



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

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ NEDENİYLE DİYALİZ BAĞIMLI OLAN HASTALARDA KARBAMİLE PROTEİNLERİN DİYALİZ YETERLİLİĞİ İLE İLİŞKİSİ

**Dr. Hande ÖZONUR
UZMANLIK TEZİ**

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

ADANA-2022



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

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ NEDENİYLE DİYALİZ BAĞIMLI OLAN HASTALARDA KARBAMİLE PROTEİNLERİN DİYALİZ YETERLİLİĞİ İLE İLİŞKİSİ

**Dr. Hande ÖZONUR
UZMANLIK TEZİ**

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

**Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonunun TTU-2021-14310 nolu
Projesi ile desteklenmiştir.**

ADANA-2022

TEŞEKKÜR

Öğrenciliğimden bugüne; çalışma konumu seçerken, oldukça zorlayıcı geçen tez yazma sürecimde benden emeğini ve bilgisini esirgemeyen; endişelendiğimde, yorulduğumda kendi asistanlık anılarıyla neşelenmemi sağlayan saygıdeğer hocam Prof. Dr. İbrahim Karayaylalı'ya;

Sadece eğitim ve öğrenim hayatımdaki kaprislerime değil, günlük hayattaki zorlayıcılığım da sınırsız bir sabırla göğüs geren, hiçbir zaman yalnız olmayacağımı hissettiren sevgili aileme; bilhassa, alanlarımız çok farklı olduğu halde çalışmama katkı sağlamayı başaran sol ventrikülüm, biricik kardeşim Damla'ya;

Asistanlık eğitimimin en güzel hediyesi; tüm kahkahaları birlikte atıp, tüm talihsizliklerle birlikte mücadele ettiğim; en güzel seyahatlerde ve maceralarda yol arkadaşım Uzm. Dr. Melike Saday'a;

Güzel güzel pratisyen hekimler olarak çalıştığımız yıllarda, uzman hekim olmaya birlikte karar verdiğim, her koşulda yanında yürüyeceğim, yayında ve yapımdaki emeğini ödeyemeyeceğim dostum Uzm. Dr. Ali Karakaş'a;

Sıkılıp yorulduğumda, nöbetlerimde, tatilinde, küstüğümüzde ve barıştığımızda bana hep destek olan abim Uzm. Dr. Tolga Kuzu'ya;

Çalışma örneklerimi toplarken başta Hemşire Gül Kaya olmak üzere, diyaliz ekibine ve numuneleri çalışan, karşılaştığım aksiliklerde yardımını ve ilgisini esirgemeyen Dr. Öğretim Üyesi Gülçin Dağlıoğlu ile Arş. Gör. Yusuf Döğüş'e can-ı gönülden teşekkür ederim.

Dr. Hande Özönur

Adana, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET	X
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı.....	2
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı'nın Epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı Etiyolojisi	3
2.1.3. Renal Replasman Tedavileri	4
2.1.3.1. Böbrek Nakli.....	4
2.1.3.2. Diyaliz.....	4
2.1.3.2.1. Hemodiyaliz.....	5
2.1.3.2.2. Periton Diyalizi	5
2.2. Diyaliz Yeterliliği	6
2.2.1. Hemodiyaliz Yetersizliğine Neden Olan Faktörler	6
2.2.2. Hemodiyaliz Yeterliliğinde Etkili Faktörler	7
2.3. Hemodiyaliz Yeterliliğinin Değerlendirilmesi	11
2.3.1. Klinik Değerlendirme	11
2.3.2. Biyokimyasal Değerlendirme	11
2.3.3. Üre Kinetik Modeli ile Değerlendirme	13

2.3.3.1. Üre Düşüş Oranı	14
2.3.3.2. Kt/V Oranı	14
2.3.3.3. Karbamile Proteinler	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM	18
3.1. Çalışma Tasarımı	18
3.2. Biyokimyasal Parametrelerin İncelenmesi	19
3.3. Diyaliz Yeterliliğinin Hesaplanması.....	20
3.4. İstatistiksel Analiz.....	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	37
7. KAYNAKLAR	39

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Kronik böbrek hastalığında GFR kategorileri.....	2
Tablo 2. Kronik böbrek hastalığında Albuminüri kategorileri	2
Tablo 3. Kontamine su ile ortaya çıkabilecek bulgular	9
Tablo 4. Diyalizat ve plazmadaki solütlerin düzeyleri.....	10
Tablo 5. Hastaların demografik bulgularının incelenmesi.....	21
Tablo 6. Ek komorbidite bulgularının incelenmesi.....	22
Tablo 7. Kullanılan ilaçların dağılımı	23
Tablo 8. Hastaların laboratuvar bulgularının 0. ve 6. ay bulguları arasındaki farklılıkları.....	24
Tablo 9. Δ Laboratuvar bulguları ile cinsiyet değişkeni arasındaki farklılıkların incelenmesi	25
Tablo 10. Kt/V 0. ay bulguları ile 0. ay cLDL, cAlb ve URR değerleri arasındaki ilişki	25
Tablo 11. Kt/V 6. Ay bulguları ile 6. Ay cLDL, cALB ve URR değerleri arasındaki ilişki	27
Tablo 12. Δ Kt/V bulguları ile Δ cLDL, Δ cAlb ve Δ URR değerleri arasındaki ilişki.....	27
Tablo 13. 0. ve 6. ay bulguları ile cinsiyet değişkeni arasındaki farklılıklar.....	28
Tablo 14. 0. ve 6. ay bulguları ile Eritropoez stimüle edici ajan kullanımı arasındaki farklılıklar	29
Tablo 15. Eritropoez Stimüle Edici Ajan kullanımı ile 0. ve 6. ay cAlb, Hb ve Δ cAlb, Δ Hb ilişkisinin karşılaştırılması	29
Tablo 16. 0. ve 6. ay bulguları ile fosfor bağlayıcı değişkeni arasındaki farklılıklar	29

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No

Sayfa No

Şekil 1. Yıllara göre Türkiye’de renal replasman tedavisi alan hasta sayısı	3
Şekil 2. Ürenin ayrışması ve proteinlerin karbamilasyon reaksiyonu	15
Şekil 3. Üre ve tiosiyanatın karbamile proteinlere dönüşü	17
Şekil 4. Kronik böbrek yetmezliği nedenlerinin incelenmesi	21
Şekil 5. 0. ay Kt/V değeri ile 0. ay URR değeri arasındaki ilişki.....	26
Şekil 6. 0. ay cAlb değeri ile 0. ay URR değeri arasındaki ilişki	26
Şekil 7. 6. ay Kt/V değeri ile 6. ay URR değeri arasındaki ilişki.....	27
Şekil 8. Δ Kt/V değeri ile Δ URR değeri arasındaki ilişki.....	28



KISALTMALAR LİSTESİ

ACR	: Albumin to Creatinine Ratio (Albüminin Kreatinine Oranı)
AER	: Albumin Excretion Rate (Albümin Atılım Oranı)
Al	: Alüminyum
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ASKH	: Aterosklerotik Kalp Hastalığı
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AVR	: Aortik Valv Replasmanı
BMI	: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)
BUN	: Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Azotu)
Ca	: Kalsiyum
CA	: Kanser
cAlb	: Karbamile Albümin
cHb	: Karbamile Hemoglobin
Cl	: Klor
Cldl	: Karbamile Low Density Lipoprotein (Düşük Dansiteli Lipoprotein)
cm	: Santimetre
Cr	: Kreatinin
CREDIT	: Chronic RENal Disease In Turkey (Türkiye’deki Kronik Böbrek Hastalığı)
CRP	: C Reaktif Protein
Cu	: Bakır
dk	: Dakika
dl	: Desilitre
DM	: Diabetes Mellitus
DOPPS	: Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
eGFR	: Estimated Glomerular Filtration Rate (Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı)
eKt/V	: equilibrated Kt/V
ELISA	: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
Epo	: Eritropoetin

