına neden olmaktadır.

IGF-1 iskelet kası dahil birçok dokunun gelişiminde önemli rol oynamaktadır. IGF-1, IGF-1 reseptörü üzerinden fosfoinozimid-3 kinaz (PI3K) enzimini uyarmaktadır. Bu enzim protein-kinaz B (PKB) enzimini aktive etmektedir. PKB enzimi, MTOR proteini, GSK3 proteini gibi proteinleri etkileyerek hücrenin yaşamsal döngüsünü sağlamakta, apoptosizi engellemektedir⁽⁴⁶⁾. PKB enzimini yapan ise Akt genidir. Akt geni sadece PKB enziminden sorumlu değildir. Aynı zamanda FOXO transkripsiyon faktör ailesini inhibe ederek MuRF-1 ve Atroginin-1 de etkisiz hale getirmektedir.

Myostatin sinyal yolu, IGF-1/PI3K/Akt yolunun karşıtı olarak çalışmakta, kas yıkımını arttırmaktadır. Myostatin eksikliği olan farelerde kaslarda hipertrofi meydana gelirken⁽⁴⁷⁾, IGF-1 ve/veya IGF-1 reseptörü eksik farelerde ise kas dokusunda azalma tespit edilmiştir⁽⁴⁸⁾. Bu iki yol arasındaki denge kas dokusunun regülasyonunda önemli rol oynamaktadır. Ayrıca KB hastalarında yapılan bazı çalışmalarda myostatini inhibe eden folistatin adında endojen bir madde bulunmuştur. Folistatinin KBH'da inflamasyon ve PETS'na karşı direnç gösterdiği tespit edilmiştir⁽⁴⁹⁾.

STAT (Signal transducer and activator of transcription) proteinleri gen transkripsiyonun da önemli rol oynamaktadır. Birçok sitokinin JAK/STAT yolunu aktive ettiği bilinmektedir⁽⁴⁶⁾. Sitokin hücre yüzeyindeki reseptöre bağlanır. Reseptöre bağlı olan JAK aktive olur. Reseptörün hücre içindeki kısmını fosforile eder. Fosforile

olmuş reseptör ise STAT proteinleri ile etkileşir ve STAT proteinleri hücre çekirdeğine gelir. DNA üzerindeki hedef genleri uyarır. JAK/STAT yolundaki bozukluk IGF-1 proteininin yapımında azalmaya neden olarak IGF-1/PI3K/Akt yolu üzerinden kas yıkımına neden olur.

2.3.2.4. İnsülin Direnci

KB hastalarında insülin direncinin PETS'nun patogenezinde rol aldığı yapılan çalışmalarla ortaya çıkmıştır. Bir çalışmada DM olan diyaliz hastalarında, DM olmayan diyaliz hastalarına göre PETS insidansının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir⁽⁵⁰⁾. Özellikle yağsız vücut kitlesindeki kaybın daha hızlı olduğu bulunmuştur. Çeşitli regresyon analizleri sonrası diyabetin; yaş, cinsiyet, albumin, malnutrisyon, inflamasyon varlığı, tedavi modalitesi ve bazal yağsız vücut kitlesinden bağımsız olarak yağsız vücut kitle kaybında önemli, güçlü bir gösterge olduğu anlaşılmıştır⁽⁵¹⁾. İnsülin eksikliği ve/veya insülin direnci varlığında PI3K aktivitesinde azalma, ubiquitin sisteminde aktivitede artış, caspase 3 aktivitesinde artış olmakta, sonuç olarak kas kaybı artmaktadır⁽²⁶⁾.

2.3.2.5. Endokrin Bozukluklar

KBH'da D vitamini eksikliğinin ve PTH yüksekliğinin PETS'da rol oynadığı bilinmektedir. PTH yüksekliğinin istirahat halindeki enerji harcamasını arttırarak⁽³⁴⁾, D vitamini eksikliğinin ise insülin direncine etki ederek rol oynadığı tespit edilmiştir. Aktif vitamin D bileşikleri hem paratiroid bezinde hem de tüm hücrelerde vitamin D reseptörüne bağlanarak sistemik etki ederler. 1-25-OH-vitamin D₃'ün en önemli non-klasik fonksiyonu ise pankreas hücresinden insülin salınımını uyarmasıdır. Vitamin D eksikliği olan hayvanlarda yapılan çalışmalarda intravenöz vitamin D infüzyonunun glukoz intoleransını, insülin direncini düzelttiği gösterilmiştir⁽²⁶⁾. İnsülin direnci daha önce de bahsedildiği gibi kas kaybında önemli rol oynamaktadır. Hem böbrek yetmezliği olan ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda hem de diyaliz hastalarında yürütülen çalışmalarda D vitamini verilmesinin serum albuminde, kas boyutunda ve kas gücünde düzelme yaptığı gösterilmiştir^(52,53).

Prolaktin retansiyonu, KB hastalarında gonadotropin hormon yapımının hem kadınlarda hem de erkeklerde azalmasına neden olmaktadır. Erkeklerde çoğu zaman bu

durum hipogonadizmle sonuçlanmaktadır⁽⁵⁴⁾. Testesteronun kendisi anabolik bir hormondur. Kaslarda protein sentezini stimule eder, miyofibroblastların diferansiyasyonunu sağlar, miyostatin ekspresyonunu inhibe eder. Bundan dolayı apoptosizi azaltır. Mezenkimal hücre kökenli kök hücrelerin miyosite dönüşümünü uyarır⁽²⁷⁾. Düşüklüğünün KB hastalarında mortaliteyi arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir⁽⁵⁵⁾.

KB hastalarında kazanılmış bir growth hormon direnci söz konusudur. Growth hormonun kendisi de anabolik bir hormondur. Growth hormon direncinde vücut kompozisyonunda özellikle kas kitlesinde gerilemeler tespit edilmiştir⁽⁵⁶⁾.

KB hastalarında tiroid hormon seviyelerinde de azalma söz konusudur. Anabolizan özelliği olan tiroid hormonunun azalması nedeniyle mi PETS gelişti? Yoksa PETS gelişen vakalarda enerji harcamasını minimuma indirmek amacıyla bir adaptasyon mekanizması olarak mı tiroid hormon seviyesi azaldı? Bu sorunun cevabı tam netlik kazanmamıştır⁽⁵⁷⁾. Ancak sonuç ne olursa olsun tiroid hormonlarının düşük düzeylerde olması, sistemik inflamatuvar parametrelerde artışa, endotelial disfonksiyona ve kardiyovasküler mortalitede artışa neden olmaktadır^(58,59).

2.3.2.6. Metabolik Asidoz

Metabolik asidoz, ubiquitin sistemini aktive ettiği, insülin/IGF-1 sinyal yolağını postreseptör düzeyinde etkileyip insülin direncine neden olduğu, esansiyel aminoasit oksidasyonunu arttırarak vücudun protein ihtiyacını arttırdığı için, kas yıkımında önemli rol oynamaktadır^(60,61). Metabolik asidoz ayrıca adrenal bezde glukokortikoid üretimini arttırarak, iskelet kasında insülin/IGF-1 sinyal yolağında dirence neden olmaktadır⁽⁶²⁾. Bundan dolayı bikarbonat seviyesini yükseltmenin oluşturacağı sonuçları değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalarda, beslenme durumlarının düzeldiği, KBH progresyonunun yavaşladığı, kasta protein yıkımlarının baskılandığı, diyetle protein enerji alımlarının arttığı ve orta kol kas çevresinin arttığı gösterilmiştir⁽⁶³⁾.

2.3.2.7. Diyaliz

Diyaliz sırasında aminoasitlerin ve mikro besinlerin diyalizatla uzaklaştırılması, diyaliz işleminin kendisinin yarattığı ve/veya şiddetlendirdiği inflamasyon durumu (biyoyumsuz membran, diyaliz kataterleri, katater enfeksiyonu, overvolemi), hem

artmış inflamasyon hem de diyaliz ilişkili metabolizma hızının artması, zamanla RRF'un kaybı diyaliz hastalarındaki PETS'nun nedenlerini oluşturmaktadır⁽²⁷⁾. Bir çalışmada HD işlemiyle tüm vücutta protein sentezinin azaldığı, protein yıkımının arttığı tespit edilmiştir⁽⁶⁴⁾. Başka bir çalışmada ise bu durumun HD işlemi bittikten sonra da devam ettiği anlaşılmıştır⁽⁶⁵⁾. Hem HD hem de PD sırasında hastaya besin desteğinin yapılmasının bu durumu tersine çevirdiği gösterilmiştir^(66,67). Diyaliz işleminin fazla yapılması PETS'nun riskini arttırdığı gibi yetersiz yapılması da riski arttırmaktadır. Bunun için hastaya uygun dozda efektif diyaliz yapılmasında fayda bulunmaktadır⁽²⁷⁾.

2.3.2.8. Komorbid Durumlar

KBH veya SDBY ilişkili komorbid durumlar katabolik duruma katkıda bulunarak PETS'na neden olurlar⁽²⁷⁾. En sık karşılaşılan komorbid durum ise DM'dur. İnsülin azalması veya insülin direnci kaslarda protein yıkımını artırır. Kas kitlelerinde azalmaya neden olur. Diyabetik nöropati nedeniyle özellikle gastroparezi durumlarında hastaların besin alımları azalır. Kas atrofi durumu ise hareket kısıtlılığı meydana gelir. Ayrıca KVH gelişme ihtimalini artırır. Ek bir komorbid durum eklenmesine neden olur. Tüm bu nedenlerden dolayı da PETS gelişme ihtimali artar.

Sık karşılaşılan bir diğer hastalık ise KVH'dır. Kardiyak outputun azalması nörohumoral yanıtın artmasına neden olmaktadır. Bu durum ise glukokortikoid düzeyinin, anjiyotensin II düzeyinin artmasına böylelikle kas yıkımının şiddetlenmesine sebebiyet vermektedir. Ayrıca sağ kalp yetmezliği olan hastalarda bağırsaklarda gelişen ödem, mukozal bariyeri bozmakta, absorpsiyonu azaltmaktadır. Sonuç olarak PETS gelişimine zemin hazırlamaktadır⁽²⁷⁾.

Depresyon durumu böbrek fonksiyonları azaldıkça artan bir durumdur ve mortalite ile yakın ilişkisi bulunmuştur^(68,69). Hastalarda oral alımın azalmasına, fiziksel aktivitenin azalmasına neden olarak PETS'na katkıda bulunmaktadır.

2.3.2.9. Fiziksel Aktivite Azlığı

KB hastalarında, anemi, volüm yükü, KVH gibi ek hastalıklar, yaşlanma, kas kaybı gibi nedenlerle fiziksel aktivite azalmaktadır. Fiziksel aktivitenin azalması ise inflamatuvar parametrelerin artmasına neden olmaktadır⁽⁷⁰⁾. Bu durum ise kas kaybını arttırmakta ve kısır bir döngü içerisine girilmektedir. Bir çalışmada DM nefropatili

hastalarda egzersiz uygulanarak kaslarda iyileşme olmuş ve bu durum kaslardaki insülin/IGF-1 duyarlılığındaki artışa bağlanmıştır⁽⁷¹⁾.

2.3.3. Protein-Enerji Tükenme Sendromu Tedavisi

KBH'da PETS yaygın olup, hastaneye yatış, mortalite ve morbidite ile arasında yakın ilişki bulunmuştur. PETS'nun tedavisinde amaç öncelikle altta yatan nedenlerin düzeltilmesidir. Gerekirse de iştah arttırıcılar, anti-inflamatuvar ilaçlar, yeni anabolik aşanlar tedaviye eklenebilir.

2.3.3.1. Beslenme Desteği

PETS'nun en önemli ve en sık nedeni KB hastalarının yeterli protein ve enerji alamamalarıdır^(72,73). Diyalize girmeyen KB hastalarında protein miktarının 0,6-0,8 gr/kg/gün, enerji miktarının 30-35 kcal/kg/gün olması gerekmektedir. Diyalize giriyorsa protein miktarı günde > 1,2 gr/kg, enerji miktarı ise 30-35 kcal/kg/gün olmalıdır. Ayrıca diyaliz hastalarının proteinlerinin en az %50'si yüksek biyolojik değerlikli olmalıdır. Yetersiz gıda alımının en sık nedeni ise iştahsızlıktır. İştahsızlığın tedavisinde ise depresyon, üremik toksinlerin birikmesi, GİS hastalıkları gibi altta yatan nedenler tedavi edilmelidir. Buna rağmen iştahsızlık devam ederse ek besin takviyelerine geçilmesinde fayda vardır. Beslenme desteği için tercih edilen yol GİS'i kullanmak şeklinde olmalıdır. Oral destek günde 2-3 kez verilmeli, günde 7-10 kcal/kg ek enerji ve 0,3-0,4 gr/kg ek protein şeklinde düzenlenmelidir. PETS olan HD hastalarında yürütülen çalışmalarda beslenme desteğinin uzun vadede cesaret verici sonuçları gözlenmiştir⁽⁷⁴⁻⁷⁷⁾. Albumin, prealbumin, transferrin gibi parametrelerde artış, kilo alımında, kas kitlesinde, kas gücünde, hayat kalitesinde artış tespit edilmiştir. Beş randomize klinik çalışma ve 13 non-randomize klinik çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde total protein ve enerji alımının arttığı, serum albumin seviyesinde 0,23g/dl artma olduğu, potasyum, fosfor gibi serum elektrolitlerinde değişiklik olmadığı tespit edilmiştir⁽⁷⁸⁾. Ancak yakın zamanda yayınlanan çalışmalarda bu oral desteğin mortalite üzerine etki etmediği anlaşılmıştır⁽⁵⁶⁾.

Eğer hastalar oral veya enteral yolla besin desteği alamıyorlarsa parenteral yol tercih edilebilir. İntradiyalitik parenteral nutrisyon (IDPN) buna bir örnektir. IDPN ile ilgili yapılmış birçok çalışma vardır. Serum albumin, prealbuminde artış, günlük protein

alımında, kilo alımında artış şeklinde olumlu sonuçlar elde edilmiştir^(79,80). IDPN ile oral beslenme desteğinin (OBD) karşılaştırıldığı FINE çalışmasına 186 PETS olan HD hastası alınmış ve 2 gruba ayrılmıştır⁽⁸²⁾. Bir gruba IDPN ve OBD verilmiş, diğer gruba ise sadece OBD verilmiştir. Etik nedenlerden dolayı kontrol grubu oluşturulmamıştır. İki yılsonunda iki grup arasında beslenme parametreleri benzer çıkmıştır. Hastaneye yatış ve mortalite açısından fark bulunmamıştır. IDPN'nin maliyeti göz önünde tutulacak olursa, IDPN'nin uygun endikasyonu olan hastalarda tercih edilmesinde fayda vardır.

2.3.3.2. Egzersiz

Kas fonksiyonlarındaki, egzersiz performansındaki ve fiziksel aktivitedeki problemler KB hastalığının erken dönemlerinden itibaren görülmeye başlamaktadır. SDBY'ne ilerledikçe de şiddetlenmektedir^(81,82).

Birçok çalışma egzersizin beslenme ve fonksiyonel durum üzerine etkisini araştırmıştır. Çalışmalar yağsız kas kitlesinde artış olmadığı ancak kas gücünde artışlar olduğunu göstermiştir⁽⁸³⁾. Bazı çalışmalarda egzersize ek olarak beslenme desteği sağlanmış ve egzersizin verilen proteinin anabolik etkisinde artış yarattığı tespit edilmiştir⁽⁸⁴⁾.

2.3.3.3. İştah Arttırıcı İlaçlar

Megesterol asetat sentetik progesteron derivativesidir. Hipotalamusta nöropeptit Y'yi stimule ederek, hipotalamustaki kalsiyum kanallarını uyararak, IL-1, IL-6, TNF- α gibi sitokinleri etkisizleştirerek iştahı arttırmaktadır. Ancak megesterol asetat ile yapılan çift kör cross-over çalışmada iştah artmasına rağmen albumin ve yağsız kas kitlesinde artış tespit edilmemiştir. Aksine megesterol asetatın birçok yan etkisiyle (baş ağrısı, konfüzyon, diyare, hiperglisemi, pulmoner tromboemboli, hipertansiyon, ödem gibi) karşılaşılmıştır⁽⁸⁵⁾. Güncel deneyimler KBH'da megesterol asetat kullanımını için daha fazla çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

2.3.3.4. Metabolik Asidozun Düzeltilmesi

KBH'da metabolik asidozun ubikitin sistemini aktive ederek ve insulin direncine postreseptör düzeyinde neden olarak kaslarda protein katabolizmasını hızlandırdığı

bilinmektedir. Asidozun düzeltilmesine yönelik yapılan çalışmalarda ise olumlu sonuçlar alınmıştır. PD hastalarında solüsyonlarının laktat içeriklerinde artış yapılarak bir yıl takip edilen bir çalışmada hastalarda kilo alımı ve artmış kas kitlesi ile uyumlu olduğu düşünülen orta kol kas alanında artış tespit edilmiştir⁽⁸⁶⁾. Bir başka çalışmada ise PD hastalarında serum bikarbonat düzeyinin artırılmasıyla ubikitin sisteminin baskılanarak kas yıkımının azaltıldığı göstermiştir⁽⁶³⁾.

2.3.3.5. Diyaliz Etkinliğinin Sağlanması

Diyaliz yeterliliği PETS'nu önlemede ve tedavi etmede köşe taşlarından biri olarak kabul edilmektedir⁽⁵⁶⁾. HEMO çalışmasında konvansiyonel HD dozuna göre (Kt/V:1,16±0,08), diyalizin dozunu arttırmakla (Kt/V:1,53±0,09) beslenme durumundaki kötüleşmeyi ne durdurduğu ne de önlediği görülmüştür⁽⁷²⁾. Aynı şekilde PD hastalarında yapılan ADEMEX çalışmasında CrCl:60 lt/haftaya çıkarmakla kontrol grubuna göre beslenme parametrelerinde farklılık bulunmamıştır⁽⁸⁷⁾. Diyaliz işleminin kendisinin de protein yıkımına ve protein kayıplarına neden olacağını⁽⁸⁸⁾ göz önünde bulundurursak, hastanın klinik ve beslenme durumuna göre optimal tedavi dozunu ayarlamak gerekmektedir.

2.3.3.6. Anabolik Hormonların Verilmesi

KBH'da katabolizmanın artmasındaki en önemli nedenlerden biri anabolik etkisi olan growth hormona karşı kazanılmış dirençtir. Birçok çalışma KB hastalarına rekombinant growth hormon vererek kas kitlesinde, hayat kalitesinde artış tespit etmiştir⁽⁶⁴⁾. Ancak çalışmaların çoğu kısa süreli olduğu için uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.3.3.7. Anti-İnflamatuvar İlaçlar

KBH'da PETS'da birçok nedenin altından inflamasyon çıktığı için PETS'nun tedavisinde anti-inflamatuvar ilaçların kullanımı üzerine çalışmalar yapılmıştır. Pentoksifilin anti-inflamatuvar özelliği olan bir ilaç olup KB hastalarında kullanımında protein yıkımında düzelme tespit edilmiştir^(89,90). Etanercept TNF-α reseptör antagonisti olup küçük bir HD grubunda 44 hafta denenmiş, serum albümin ve prealbumin seviyelerinde artış olmuştur. CRP ve IL-6 seviyesinde değişiklik tespit edilmemiştir⁽⁹¹⁾.

IL-1 reseptör antagonisti de 4 hafta boyunca HD hastalarına verilmiş. Serum albumin, prealbumin ve yağsız kas kitlesinde artış tespit edilmiştir⁽⁹²⁾. Yine bazı ilaçların (statin, ACE inhibitörleri, PPAR γ agonistleri, kolekalsiferol) anti-inflamatuvar özelliklerinden faydalanabileceğine dair çalışmalar mevcuttur⁽⁵⁶⁾. Ancak genel anlamda bu ilaçların etkinliği ve güvenliği için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.3.3.8. Ghrelin Agonisti Kullanımı

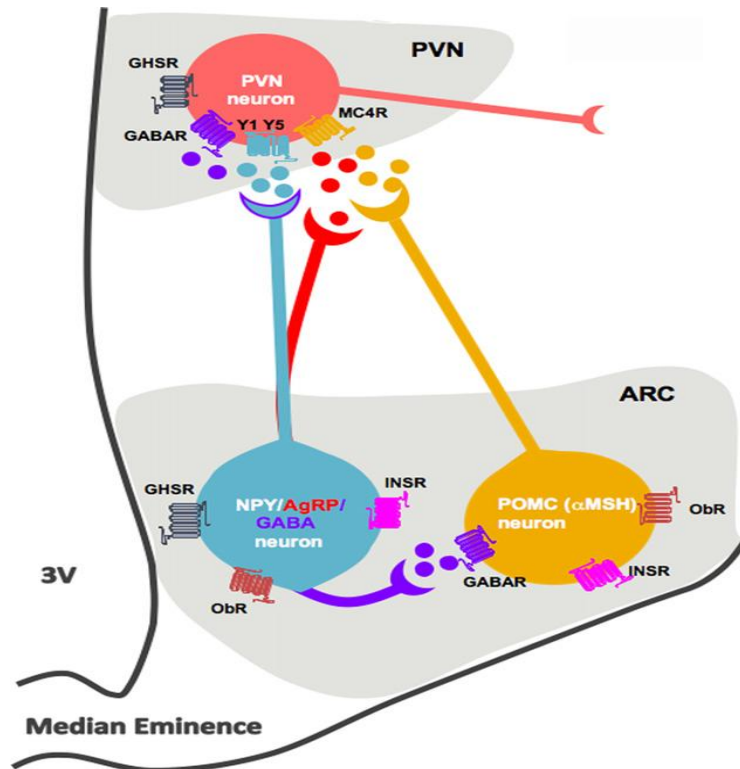
Ghrelin mideden salınan bir hormon olup yemek yeme üzerine etkisi anlaşıldıktan sonra birçok çalışmada etkileri araştırılmıştır. Bir çalışmada SDBY'i olan hastalara 3 gün boyunca tek doz subkutan enjeksiyon yapılmış. Hastalarda enerji alımının 2 kat arttığı tespit edilmiştir⁽⁴⁰⁾. Yine başka bir çalışmada 7 gün boyunca PD hastasına sc ghrelin uygulanmış. Aynı şekilde enerji alımının arttığı tespit edilmiştir⁽⁹³⁾. Ancak ghrelinin potansiyel yan etkilerini göz önünde bulundurmakta fayda vardır. Ghrelin infuzyonu akut olarak lipoliz yapmakta, growth hormon ve kortizolden bağımsız olarak insülin direncine neden olmaktadır. Uzun dönemde DM yapma riski vardır. Ghrelinin bir diğer olumsuz özelliği ise büyük molekül olmasından dolayı parenteral uygulanmak zorunda kalınmasıdır⁽²⁶⁾. Deboer ve arkadaşları ghrelin reseptor agonistini 2 hafta boyunca verdikten sonra besin alımının arttığını, yağsız kas kitlesinin korunduğu, sistemik inflamasyonun azaldığını gözlemlemişlerdir⁽⁴¹⁾. Sonuçlar umut verici olup uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.3.3.9. Leptin ve Melanocortin Yoluna Etki Eden İlaçların Kullanımı

Merkezi sinir sisteminde leptinin ve/veya melanocortin 4 reseptörünün (MC4R) bloke edilmesinin üremik farelerde kaşeksiyi iyileştirdiği bir çalışmada gösterilmiştir⁽⁹⁴⁾. Fizyolojik şartlarda MC4R'nü arkuat nukleustan salınan AGRP ile inhibe edilmektedir. MC4R'nü bloke eden NBI-12İ kullanılarak yapılan çalışmalarda (intraperitoneal farelere uygulanmış) besin alımının, kilo alımının ve yağsız kas kitlesinin arttığı, metabolik hızın azaldığı tespit edilmiştir⁽²⁶⁾. NBI-12İ'nin protektif etkisinin uncoupling protein ekspresyon artışını azaltarak olduğu düşünülmektedir. MC4R antagonistinin yakın gelecek zamanda oral olarak kullanıma geçeceği düşünülmektedir.

2.4. Anoreksijenik ve Oreksijenik Hormonlar-AGRP

İnsanlarda besin alımı arkuat nukleus (AN) ve paraventriküler nukleus (PVN) tarafından düzenlenmektedir. AGRP 132 aminoasitli bir peptit olup enerji homeostasisinde önemli rol oynamaktadır. AGRP'nin karboksi terminal ucu (aa83-132) besin alımını etkileyen kısımdır⁽⁹⁵⁾. AN'tan salındığı gibi periferik dokulardan da (adrenal bez gibi) salınmaktadır. AN'tan salınan AGRP, PVN'ta bulunan MC4R'ne bağlanıp besin alımını artırmaktadır. MC4R'ne sadece AGRP değil α -MSH' da bağlanmaktadır. α -MSH AN'ta bulunan proopiomelanocortin (POMC) topluluğundan salınan, MC4R'ü üzerinden besin alımını azaltan bir hormondur⁽⁹⁶⁾. AGRP'nin salınımına birçok hormon (leptin, insülin, ghrelin gibi) etki etmektedir⁽⁹⁵⁾. Leptin ve insülin AGRP salınımını azaltırken, ghrelin arttırmaktadır. AN'ta AGRP salan nöron topluluğunda insülin, leptin ve ghrelin reseptörü bulunmaktadır⁽⁹⁶⁾ (Şekil 6).



PVN: Paraventriküler nukleus, **ARC:** Arkuat nukleus, **POMC:** Proopiomelanokortin, **3V:** Üçüncü ventrikül, **NPY:** Nöropeptit-Y, **AGRP:** Agouti related peptit, **α MSH:** Alfa melanosit stimule edici hormon, **MC4R:** Melanokortin 4 reseptörü, **GABAR:** GABA reseptörü, **INSR:** İnsülin reseptörü, **ObR:** Leptin reseptörü, **GHSR:** Ghrelin reseptörü, **Y1-Y5:** NPY reseptörleri.

Şekil 6. Anoreksijenik ve oreksijenik hormonların birbiriyle olan etkileşimi

AGRP'nin periferik etkisi tam anlaşılamamıştır. AGRP enjekte edilerek yapılan hayvan deneylerinde kortizol, ACTH, prolaktin düzeylerinin arttığı, tiroid hormon düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir^(97,98). AN'ta AGRP salan nöron topluluğu içinde NPY ve GABA salgılayan nöronlar da vardır. NPY, PVN'ta bulunan Y1,Y5 reseptörlerine bağlanarak besin alımını arttırırken, GABA POMC'ta bulunan reseptörüne bağlanarak α -MSH salınımını inhibe etmektedir⁽⁹⁶⁾. Kısacası NPY, α -MSH salınımını azaltan GABA, AGRP, AGRP salınımını uyaran ghrelin oroksijenik özellikteyken, AGRP salınımını azaltan insülin, leptin ve ayrıca α -MSH ise anoroksijenik özelliktedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız ÇÜTF Hastanesi nefroloji polikliniğine başvuran HD, PD, prediyaliz hastalarıyla ve non-üremik sağlıklı bireylerle gerçekleştirildi. Çalışmaya başlamadan önce Ç.Ü Etik Kurulundan izin alındı. Çalışmanın başlangıcında katılımcılara çalışmamızla ilgili bilgi verildi. Çalışmada olmayı kabul eden katılımcıların imzalı onam formları alındı. HD, PD ve prediyaliz hastaları arasında PETS kriterlerinden üçüne sahip olanlar PETS grubunu, PETS kriterlerinden ikisine sahip olan hastalar ise malnutrisyon grubunu oluşturdu. Non-üremik, bilinen bir hastalığı olmayan ve vücut kitle indeksi 23 ile 28 arasında değişen sağlıklı bireyler ise kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya aktif enfeksiyonu olan, malignitesi, kronik karaciğer hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kalp pili, ampute kol veya bacağı olan, α -ketoanalog preparatlarını ve aminoasit içerikli periton diyaliz solüsyonunu kullanan hastalar dahil edilmedi. Katılımcıların demografik özellikleri, primer hastalıkları, ek hastalıkları, ilaç kullanımları kaydedildi. Katılımcılarımızda glukoz, BUN, kreatinin, total protein, albumin, ürik asit, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum, PTH, ALP, CRP, 25-OH-vitamin D3, tam kan sayımı çalışıldı. IL-1, IL-6, TNF- α ve AGRP çalışılmak üzere, 12 saatlik açlık süresinden sonra biyokimya tüpüne kan alındı. Otuz dakika bekletildikten sonra 5 dakika 3000 devirde santrifüj edildi. Santrifüj sonrası serum kısmı alınıp -80C°'de muhafaza edildi. IL-1, 6, TNF- α tahlilleri DiaSource marka eliza kiti ile AGRP tahlilleri ise Eastbiopharm marka eliza kiti ile çalışıldı. Hastaların 24 saatlik idrar örneklerinde üre ve protein düzeylerine bakıldı. Buna göre aşağıdaki formüllerle günlük protein alımları hesaplandı.

Hemodiyaliz Hastası

$$nPNA = [(İÜ + \Delta KÜ) \times 6,25 / K]$$

$$\Delta KÜ = \left[\frac{(Giriş\ BUN - çıkış\ BUN\ değeri) \times 10^* \times Çıkış\ kilo \times 0,6}{(Giriş - çıkış\ kilo\ farkı) \times 1(lt/kg) \times (Giriş\ BUN\ değeri) \times 10^*} \right] \div 1000^*$$

Periton Diyaliz Hastası

$$nPNA = 20,1 + [7,5 \times (GI\ddot{U}M + GD\ddot{U}M)]$$

$$GI\ddot{U}M = [I\ddot{U} \times 10^* \times IV / 1000^*]$$

$$GD\ddot{U}M = \boxed{(G\ddot{u}nl\ddot{u}k \text{ toplam PD sıvısı} + \text{peritonla \u00e7ekilen UF}) \times 10^* \times D\ddot{U} / 1000^*}$$

Sağlıklı Birey

$$nPNA = [(GI\ddot{U}M + 0,031) \times 6,25 / K]$$

$$GI\ddot{U}M = [I\ddot{U} \times 10^* \times IV / 1000^*]$$

GI\ddot{U}M: G\ddot{u}nl\ddot{u}k idrar \u00fcres miktarı (gr/g\ddot{u}n)

I\ddot{U}: İdrar \u00fcres miktarı (mg/dl)

IV: İdrar vol\ddot{u}m\ddot{u} (lt) K: Kilo (kg)

nPNA: G\ddot{u}nl\ddot{u}k protein alımı (gr/kg/g\ddot{u}n)

\u0394K\ddot{U}: Kan \u00fcres değişikliği (gr/g\ddot{u}n)

GD\ddot{U}M: G\ddot{u}nl\ddot{u}k diyalizat \u00fcres miktarı (gr/g\ddot{u}n)

UF: Ultrafiltrasyon (lt)

D\ddot{U}: Diyalizat \u00fcres miktarı (mg/dl)

*Form\ddot{u}llerdeki 10 değeri desilitreyi litreye \u00e7evirmek i\u00e7in, 1000 değeri miligramı grama \u00e7evirmek i\u00e7in kullanılmaktadır.

Antropometrik \u00f6l\u00e7\ddot{u}m olarak katılımcıların v\ddot{u}cut kitle indeksi (VKİ) ve orta kol kas \u00e7evresi alanı hesaplandı. VKİ; v\ddot{u}cut ağırlığı(kg) / (boy uzunluğunun)² (cm²) form\ddot{u}l\ddot{u}ne g\ddot{u}re hesaplandı. Orta kol kas \u00e7evresi alanı ise aşağıdaki form\ddot{u}le g\ddot{u}re hesaplandı.

$$\boxed{OKK\mathring{C}A \text{ (cm}^2\text{)} = [c - (\pi \times TDKK)]^2 / 4 \pi \times X}$$

OKK\mathring{C}A: Orta kol kas \u00e7evresi alanı

C: Orta kol kas \u00e7evresi \u03c0: 3,14

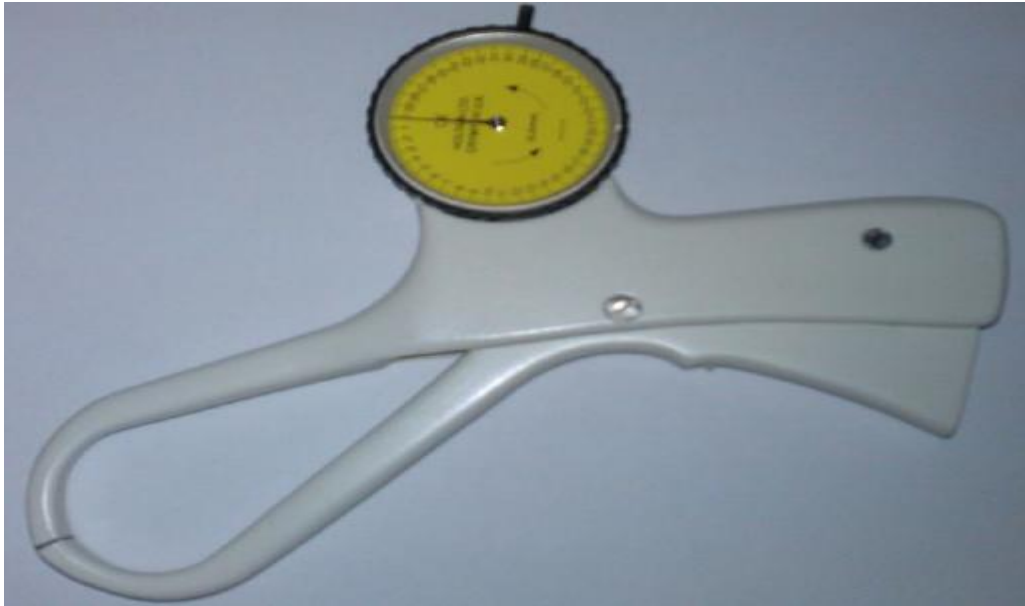
TDDK: Triceps deri kıvrım kalınlığı

X: D\ddot{u}zeltme kat sayısı

Kemik alanı i\u00e7in bir d\ddot{u}zeltme yapılarak kemiksiz kol kas alanını bulmak i\u00e7in erkeklerden 10cm², kadınlardan 6,5 cm² kol kas alanı değerinden \u00e7ıkartıldı. \u00dcst orta kol kas \u00e7evresi alanı i\u00e7in kol dirsekten 90° b\ddot{u}k\ddot{u}l\ddot{u}p omuzda akromial \u00e7ıkıntı ile dirsekte olekranon \u00e7ıkıntı arasında orta nokta işaretlendi. Triceps deri kıvrım kalınlığı \u00f6l\u00e7\ddot{u}m\ddot{u} Holtain marka kaliper aletiyle ger\u00e7ekleştirildi (şekil 7). Hemodiyaliz hastalarının \u00f6l\u00e7\ddot{u}m\ddot{u} fist\ddot{u}l\ddot{u} olmayan koldan yapıldı. \u00dcst orta kol kas \u00e7evresi alanı i\u00e7in refereans değerler tablo 5’de g\ddot{u}sterilmiştir.

Tablo 5.18-74 Yaş Grubu Erkek ve Kadınlarda Triseps Deri Kıvrım Kalınlığı, Üst Orta Kol Çevresi, Üst Orta Kol Kas Çevresi ve Kas Alanı Refereans Değerleri-NCHS

Yaş (yıl)	x	Persentiller						
		5	10	25	50	75	90	95
a.Triseps Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)								
ERKEK 18-74	12.0	4.5	6.0	8.0	11.0	15.0	20.0	23.0
KADIN 18-74	23.0	11.0	13.0	17.0	22.0	28.0	34.0	37.5
b. Üst Orta Kol Çevresi (cm)								
ERKEK 18-74	31.8	26.4	27.6	29.6	31.7	33.9	36.0	37.3
KADIN 18-74	29.4	23.2	24.3	26.2	28.7	31.9	35.2	37.8
c. Üst Orta Kol Kas Çevresi (cm)								
ERKEK 18-74	28.0	23.8	24.8	26.3	27.9	29.6	31.4	32.5
KADIN 18-74	22.2	18.4	19.0	20.2	21.8	23.6	25.8	27.4
d. Üst Orta Kol Kas Alanı (cm ²)								
ERKEK 18-74	62.4	45.1	49.0	55.1	62.0	69.8	78.5	84.1
KADIN 18-74	39.2	27.0	28.7	32.5	37.8	44.3	53.0	59.8



Şekil 7. Triceps deri kıvrım kalınlığının ölçümünde kullanılan kaliper aletinin görüntüsü

Orta kol kas çevresi alanı % 50 persentile göre % 10 veya daha fazla düşük çıkarsa PETS kriterlerinden biri karşılanmış olmaktadır. Ayrıca hastalarımızın vücut kompozisyonu, yani yağsız doku kitle indeksi, yağ dokusu kitle indeksi ve aşırı hidrasyon durumu, biyoelektriksel impedans analizi Fresenius Medical Care'in BCM aletiyle değerlendirildi. Biyoimpedans sırasında hastalara düşük dozda elektriksel akım verilmekte, dokuların elektriksel akıma gösterdiği geçirgenliğe göre ölçüm yapılmaktadır. HD hastalarında biyoimpedans ile ölçüm diyalizden çıktıktan sonra, PD hastalarında biyoimpedans ile ölçüm karın boş olduğu sırada yapıldı. Prediyaliz ve kontrol grubu hastalarında ise sabah aç karnına yapıldı. Kalp pili olan hastalar ile ampute kol veya bacağı olan hastalar biyoimpedans yapılamadığı için çalışmaya alınmamışlardır.

İstatistik: Çalışmamızda elde edilen veriler SPSS 20.0 paket programı ile değerlendirilmiştir. Verilerin frekans ve yüzdesel dağılımları verilmiştir. Normallik testi sonucunda, gruplar arasında farklılık ikiden fazla gruplarda normal dağılmayan değişkenlerde Bonferroni düzeltmeli Kruskal Wallis H Testi kullanılmıştır. Gruplar arası farklılık incelenirken; anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup $p < 0,05$ olması durumunda gruplar arası anlamlı farklılığın olduğu belirtilmiştir.

Değişkenler arası bağımlılık incelenirken Ki-Kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup, $p < 0,05$ olması durumunda gruplar arasında anlamlı bir bağımlılığın olduğu belirtilmiştir.