ESA	: Eritropoez Stimüle Edici Ajan
FMF	: Familial Mediterranean Fever (Ailevi Akdeniz Ateşi)
GFR	: Glomerular Filtration Rate (Glomerüler Filtrasyon Hızı)
GN	: Glomerülonefrit
gr	: Gram
H₂RB	: H ₂ Reseptör Blokörü
Hb	: Hemoglobin
HbA_{1C}	: Hemoglobin A _{1C}
HCO₃	: Bikarbonat
HD	: Hemodiyaliz
HDF	: Hemodiyafiltrasyon
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HT	: Hipertansiyon
IDEAL	: Initiating Dialysis Early and Late
IV	: İntra Venöz
iPTH	: İntakt Parathormon
K/DOQI	: Kidney Disease Outcome Quality Initiative
K	: Potasyum
KB	: Kan Basıncı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
kg	: Kilogram
KoA	: Kütle Transfer Alanı Katsayısı
Kru	: Rezidüel Renal Fonksiyon
K_{UF}	: Ultrafiltrasyon Katsayısı
KY	: Kalp Yetmezliği
L	: Litre
LDL	: Low Density Lipoprotein (Düşük Dansiteli Lipoprotein)
m	: Metre
MA	: Molekül Ağırlığı
mEq	: Miliekivalan
Mg	: Magnezyum

mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mmHg	: Milimetre Civa
mmol	: Milimol
mnb	: Milyon Nüfus Başına
MPO	: Myeloperoksidaz
Na	: Sodyum
NCDS	: National Cooperative Dialysis Study
NKF	: National Kidney Foundation
nmol/L	: Nanomol/Litre
nPCR	: Normalized Protein Catabolic Rate (Normalleştirilmiş Protein Katabolizma Hızı)
NSAID	: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (Non-steroidal Anti-inflamatuar İlaç)
Pb	: Kurşun
PCR	: Protein Catabolic Rate (Protein Katabolizma Oranı)
pg	: Pikogram
Pi	: İnorganik Fosfor
PPI	: Proton Pompa İnhibitörü
ppm	: Parts Per Million
PTH	: Parathormon
RO	: Revers Osmos
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
SA-stdKt/V	: Surface Area standart Kt/V
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
Si	: Silikon
spKt/V	: Single Pool Kt/V
stdKt/V	: Standart Kt/V
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
TİN	: Tübülointerstisyel Nefrit
U	: Ünite (Ölçü Birimi)
UF	: Ultrafiltrasyon

URR	: Urea Reduction Ratio (Üre Düşüş Oranı)
USRDS	: United States Renal Data System
VUR	: Vezikülo Üreteral Reflü
WBC	: White Blood Cell (Beyaz Küre)
Zn	: Çinko



ÖZET

Kronik Böbrek Yetmezliği Nedeniyle Diyaliz Bağımlı Olan Hastalarda Karbamile Proteinlerin Diyaliz Yeterliliği İle İlişkisi

Amaç: Kronik böbrek hastalığı ülkemizde ve dünyada, sıklığı hızla artan, önlenemez ya da ilerleyişi durdurulabilir bir halk sağlığı problemidir. Genellikle kronik böbrek hastalığı zemininde gelişen son dönem böbrek yetmezliği ise mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle diyaliz bağımlı olan hastalarda yeterli ve etkin diyaliz yapılması ortaya çıkabilecek mortalite ve morbidite riskini azaltmaktadır. Çalışmamız geleneksel parametreler olan Kt/V ve üre düşüş oranı (URR) ile karbamile proteinlerin diyaliz yeterliliğini göstermedeki rolünü ve yerini göstermeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz Nefroloji Polikliniği Hemodiyaliz Ünitesi'nde farklı etiyolojik nedenlerle düzenli olarak diyalize giren 36 erişkin hasta, aydınlatılmış onam formu ve etik kurul onayı alınarak çalışmamıza dahil edildi. Hastalardan diyaliz sonrasında alınan kan örneklerinde rutin biyokimyasal parametreler, hemogram, karbamile düşük dansiteli lipoprotein (cLDL) ve karbamile albümin (cAlb) değerleri çalışılarak, demografik özellikleri ile birlikte, Kt/V ve URR sonuçları da dahil edilerek değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 36 hastanın % 44,4'ü (16) kadın, % 55,6'sı (20) erkekti. Yaş ortalaması $51,9 \pm 21,9$ olarak hesaplandı. Parametreler incelendiğinde 6. ay kan üre azotu (BUN), kreatinin (Cr), kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg), fosfor (Pi), albümin ve cAlb değerlerinin, başlangıç değerlerine göre daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,043$; $p=0,013$; $p=0,002$; $p=0,020$; $p=0,026$; $p=0,016$; $p<0,001$). Öte yandan 6. ay C-Reaktif protein (CRP), cLDL, Kt/V ve URR değerlerinin başlangıç değerlerine göre daha düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,006$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$). Hastaların başlangıçtaki Kt/V değeri ile URR değeri arasında pozitif yönlü kuvvetli bir ilişki mevcuttu ($r=0,764$; $p<0,001$). Başlangıç URR değeri ile cAlb değeri arasında pozitif yönlü orta düzey bir ilişki tespit edildi ($r=0,343$; $p=0,040$). 6. ay Kt/V değeri ile 6. ay URR değeri arasında ise pozitif yönlü çok kuvvetli bir ilişki olduğu tespit edildi ($r=0,960$; $p<0,001$). Erkek hastaların başlangıç Kt/V değeri ile URR değerinin, kadın hastalara göre daha düşük olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0,004$; $p=0,020$). Eritrosit stimüle edici ajan (ESA) kullanan hastaların URR başlangıç değeri, kullanmayan hastalara göre daha düşüktü ($p=0,039$; $p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamız cLDL, cAlb ile diyaliz yeterliliğinin klasik göstergeleri olan Kt/V ve URR arasında belirgin bir ilişki olduğunu gösterdi. Karbamile proteinlerin diyaliz hastalarının mortalite ve morbiditelerini öngörmedeki rolleri gibi, diyaliz yeterliliğini gösterme de önemli bir rolleri olduğunu ortaya koymak için, daha fazla hasta içeren daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kronik Böbrek Hastalığı, Son Dönem Böbrek Yetmezliği, Protein Karbamilasyonu, Karbamile LDL, Karbamile Albümin

ABSTRACT

The Relationship of Carbamylated Proteins with Dialysis Adequacy in Dialysis Dependent Patients Due to Chronic Renal Failure

Objective: Rapidly increasing in our country and in the world, chronic kidney disease is a public health problem of which the progress can be stopped or prevented. Usually developing based on this disease, end-stage renal disease constitutes an important cause of mortality and morbidity. The risk of mortality and morbidity can be reduced by adequate and effective dialysis for patients who are dialysis-dependent due to end-stage renal disease. Our study aims to show the traditional parameters Kt/V and urea reduction ratio (URR) and the role and place of carbamylated proteins in demonstrating dialysis adequacy.

Material and Methods: Thirty-six adult patients who regularly underwent dialysis for different etiological reasons in the Hemodialysis Unit of the Nephrology Polyclinic of our hospital were included in our study after obtaining the informed consent form and approval of the ethics committee. Routine biochemical parameters, hemogram, carbamylated low-density lipoprotein (cLDL), and carbamylated albumin (cAlb) values in blood samples taken from patients after dialysis were evaluated by including demographic characteristics, Kt/V, and URR results.

Results: Of the 36 patients included in the study, 44.4% (16) were female and 55.6% (20) were male. The mean age was calculated as 51.9 ± 21.9 years. When the parameters were examined, it was detected that the ultimate values of blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), calcium (Ca), magnesium (Mg), phosphorus (Pi), albumin and cAlb values were higher compared to the values of those at the beginning (respectively $p=0.043$; $p=0.013$; $p=0.002$; $p=0.020$; $p=0.026$; $p=0.016$; $p<0.001$). On the other hand, C-Reactive protein (CRP), cLDL, Kt/V, and URR values at 6th months were found to be lower than those at the beginning ($p=0.006$; $p<0.001$; $p<0.001$; $p<0.001$, respectively). In the initial phase of the study, there was a strong positive correlation between Kt/V value, and URR value ($r=0.764$; $p<0.001$). Also a moderate positive correlation was found between URR value, and cAlb value at the beginning ($r=0.343$; $p=0.040$). A very strong positive correlation was found between the 6th month Kt/V value, and the 6th month's URR value ($r=0.960$; $p<0.001$). It was observed that initial Kt/V value and URR value were lower in male patients than in female patients ($p=0.004$; $p=0.020$, respectively). Compared to the patients not using erythrocyte stimulating agent (ESA), the patients using it had lower URR initially ($p=0.039$; $p<0.05$).