Değişkenler arası ilişki Spearman Korelasyon Katsayısı ile incelenmiş olup, anlamlılık seviyesi 0,05 olarak kullanılmıştır. $P < 0,05$ olması durumunda değişkenler arası anlamlı bir ilişkinin olduğu belirtilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamız ÇÜTF Hastanesi Nefroloji Polikliniği'ne başvuran prediyaliz, HD, PD hastalarıyla ve non-üremik sağlıklı bireylerle gerçekleştirildi. Non-üremik sağlıklı bireyler kontrol grubunu oluşturdu. PETS tanı kriterlerinden 2 tanesine sahip olan hastaların oluşturduğu gruba malnutrisyon grubu, 3 ve/veya daha fazlasına sahip olan hastaların oluşturduğu gruba PETS grubu denildi. Çalışmaya 74 tane KB hastası ve 11 tane sağlıklı olmak üzere 85 birey dahil edildi. Ancak 76 hasta ile devam edildi. Kontrol grubunu 11 hasta, PETS grubunu 38 hasta, malnutrisyon grubunu 27 hasta oluşturdu. Gruplar arasında cinsiyet açısından fark yokken, yaş açısından kontrol grubunun, malnutrisyon grubuna göre biraz daha genç olduğu saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Üç Grubun Demografik Özellikleri

Parametreler		Gruplar			İstatistiksel Analiz
		Kontrol	PETS	Malnutrisyon	P
Cinsiyet	Kadın	%81,9	%55,3	%55,6	0,256
	Erkek	%18,1	%44,7	%44,4	
Yaş (yıl)		40,55±9,6	44,13±15,3	53,04±17	0,030 ⁽¹⁻³⁾

1-3: Kontrol- malnutriyon grubu karşılaştırılması

1-2: Kontrol- PETS grubu karşılaştırılması

2-3: Malnutriyon-PETS grubu karşılaştırılması

PETS grubundaki ve malnutrisyon grubundaki hastaların tedavi modalitelerine baktığımızda PETS grubundaki hastaların HD'e girme yüzdeleri ile PD'ne girme yüzdeleri benzerdi (%44,8). Malnutriyon grubundaki hastaların ise %55,6'sı HD'e girmekte, %37'si PD yapmaktaydı (tablo 7). Her iki grubun böbrek yetmezliği nedenleri de yine Tablo 7'de gösterilmektedir.

Tablo 7. Üç Grubun Tedavi Şekilleri ve Böbrek Yetmezliği Etiyolojisi

Parametreler		Kontrol		PETS		Malnutrisyon	
		n	%	n	%	n	%
Tedavi şekli	Prediyaliz	-	-	4	10,4	2	7,4
	HD	-	-	17	44,8	15	55,6
	PD	-	-	17	44,8	10	37
	Tedavisiz	11	100	-	-	-	-
	Toplam	11	100	38	100	27	100
Etiyoloji	DM	-	-	7	18,4	6	22,2
	HT	-	-	11	29	9	33,3
	GN	-	-	6	15,8	3	11,2
	Diğer	-	-	14	36,8	9	33,3
	Hastalık yok	11	100	-	-	-	-
	Toplam	11	100	38	100	27	100

HD: Hemodiyaliz, **PD:** Periton diyalizi, **DM:** Diabetes mellitus, **HT:** Hipertansiyon, **GN:** Glomerulonefrit

Üç grubun diğer demografik özelliklerini incelediğimizde (tablo 8) gruplar arasında ortalama kan basıncı açısından farklılık tespit edilmedi. KVH olma olasılığı açısından baktığımızda ise malnutrisyon grubunda bu riskin anlamlı olarak biraz daha fazla olduğu görüldü. Üç grup arasında VKİ, en düşük PETS grubunda tespit edildi (p:0,001).

Tablo 8. Üç Grubun Demografik Özelliklerinin Devamı

Parametreler		Gruplar			Analiz
		Kontrol	PETS	Malnutrisyon	p
Ortalama Kan Basıncı (mmHg)		85,6±9	94,2±12,3	94,2±1	0,115
Vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m ²)		24,6±2	21,7±4,6	25,9±5,2	0,001 ⁽¹⁻²⁾⁽²⁻³⁾
Yağsız doku kitle indeksi (LTİ)	Azalma	%63,7	%97,3	%81,4	-
	Normal	%36,3	%2,7	%18,6	
Yağ dokusu kitle indeksi (FTİ)	Artma	%18,1	%15,8	%66,7	0,231
	Normal	%81,9	%84,2	%33,3	
Kardiyovasküler hastalık	Var	%0	%15,8	%33,3	0,044
	Yok	%100	%84,2	%66,7	

Yağsız doku kitle indeksi (LTİ) açısından gruplar arasında, istatistiksel nedenlerden dolayı analiz yapılamadı. Yağ dokusu kitle indeksi (FTİ) açısından ise üç grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak sağlıklı grup dahil edilmeyince, diğer iki grup arasında istatistiksel analiz yapılabildi (tablo 9). PETS grubu ile malnutrisyon grubu arasında LTİ açısından bir farklılık gözlenmedi.

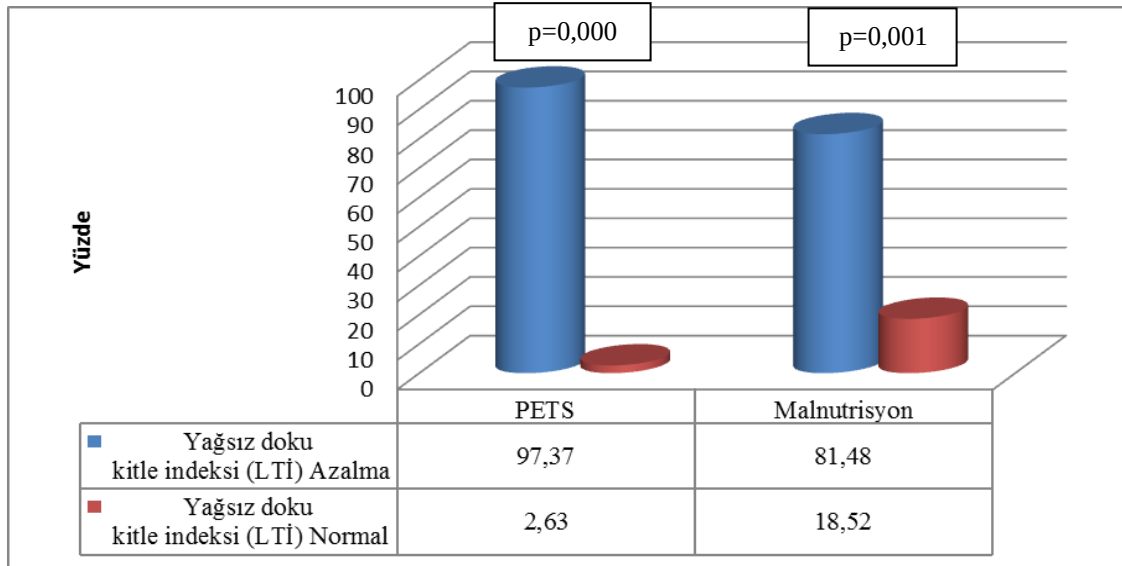
Tablo 9. PETS ve Malnutrisyon Grupları Arasındaki LTİ ve FTİ Karşılaştırılması

Parametreler		Gruplar		Analiz
		PETS	Malnutrisyon	p
Yağsız doku kitle indeksi (LTİ)	Azalma	% 97,3	% 81,4	0,074
	Normal	% 2,7	% 18,6	
Yağ dokusu kitle indeksi (FTİ)	Artma	% 15,8	% 66,7	0,175
	Normal	% 84,2	% 33,3	

PETS grubunda kendi içinde karşılaştırma yapacak olursak LTİ’de azalma ve FTİ’nin normal olması anlamlı bulundu. Aynı şekilde malnutrisyon grubunda da kendi içinde karşılaştırma yapacak olursak LTİ’deki azalmanın anlamlı olduğu görüldü. Ancak FTİ açısından farklılık bulunmadı (Tablo 10).

Tablo 10. LTİ ve FTİ Parametrelerinin Aynı Olacak Şekilde Her Bir Grubun Kendi İçinde Karşılaştırılması

Parametreler		PETS grubu			Malnutrisyon grubu		
		n	%	p	n	%	p
LTİ	Azalma	37	%97,3	0,000	22	%81,4	0,001
	Normal	1	%2,7		5	%18,6	
FTİ	Normal	32	%84,2	0,000	18	%66,7	0,083
	Artma	6	%15,8		9	%33,3	

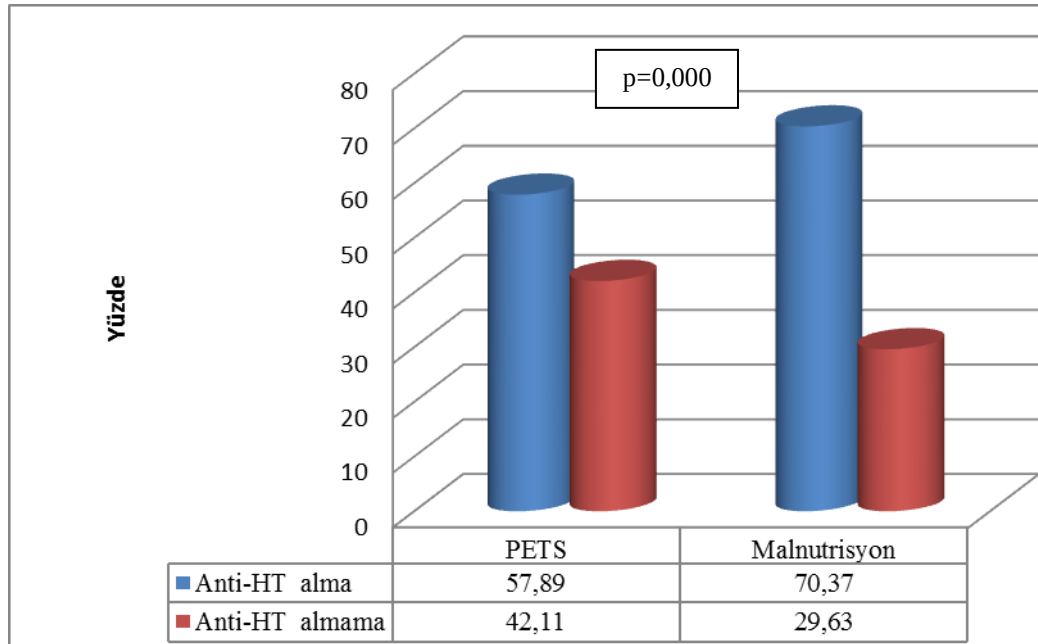
**Şekil 8. PETS grubu ve malnutrisyon grubunun kendi içlerinde yağsız doku kitle indeksindeki azalma ve normal olma oranlarının karşılaştırılması**

Üç grubun kullandığı ilaçları inceleyecek olursak anti-hipertansif ilaç, fosfor bağlayıcı ajan ve D vitamini kullanma malnutrisyon grubunda, ESA kullanma ise PETS grubunda anlamlı yüksek tespit edildi (Tablo 11).

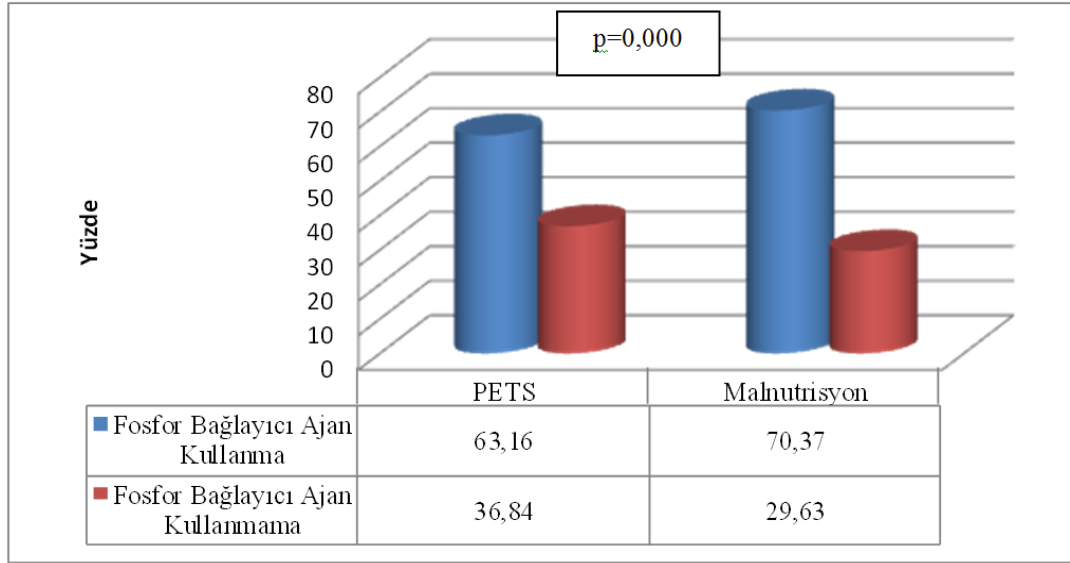
Tablo 11. İki Grubun Kullandıkları İlaçların Yüzdesel Dağılımı

		Gruplar				
		PETS		Malnutrisyon		P
		n	%	n	%	
Anti-HT kullanma	Alma	22	57,9	19	70,3	0,000
	Almama	16	42,1	8	29,7	
ESA kullanma	Alma	25	65,9	14	51,9	0,000
	Almama	13	34,2	13	48,1	
Fosfor bağlayıcı ajan	Alma	24	63,1	19	70,3	0,000
	Almama	14	36,9	8	29,7	
D vitamini kullanma	Alma	14	36,9	13	48,1	0,019
	Almama	24	63,1	14	51,9	

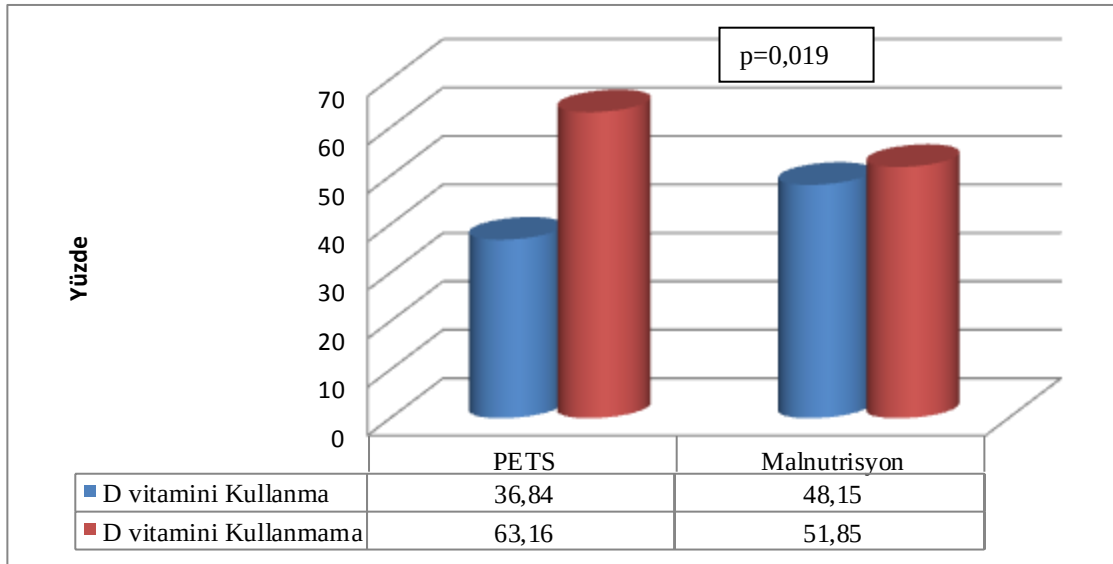
Anti- HT: Anti-hipertansif, **ESA:** Eritropoez stimule eden ajanlar



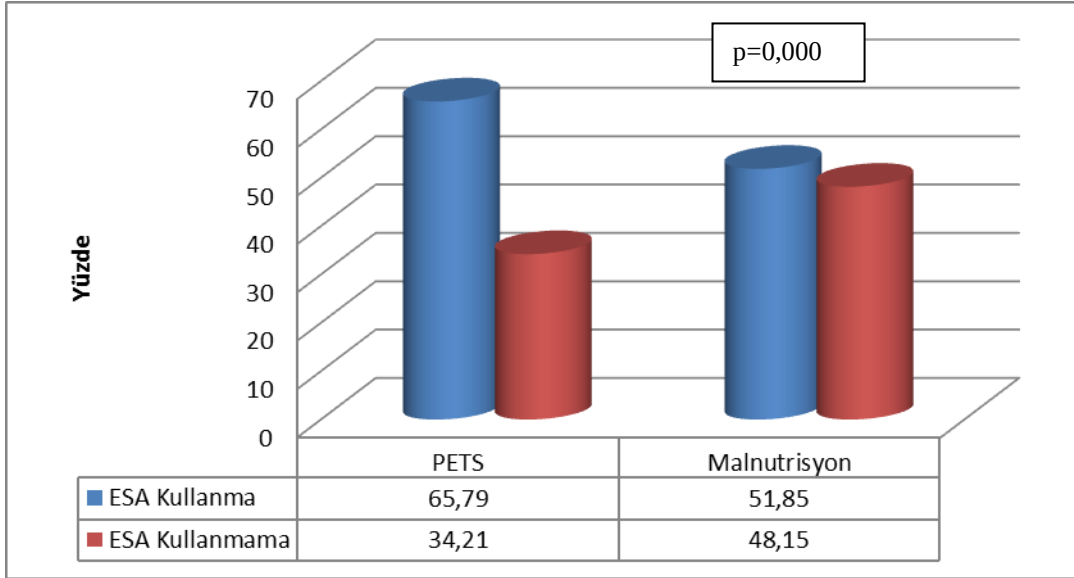
Şekil 9. Gruplar arası anti-hipertansif kullanım dağılımı



Şekil 10. Gruplar arası fosfor bağlayıcı ajan kullanım dağılımı



Şekil 11. Gruplar arası D vitamini kullanım dağılımı



Şekil 12. Gruplar arası ESA kullanım dağılımı

Üç grubun laboratuvar verilerinin karşılaştırılması ise tablo 12’de gösterilmiştir. Gruplar arasında total kolesterol, LDL, D vitamini ve potasyum açısından farklılık bulunmadı. İştahı arttıran AGRP hormonunun PETS grubunda en düşük olduğu ($p:0,044$), volüm durumunun ($p:0,003$), inflamatuvar parametrelerden TNF- α ve CRP’nin ise en yüksek olduğu (sırasıyla $p:0,000$ $p:0,000$) tespit edildi. IL-1, IL-6 açısından ise bir farklılık gözlenmedi. PETS tanı kriterlerinden olan nPNA, OKKÇA ve albuminin yine PETS grubunda en düşük olduğu görüldü (sırasıyla $p:0,010$, $p:0,016$, $p:0,000$).