Conclusion: Our study demonstrated a significant relationship between cLDL, cAlb, and the conventional indicators of dialysis adequacy, Kt/V, and URR. Further comprehensive studies involving more patients are needed to show that the carbamylated proteins play a significant role in dialysis adequacy, as well as their role in predicting mortality and morbidity of dialysis patients.

Keywords: Chronic Kidney Disease, End Stage Renal Failure, Protein Carbamylation, Carbamylated LDL, Carbamylated Albumin

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı, ülkemizde ve dünyada sıklığı hızla artan bir halk sağlığı problemidir.

Kronik böbrek hastalığı ile takip edilen hastaların glomerüler filtrasyon hızı 15 ml/dk'nın (mililitre/dakika) altına düştüğünde son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ortaya çıkar ve renal replasman tedavileri planlanır. Bu tedaviler temel olarak hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek naklidir.

Son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle diyaliz tedavisi gören hastaların mortalite oranları aynı yaş grubundaki sağlıklı bireylere göre 5-20 kat artmıştır. Bu noktada sağ kalımı, yaşam kalitesini arttırmak, diyalize bağlı akut ya da kronik komplikasyonları önlemek, en azından düşük seviyelerde tutabilmek için “diyaliz yeterliliği” kavramı ortaya çıkmıştır. Diyaliz yeterliliği klinik ve laboratuvar parametrelerinden oluşan çeşitli kriterlerle belirlenir. Laboratuvar parametreleri arasında üre kinetik modeli belirteçleri olan üre düşüş oranı (URR=*urea reduction ratio*) ve Kt/V kullanılır. Yakın geçmişte diyaliz yeterliliğini değerlendirebilecek yeni bir parametre olan karbamile proteinler incelenmeye başlanmıştır.

Karbamile proteinlerin SDBY'nde mortaliteyi öngörmede konvansiyonel üre kinetik modeli belirteçlerinden daha etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar karbamilasyonun sıradan bir üre eşdeğeri olmayıp birçok patolojik yolakla (nutrisyonel durum, zamana bağlı solüt birikimi ve klirensi, inflamasyon gibi) bağlantılı olduğunu ortaya koymuştur. Böylece diyaliz yeterliliğini daha güçlü değerlendirme imkanı sağlarlar.

Biz de çalışmamızda karbamile proteinlerin diyaliz yeterliliği konusundaki etkinliğini, geleneksel belirteçler olan Kt/V ve URR ile karşılaştırarak ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH) dünyada ve ülkemizde sıklığı artan bir halk sağlığı problemidir.¹ 2000 yılında *National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI)* danışma kurulu terminolojik olarak karışıklık yaratmaması açısından son dönem böbrek yetmezliği (SDBY ya da ESRD, End Stage Renal Disease) ve KBH tanımlamalarını ayırmıştır. KBH; 3 ay ya da daha uzun süre devam eden; glomerüler filtrasyon hızının (GFH=GFR=*Glomerular Filtration Rate*) azalabileceği ya da değişmeyebileceği,

- yapısal değişiklikler (radyolojik görüntülemeyle ya da biyopsi sonrası histolojik olarak)

- böbrek hasarı bulguları; albüminüri (>30 mg/gün), hematüri, tübüler hasara bağlı elektrolit değişiklikleri, idrar sedimi bulguları, renal transplant öyküsü

ve/veya GFR'nin 3 ay ya da daha uzun süreyle 60 ml/dk/1,73 m²'nin altında olması şeklinde tanımlanır.² SDBY ise sıklıkla renal replasman tedavilerinden birini gerektiren bir tablodur.

KBH; GFR (Tablo 1) ve albüminüri (Tablo 2) düzeylerine göre evrelendirilir.²

Tablo 1. Kronik böbrek hastalığında GFR kategorileri²

GFR Kategorisi	Terimler	GFR (ml/dk/1,73m ²)
G1	Normal ya da yüksek	≥90
G2	Hafif azalmış	60-89
G3a	Hafif-orta düzeyde azalmış	45-59
G3b	Orta-ciddi düzeyde azalmış	30-44
G4	Ciddi düzeyde azalmış	15-29
G5	Böbrek yetmezliği	<15 (diyaliz ya da nakil)

GFR: *Glomerüler Filtrasyon Hızı*

Tablo 2. Kronik böbrek hastalığında Albuminüri kategorileri²

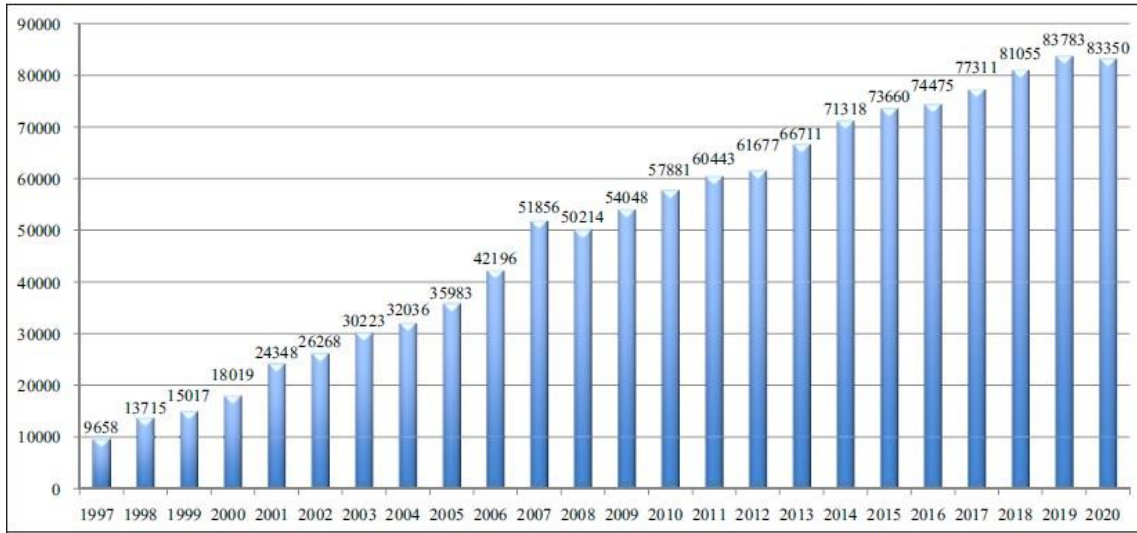
Kategoriler	AER (gr/gün)	ACR (mg/mmol)	ACR (mg/gr)	Terimler
A1	<30	<3	<30	Normal ya da az artmış
A2	30-300	3-30	30-300	Orta düzeyde artmış
A3	>300	>30	>300	Ciddi düzeyde artmış

AER: *Albumin excretion rate (albümin atılım oranı)*, ACR: *Albumin to Creatinine ratio (albüminin kreatinine oranı)*

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı'nın Epidemiyolojisi

Kronik böbrek yetmezliği öngörülebilir, en azından ertelenebilir bir tablodur. Ancak dünyada ve ülkemizde toplumun bu konudaki farkındalık düzeyi ve erken tanı oranı oldukça düşüktür.

Türk Nefroloji Derneği'nin REGISTRY-2020 verilerine göre herhangi bir renal replasman tedavisine (RRT) 2020'de başlayan hasta sayısı 11596'dır (çocuk hastalar dahil). İnsidansı ise 138,7 mnb/ppm'dir (milyon nüfus başına/ *parts per million*). Aynı rapora göre ülkemizde 2020'de RRT alan hasta sayısı (çocuk hastalar dahil) 83350'dir, prevalansı ise 996,8 mnb/ppm'dir (Şekil 1).³



Şekil 1. Yıllara göre Türkiye’de renal replasman tedavisi alan hasta sayısı⁴

2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı Etiyolojisi

Epidemiyolojik çalışmalar KBH’na gidişatın bireyler arasındaki belli klinik tablolar ve sosyodemografik özelliklerle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Klinik olarak KBH’nın en sık nedeni dünyada ve ülkemizde Diabetes Mellitus’tur (DM). Bunu takip eden nedenlerse 2. sırada hipertansiyon (HT), glomerülonefritler (GN), tübülointerstisyel nefrit (TİN), böbreğin kistik hastalıkları ve diğer nedenler şeklinde sıralanabilir. Sosyodemografik olarak ise ileri yaş, etnik köken, bazı kimyasallara ya da çevresel etkenlere maruz kalmak, sosyoekonomik düzey düşüklüğü sayılabilir.¹