Tablo 12. Üç Grubun Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametreler		İstatistiksel analiz		
		n	Ortalama $\pm$ SS	p
AGRP (pg/ml)	Kontrol	11	174,2 $\pm$ 112,7	0,044⁽¹⁻²⁾
	PETS	38	87,1 $\pm$ 89,27	
	Malnutrisyon	27	96,2 $\pm$ 90,7	
IL-1(ng/ml)	Kontrol	11	10,1 $\pm$ 5,3	NS
	PETS	38	13,8 $\pm$ 26,7	
	Malnutrisyon	27	19,7 $\pm$ 33,4	
IL-6 (ng/ml)	Kontrol	11	9,5 $\pm$ 4,4	NS
	PETS	38	26,9 $\pm$ 40,1	
	Malnutrisyon	27	10,6 $\pm$ 10,2	
TNF- α (ng/ml)	Kontrol	11	0,7 $\pm$ 1,9	0,000^{(1-2) (1-3)}
	PETS	38	7,3 $\pm$ 7	
	Malnutrisyon	27	4,2 $\pm$ 3,4	
CRP (mg/dl)	Kontrol	11	0,2 $\pm$ 0,1	0,000^{(1-2) (1-3)}
	PETS	38	2,0 $\pm$ 2,3	
	Malnutrisyon	27	1,1 $\pm$ 1,4	

Tablo12. Üç Grubun Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması (devamı)

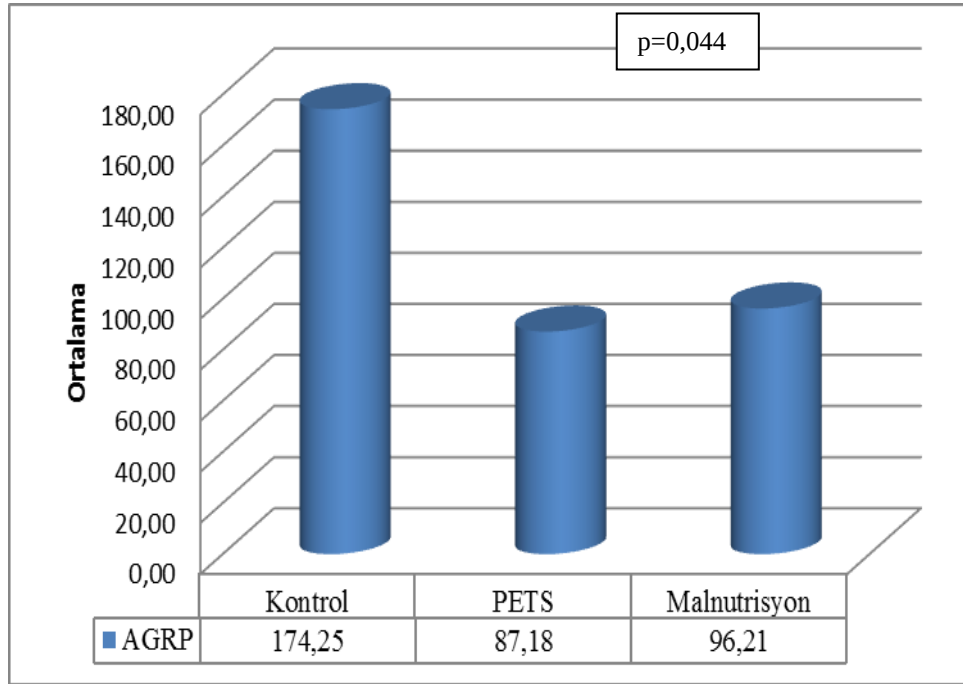
Parametreler		İstatistiksel analiz		
		n	Ortalama $\pm$ SS	p
nPNA (gr/gün)	Kontrol	11	1,0 $\pm$ 0,2	0,010 ⁽¹⁻²⁾
	PETS	38	0,8 $\pm$ 0,3	
	Malnutrisyon	27	0,9 $\pm$ 0,1	
OKKÇA (cm ²)	Kontrol	11	24,4 $\pm$ 6,3	0,016 ⁽²⁻³⁾
	PETS	38	23,2 $\pm$ 7,7	
	Malnutrisyon	27	29,4 $\pm$ 9,8	

nPNA: Günlük protein alımı, **OKKÇA:** Orta kol kas çevresi alanı

1-3: Kontrol- malnutrisyon grubu karşılaştırılması

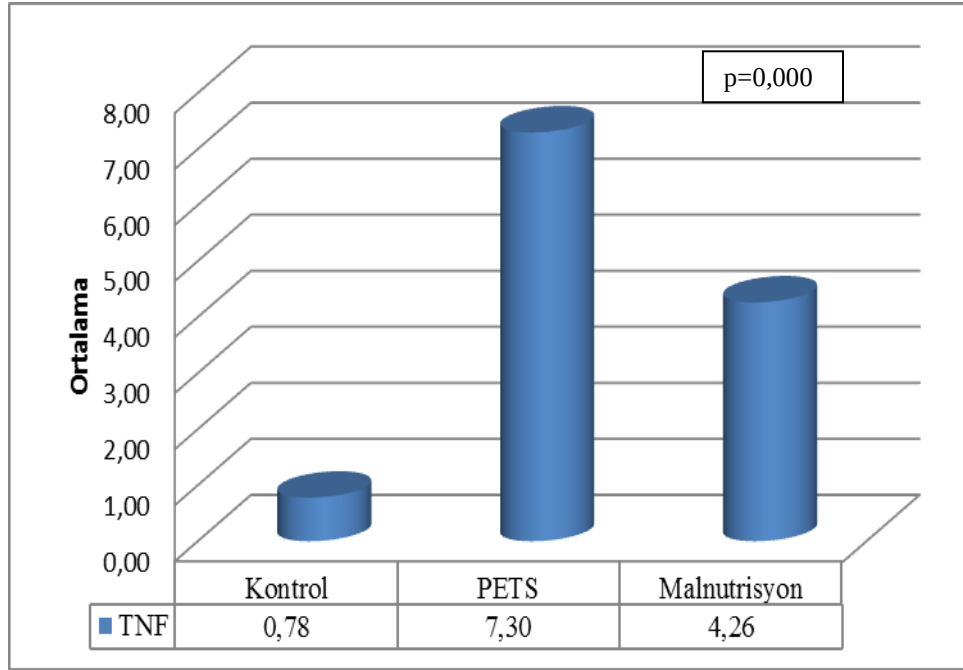
1-2: Kontrol- PETS grubu karşılaştırılması

2-3: Malnutrisyon-PETS grubu karşılaştırılması



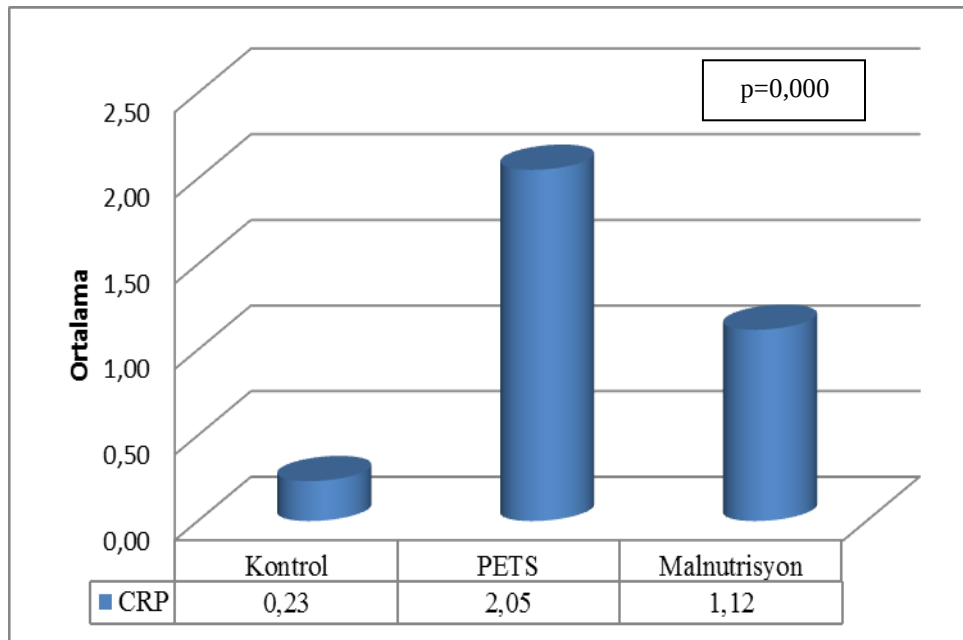
AGRP: (pg/ml)

Şekil 13. Üç grup arasındaki AGRP değerlerinin karşılaştırılması



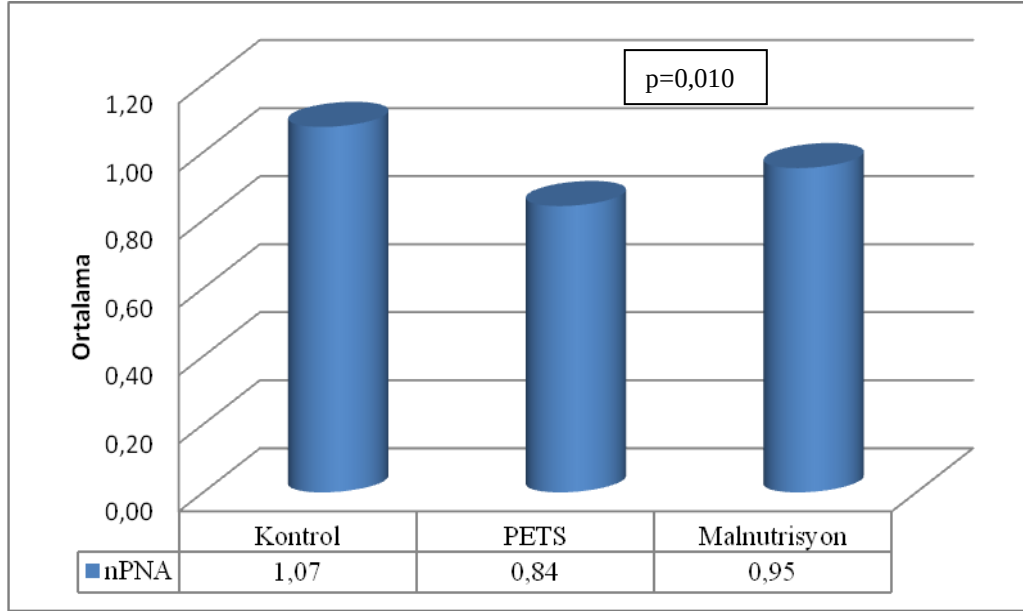
TNF α : (ng/ml)

Şekil 14. Üç grup arasındaki TNF- α değerlerinin karşılaştırılması



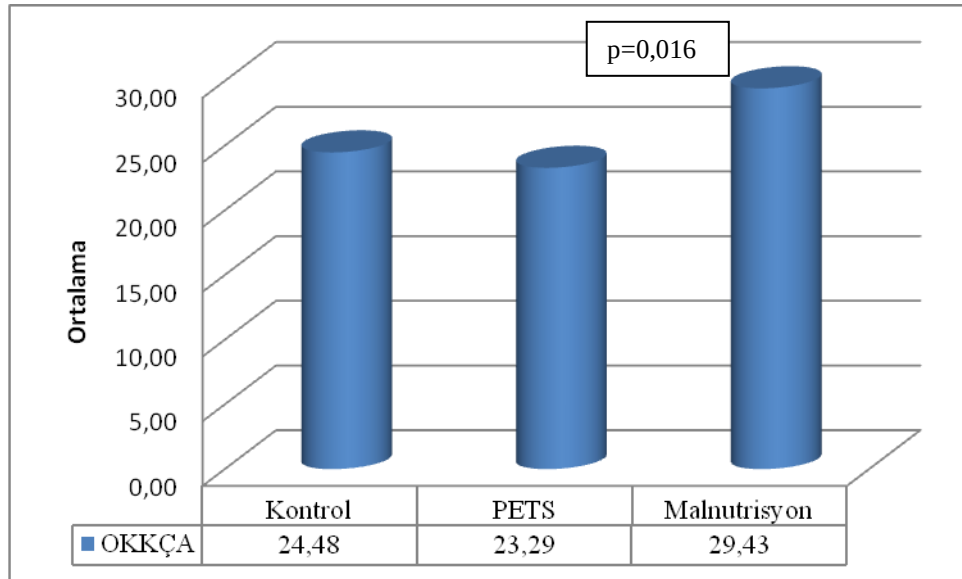
CRP: (mg/dl)

Şekil 15. Üç grup arasındaki CRP değerlerinin karşılaştırılması



nPNA: (gr/gün)

Şekil 16. Üç grup arasındaki günlük protein alım değerlerinin karşılaştırılması



OKKÇA: (cm²)

Şekil 17. Üç grup arasındaki orta kol kas çevresi alanı değerlerinin karşılaştırılması

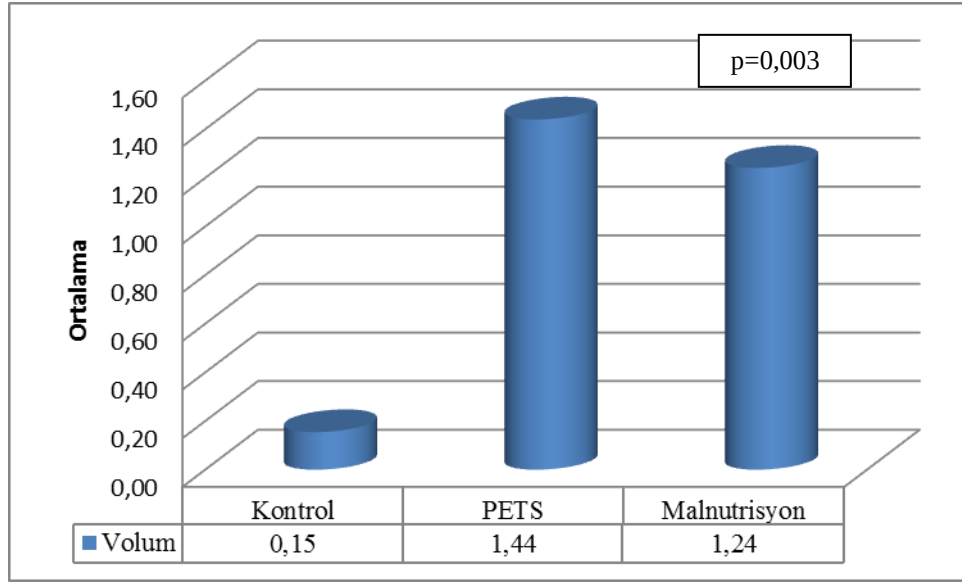
Tablo 12. Üç Grubun Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması (devamı)

Parametreler		İstatistiksel analiz		
		n	Ortalama ± SS	p
Albumin (gr/dl)	Kontrol	11	4,2±0,1	0,000 ^{(1-2) (1-3) (2-3)}
	PETS	38	3,0±0,5	
	Malnutrisyon	27	3,4±0,3	
Volüm (lt)	Kontrol	11	0,1±0,3	0,003 ^{(1-2) (1-3)}
	PETS	38	1,4±1,2	
	Malnutrisyon	27	1,2±1,2	
Glukoz (mg/dl)	Kontrol	11	83,1±6,1	0,032 ⁽¹⁻³⁾
	PETS	38	105,2±40,8	
	Malnutrisyon	27	137,7±104,5	

1-3: Kontrol- malnutriyon grubu karşılaştırılması

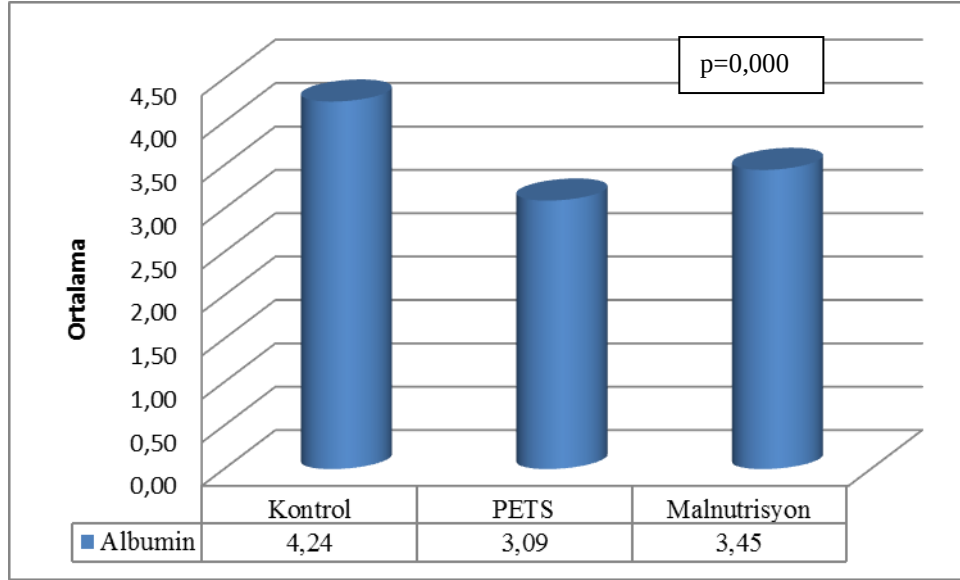
1-2: Kontrol- PETS grubu karşılaştırılması

2-3: Malnutriyon-PETS grubu karşılaştırılması



Volüm: (lt)

Şekil 18. Üç grup arasındaki volüm değerlerinin karşılaştırılması



Albumin: (gr/dl)

Şekil 19. Üç grup arasındaki albumin değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 12. Üç Grubun Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması (devamı)

Parametreler		İstatistiksel analiz		
		n	Ortalama ± SS	p
BUN (mg/dl)	Kontrol	11	10,0±2,1	0,000 ^{(1-2) (1-3)}
	PETS	38	47,3±17,2	
	Malnutrisyon	27	55,5±17,4	
Kreatinin (mg/dl)	Kontrol	11	0,6±0,1	0,000 ^{(1-2) (1-3)}
	PETS	38	8,1±3,3	
	Malnutrisyon	27	8,2±3,1	
Total protein (g/dl)	Kontrol	11	7,1±0,2	0,000 ^{(1-2) (1-3)}
	PETS	38	6,4±0,7	
	Malnutrisyon	27	6,6±0,5	
Ürik asit (mg/dl)	Kontrol	11	4,8±0,7	0,002 ^{(1-2) (1-3)}
	PETS	38	5,8±1,4	
	Malnutrisyon	27	6,2±1,2	
HDL (mg/dl)	Kontrol	11	52,8±15,6	0,000 ^{(1-2) (1-3)}
	PETS	38	33,1±9,3	
	Malnutrisyon	27	33,6±8,5	
Trigliserit (mg/dl)	Kontrol	11	110,7±63,1	0,023 ⁽¹⁻³⁾
	PETS	38	140,8±83,4	
	Malnutrisyon	27	183,4±88,1	
Ferritin (ng/ml)	Kontrol	11	20,9±12,1	0,000 ^{(1-2) (1-3)}
	PETS	38	595,8±390,9	
	Malnutrisyon	27	507,7±268,7	

Tablo 12. Üç Grubun Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması (devamı)

Parametreler		İstatistiksel analiz		
		n	Ortalama $\pm$ SS	p
TSAT (%)	Kontrol	11	24,1 $\pm$ 10,5	NS
	PETS	38	29,8 $\pm$ 14,3	
	Malnutrisyon	27	33,3 $\pm$ 13,5	
PTH (pg/ml)	Kontrol	11	39,1 $\pm$ 13,2	0,000 ^{(1-2) (1-3)}
	PETS	38	361,6 $\pm$ 272,2	
	Malnutrisyon	27	401,2 $\pm$ 338,3	
Kalsiyum (mg/dl)	Kontrol	11	9,6 $\pm$ 0,3	0,000 ^{(1-2) (1-3)}
	PETS	38	8,4 $\pm$ 0,8	
	Malnutrisyon	27	8,7 $\pm$ 0,6	
Fosfor (mg/dl)	Kontrol	11	3,8 $\pm$ 0,4	0,004 ^{(1-2) (1-3)}
	PETS	38	5,1 $\pm$ 1,4	
	Malnutrisyon	27	4,9 $\pm$ 1,4	
ALP (U/l)	Kontrol	11	50,3 $\pm$ 12,3	0,000 ^{(1-2) (1-3)}
	PETS	38	98,1 $\pm$ 42,9	
	Malnutrisyon	27	95,1 $\pm$ 31,9	
Sodyum (mmol/l)	Kontrol	11	137,4 $\pm$ 2,1	0,027 ^{(1-2) (1-3)}
	PETS	38	134,9 $\pm$ 3,4	
	Malnutrisyon	27	134,8 $\pm$ 3,1	
HGB (g/dl)	Kontrol	11	13,4 $\pm$ 1,3	0,004 ^{(1-2) (1-3)}
	PETS	38	11,2 $\pm$ 2,4	
	Malnutrisyon	27	11,3 $\pm$ 1,5	
HCT (%)	Kontrol	11	39,4 $\pm$ 3,5	0,004 ^{(1-2) (1-3)}
	PETS	38	33,4 $\pm$ 7,5	
	Malnutrisyon	27	33,9 $\pm$ 4,4	
WBC (μ L)	Kontrol	11	5936,3 $\pm$ 1441,1	0,007 ^{(1-2) (1-3)}
	PETS	38	11154,4 $\pm$ 15884,7	
	Malnutrisyon	27	8083,7 $\pm$ 2315,4	
Platelet (μ L)	Kontrol	11	232727,2 $\pm$ 50874,5	0,044 ⁽¹⁻²⁾
	PETS	38	287026,3 $\pm$ 74377,9	
	Malnutrisyon	27	267259,2 $\pm$ 66567,2	

ALP: Alkalen fosfataz **PTH:** Parathormon, **TSAT:** Transferrin saturasyonu

1-3: Kontrol- malnutriyon grubu karşılaştırılması, **1-2:** Kontrol- PETS grubu karşılaştırılması

2-3: Malnutriyon-PETS grubu karşılaştırılması,

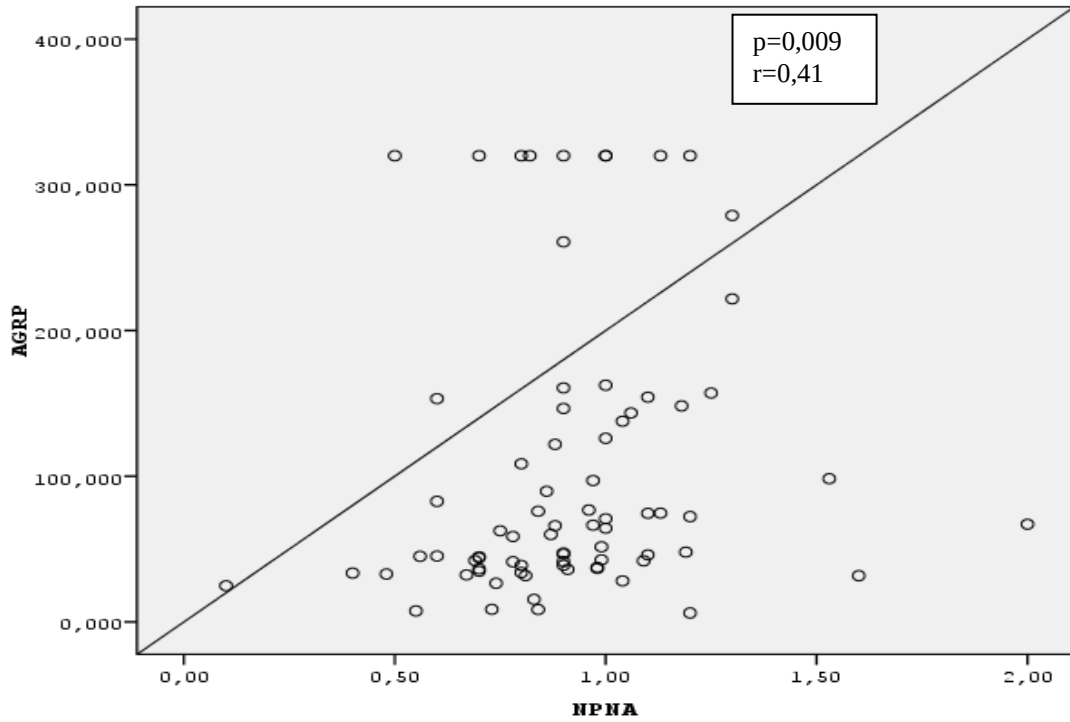
Ayrıca anlamlı olarak BUN, kreatinin, total protein, HDL, kalsiyum, hemoglobin, hemotokrit en düşük, fosfor, alkalen fosfataz, beyaz küre, platelet ise en yüksek PETS grubunda tespit edildi. Malnutrisyon grubunda ise sodyum düzeyinin en düşük, glukoz, ürik asit, trigliserit, transferrin saturasyonu, parathormon düzeyinin en yüksek olduğu anlamlı bulundu.

PETS grubunda AGRP düzeyi en düşük tespit edilmişti. AGRP ile tüm parametrelerin korelasyon analizi yapıldığında anlamlı olarak nPNA ile pozitif, kalsiyum düzeyi ile negatif bir ilişki tespit edildi. Diğer parametrelerle korelasyon bulunmadı (Tablo 13).

Tablo 13. AGRP ile Diğer Laboratuvar Parametreleri Arasındaki İlişki

Parametreler	AGRP	
	r	p
nPNA (gr/gün)	0,41	0,009
Kalsiyum (mg/dl)	-0,32	0,047

nPNA: Günlük protein alımı



Şekil 20. PETS grubundaki AGRP (pg/ml) ile günlük protein alımı (gr/gün) arasındaki korelasyon

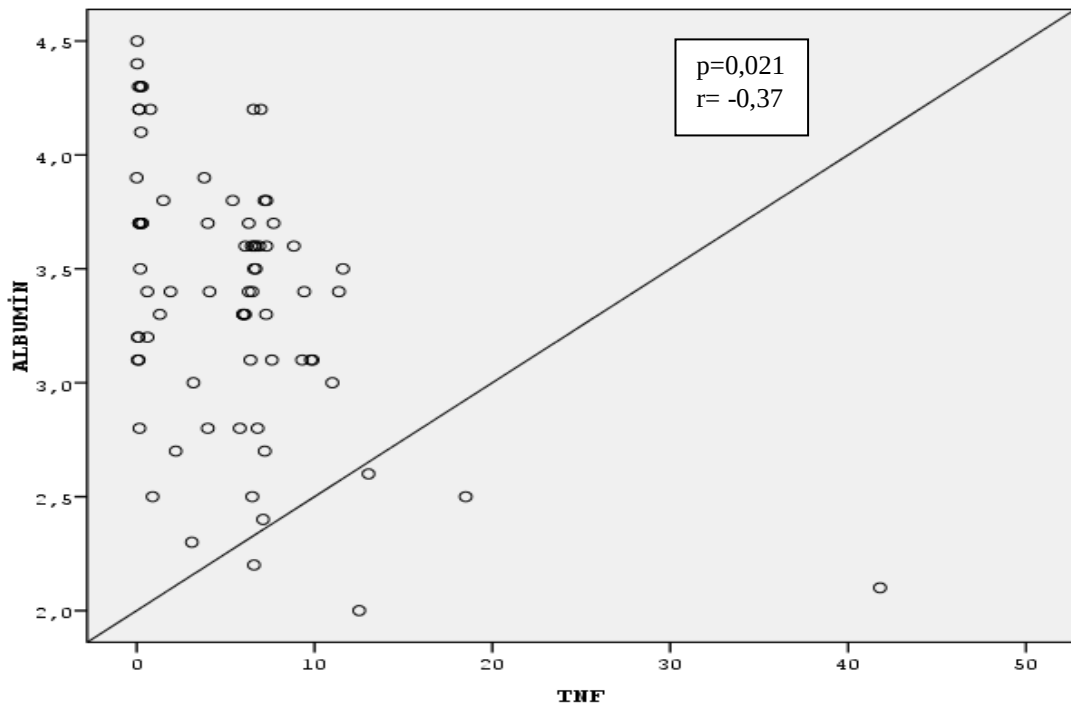
PETS grubundaki PETS'nun tanı kriterleri olan VKI, OKKÇA, nPNA ve albumin değerleri ile yine PETS grubunda anlamlı tespit ettiğimiz inflamatuvar

parametreler (CRP, TNF- α) arasındaki korelasyon analizinde, sadece albumin ile TNF- α arasında ve OKKÇA ile CRP arasında anlamlı negatif bir ilişki tespit edildi (Tablo 14)

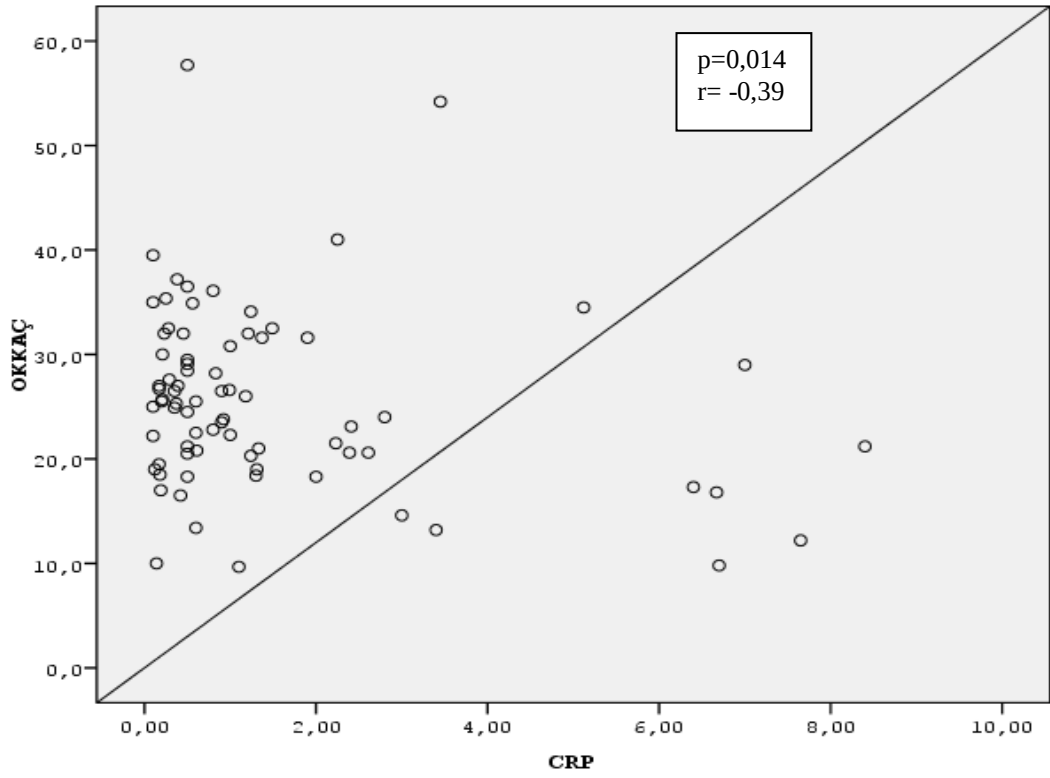
Tablo 14. PETS Grubunda Bazı Laboratuvar Parametreleri ile İnflamatuvar Parametreler Arasındaki Korelasyon Analizi

Parametreler		TNF- α	CRP
VKİ (kg/m ²)	r	-0,20	-0,07
	p	NS	NS
Albumin (g/dl)	r	-0,37	-0,06
	p	0,021	NS
OKKÇA (cm ²)	r	0,00	-0,39
	p	NS	0,014
nPNA (gr/gün)	r	-0,01	0,20
	p	NS	NS

nPNA: Günlük protein alımı, **OKKÇA:** Orta kol kas çevresi alanı, **VKI:** Vücut kitle indeksi



Şekil 21. PETS grubundaki albumin(g/dl) ile TNF- α (ng/ml) arasındaki korelasyon

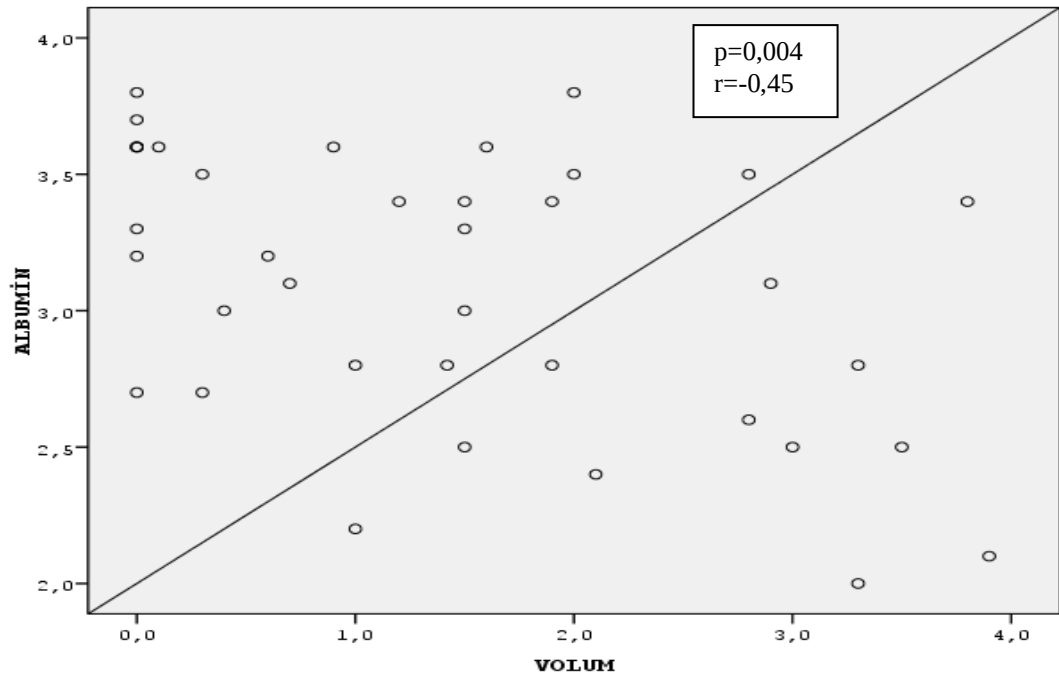


Şekil 22. PETS grubundaki orta kol kas çevresi alanı (cm²) ile CRP (mg/dl) arasındaki korelasyon

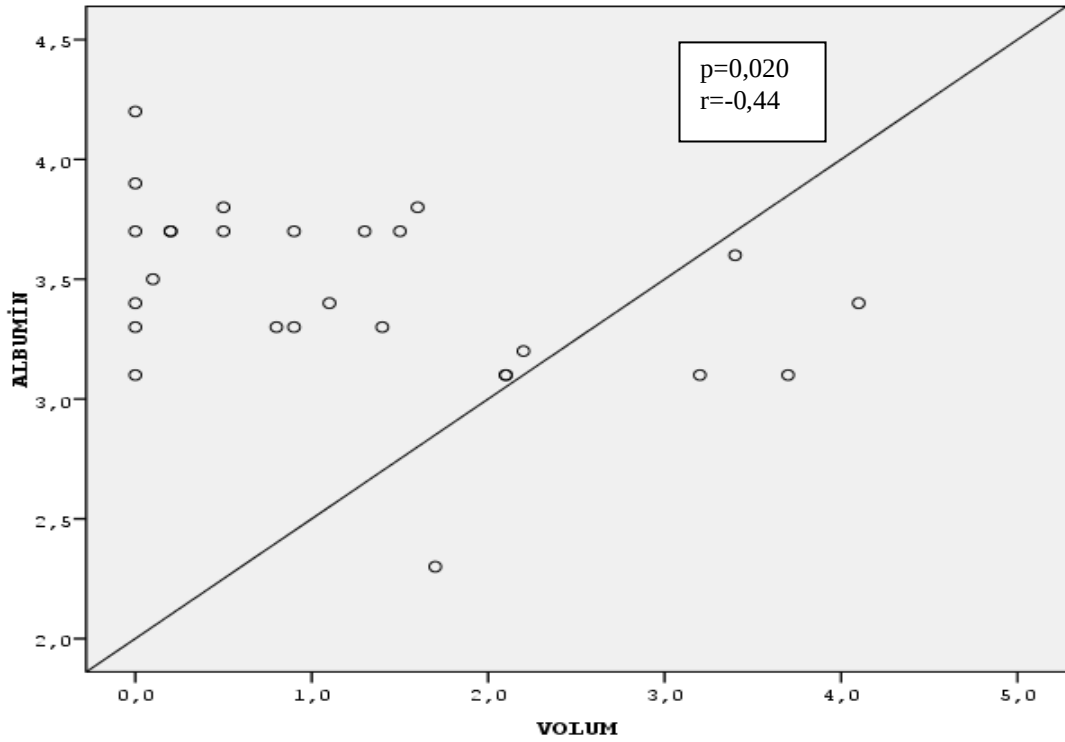
PETS grubunda daha fazla olmak üzere tespit ettiğimiz volüm yükü ile hem PETS grubundaki hem de malnutrisyon grubundaki tüm parametrelerin korelasyonunu incelediğimizde her iki grupta albumin ile volüm durumu arasında negatif yönlü bir korelasyon tespit edildi. Diğer parametrelerle ilgili bir ilişki bulunmadı (tablo 15).

Tablo 15. PETS Grubunda ve Malnutrisyon Grubunda Albumin ile Volüm Yükü Arasındaki Korelasyon

Parametreler		PETS	Malnutrisyon
		Volüm yükü	
Albumin (g/dl)	r	-0,45	-0,44
	p	0,004	0,020



Şekil 23. PETS grubundaki albumin (g/dl) ile volüm (lt) arasındaki kolereasyon



Şekil 24. Malnutrisyon grubundaki albumin (gr/dl) ile volüm (lt) arasındaki kolereasyon

PETS grubundaki HD'e giren ve PD'i yapan hastalar arasında, beslenme parametreleri, AGRP düzeyleri, inflamatuvar parametreler açısından karşılaştırma yaptığımızda anlamlı bir farklılık görülmedi. Sadece PD hastalarında ortalama kan basıncı, total kolesterol, LDL düzeyleri anlamlı yüksek, albumin ve potasyum düzeyleri ise anlamlı düşük tespit edildi (Tablo 16).