2.1.3. Renal Replasman Tedavileri

Kronik böbrek hastalığı ile takip edilen hastalarda eGFR (*estimated GFR*=tahmini GFR) kalıcı olarak 15 ml/dk'nın altına düştüğünde hastanın kronik diyaliz programına alınması planlanmalıdır. Renal replasman tedavileri hemodiyaliz (HD) (evde ya da sağlık merkezinde), hemodiyafiltrasyon (HDF), periton diyalizi ve böbrek naklidir. KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) kronik diyalize başlama endikasyonlarını:

- Böbrek yetmezliğine bağlı semptom ve bulguların (serözit, asit-baz ya da elektrolit bozuklukları, prurit) ortaya çıkması,
- Volüm durumu ya da kan basıncı kontrolünün sağlanamaması,
- Diyet düzenlendiği halde beslenmede dirençli ve ilerleyici bozulma olması,
- Kognitif bozukluklar görülmesi

şeklinde belirlemiştir. Bu tablolar genellikle eGFR değeri 5-10 ml/dk aralığındayken görülür.²

2.1.3.1. Böbrek Nakli

Herhangi bir kontrendikasyon yoksa eGFR 30 ml/dk'nın altına düştüğünde hasta nakil konusunda bilgilendirilmeli ve nakil merkezine yönlendirilmelidir.⁵ Ülkemizde dünyanın aksine, canlı vericiden yapılan nakiller, kadavradan yapılanlardan daha sıktır.

2.1.3.2. Diyaliz

Diyalizin amacı vücudu mevcut toksinlerden arındırmak, hücre içi ve hücre dışı sıvı ve elektrolit kompozisyonunu olabildiğince normal aralığa yakın tutmaktır.⁶

Diyaliz işlemi; yarı geçirgen bir membranın iki tarafında bulunan hasta kanı ve diyaliz solüsyonu (diyalizat) arasında gerçekleşir. Hasta kanındaki üre, toksinler, su ve elektrolitler gibi kandan uzaklaştırılması gereken maddeler temelde membranın özelliklerine bağlı olarak kandan temizlenir.^{5,7,8} İstenmeyen maddeleri uzaklaştıran üç mekanizma vardır; pasif difüzyon, konveksiyon ve ultrafiltrasyon (UF).

Difüzyon; konsantrasyon gradientine ve molekül büyüklüğüne bağlı olarak gerçekleşir. Membran, yarı geçirgen özelliği sayesinde su ve küçük molekül ağırlıklı maddelerin geçişine izin verir.

Ultrafiltrasyon (konvektif transport); su tek başına yarı geçirgen membranları rahatça geçebildiği halde, hidrostatik ya da osmotik bir güç tarafından itilerek membranın karşısına geçerken içinde çözünmüş solütleri de beraberinde götürmesiyle oluşur. UF, pozitif (kan) ya da negatif (dializat) basınç gradientleri ile yüksek miktarda sıvının temizlenmesini sağlar.⁵

Konveksiyon; bir kan pompasının yardımıyla yüksek hidrostatik basınç oluşturarak kanın daha büyük maddelerden etkin şekilde temizlenmesine yardımcı olur.

Hemodiyaliz difüzyon ve UF ile yapılır; HDF ve periton diyalizinde ise üç prensip de kullanılır.⁹

2.1.3.2.1. Hemodiyaliz

En ideal RRT böbrek nakli olsa da ülkemizde ve dünyada en sık uygulanan tedavi yöntemi hemodiyalizdir.

Dünya genelinde yaklaşık 4 milyon kişi renal replasman tedavisi görmekte olup; bu hastaların % 69'u diyalize girmektedir. Tüm diyalizlerin % 89'u ise hemodiyalizdir.¹⁰ Ülkemizde ise RRT alan 83350 hastanın 60558'i (% 72,66) hemodiyalize girmektedir.

Hemodiyalizin temel fonksiyonu kandaki üremik toksin yükünü difüzyonla düşürmektir. Ayrıca UF sayesinde hastanın sıvı yükü azalır ve asit-baz dengesi gibi metabolik düzenleme yapılır. Diyaliz makinesi yarı geçirgen membran üzerinden hasta kanıyla diyalizati birbirine zıt yönlerde pompalar; bu sayede büyük bir konsantrasyon gradienti sağlanır. Diyalizat su ve çeşitli elektrolitlerden oluşur; hastaya uygun olan içerikli farklı diyalizat seçenekleri mevcuttur.⁹

2.1.3.2.2. Periton Diyalizi

Periton diyalizi, periton boşluğu ve periton membranı kullanılarak uygulanır. Bu yöntemde peritoneal kapiller kan ile periton boşluğuna verilen diyaliz solüsyonu arasında yarı geçirgen periton membranı olduğundan difüzyon ile solüt ve sıvı değişimi sağlanır. Evde yapılabilen olması kuvvetli bir avantajdır. Dünya genelinde yaklaşık ikiyüz yetmişiki bin kişinin periton diyalizi yaptığı düşünülmektedir.^{5,11}

2.2. Diyaliz Yeterliliği

1981 yılında *National Cooperative Dialysis Study (NCDS)* ile diyaliz dozunun önemi ilk kez ortaya konulmuş ve hedef kan üre azotunun (*blood urea nitrogen=BUN*) değeri, HD süresinin uzunluğu gibi faktörlerden bahsedilmiş; böylece “diyaliz yeterliliği” kavramı ortaya konmuştur. Diyaliz yeterliliğinin sağlanamaması yüksek mortalite oranlarıyla seyreder.

Diyaliz yeterliliğinin tanımı üzerinde tam bir uzlaşma yoktur. Temel olarak uzun ve kısa vadede mortaliteyi azaltan, düzenli olarak uygulanabilen, hastanın yaşam kalitesinde iyileşme sağlayan ve makul ölçüde ekonomik yükü olan bir tedavi modalitesini ifade eder. Aynı zamanda toksinlerle atık ürünlerin vücuttan uzaklaştırılması ve hastanın bu sayede ortaya çıkan iyilik hali şeklinde de tanımlanabilir.⁶

2.2.1. Hemodiyaliz Yetersizliğine Neden Olan Faktörler

Diyaliz yetersizliği hasta, cihaz ve diyalizi takip eden sağlık ekibiyle ilgili bazı faktörlere bağlıdır. Bunlar;

- Yüksek venöz basınç, yüksek negatif arteriyel basınç, giriş yolu ya da iğne yerleşimindeki problemler gibi nedenlerden dolayı kan akımının pompa hızından düşük olması
- Fistülde resirkülasyon olması; (diyaliz sırasında temizlenmiş kanın periferik kapillerlere ulaşmadan, fistülün arter hattındaki kanla karışıp yeniden diyaliz işlemine dahil olması)
- Diyalizörde pıhtılaşma olması
- Yanlış diyalizör seçimi; setin yanlış seçilmesi
- Diyalizat akım hızının düşük tutulması, akımdaki kalibrasyon hataları,
- Tedavi süresinin yetersizliği ya da tedavinin kesintilere uğraması (hipotansiyon, sızıntı, hastanın talebi ya da tesise ilişkin nedenlerle)
- Kan örneklerinin diyaliz bitmeden alınması, örneklerin serum fizyolojikle dilüe edilmiş olması, laboratuara bağlı nedenlerle sonuçların yanlış yorumlanmasıdır.¹²⁻¹⁶

Diyalizin etkin olup olmadığını gösteren ölçütler arasında protein alımında azalma, kilo kaybı, halsizlik, hematokritte düşüş görülmesi, sık transfüzyon ihtiyacı, sık hastane yatışı sayılabilir.^{14,15} Ayrıca hastanın yaşam kalitesindeki artış ya da azalma da sık hastane yatışını etkileyebildiğinden, diyaliz yeterliliği ile ilişkilidir.^{17,18}

2.2.2. Hemodiyaliz Yeterliliğinde Etkili Faktörler

Diyaliz yeterliliği genel olarak; üremik semptom ve bulguların olmadığı, biyokimyasal parametrelerin kontrol edilebilir durumda olduğu, hastanın diyaliz sonrasında kendisini iyi hissetmesi şeklinde değerlendirilebilir.^{13,15,19} Diyaliz yeterliliğine etkili faktörler şunlardır;

Diyalize Başlama Zamanı

Diyalize erken ya da geç başlamanın mortalite üzerine etkisi olmadığı 2010 yılında yayınlanan IDEAL (*Initiating Dialysis Early and Late*) çalışmasıyla ortaya konmuştur.²⁰ Evre 4 KBH (GFR < 30 ml/dk/1,73 m²) tablosunda olan hastalara renal replasman tedavileri konusunda bilgi verilmesi, tedavi hazırlıklarına başlanması önerilir. Tedaviye başlama zamanıysa klinik bir karardır; üremi semptom ve bulguları (serözit, prurit, asit-baz ve elektrolit dengesizlikleri gibi) gelişen, volüm durumu ya da tansiyonu kontrol altına alınamayan, kognitif fonksiyonları bozulan, protein-enerji harcama bulguları ortaya çıkan hastalarda tedaviye başlamak gerekir.^{2,21}

Diyaliz Seansının Süresi ve Seans Sayısı

Konvansiyonel hemodiyaliz SDBY’nde dünya çapında hala en sık kullanılan tedavi yöntemidir. Her hasta için bireysel olarak, psikolojik faydaları gözetilerek, yaşam kalitesi göz önünde tutulup, her tedavi için risklerin ayrımında olunarak tedavi düzenlenmelidir. Hemodiyaliz evde ya da diyaliz merkezlerinde yapılabilir.

İdeal diyaliz sıklığı küçük ve büyük moleküllerin uzaklaştırılmasını sağlarken; süresi yavaş, perfüzyona uygun oranlarda sıvı çekimini sağlar. Diyaliz merkezlerinde yapılan HD için, eğer hastanın belirgin renal rezidüel fonksiyonları korunmamışsa haftada 3 gün ve 3-5 saatlik seanslar uygulanması önerilir. Ancak 4 saatten az olmamasına dikkat edilmelidir.²¹⁻²³ Tedavinin süresi ya da sıklığını arttırmak için ise

hastanın hemodinamik ya da kardiyovasküler stabilitesi, fosfat dengesi göz önünde bulundurulmalıdır.²⁴

Rezidüel Renal Fonksiyon

Diyalize giren çok az hastanın az da olsa korunmuş böbrek fonksiyonları; yani rezidüel renal fonksiyonu (Kru) mevcuttur. Kru üremik toksinleri, proteine bağlı moleküllerin renal tübüler sekresyonu da dahil olmak üzere, konvansiyonel diyalizden daha iyi temizler. Korunmuş böbrek fonksiyonları olan hastaların volüm kontrolü, fosfat ve potasyum klirensi daha iyi, eritropoetin (Epo) ihtiyaçları daha az ve yaşam kaliteleri daha yüksektir. Dolayısıyla yetersiz diyalizden kaçınabilmek için Kru periyodik olarak ölçülüp HD dozu ayarlanabilir.^{14,21}

Diyalizer ve Diyalizer Membranı

Diyalizer duvarında kan ve diyalizat arasında su ve solüt geçişini sağlayan yarı geçirgen membranla sarı kılcal borucuk sistemidir. Günümüzde hollow fiber diyalizerler kullanılmaktadır. Erişkinlerde kullanılan diyalizerler 1,8-2,1 m² yüzey alanına sahiptir.^{25,26} Diyalizerin yüzey alanının erişkin hasta grubunda 1,4 m²'nin altında olması sağ kalımı kötü etkiler.⁶

Hemodiyalizin uzak vadeli komplikasyonlarının engellenebilmesi için sentetik, yüksek akımlı (*high flux*) membranların kullanılması önerilir.^{24,25} Büyük molekül ağırlığına sahip solütlerin büyük gözenekli membranlardan atılması membranın *high flux* olma özelliğidir. Membranların permeabilite özellikleri, yüzey alanı, hidrofilik ve hidrofobik açıdan dengesi, absorpsiyon kapasitesi ve elektriksel potansiyelleri de önemlidir.^{27,28} Diyalizer membranının performansı üre gibi küçük molekülleri ve suyu uzaklaştırabilme yeteneğiyle değerlendirilir. *High flux* membranların milimetre civa (mmHg) başına 10 ml/saatin üstünde olan UF katsayısı (K_{UF}) değerlerine sahip su permeabiliteleri vardır. K_{UF} membranın yüksek basınçla suyu uzaklaştırabilme özelliğidir. Genel geçer olmamakla beraber K_{UF} değeri mmHg'da 8 ml/saatin altında olan diyalizerler düşük akımlı (*low-flux*), mmHg'da 20 ml/saatin üstünde olanlar ise *high-flux* kabul edilir. *High flux* diyalizerler β_2 mikroglobulin gibi büyük moleküller ağırlığı olan (MA 11800) maddelerin klirensine göre sınıflanırlar. Üre klirensinin ölçütü ise kütle transfer alanı katsayısı ($KoA_{üre}$) olarak ifade edilir. KoA bir diyalizerin sınırsız

bir kan ve diyalizat akım hızında belli bir solüdü dakikada mililitre cinsinden teorik olarak maksimum düzeyde temizleme miktarıdır. Bir membranın KoA'sı diyalizerdeki membran yüzey alanıyla doğru orantılıdır, fakat yüzey alanı çok genişlediğinde KoA'daki artış miktarı düşer. KoA <500 ml/dk iken diyaliz düşük etkinlikli, 500-700 ml/dk arasında orta etkinlikli (sıklıkla kullanılan) olarak değerlendirilir.^{18,20,22,23}

Kanın şekilli elemanları ve proteinler diyalizer membranıyla ve diyalizatla temas halindedir; bu temas ne kadar az etkileşime neden olursa membran için o kadar biyoyumluluktan söz edilebilir. Biyoyumluluk; cihazın çalışmasının ya da işlemin, klinik açıdan anlamlı bir hasta yanıtına sebep olmadan devam ettirilebilir olmasıdır. Sentetik membranların biyoyumluluğu daha iyidir, böylece kompleman sisteminin aktivasyonu, koagülasyon kaskadının uyarılması, kinin sisteminin aktivasyonu, mast hücre yanıtı gibi hastanın yabancı madde ve porlardan geçebilecek boyutlardaki mikroorganizmaların endotoksinleriyle karşılaşması sonucu ortaya çıkabilecek inflamatuvar yanıtlar en aza indirilmiş olur.³⁰

Diyaliz Solüsyonu (Diyalizat)

Diyaliz tedavisi sırasında hasta 120-200 L diyaliz solüsyonuna maruz kalır. Bu su şehir suyundan çekilir, dolayısıyla kontamine olup olmaması, içerdiği elektrolit yükü (alüminyum, çinko, bakır, sodyum gibi) diyaliz etkinliği açısından önemlidir. Suyun temizlenmesi, osmotik yükünün düzenlenmesi için farklı işlemlerden geçmesi gerekir. Bunlar ön arıtma ve reverse osmos (RO) işlemidir. RO sırasında yüksek basınçla, çekilen suyun içindeki istenmeyen maddeler yarı geçirgen bir membran üzerinden filtre edilir. Bir diğer alternatif ise deiyonizasyondur. Deiyonizasyon sırasında sudaki iyonik yük hidrojen veya hidroksil iyonlarıyla değiştirilir. Bu işlemler sayesinde saf su elde edilmiş olur.⁵ Eğer bu dekontaminasyon işlemi yapılmazsa suyun içindeki maddeye göre farklı semptomlar ortaya çıkar (Tablo 3).³¹

Tablo 3. Kontamine su ile ortaya çıkabilecek bulgular³¹

Semptom	Neden olan madde
Anemi	Al, Kloramin, Nitrat, Pb, Zn, Cu, Si
Kemik Hastalığı	Al, fluroid, Si
Asidoz	Düşük pH, sülfat
Hipotansiyon	Bakteri, Endotoksin, Nitrat
Hipertansiyon	Ca, Mg, Na
Kas güçsüzlüğü	Ca, Mg
Bulantı/Kusma	Bakteri, Endotoksin, Kloramin, düşük pH, Sülfat, Ca, Mg, Cu, Zn
Nörolojik bulgular	Al, Pb, Ca, Mg

Al: Alüminyum, Pb: Kurşun, Zn: Çinko, Cu: Bakır, Si: Silikon, Ca: Kalsiyum, Mg: Magnezyum, Na: Sodyum