Tablo 16. PETS Grubunda Hemodiyalize Giren ve Periton Diyalizi Yapan Hastalar Arasında Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

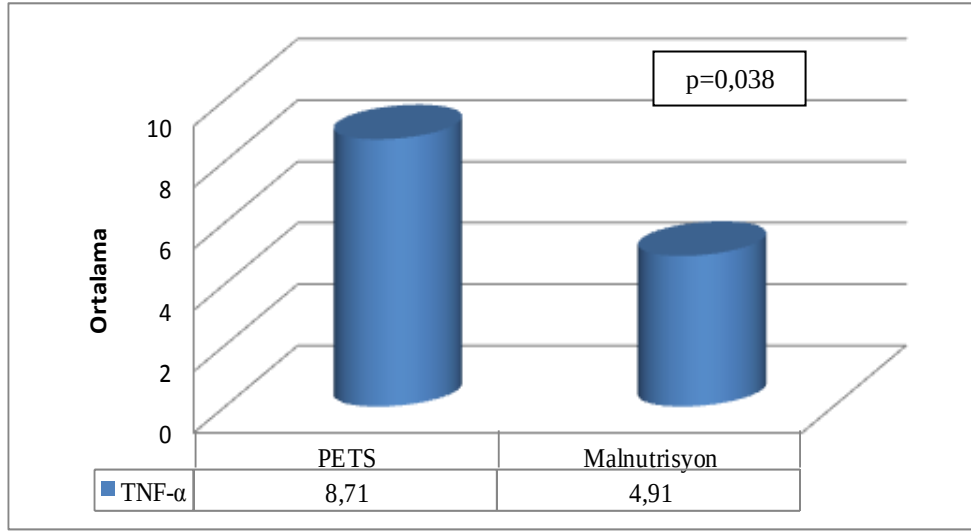
Parametreler	Hemodiyaliz	Periton diyalizi	p
Ortalama kan basıncı (mmHg)	89,7±8,2	98,9±14,6	0,015
Albumin (g/dl)	3,2±0,5	2,8±0,4	0,006
Total kolestrol (mg/dl)	141,2±74,9	179,6±47,4	0,006
Potasyum (mmol/l)	4,9±1,1	4,1±0,7	0,030

Çalışmamızda HD'e giren hastalarımızı PETS olanlar ve malnutrisyonu olanlar şeklinde iki gruba ayırıp tüm parametrelerini karşılaştırdığımızda, PETS olan hastalarımızın anlamlı olarak yaşlarının daha genç olduğu, VKİ'nin, OKKÇA'nının daha düşük olduğu, TNF- α düzeyinin arttığı, nPNA, total kolestrol ve LDL düzeyinin düşük olduğu tespit edildi (Tablo 17).

Tablo 17. PETS Olan HD Hastaları ile Malnutrisyonu Olan HD Hastalarının Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

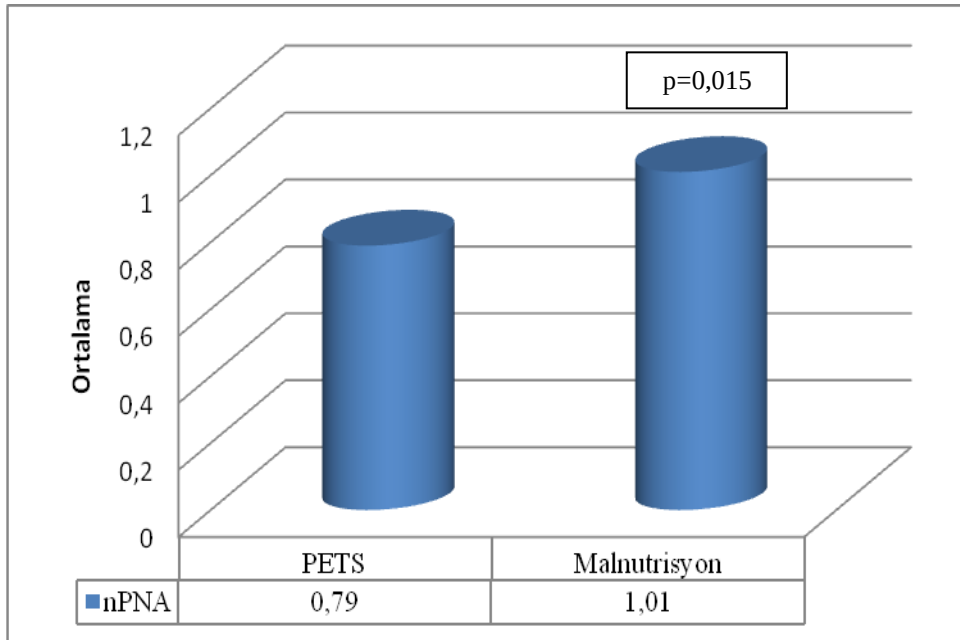
Parametreler		İstatistiksel analiz		
		n	Ortalama $\pm$ SS	p
Yaş (yıl)	PETS	17	42,3±16,6	0,019
	Malnutrisyon	15	57,2±17,3	
Total kolestrol (mg/dl)	PETS	17	141,2±74,9	0,040
	Malnutrisyon	15	162,8±41,8	
LDL (mg/dl)	PETS	17	81,5±50,2	0,047
	Malnutrisyon	15	93,1±25,5	
VKİ (kg/m ²)	PETS	17	21,0±3,9	0,001
	Malnutrisyon	15	26,5±4,6	
TNF- α (ng/ml)	PETS	17	8,7±8,9	0,038
	Malnutrisyon	15	4,9±2,8	
nPNA (gr/gün)	PETS	17	0,7±0,2	0,015
	Malnutrisyon	15	1,0±0,2	
OKKÇA (cm ²)	PETS	17	21,3±6,2	0,002
	Malnutrisyon	15	30,1±8,5	

nPNA: Günlük protein alımı, **OKKÇA:** Orta kol kas çevresi alanı, **VKİ:** Vücut kitle indeksi



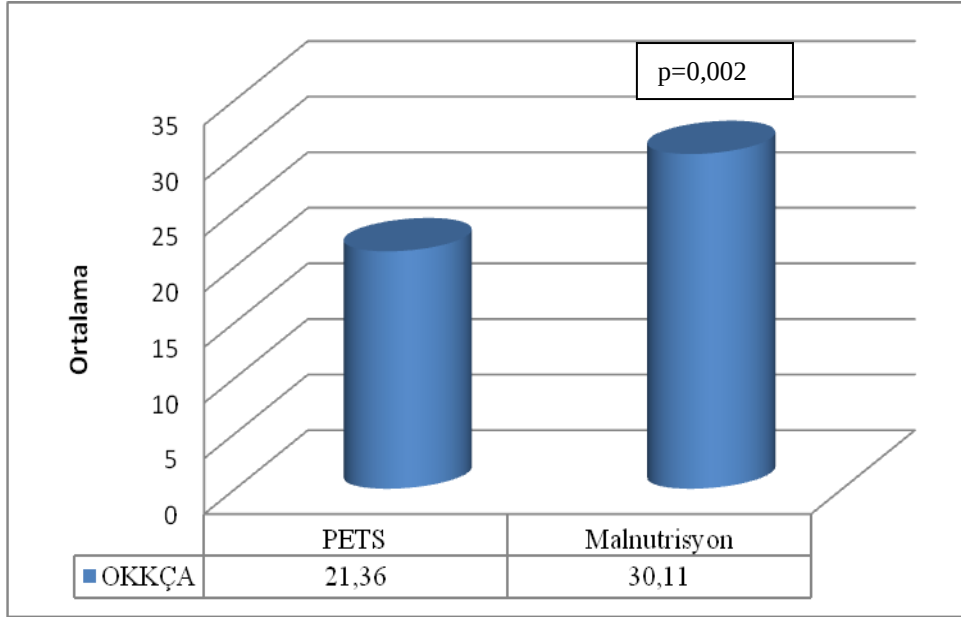
TNF- α : (ng/ml)

Şekil 25. PETS olan HD hastaları ile malnutrisyonu olan HD hastalarının TNF- α değerinin karşılaştırılması



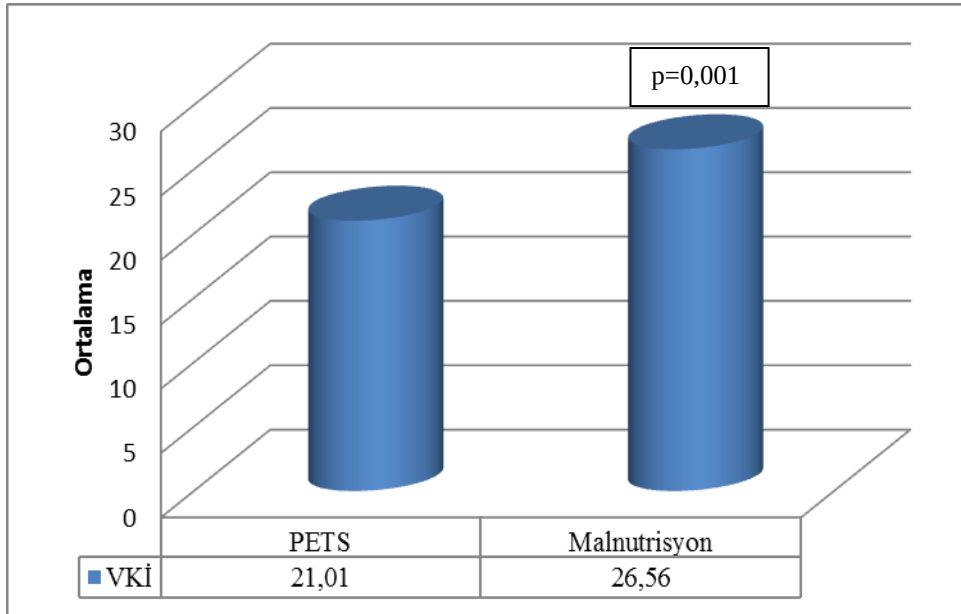
nPNA: (gr/gün)

Şekil 26. PETS olan HD hastaları ile malnutrisyonu olan HD hastalarının günlük protein alm değerinin karşılaştırılması



OKKÇA: (cm²)

Şekil 27. PETS olan HD hastaları ile malnutrisyonu olan HD hastalarının orta kol kas çevresi alanı değerinin karşılaştırılması



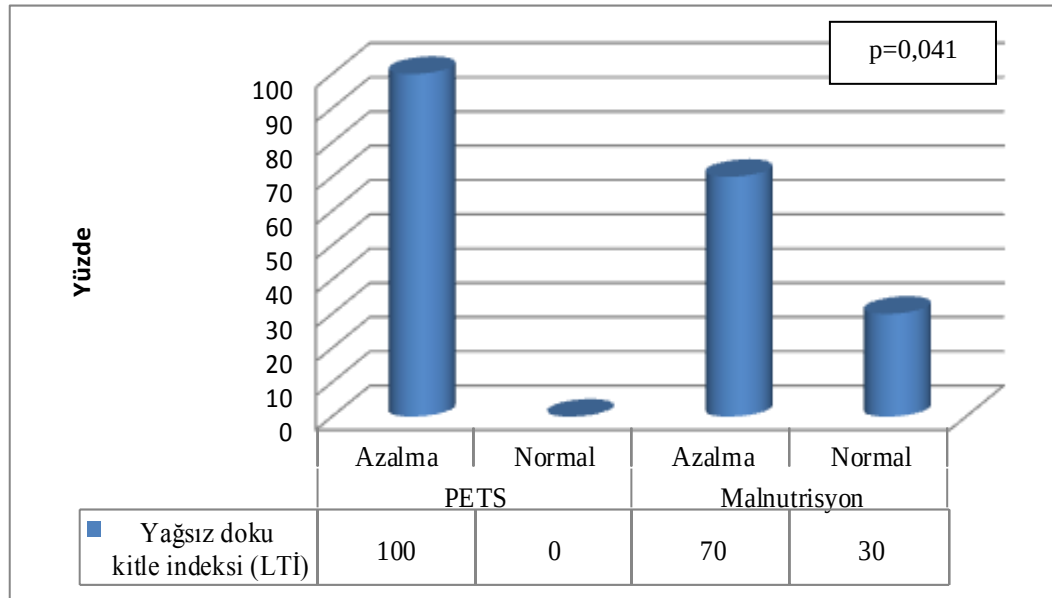
VKİ: kg/m²

Şekil 28. PETS olan HD hastaları ile malnutrisyonu olan HD hastalarının vücut kitle indeksi değerinin karşılaştırılması

Ayrıca çalışmamızda PD yapan hastalarımızı PETS olanlar ve malnutrisyonu olanlar şeklinde iki gruba ayırıp tüm parametrelerini karşılaştırdığımızda, PETS grubunda anlamlı olarak glukoz, albumin, trigliserit düzeylerinin düşük olduğu ve hastaların tamamında yağsız doku kitle indeksinin azalmış olduğu tespit edildi (Tablo 18).

Tablo 18. PETS Olan PD Hastaları ile Malnutrisyonu Olan PD Hastalarının Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametreler			İstatistiksel analiz		
			n	Ortalama $\pm$ SS	p
Glukoz (mg/dl)	PETS		17	98,0 $\pm$ 37,2	0,037
	Malnutrisyon		10	166,3 $\pm$ 158,3	
Albumin (g/dl)	PETS		17	2,8 $\pm$ 0,4	0,002
	Malnutrisyon		10	3,3 $\pm$ 0,2	
Trigliserit (mg/dl)	PETS		17	151,0 $\pm$ 60,0	0,017
	Malnutrisyon		10	209,8 $\pm$ 55,8	
Yağsız doku kitle indeksi (LTİ)	PETS	Azalma	17	% 100	0,041
		Normal	0	% 0,00	
	Malnutrisyon	Azalma	7	% 70	
		Normal	3	% 30	



Şekil 29. PETS olan PD hastaları ile malnutrisyonu olan PD hastalarının yağsız doku kitle indeksinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

PETS'nu 2008 yılında ISRNM, yağ kaybı olsun veya olmasın protein kaybı ile seyreden, istirahat halindeki enerji tüketiminin arttığı, beslenme desteğine rağmen vücut kompozisyonunda tam düzelme sağlanamayan kompleks bir sendrom olarak tanımlamıştır. Birçok çalışma KB hastalarında % 20-60 arasında değişen oranlarda PETS tespit etmiştir. Aralığın bu kadar geniş olması da farklı tanı yöntemlerinin ve farklı tanı kriterlerinin baz alınmasına bağlanmıştır⁽⁹⁹⁾. Çalışmamızda 38 (% 51) hastamızda PETS tespit edildi. PETS'nun 4 kriterinden 2 tanesine sahip olup malnutrisyon grubunu oluşturan ise 27 (% 36) hastamız vardı. Tüm hastalarımızın % 87'sinde (n:65) beslenme bozukluğu mevcuttu. Beslenme bozukluğu oranının bu kadar yüksek çıkmasının nedeni, önceki çalışmalarda kullanılan anket yöntemlerine dayalı, subjektif global assessment (SGA), malnutrisyon inflamasyon skoru (MİS) gibi, beslenme bozukluğu tespiti yapılmayıp, daha net sınırları olan, laboratuvar verilerine dayalı PETS kriterlerinin uygulanmış olması olabilir.

KB hastalarında beslenme bozukluğunun ciddi boyutlarda olması, beraberinde hastaneye yatışı ve mortaliteyi etkilemektedir. Çok merkezli, 98489 hemodiyaliz hastasında yürütülen bir çalışmada düşük protein alımı ile mortalite arasında yakın bir ilişki bulunmuştur⁽¹⁰⁰⁾. Kalantar-Zadeh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ciddi iştah azalmasının mortaliteyi ve hastaneye yatışı 4 kat arttırdığı görülmüştür⁽¹⁰¹⁾. Yine başka bir çalışmada protein alımının <1gr/kg/gün ve enerji alımının <25 kcal/kg/gün olmasının kötü sağ kalım ile ilişkisi bulunmuştur⁽¹⁰²⁾. İspanya'da yapılan bir çalışmada ise başlangıçta % 37 olan PETS oranının 2 yıl içinde % 41,1'e çıktığı, 2 yıl sonunda çalışmaya alınan 122 hastanın 26'sının öldüğü, ölüm nedenleri arasında ise % 31'lik bir oranla KVH'nın önde geldiği tespit edilmiştir⁽¹⁰³⁾. Çalışmamızda ise KVH'nın PETS grubunun % 15,8'inde, malnutrisyon grubunun % 33,3'ünde geliştiği gözlemlendi. Malnutrisyon grubundaki hastalarımızın yaşının biraz daha ileri olması ve DM'un biraz daha sık görülmesi, KVH'nın malnutrisyon grubunda PETS grubuna göre daha fazla görülmesinin nedenini açıklayabilir. Kesitsel bir çalışma yaptığımız için de mortalite oranları hesaplanamamıştır.

PETS'nun tanı kriterlerinden biri olan günlük protein ve enerji alımının PETS'lu vakalarda ciddi azaldığı bilinmektedir. Bu durum ise PETS'nun etyolojisinde yer alan iştahsızlığa bağlanmaktadır. İştahsızlık SDBY hastalarının % 35-50'sinde gözükmetedir⁽³¹⁾. Haftada 3 gün 4 saat hemodiyalize giren 37 hastada yürütülen bir çalışmada hastaların % 70,2'sinde hem protein hem de enerji alımının yetersiz olduğu tespit edilmiş ve bu hastaların % 50'sinde iştahsızlık olduğu gözlenmiştir⁽¹⁰⁴⁾. Çalışmamızda iştahsızlık tespitine yönelik bir anket çalışması yapılmadı. Hastalarımız üç günlük diyet günlüğünü düzenli tutmadıkları için de günlük enerji alımları hesaplanamadı. Ancak PETS grubunda sağlıklı gruba göre ciddi anlamda protein alımının yetersizliği mevcuttu. PETS grubundaki prediyaliz hastalarımızın günlük protein tüketimi 0,9 gr/kg, diyaliz hastalarımızinki ise 0,84 gr/kg idi. Diyaliz hastalarının alması gereken günlük protein miktarının en az 1,2 gr/kg olması gerektiği göz önünde bulundurulunca hastalarımızın protein alımlarının ciddi düşük olduğu anlaşılmaktadır.

İştahsızlığın önemli nedenlerinden birisi inflamasyondur. Aslında PETS'nun temelinde de inflamasyon köşe taşlarından birisi olarak gözükmetedir. İnflamasyon nedeniyle iştah azalmakta, depresyon artmakta, istirahat halindeki enerji harcaması artmakta, kas kaybı ilerlemektedir⁽²⁷⁾. Bir çalışmada CRP ile istirahat halindeki enerji harcaması arasında pozitif yönlü korelasyon bulunmuş, on hastada enfeksiyon durumu düzelince CRP düşmüş, istirahat halindeki enerji harcamasında da düşüş gözlenmiştir⁽¹⁰⁵⁾. Carrero JJ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise iştahsızlık ile IL-6 ve CRP arasında negatif yönlü bir ilişki bulunmuştur⁽¹⁰⁶⁾. Kalanta- Zadeh de iştah azalması ile TNF- α ve CRP arasında negatif yönlü korelasyon tespit etmiştir⁽¹⁰¹⁾. Çalışmamızda ise TNF- α ve CRP düzeyleri yüksek bulundu. Bu inflamatuvar parametrelerinin PETS'nun tanı kriterleriyle (albumin, vücut kitle indeksi, günlük protein alımı, orta kol kas çevresi alanı) olan ilişkisine baktığımızda, albumin ile TNF- α ve orta kol kas çevresi alanı ile CRP arasında negatif yönlü bir ilişki tespit edildi. Biyoimpedans aletiyle yağsız doku kitle indeksini ölçtüğümüzde, alet indekste azalma, artma veya indeksin normal olduğunu göstermektedir. Bu nedenle sayısal veriler ile yüzdesel ifadeler içeren kategorik verilerin korelasyon analizi istatistiksel olarak yapılamamaktadır. Ancak orta kol kas çevresi alanı vücuttaki kas kitlesini yansıtan

önemli bir parametre olup PETS grubumuzda düşük bulunması inflamasyon arttıkça kas kitlesinin azaldığını göstermektedir.