Diyalizatın temel bileşenleri sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, klor, bikarbonat ve dekstrozdur. Tablo 3’te bu bileşenler yaklaşık miktarlarıyla belirtilmiştir. İşlem sırasında sodyum miktarını ayarlayabilen diyaliz cihazları olduğu gibi, solusyonlar bu bileşenleri farklı miktarlarda içeren formlarda üretilir. Böylece her hasta için bireysel olarak seçim yapılabilir.^{5,31}

Tablo 4. Diyalizat ve plazmadaki solütlerin düzeyleri^{5,31}

		Dializat içeriği (mEq/L)	Plazma içeriği (mEq/L)
Elektrolitler	Na	136-140	136-145
	Cl	99-110	98-116
	K	0-3	3,5-5
	Ca	2,5-3,5	2-2,6
	Mg	0,5-1	0,8-1,2
Tampon	Asetat	2,5-5	-
	HCO ₃	27-39	21-28
Dekstroz		2	0,8-1,2

Na: Sodyum Cl: Klor K: Potasyum Ca: Kalsiyum Mg: Magnezyum HCO₃: Bikarbonat

Volüm ve Kan Basıncı Kontrolü

Haftada 3 kez diyalize giren, düşük rezidüel renal fonksiyonu (<2 ml/dk) olan hastaların en az 4 saatlik seanslara girmesi önerilmektedir. Seanslar arası fazla kilo alan, yüksek UF hızı olan, kan basıncı (KB) kontrolü zayıf olan, kuru ağırlığını (tolere edilebilen, yani hipotansiyon ya da intradiyalitik semptomların olmadığı, minimum ağırlık) korumada zorlanan ya da metabolik kontrolü (hiperfosfatem, metabolik asidoz, hiperkalemi gibi) kötü olan hastalarda daha uzun ya da daha sık diyalize almak uygundur. Hipertansiyonu, hipervolemiyi ve sol ventrikül hipertrofisini yönetebilmek için hem hastanın sodyum alımının azaltılması hem de diyaliz esnasında su ve sodyumun yeterli düzeyde çekilmesi gerekir. Seanslarda övolemiyi, uygun kan basıncı kontrolünü ve solüt klirensini sağlarken hemodinamik instabiliteye neden olmayacak ve intradiyalitik (diyaliz esnasında) semptomları en aza düşürecek UF hızı ayarlanmalıdır. Bunlar doğru cihaz, uygun diyalizat ve diyaliz reçetesi ile sağlanır.

Diyaliz cihazının kan pompası kanı arter hattından diyalizere çekip, venöz hatta iletir. Kan pompasının hızı 200-600 ml/dk arasında ayarlanabilir. Kan akım hızı kanın viskozitesinden (hematokrit), vasküler giriş yolundan, ısıdan etkilenir. Diyaliz pompası ise transmembran basınç oluşturarak diyalizlerden diyaliz sıvısını çeker. Bu sayede hastadan istenilen miktarda sıvı uzaklaştırılır. Diyalizat akım hızı 500-800 ml/dk

arasındadır, kan akım hızından 100-200 ml/dk yüksek olacak şekilde ayarlanır. Kan akım hızı ve diyalizat akım hızının olabildiğince yüksek ayarlanması (350-450 ml/dk) hem sağ kalımı hem de diyaliz yeterliliğini artırır.^{5,21,29,32}

Antikoagülasyon

Diyaliz esnasında ekstrakorporal dolaşımdaki kanın pıhtılaşmaması için standart heparin ya da düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılması gerekir. Etkin üre klirensinin sağlanabilmesi için yeterli antikoagülan verilmelidir. Kanama eğilimi olan hastalarda dozlar standardize edilmeli, hastanın heparin alerjisi varsa başka bir antikoagülan (sitrat gibi) kullanılmalıdır.³²

2.3. Hemodiyaliz Yeterliliğinin Değerlendirilmesi

Hemodiyaliz yeterliliği klinik, biyokimyasal ve kinetik göstergelerle değerlendirilir.

2.3.1. Klinik Değerlendirme

Hastanın hemodinamik ve psikolojik olarak iyi olma haliyle ilişkilidir. Klinik açıdan iyi olma hali hastanın;

- nutrisyonel durumunun dengeli olduğu,
- kan basıncı ve volüm kontrolünün sağlandığı,
- üremik bulgu ve semptomlarının olmadığı,
- metabolik kemik hastalığının,
- anemi bulgularının,
- asidoz ilişkili bulguların gelişmediği ,
- yaşam kalitesi ve sağ kalım oranının artma halini ifade eder.^{14,28,29}

2.3.2. Biyokimyasal Değerlendirme

- Kan Üre Azotu (BUN): Diyaliz seansında % 30-60 arasında düşmesi beklenir; bu değerlerin altında ve üstünde seyrettiğinde mortalite riski artar.³⁶

- Albümin: 4,0 gr/dl'nin (desilitre) üstünde tutulması gerekir. Albüminin azalması beslenme yetersizliğini, protein kaybını, yıkım artışı ya da birkaçını birden kapsar, mortalite ile ilişkilidir.²¹
- Kreatinin (Cr): Diyaliz ile %10-40 arasında düşmesi beklenir. BUN ile birlikte değerlendirilip diyet faktörü göz önüne alınır. BUN'den farklı olarak, kas kitlesinden de etkilenir.³⁶
- LDL (*low density lipoprotein*=düşük dansiteli lipoprotein): 100 mg/dl'nin, kardiyovasküler komorbidite varsa 70 mg/dl'nin altında tutulması önerilir. Ancak düşük LDL düzeylerinin sağ kalıma katkısı bildirilmemiştir. Ayrıca düşük LDL düzeyleri mortaliteye eşlik eder.²¹
- Potasyum (K): Hemodiyalizde hedef potasyum değeri net olmamakla birlikte; bir çalışmada sağ kalımın en yüksek olduğu aralık 4,6-5,3 mmol/L olarak belirtilmiştir. 5,6 mmol/L üzerindeki değerlerdeyse mortalite artmaktadır.³⁷ Ancak meta-analizsel bir çalışma 4-4,5 mmol/L düzeyinin optimal olduğunu ortaya koymaktadır.³⁸
- İnorganik Fosfor (Pi): 3,5 ve 5,5 mg/dl arasında tutulması önerilir. Bu aralığın dışında, özellikle 5,5 mg/dl üzerindeki değerlerin kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Antifosfat ilaçların kullanımına rağmen fosfor düzeyi 7 mg/dl'nin üstünde sebat eden durumlarda diyaliz sıklığının artırılması gerekir.^{39,40}
- Kalsiyum (Ca): 8,4 ve 9,5 mg/dl arasında tutulması; hipoalbüminemide muhakkak düzeltilmiş kalsiyum $[(4 - \text{albümin gr/dl}) \times 0,8 + \text{Ca}]$ değerine göre diyalizat içeriğinin ayarlanması ve tedavinin düzenlenmesi önerilir. 7,2 mg/dl'nin altındaki ve 10,2 mg/dl üstündeki düzeylerden sakınılması önerilir.³⁹
- Alkalen Fosfataz: 120 U/L ve üzeri değerlerin mortalite riskini arttırdığına dair görüş birliği mevcuttur. Ayrıca yüksek değerler hiperparatiroidiyle ilişkilendirilir.^{41,42}
- Bikarbonat (HCO_3): 22-26 mEq/L olmalıdır. Hem asidemiden, hem alkalemiden sakınmak gerekir. Bu aralığın dışındaki değerlerde mortalite artışı gösterilmiştir.^{21,43,44}

- Hemoglobin (Hb): Anemi ilişkili mortalitenin en düşük olduğu aralığın 10-11 gr/dl olduğu gösterilmiştir.⁴⁵
- Parathormon (PTH): Serum intakt PTH (iPTH) düzeyinin normalin 3-9 katı aralığında tutulması önerilir.³⁹ Hipoparatiroidinin ve özellikle 600 pg/ml (pikogram/mililitre) üstündeki değerlerde hiperparatiroidinin mortal etkileri çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur.^{46,47}

2.3.3. Üre Kinetik Modeli ile Değerlendirme

Diyaliz yeterliliğini ölçmek için üre kinetik modeli geliştirilmiştir. Bu model diyaliz bağımlı hastalarda diyetle protein alımı ve diyaliz yeterliliğini takip etmede kullanılan değerli bir yöntemdir.⁴⁸ Klirensin ideal biçimde ölçülebilmesi için seçilen solüt kolay ölçülebilir, diyaliz membranından rahatça difüze olabilir, uzak vücut kompartmanlarına sekestre olmayan ve serumdaki makromoleküllere bağlanmayan bir madde olmalıdır. Üre bu açıdan uygun, küçük bir moleküldür (Molekül Ağırlığı 60 dalton).^{5,21}

Üre kinetik modeline göre diyaliz yeterliliğinin göstergeleri URR (*urea reduction ratio*=üre düşüş oranı) ve Kt/V oranıdır.

Ürenin yapım hızı azaldığında kandan temizlenme miktarından bağımsız olarak plazma düzeyi düşer. NCDS grubu bu nedenle protein katabolizma hızı (*protein catabolic rate*=PCR) kavramını ortaya koymuştur. Stabil bir hastada günlük protein alımı, protein yıkım hızına eşittir; bu nedenle üre kinetik modeliyle ortaya konulan normalleştirilmiş PCR (*normalized PCR*=nPCR) diyaliz hastalarının günlük protein alım düzeyinin göstergesi olarak kabul edilir. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası BUN ölçümleriyle hesaplanır. Net protein katabolizmasının vücut büyüklüğüne göre ayarlanmış ölçümüdür. Azot dengesindeki hastalarda ve nutrisyonun hasta bazlı öneminde, diyetle protein alımının makul bir göstergesidir.⁴⁹ Düşük protein alımında BUN düzeyi de azalacağından diyaliz yeterliliği parametreleri beslenmeden etkilenir.²⁷

Diyaliz bitiminde BUN düzeyinin ölçülmesinde “rebound olgusu” göz önünde bulundurulmalıdır. Diyaliz biter bitmez alınacak kandaki BUN değeri, yarım saat sonra alınacak olandan daha düşüktür. Buna “rebound olgusu” denir; hesaplanan Kt/V değerinin daha yüksek olmasına neden olur. Hesaplamanın doğru yapılabilmesi için kan örneğinin diyaliz bitiminden yarım saat sonra alınması gerekir.^{5,50}

2.3.3.1. Üre Düşüş Oranı

Üre düşüş oranı kandaki atık maddelerin diyaliz tarafından yeterli olarak temizlenip temizlenmediğini gösterir.

Örneğin; diyaliz öncesi BUN değeri 40 mg/dl olan bir hastanın, diyaliz sonrası BUN değeri 10 mg/dl ise;

$$40 \text{ mg/dl} - 10 \text{ mg/dl} = 30 \text{ mg/dl}$$

Çıkan bu değer yüzdelik hesaba göre değerlendirildiğinde: $30/40 = \% 75$ olarak hesaplanır. Diyaliz yeterliliği için URR değerinin % 65'in üstünde olması gerektiği konusunda genel bir görüş birliği vardır.³⁴

2.3.3.2. Kt/V Oranı

Kt/V_{üre}, fraksiyonel üre klirensi anlamına gelir. HD yeterliliğini ve dozunu belirlemede en sık kullanılan, en değerli parametredir. Kt/V_{üre} oranıyla mortalite arasında çok güçlü bir ilişki vardır.⁴⁸ Birkaç farklı formül mevcuttur; *single-pool* Kt/V (spKt/V), standart Kt/V (stdKt/V), *surface-area* stdKt/V (SA-stdKt/V), *equilibrated* Kt/V (eKt/V) gibi ve bu formüller matematiksel olarak birbirine dönüştürülebilir. En sık kullanılan formül spKt/V formülüdür.³⁰ Kt/V oranının en az 1 olması hedeflenir.⁴⁸ Kullanılan formülasyon ikinci kuşak Daugirdas eşitliğidir;

$$\text{spKt/V} = -\ln(R - 0,008 \times t) + (4 - 3,5 \times R) \times 0,55 \times \text{UF/W}$$

K: Diyalizerin klirensidir, birimi L/saattir.

R: prediyaliz BUN değerinin postdiyaliz BUN değerine oranıdır.

t: saat cinsinden diyaliz süresini belirtir.

-ln: negatif logaritma anlamına gelir.

UF: diyaliz başından sonuna dek olan kilogram cinsinden kilo kaybıdır.

V: Litre cinsinden antropometrik üre dağılım hacmini sembolize eder; bu da litre cinsinden total vücut sıvı volümüdür.³⁰

Hesaplamalar yapılırken göz önünde bulundurulması gereken önemli bir kavram Kru'dur. Kru 3 ml/dk olan hastalarda Kt/V oranı 1.0'a tekabül eder. HD'e giren ve rezidüel renal fonksiyonu alan hastalarda hesaplamalar buna göre yapılır.²¹

Rezidüel renal fonksiyonu olan ve haftada 2 kez HD'e giren hastalarda hedeflenen spKt/V_{üre} 1,6-1,8 iken;

Rezidüel renal fonksiyonu olmayan ($K_{ru} < 2$ ml/dk) ve haftada 3 kez HD'e giren hastalarda hedef $spKt/V_{üre}$ 1,2-1,4 olmalıdır.^{5,21}

Doğru diyaliz sıklığı ve süresi hedef Kt/V oranına göre belirlenir.

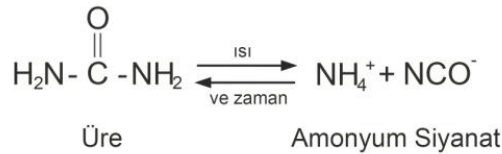
2.3.3.3. Karbamide Proteinler

Son zamanlarda birkaç çalışma ile değerlendirilen protein karbamilasyonu da bir diğer diyaliz yeterliliği ölçüm parametresidir.

Protein karbamilasyonu non-enzimatik posttranslasyonel bir protein modifikasyonudur. Proteinlerin, üre yıkımının reaktif ürünlerinden olan siyanata maruziyeti sonucu gerçekleşir. Böbrek yetmezliği başladığında üre birikimi olur, sistemik olarak protein karbamilasyon düzeyleri artar.^{51,52}

Üre zaman ve ısıyla amonyum (NH_4^+) ve siyanata (NCO^-) parçalanır. Karbamilasyon; bir karbamoil kısmının ($-CONH_2$) protein, peptid ya da serbest amino asitlerin serbest fonksiyonel grubuna non-enzimatik olarak bağlanmasıdır. Bu bağlanma elektrofilik bileşen (genellikle isosiyanik asit) ve nükleofilik (genellikle amino asit) fonksiyonel grubun etkileşimiyle ortaya çıkar (Şekil 2).⁵¹

Ürenin Ayrışması



Proteinlerin Karbamilasyonu



Şekil 2. Ürenin ayrışması ve proteinlerin karbamilasyon reaksiyonu⁵³

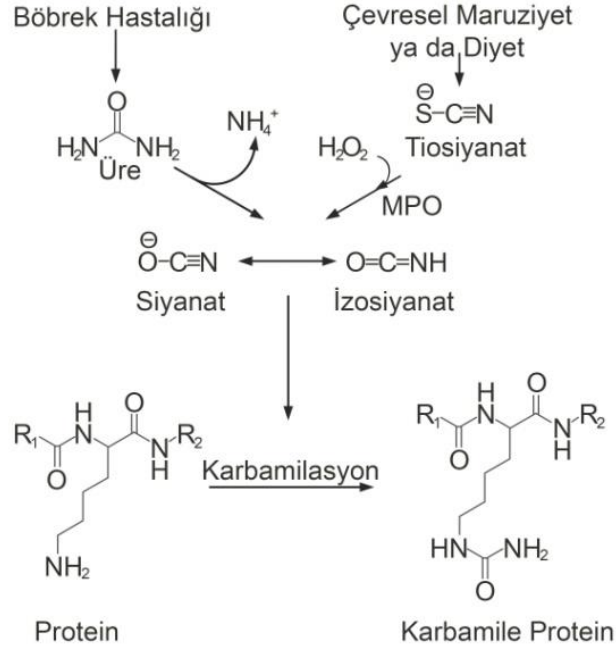
Protein karbamilasyonunun üre birikimi dışındaki diğer mediyatörleri inflamasyon, beslenme, sigara kullanımı, dolaşımdaki serbest amino asit düzeyleri ve çevresel maruziyettir. Proteinlerdeki karbamilasyon reaksiyonları proteinin elektriksel yükünü, yapısını ve fonksiyonunu geri dönüşümsüz olarak değiştirerek patolojik moleküler ve hücresel yanıtlara neden olabilir. Karbamilasyon; kronik böbrek yetmezliği hastalarında görülen ateroskleroz, disfonksiyonel eritropoez, böbrek fibrozisi, otoimmünite ve diğer patolojik durumlara neden olan biyokimyasal yollarla ilişkilidir.^{51,54}