PETS'da besin alımındaki azlığın bir diğer önemli nedeni ise iştah hormonları arasındaki dengenin bozulmasıdır. Birçok araştırmacı ghrelin, leptin, adiponektin, visfatin, nöropeptit Y gibi hormonların beslenme üzerine etkilerini araştırmıştır^(37,39,93,107). Biz de iştah arttırıcı özelliği olan AGRP hormonunun PETS'lu vakalardaki düzeyini, beslenme parametreleriyle, antropometrik ölçümlerle, inflamatuvar belirteçlerle olan ilişkisini araştırdık. Çalışmamızda AGRP düzeyi PETS grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı daha düşüktü. Laboratuvar parametreleriyle ve antropometrik ölçümlerle ilişkisini araştırdığımızda ise AGRP'nin günlük protein alımıyla pozitif yönlü ilişkisi mevcuttu. Yani hastalarımızda AGRP düzeyi arttıkça protein alımı da artmıştı. Ayrıca ilginç olarak AGRP düzeyi ile kalsiyum arasında negatif yönlü bir korelasyon vardı. Ancak bu ilişkinin daha fazla araştırılması gerekmektedir. AGRP ile klinik çalışmalar az olup, bizim bilgilerimize göre KB hastalarında yürütülmüş klinik bir çalışma bulunmamaktadır. Daha çok çalışmalar deneysel boyutta ilerlemektedir. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, AGRP nöron topluluğunu uyaran ajanlar verildiğinde beslenmede ve yağ depolarında artış tespit edilmiştir⁽¹⁰⁸⁾. AGRP nöronlarının ablasyonunun yapıldığı çalışmada ise iştahsızlık ve kilo kaybı ortaya çıkmıştır^(109,110). Obez gençlerde multidisipliner bir tedavi yaklaşımında bulunarak yeme alışkanlıklarında etkili olan hormonların değişim düzeylerini araştıran bir çalışmada ise 24 hafta sonunda beslenme alışkanlıkları düzelen hastalarda NPY ve AGRP düzeyi azalmış, α -MSH düzeyi ise artmıştır⁽¹¹¹⁾.

PETS'da iştahsızlık dışında altta yatan önemli nedenlerden birisi de hastanın diyalize girmesi ve volüm durumudur. Çünkü diyaliz, inflamasyonu ve istirahat halindeki enerji harcamasını arttırmakta, diyalizden kaynaklanan protein kaybı meydana gelmektedir. HD giren hastalarda, HD işleminin IL-6 seviyesini arttırdığını ve bu etkinin diyaliz işlemi bittikten 2 saat sonrasına kadar da devam ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur^(65,112). Periton diyalizinin lokal ve sistemik inflamasyonla ilişkisi olduğunu belirten⁽¹¹³⁾, HD işlemi sırasında vücutta protein yıkımının arttığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır⁽⁴⁴⁾. İkizler TA ve arkadaşları ise HD işlemi sırasında aminoasit kaybının olduğunu göstermişlerdir⁽¹¹⁴⁾.

HD giren PETS'lu hastalarımız ile malnutrisyonlu hastalarımız arasında karşılaştırma yaptığımızda, PETS'lu hastalarda TNF- α 'nın anlamlı arttığı, günlük protein alımının, vücut kitle indeksinin ve orta kol kas çevresi alanının anlamlı daha düşük olduğu tespit edildi. Ayrıca total kolesterol ve LDL seviyesinin malnutrisyon grubuna göre daha düşük olduğu gözlemlendi. PD yapan PETS'lu hastalarımız ile malnutrisyonlu hastalarımız arasındaki karşılaştırmada ise glukoz, albumin ve trigliserit PETS'lu hastalarımızda daha düşüktü.

Çalışmamızda, PETS grubunun HD ve PD hastaları arasında tedavi modalitelerinin karşılaştırılmasında, AGRP, inflamatuvar belirteçler, vücut kitle indeksi, günlük protein alımı, orta kol kas çevresi alanı gibi parametreler açısından farklılık bulunmadı. Sadece PD hastalarında ortalama kan basıncının biraz daha yüksek, potasyum ve albumin seviyelerinin daha düşük, total kolesterol seviyesinin ise daha yüksek olduğu gözlemlendi. SDBY bulunan hastalarda albumin düşüklüğü hem inflamasyon nedeniyle yapımdaki azlıktan hem de özellikle periton diyalizi başta olmak üzere diyalizle kayıptan kaynaklandığı birçok çalışmada gösterilmiştir^(115,116). Hipertansiyonun ise periton diyaliz hastalarında başlangıçta istenilen düzeylerde seyretse de yıllar geçtikçe volüm çekilmesinde yaşanan problemlerden dolayı gittikçe arttığı görülmüştür^(117,118).

Volüm yüküde PETS'na etki etmektedir. Volüm yükü bakteriyel ve endotoksin translokasyonuna bağlı olarak immün aktivasyona neden olmakta, sitokin üretimini arttırmaktadır⁽⁵⁶⁾. Ayrıca volüm yükü hastanın fiziksel aktivitesinde azalmaya neden olarak da PETS'na katkıda bulunmaktadır. PETS grubumuzda volüm yükü kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksekti. Hem malnutrisyon grubunda hem de PETS grubunda volüm yükü ile inflamatuvar parametreler arasında korelasyon bulunamadı. Ancak her iki grupta volüm yükü ile albumin arasında negatif yönlü bir korelasyon mevcuttu. Bizim çalışmamıza benzer bir şekilde, PD hastalarında subjektif global assessment ve malnutriyon inflamasyon skoruna göre beslenme durumlarını değerlendiren bir çalışmada, albumin seviyesi azaldıkça ultrafiltrasyonun azaldığı, volüm yükünde artış olduğu gözlenmiştir⁽¹¹⁹⁾.

PETS'da böbrek hastalığına eşlik eden diğer hastalıklar (DM, KKY gibi) PETS'na yakalanma riskini arttırmaktadır. DM hastasında PETS durumunun non-diyabet hastalarına göre daha fazla geliştiğini tespit eden⁽¹²⁰⁾ bir çalışmanın aksine

çalışmamızda non-DM hastalarında PETS'nun daha fazla olduğunu gözlemledik. PETS grubumuzda 7 (% 18,42) hastamız DM, geri kalan 31 (% 81,58) hastamız non-DM idi. Bu 31 hastanın 14 tanesinde böbrek yetmezliği etyolojisi bilinmemektedir. Bu durum belki oranlar üzerinde etki yaratabilir. Diyabet hastaları son dönem böbrek yetmezliği konumunda hastaneye geldiklerinde önceden diyabet durumu bilinmiyorsa gözden kaçabilir. Çünkü SDBY konumuna gelinceye kadar hastalarda kilo kaybı gelişmekte, insülin direnci azalmakta, mevcut olan insülinler ise beslenmeleri bozuk olduğu için de yeterli gelmektedir. Diyalize girmeye başlayan hastaların %5'inde de novo DM gelişmektedir⁽¹²¹⁾.

PETS'nun en önemli özelliği, PETS tanımından da anlaşılacağı üzere kas kitlesinde kayıp olmasıdır. Kas kitlesinin düşüklüğü ise beraberinde mortalitede artışa neden olmaktadır⁽¹⁰⁴⁾. Bazı çalışmalarda DM olan PETS'lu vakalarda kas yıkımını daha fazla olduğu ve sağ kalımda ciddi kötüleşmelere neden olduğu gösterilmiştir^(122,123). Vücut kitlesinin kompozisyonunun tespitine yönelik çok çeşitli teknikler (dual-X-ray, biyoelektriksel impedans analizi gibi) bulunmaktadır. Bu tekniklerin sonuçları da benzer çıkmaktadır⁽¹²⁴⁾. Çalışmamızda biyoelektriksel impedans aleti ile ölçümümüzü gerçekleştirdik. PETS grubundaki hastalarımızın %97'sinde, malnutrisyon grubundaki hastalarımızın ise %81'inde yağsız doku kitle indeksi azalmıştı. Yağ doku kitle indeksi ise PETS grubundaki hastaların %84'ünde, malnutrisyon grubundaki hastaların % 66'ında normaldi. İlginç olan, PETS grubundaki hastaların % 15'inde, malnutrisyon grubundaki hastaların % 33'ünde yağ doku kitle indeksi artmıştı. Bu sonuçtan kilolu olan insanlarda da protein yıkımını olabileceğini anlaşılmaktadır. Bundan dolayı son dönemlerde sarkopenik obezite konusu tartışılmaya başlanmıştır⁽¹²⁵⁾. Sarkopeni, kas kitlesinde, kas gücünde ve fonksiyonunda progresif jeneralize bir kayıp olup, yaşlanma sürecinden kaynaklanmaktadır⁽¹²⁶⁾. Ancak genç hastalarda da malnutrisyon ve kaşeksi gibi durumlarda karşımıza çıkmaktadır. Kas kitlesi insanlarda 2. ve 4. dekad arasında maksimuma ulaşmakta, sonrasında yaş ilerledikçe azalmaktadır. Beraberinde yağ kitlesinde artış olmaktadır. Bu ise metabolik sendrom, tip II DM, KVH gibi hastalıkların riskini arttırmaktadır⁽¹²⁷⁾. Ortalama yaşları 70 olan 1400 hastada yapılan bir çalışmada kas kitlesi azaldıkça mortalitenin arttığı tespit edilmiştir⁽¹²⁸⁾. Aynı durum KBH içinde geçerlidir. Çünkü kas kitlesinin azalıp yağ kitlesinin artmasıyla ateroskleroza eğilimin arttığı görülmektedir⁽¹²⁹⁾. Bu durumun artmış inflamasyonla ilişkisini gösteren

alışmalar mevcuttur^(130,131). Biz de PETS grubu hastalarımızda CRP düzeyinin arttığını, vücuttaki kas kitlesini yansıtan orta kol kas çevresi alanı ile arasında negatif yönlü ilişki olduğunu tespit ettik.

PETS grubumuzda ESA kullanımı daha fazla idi. Buna rağmen hemoglobin ve hemotokrit değerleri ise daha düşüktü. Bu durumu artmış inflamasyonun ESA direncine neden olduğu şeklinde yorumlamaktayız. Çalışmamıza benzer şekilde başka bir çalışmada da ESA direncinin artmış inflamasyon ve düşük vücut kitle indeksi ile ilişkisi tespit edilmiştir⁽¹³²⁾. Diğer kullanılan ilaçları incelediğimizde ise malnutrisyon grubunda PETS grubuna göre anti-hipertansif ilaç, fosfor bağlayıcı ajan, D vitamini kullanımının daha fazla olduğunu gözlemledik. Malnutrisyon grubundaki hastalarımızın PTH düzeylerinin biraz daha yüksek olması nedeniyle, D vitamini kullanımının ve günlük protein alım miktarının biraz daha fazla olması nedeniyle de fosfor bağlayıcı ajan kullanımının arttığını düşünmekteyiz. Anti-HT ajan kullanımının fazla olması ise bu gruptaki hastaların büyük bir çoğunluğunun hipertansif hasta olmasına bağlandı.

Özetle; kronik böbrek hastalarımızda protein enerji tükenme sendromu yaygın olup, günlük protein tüketimleri alınması gereken düzeylerin altında geldi. Bu günlük protein tüketiminin düşüklüğü, iştah arttırıcı özelliğı olan agouti-related peptit düzeyinin düşüklüğü ile ilişkili bulundu. Hastalarımızda ayrıca TNF- α , CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin düzeyleri yüksek, vücut kas kitlesini yansıtan orta kol kas çevresi alanı, vücut kitle indeksi ve albumin düzeyleri düşük bulundu. İnflamatuvar belirteçler ile orta kol kas çevresi alanı ve albumin arasında negatif yönlü korelasyon tespit edildi. Protein enerji tükenme sendromlu hastalarımızın diyaliz modalitelerini karşılaştırdığımızda, günlük protein alımı, inflamatuvar belirteçler, vücut kitle indeksi ve agouti related peptit düzeyleri açısından farklılık bulunmadı.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1- Kronik böbrek hastalarında protein-enerji tükenme sendromu yaygın olarak görülmektedir.
- 2- Kronik böbrek hastalarında günlük protein alımının azalması protein-enerji tükenme sendromunun gelişimine katkıda bulunabilir.
- 3- TNF- α , CRP gibi artmış inflamasyon protein-enerji tükenme sendromunun gelişimine katkıda bulunabilir.
- 4- İştah arttırıcı özelliği olan agouti-related peptit düzeyi protein-enerji tükenme sendromlu kronik böbrek hastalarımızda düşük bulundu
- 5- Agouti-related peptit düzeyinin artışının günlük protein alımını arttırabileceğine dair korelasyon tespit edildi.
- 6- TNF- α ile albumin, CRP ile orta kol kas çevresi alanı arasında negatif bir korelasyon gözlemlendi.
- 7- Protein-enerji tükenme sendromlu hastalarda volüm yükü biraz daha fazla bulundu.
- 8- Protein-enerji tükenme sendromlu hastalarda ESA kullanımında artış mevcuttu.
- 9- Protein-enerji tükenme sendrom grubundaki hastaların %97'sinde yağsız doku kitle indeksinde azalma gözlemlendi.
- 10- Protein-enerji tükenme sendrom grubundaki hemodiyaliz ve periton diyaliz hastaları arasında agouti-related peptit düzeyleri benzer bulundu.

Sonuç olarak; kronik böbrek hastalığında mortalite ile yakın ilişkisi olan protein enerji tükenme sendromu sık gözükmemektedir. İnflamasyon ve AGRP gibi beslenmeyi düzenleyen hormonlarla yakın ilişkisi bulunmaktadır. AGRP düzeylerindeki artışın protein enerji tükenme sendromunu geriletebileceğini düşünmekteyiz. Ancak AGRP ile ilgili kronik böbrek hastalarında daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- **National Kidney Foundation.** K/DOQI kidney disease outcome quality initiative. *Am J Kidney Dis.* **2002**; 39(1):S1-266
- 2- **Levey AS, Atkins R, Coresh J, et al.** Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* **2007**;72(3):247-259
- 3- **National Collaborating Center for Chronic Conditions.** **Chronic kidney disease:** National clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; **2008.** Clinical guideline 73
- 4- **Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, et al.** A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant.* **2011**;26(6):1862-1871
- 5- **U.S. Renal Data System.** USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. Bethesda Md: National Institutes of Health: *National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Disease*; **2012**
- 6- **Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N, et al.** *Türkiye'de Renal Replasman Tedavisi (RRT): Genel Bilgiler/Türkiye'de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2011.* 24, İstanbul: Yorum Danışmanlık, **2012**:3-4.
- 7- **Taal MW, Brenner BM.** Renal Risk Scores: Progress and Prospects. *Kidney Int.* **2008**;73:1216-1219
- 8- **Taal MW.** Kronik Böbrek Hastalığının ilerlemesinin Yavaşlatılması. Ecder T. *Nefroloji ve Hipertansiyon Tanı ve Tedavi.* 1.baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; **2012**:201-210
- 9- **K/DOQI.** Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease:2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* **2007**; 50:471-530
- 10- **Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, et. al.** Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* **2008**;74:791-798
- 11- **Locatelli F, Del Vecchia L, Pozzoni P.** Anemia and Cardiovascular Risk: The Lesson of the CREATE Trial. *J Am Soc Nephrol* **2006**;17(3):S262-266
- 12- **Eleftheriadis T, Antoniadi G, Liakopoulos V, et.al.** Disturbance of Acquired Immunity in Hemodialysis Patients. *Semin Dial* **2007**;20:440-451
- 13- **Galbusera M, Remuzzi G, Boccardo P.** Treatment of Bleeding in Dialysis Patients. *Semin Dial* **2009**; 22:279-286
- 14- Clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)** CKD-MBD Work Group. *Kidney Int Suppl* **2009**; 113:S1-130
- 15- **Clarkson MR, Brenner BM.** *Renal Osteodistrofi.* Atakan A. The Kidney. 7. baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; **2007**:519-537
- 16- **Wheeler DC.** Clinical Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Floege J, Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology.* 4th Edition, United States of America: Elsevier Saunders; **2010**:927-934

- 17- **Bircher G, Woodrow G.** Gastroenterology and Nutrition in Chronic Kidney Disease. Floege J, Johson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 4th Edition, United States of America: Elsevier Saunders; **2010**:990-995
- 18- **Evenepoel P, Kuypers DR.** Dermatologic Manifestations of Chronic Kidney Disease. Floege J, Johson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 4th Edition, United States of America: Elsevier Saunders; **2010**:1001-1009
- 19- **Seifter JL, Samuels MA.** Neurologic Complications of Chronic Kidney Disease. Floege J, Johson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 4th Edition, United States of America: Elsevier Saunders; **2010**:985-989
- 20- **Tonelli M, Wiebe N, Cullem B, et. al.** Chronic kidney disease and mortality risk: A systematic review. *J Am Soc Nephrol*. **2006**; 17:2034-2047
- 21- **Munter P, He J, Astor BC, et. al.** Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease. Results from the atherosclerosis risk in community study. *J Am Soc Nephrol*. **2005**;16:529-538
- 22- **Stenvinkel P, Herzog CA.** Cardiovascular disease in chronic kidney disease. Floege J, Johson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 4th Edition, United States of America: Elsevier Saunders; **2010**:935-950
- 23- **Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, et al.** Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequence. *Am J Kidney Dis*. **2003**; 42:864-881
- 24- **Evans WJ, Morley JE, Argiles J, et. al.** Cachexia: A new definition. *Clin Nutr*. **2008**; 27:793-799
- 25- **Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et.al.** A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int*. **2008**; 73:391-398
- 26- **Mak RH, Ikizler TA, Kovesdy CP, et. al.** Wasting in chronic kidney disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. **2011**; 2:9-25
- 27- **Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, et. al.** Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr*. **2013**;23(2):77-90
- 28- **Wang AY, Sea MM, Tang N, et al.** Resting energy expenditure and subsequent mortality risk in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. **2004**;15:3134-3143
- 29- **Utaka S, Avesani CM, Draibe SA, et al.** Inflammation is associated with increased energy expenditure in patients with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr*. **2005**; 82:801-805
- 30- **Argiles JM, Busquets S, Lopez-Soriano FJ.** The role of uncoupling proteins in pathophysiological states. *Biochem Biophys Res Commun*. **2002**; 293:1145-1152
- 31- **Cheung WW, Huo HJ, Markison S, Chen C, et. al.** Peripheral administration of the melanocortin-4 receptor antagonist NBI-12i ameliorates uremia-associated cachexia in mice. *J Am Soc Nephrol*. **2007**; 18:2517-2524
- 32- **Neyra R, Chen KY, Sun M, et al.** Increased resting energy expenditure in patients with end-stage renal disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. **2003**; 27:36-42
- 33- **Wang AY, Sea MM, Tang N, et. al.** Resting energy expenditure and subsequent mortality risk in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. **2004**;15:3134-3143

- 34- **Cuppari L, de Carvalho AB, Avesani CM, et. al.** Increased resting energy expenditure in hemodialysis patients with sever hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol.* **2004**; 15:2933-2939
- 35- **Avesani CM, Cuppari L, Silva AC, et. al.** Resting energy expenditure in pre-dialysis diabetic patients. *Nephrol Dial Transpl.* **2001**;16:556-565
- 36- **Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, et. al.** Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat. Med.* **2004**;10:524-529
- 37- **Dreschsler C, Krane V, Winkler K, et al.** Changes in adiponectin and the risk of sudden death, stroke, myocardial infarction and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* **2009**;76:567-575
- 38- **Rodriguez-Carmona A, Perez Fontan M, Cordido F, et. al.** Hyperleptinemia is not correlated with markers of protein malnutrition in chronic renal failure. A cross-sectional study in predialysis, peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Nephron.* **2000**;86:274-280
- 39- **Carrero JJ, Witasz A, Stenvinkel P et. al.** Visfatin is increased in chronic kidney disease patients with poor appetite and correlates negatively with fasting serum aminoacids and triglyceride levels. *Nephrol Dial Transpl.* **2010**;25:901-906
- 40- **Wynne K, Giannitsopoulou K, Small CJ, et. Al.** Subcutaneous ghrelin enhances acute food intake in malnourished patients who receive maintenance peritoneal dialysis: a randomized, placebo-controlled trial. *Jam Soc Nephrol.* **2005**;16:2111-2118
- 41- **DeBoer MD, Zhu X, Levasseur PR, et. al.** Ghrelin treatment of chronic kidney disease: improvements in lean body mass and cytokine profile. *Endocrinology.* **2008**;149:827-835
- 42- **Güney Y, Bilgihan A.** Ubikitin sistem. *T Klin Tıp Bilimleri* **2002**, 22:616-619
- 43- **Carrero JJ, Ortiz A, Qureshi AR, et. al.** Additive effects of soluble tweak and inflammation on mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* **2009**;4:110-118
- 44- **Dogra C, Changotra H, Wedhas N, et. al.** TNF-related weak inducer of apoptosis (tweak) is a potent skeletal muscle-wasting cytokine. *FASEB J.* **2007**;21:1857-1869
- 45- **Langen RC, Schols AM, Kelders MC, et. al.** Inflammatory cytokines inhibit myogenic differentiation through activation of nuclear factor-kappaB. *FASEB J.* **2001**;15:1169-1180
- 46- **Doğan AL, Güç D.** Sinyal iletim mekanizmaları ve kanser. *Hacettepe tıp dergisi* **2004**; 35:34-42
- 47- **Schuelke M, Wagner KR, Stolz LE, et.al.** Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *N Eng J Med.* **2004**; 350:2682-2688
- 48- **Mak RH, Rotwein P.** Myostatin and insülin-like growth factors in uremic sarcopenia: the yin yang in muscle mass regulation. *Kidney Int.* **2006**; 70:410-412
- 49- **Miyamoto T, Carrero JJ, Qureshi AR, et. al.** Circulating follistatin in patients with chronic kidney disease: implications for muscle strength, bone mineral density, inflammation and survival. *Clin J Am Soc Nephrol.* **2011**;6:1001-1008
- 50- **Pupim LB, Flakoll PJ, Majchrzak KM, et.al.** Increased muscle protein breakdown in chronic hemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int.* **2005**; 68:1857-1865
- 51- **Pupim LB, Heimbürger O, Qureshi AR, et. al.** Accelerated lean body mass loss in incident chronic dialysis patients with diabetes mellitus. *Kidney Int.* **2005**;68:2368-2374

- 52- **Harter HR, Birge SJ, Martin KJ, et. al.** Effects of vitamin D metabolites on protein catabolism of muscle from uremic rats. *Kidney Int.* **1983**; 23:465-472
- 53- **Gordon PL, Sakkas GK, Doyle JW, et. al.** Relationship between vitamin D and muscle size and strength in patients on hemodialysis. *J Ren Nutr.* **2007**; 17:397-407
- 54- **Carrero JJ, Qureshi AR, Nakashima, A et. al.** Prevalence and clinical implications of testosterone deficiency in men with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transpl.* **2011**; 26:184-190
- 55- **Carrero JJ, Qureshi AR, Parini P, et. al.** Low serum testosterone increases mortality risk among male dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* **2009**;20:613-620
- 56- **Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, et. al.** Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int.* **2013**;84(6):1096-1107
- 57- **Vanhorebeek I, Langouche L, Van de Berghe G.** Endocrine aspects of acute and prolonged critical illness. *Nat Clin Pract.* **2006**;2:20-31
- 58- **Yilmaz MI, Sonmez A, Karaman M, et. al.** Low triiodothyronine alters flow-mediated vasodilatation in advanced nondiabetic kidney disease. *Am J Nephrol.* **2011**;33:25-32
- 59- **Heimbürger O, Barany P.** Baseline levels and trimestral variation of triiodothyronine and thyroxine and their association with mortality in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* **2012**; 7:131-138
- 60- **Bailey JL, Wang X, England BK, et. al.** The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding proteins of the ATP-dependent ubiquitin-proteasome pathway. *J Clin Invest* **1996**;1447-1453
- 61- **Graham KA, Reaich D, Channon SM, et al.** Correction of acidosis in hemodialysis decreases whole body protein degradation. *J Am Soc Nephrol* **1997**;8:632-637
- 62- **Zheng B, Ohkawa S, Li H, et al.** Foxo3a mediates signaling crosstalk that coordinates ubiquitin and atrogin-1/mafbx expression during glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *FASEB J.* **2010**;24:2660-2669
- 63- **Pickering WP, Price SR, Bircher G, et al.** Nutrition in CAPD: serum bicarbonate and the ubiquitin-proteasome system in muscle. *Kidney Int.* **2002**; 61:1286-1292
- 64- **Lim VS, Ikizler TA, Raj DS, et al.** Does hemodialysis increase protein breakdown? Dissociation between whole-body amino acid turnover and regional muscle kinetics. *J Am Soc Nephrol.* **2005**; 16:862-868
- 65- **Raj DS, Zarger P, Shah VO, et al.** Protein turnover and amino acid transport kinetics in end-stage renal disease. *Am J Physiol.* **2004**;286:E136-143
- 66- **Veeneman JM, Kingma HA, Boer TS, et al.** Protein intake during hemodialysis maintains a positive whole body protein balance in chronic hemodialysis patients. *Am J Physiol.* **2003**;284:E954-965
- 67- **Tjiong HL, van den Berg JW, Waaitimena JL, et al.** Dialysate as food: combined amino acid and glucose dialysate improves protein anabolism in renal failure patients on automated peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* **2005**;16:1486-1493
- 68- **Kimmel PL, Peterson RA, Weish KL, et al.** Multiple measurements of depression predict mortality in a longitudinal study of chronic hemodialysis outpatients. *Kidney Int.* **2000**;57:2093-2098

- 69- **Riezebos RK, Nauta KJ, Honig A, et al.** The association of depressive symptoms with survival in a Dutch cohort of patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transpl.* **2010**;25:231-236
- 70- **Ferrucci L, Penninx BW, Volpato S, et al.** Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high interleukin-6 serum levels. *J Am Geriatr Soc.* **2002**;50:1947-1954
- 71- **LeBrasseur NK, Walsh K, Arany Z.** Metabolic benefits of resistance training and fast glycolytic skeletal muscle. *Am J Physiol.* **2011**;300:E3-10
- 72- **Rocco MV, Paranandi L, Burrowers JD, et. al.** Nutritional status in the HEMO Study cohort at baseline. Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* **2002**;39:245-256
- 73- **Kloppenburg WD, de Jong PE, Huisman RM.** Low calori intake in dialysis patients: an alternative explanation. *Am J kidney Dis* **1999**;33:1202-1204
- 74- **Cano NJ, Fouque D, Roth H, et. al.** Intradialytic parenteral nutrition does not improve survival in malnourished hemodialysis patients: a 2-year multicenter, prospective, randomized study. *J Am Soc Nephrol* **2007** ;18:2583-2591
- 75- **Eustace JA, Coresh J, Kutchey C, et. al.** Randomized double-blind trial of oral essential amino acids for dialysis-associated hypoalbuminemia. *Kidney Int* **2000**; 57:2527-2538
- 76- **Allman MA, Stewart PM, Tiller DJ, et. al.** Energy supplementation and nutritional status in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* **1990**;51:558-562
- 77- **Fouque D. mCKenzie J, de Mutsert R, et. al.** Use of a renal-specific oral supplement by hemodialysis patients with low protein intake does not increase the need for phosphate binders and may prevent a decline in nutritional status and quality of life. *Nephrol Dial Transplant* **2008**;23:2902-2910
- 78- **Stratton RJ, Bircher G, Fouque D, et. al.** Multinutrient oral supplements and tube feeding in maintenance dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* **2005**;46:387-405
- 79- **Cano L, LabastiCoeyrehourq J, Lancome P, et. al.** Perdialytic parenteral nutrition with lipids and amino acids in malnourished hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* **1990**; 52:726-730
- 80- **Navarro JF, Mora C, Leon C, et. al.** Aminoacid losses during hemodialysis with polyacrylonitrile membranes: effect of intradialytic aminoacid supplementation on plasma aminoacid concentrations and nutritional variables in nondiabetic patients. *Am J Clin Nutr* **2000**;71:765-773
- 81- **Kurella Tamura M, Covinsky KE, Chertow GM, et. al.** Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *N Engl J Med* **2009**;361:1539-1547
- 82- **Leikis MJ, McKenna MJ, Peterson AC, et. al.** Exercise performance falls over time in patients with chronic kidney disease despite maintenance of hemoglobin concentration. *Clin J Am Soc Nephrol* **2006**;1:488-495
- 83- **Johansen KL, Painter PL, Sakkas GK, et. al.** Effects of resistance exercise training and nandrolone decanoate on body composition and muscle function among patients who receive hemodialysis: a randomized, controlled trial. *J Am soc Nephrol.* **2006**;17:2307-2314
- 84- **Majchrzak KM, Pupim LB, Flakoll PJ, et. al.** Resistance exercise augments the acute anabolic effects of intradialytic oral nutritional supplementation. *Nephrol Dial Transplant.* **2008**; 23:1362-1369
- 85- **Boccanfuso JA, Hutton M, McAllister B.** The effects of megestrol acetate on nutritional parameters in a dialysis population. *J Ren Nutr.* **2000**;10:36-43

- 86- **Stein A, Moorhouse J, Iles-Smith H, et. al.** Role of an improvement in acid-base status and nutrition in CAPD patients. *Kidney Int.* **1997**;52:1089-1095
- 87- **Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et. al.** Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* **2002**;13:1307-1320
- 88- **Mokrzycki MH, Kaplan AA.** Protein losses in continuous renal replacement therapies. *J Am Soc Nephrol.* **1996**; 7:2259-2263
- 89- **Biolo G, Ciocchi B, Bosutti A, et al.** Pentoxifylline acutely reduces protein catabolism in chronically uremic patients. *Am J Kidney Dis* **2002**; 40:1162-1172
- 90- **Perkins RM, Aboudura MC, Uy AL, et. al.** Effect of pentoxifylline on GFR decline in CKD: a pilot double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis* **2009**; 53:606-616
- 91- **Don BR, Kim K, Li J, et al.** The effect of etanercept on suppression of the systemic inflammatory response in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* **2010**;73:431-438
- 92- **Hung AM, Ellis CD, Shintani, A et al.** IL-1 beta receptor antagonist reduces inflammation in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* **2011**; 22:437-442
- 93- **Ashby DR, Ford HE, Wynne KJ, et. al.** Sustained appetite improvement in malnourished dialysis patients by daily ghrelin treatment. *Kidney Int.* **2009**;76:199-206
- 94- **Cheung WW, Yu PX, Little BM, et. al.** Role of leptin and melanocortin signaling in uremia-associated cachexia. *J Clin Invest.* **2005**;115:1659-1665
- 95- **Ilnytska O, Argyropoulos G.** The role of the agouti-related protein in energy balance regulation. *Cell. Mol.Life Sci.* **2008**; 65:2721-2731
- 96- **Xiao E, Xia-Zhang L, Vulliemoz NR, et.al.** Agouti-related protein stimulates the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and enhances the HPA response to interleukin-1 in the primate. *Endocrinology* **2003**;144:1736-1741
- 97- **Fekete C, Sarkar S, Rand WM, et.al.** Agouti-related protein (AGRP) has a central inhibitory action on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis; comparisons between the effect of AGRP and neuropeptide Y on energy homeostasis and the HPT axis. *Endocrinology* **2002**;143:3846-3853
- 98- **Andrews ZB.** Central mechanisms involved in the orexigenic actions of ghrelin. *Peptides.* **2011**;32(11):2248-2255
- 99- **Ikizler TA.** Optimal nutrition in hemodialysis patients. *Adv Chronic Kidney Dis.* **2013**; 20(2):181-189
- 100- **Ravel VA, Monar MZ, Streja E, et al.** Low protein nitrogen appearance as a surrogate of low dietary protein intake is associated with higher all-cause mortality in maintenance hemodialysis patients. *J. Nutr.* **2013**;143(7):1084-1092
- 101- **Kalantar Zadeh K, Block G, McAllister CJ, et al.** Appetite and inflammation, nutritional anemia and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* **2004**;80:299-307
- 102- **Araújo IC, Kamimura MA, Draibe SA, et al.** Nutritional parameters and mortality in incident hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* **2006** ;16(1):27-35.

- 103- Gracia-Iguacel C, González-Parra E, Pérez-Gómez MV, et al. Prevalence of protein-energy wasting syndrome and its association with mortality in haemodialysis patients in a centre in Spain. *Nefrologia*. **2013**;33(4):495-505
- 104- Bossola M, Muscaritoli M, Tazza L, et al. Variables associated with reduced dietary intake in hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. **2005**;15(2):244-252.
- 105- Utaka S, Avesani CM, Draibe SA, et al. Inflammation is associated with increased energy expenditure in patients with chronic disease. *Am J Clin Nutr*. **2005**;82:801-805
- 106- Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, et al. Comparison of nutritional and inflammatory markers in dialysis patients with reduced appetite. *Am J Clin. Nutr*. **2007**;85:695-701
- 107- Carrero JJ, Nakashima A, Qureshi AR, et al. Protein-energy wasting modifies the association of ghrelin with inflammation, leptin, and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. **2011**;79(7):749-756
- 108- Warne JP, Xu AW. Metabolic transceivers: in tune with the central melanocortin system. *Trends Endocrinol Metab*. **2013**;24(2):68-75
- 109- Ren H, Orozco IJ, Su Y, et al. FoxO1 target Gpr17 activates AGRP neurons to regulate food intake. *Cell* **2012**;149(6):1314-1326
- 110- Joly-Amado A, Denis RG, Castel J, et al. Hypothalamic AGRP-neurons control peripheral substrate utilization and nutrient partitioning. *EMBRO J*. **2012**;31(22):4276-4288
- 111- Prado WL, Oyama LM, Lofrano-Prado MC, et al. Alterations in downstream mediators involved in central control of eating behavior in obese adolescents submitted to a multidisciplinary therapy. *J Adolesc Health*. **2011**;49(3):300-305
- 112- Caglar K, Peng Y, Pupim LB, et al. Inflammatory signals associated with hemodialysis. *Kidney Int*. **2002**;62:1408-1416
- 113- Cordeiro AC, Carrero JJ, Abensur H, et al. Systemic and local inflammation in peritoneal dialysis: mechanisms, biomarkers and effects on outcome. *Contrib Nephrol* **2009**;163:132-139
- 114- Ikizler TA, Flakoll PJ, Parker RA, et al. Amino acid and albumin losses during hemodialysis. *Kidney Int*. **1994**;46:830-837
- 115- Guest S. Hypoalbuminemia in peritoneal dialysis patients. *Adv. Perit. Dial*. **2013**;29:55-60
- 116- Kaysen GA. Biological basis of hypoalbuminemia in ESRD. *J Am Soc Nephrol* **1998**;9(12):2368-2376
- 117- Menon MK, Naimark DM, Bargman JM, et al. Long-term blood pressure control in a cohort of peritoneal dialysis patients and its association with residual renal function. *Nephrol Dial. Transplant* **2001**;16(11):2207-2213
- 118- Cocchi R, Degli Esposti E, Fabbri A, et al. Prevalence of hypertension in patients on peritoneal dialysis: results of an Italian multicenter study. *Nephrol Dial. Transplant* **1999**;14(6):1536-1540
- 119- Tinroongroj N, Jittikanont S, Lumlertgul D, et al. Relationship between malnutrition-inflammation syndrome and ultrafiltration volume in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *J Med Assoc Thai*. **2011**;94(4):94-100
- 120- Cano NJ, Roth H, Aparicio M, et al. Malnutrition in hemodialysis diabetic patients: evaluation and prognostic influence. *Kidney Int*. **2002**;62:593-601

- 121- **Ritz E, Wolf G.** Pathogenesis, clinical manifestation and natural history of diabetic nephropathy. Floege J, Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 4th Edition, United States of America: Elsevier Saunders; **2010**:359-376
- 122- **Pupim LB, Heimbürger O, Qureshi AR, et al.** Accelerated lean body mass loss in incident chronic dialysis patients with diabetes mellitus. *Kidney Int* **2005**;68:2368-2374
- 123- **Pupim LB, Flakoll PJ, Majchrzak KM, et al.** Increased muscle protein breakdown in chronic hemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int* **2005**;68:1857-1865
- 124- **Fürstberg A, Davenport A.** Comparison of multifrequency bioelectrical impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry assessments in outpatient hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. **2011**;57(1):123-129
- 125- **Prado CM, Wells JC, Smith SR, et al.** Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence. *Clin Nutr*. **2012**;31(5):583-601
- 126- **Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al.** European Working Group on Sarcopenia in older people. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in older people. *Age Ageing* **2010**;39:412-423
- 127- **Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, et al.** Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Cur Opin Clin Nutr Metab Care* **2008**;11:693-700
- 128- **Miller MD, Crotty M, Giles LC, et al.** Corrected arm muscle area: an independent predictor of long-term mortality in community-dwelling older adults? *J Am Geriatr Soc* **2002**;50:1272-1277
- 129- **Kato A, Ishida J, Endo Y, et al.** Association of abdominal visceral adiposity and thigh sarcopenia with changes of arteriosclerosis in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. **2011**;26(6):1967-1976
- 130- **Cesari M, Kritchevsky SB, Baumgartner RN, et al.** Sarcopenia, obesity and inflammation-results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors Study. *Am J Clin. Nutr*. **2005**;8(2):428-434
- 131- **Honda H, Qureshi AR, Axelsson J, et al.** Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. *Am J Clin. Nutr*. **2007**;86(3):633-638
- 132- **do Sameiro-Faria M, Ribeiro S, Rocha-Pereira P, et al.** Body mass index and resistance to recombinant human erythropoietin therapy in maintenance hemodialysis patients. *Ren Fail*. **2013**;35(10):1392-1398.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Refika KARAER
Doğum Tarihi ve Yeri : 01.01.1979 / Mersin
Medeni Durumu : Bekar
Adres : Turgut Özal Bulvarı 81076 sok. Tayfun Apt. 6. Kat
No:11 Çukurova/ Adana
Telefon : 0 (505) 299 07 07
E-Mail : refikakaraer@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Gazi Üniversitesi
Görev Yeri : Çukurova Üniversitesi
Yabancı Dili : İngilizce