Aterosklerotik etkisi lipoproteinler, kollajen, fibrin gibi moleküller üzerindeki etkisiyle ortaya çıkar. LDL'nin karbamilasyonu ise LDL'nin hem kendi reseptörlerine bağlanmasını azaltarak hem de sirkülasyondan temizlenmesini engelleyerek aterojenik özelliklerini artırır. Karbamile LDL makrofajlara bağlanarak inflamatuvar sinyalleri uyarır, endotelial hücre apoptozunu ve vasküler düz kas proliferasyonunu artırır. Bunların hepsi kardiyovasküler risk faktörlerini ve ateroskleroza arttırıcı özelliklerdir.⁵⁵

Karbamile proteinlerin üremideki konsantrasyonları glomerüler mezengial hücreleri uyarır, böylece profibrinojenik etki ve kollajen depolanması ortaya çıkar. Ayrıca siyanat maruziyeti de kollajenaz etkinliğini azaltır. Biriken kollajenin ya da ekstrasellüler matrix *remodelling*indeki enzimlerin karbamilasyonunun üre ilişkili fibroze neden olduğu gösterilmiştir.^{54,56}

Protein karbamilasyonunun bir diğer sonucu ise otoantikor yanıtını tetikleyebilir. Birçok GN türü gibi otoimmünite ilişkili böbrek hastalıklarına neden oluyor olabileceği düşünülmektedir.⁵⁴

Siyanat sağlıklı bireylerde *in vivo* olarak düşük konsantrasyonlarda bulunur. Böbrek fonksiyonları bozulmaya başladığında hem siyanat hem de buna bağlı olarak karbamilasyon yükü artar. Protein karbamilasyonu sadece üreye değil; siyanatla reaksiyona girmek için proteinlerle yarışan serbest amino asitlere ve herhangi bir nedenle ortaya çıkabilecek amino asit eksikliklerine de bağlıdır. Ayrıca heme proteininin myeloperoksidazı (MPO) da inflamasyonda monosit ve nötrofillerden salgılanır; MPO çevresel maruziyetle ortaya çıkan tiosiyanatı hidrojen peroksit mevcudiyetinde, enzimatik olarak siyanata dönüştürür. Tiosiyanat diyet (sebze, meyve, süt ve süt ürünleri) ve sigara kullanımıyla vücuda alınır (Şekil 3).^{51,52}



Şekil 3. Üre ve tiosiyanatın karbamile proteinlere dönüşü⁵²

Protein karbamilasyonu böbrek hastalıklarında 2 farklı yöntemle incelenmektedir; biri homositrülin düzeyi ölçümü diğeri de spesifik bir karbamile proteinin (albümin, Hb, LDL gibi) ölçümüdür. Tıpkı DM'taki HbA_{1C} (Hemoglobin A_{1C})-glukoz ilişkisi gibi; siyanat bir proteine bağlandığında, o proteinin yarı ömrüne sahip olur. Bu durum karbamile proteinlerin zaman ortalamalı sistemik karbamilasyon yükünün belirteci olabileceği şeklinde yorumlanabilir.⁵¹

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında diyalize başlandığı zaman protein karbamilasyonunda belirgin bir düşüş olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni üre klirensinin artmasıdır. SDBY'nde protein karbamilasyonu sağlıklı bireylere ve ileri evrelerdeki kronik böbrek hastalarına göre daha yüksektir. Çünkü plazma siyanat konsantrasyonu sağlıklı kişilerde 45 nmol/L (nanomol/litre) iken, üremik hastalarda 140 nmol/L'dir. Protein karbamilasyonu diyalize başlandığında azalır. Bunun nedeni diyalizle birlikte üre klirensinin artmasıdır. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda; karbamile proteinlerin diyaliz yeterliliğini gösteren diğer parametrelere (üre kinetik modeli parametreleri olan Kt/V ve URR gibi) göre mortaliteyi öngörmeye daha etkin olduğu söylenebilir.^{57,58}

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10 Eylül 2021 tarihli 114 numaralı toplantısında alınan 52 numaralı kararla onaylandı. Etik kurul onayından sonra Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Tıpta Uzmanlık Tezi Projesi (Proje kodu: TTU-2021-14310) kapsamında projenin harcamaları için maddi olarak destek alındı.

3.1. Çalışma Tasarımı

Çalışmaya Aralık 2021 ve Haziran 2022 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi'nde son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle renal replasman tedavisi alan 18 yaş ve üzerindeki 36 hasta dahil edildi ve klinik, kontrollü prospektif bir çalışma olarak yürütüldü.

Dahil edilme kriterleri;

- 18 yaşından büyük
- En az 3 aydır hemodiyaliz bağımlı
- Aydınlatılmış onam formunu imzalamış
- Son 3 ayda yeni ortaya çıkan bir komorbiditesi olmayan
- Kan örneklerinin alınmasından önceki 15 gün içerisinde antibiyotik kullanımı olmayan hastalardı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri ise;

- Aktif sigara içen
- Oksijene bağımlı olacak kadar ileri düzeyde akciğer (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı gibi) ya da kardiyak hastalığı (Klas IV kalp yetmezliği gibi) olan
- Aktif malignensi tablosu olan
- Gebe
- Karaciğer sirozu olan
- Otoimmün bir hastalık nedeniyle diyaliz bağımlı
- Kan örneklerinin alınmasından önceki 15 gün içerisinde antibiyotik kullanmış

- Diyaliz vasküler giriş yolu sorunu olan
- Diyalize düzenli girmeyen hastalardı.

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, boy, kilo, beden kitle indeksi), diyaliz bağımlı olmalarına neden olan primer hastalıkları, komorbid hastalıkları, kullandıkları ilaçlar (grup ismi ile) kaydedildi.

3.2. Biyokimyasal Parametrelerin İncelenmesi

Biyokimyasal değerlendirme Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin akredite biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

Biyokimyasal parametrelerden;

- Glukoz (mg/dl) Hexokinase,
- BUN (mg/dl) Urease UV,
- Cr (mg/dl) Alkaline picrate,
- Aspartat Aminotransferaz (AST) ve Alanin Aminotransferaz (ALT) (U/L) PSP içermeyen UV,
- Ürik asit (mg/dl) uricase colorimetric,
- Albümin (g/L) Bromcresol Green (BCG),
- Total protein (g/L) Biüret,
- Ca (mg/dl) Arsenazo III,
- Pi (mg/dl) Phosphomolybdate,
- Na ve K (mmol/L) indirect ISE,
- Mg (mg/dl) Xylidyl blue,
- LDL (mg/dl) Elektrokimyasal (ELC) metot ve yöntemler kullanılarak Beckman Coulter AU5800 cihazında çalışıldı.
- PTH (pg/ml) Chemiluminens yöntemiyle Beckman Coulter Unicel DXI800 cihazında çalışıldı.
- C-Reaktif Protein (CRP) (mg/L) Nefelometric yöntemle Beckman Coulter Immage 800 cihazında çalışıldı.

Hemogram parametreleri;

- Beyaz küre (WBC) ($10^3 \mu/L$) Lightscattering,

- Hb (g/dl) photometric yöntemle Beckman Coulter Unicel DXH cihazında çalışıldı.

Karbamile LDL (cLDL) ve karbamile albumin (cAlb) çalışılmak üzere 0. ve 6. aylarda alınan kan örnekleri 5000xg'de 3 dakika santrifüj edildi. Süpernatant kısmı alınıp, numuneler çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı. Çalışma gününden bir gün önce örnekler oda sıcaklığına getirildi. BT LAB ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) kitiyle kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Karbamile LDL 1/4 oranda dilüe edilerek çalışıldı. Karbamile Albümin 1/4 oranda dilüe edilerek çalışıldı.

3.3. Diyaliz Yeterliliğinin Hesaplanması

Diyaliz yeterliliği göstergelerinden Kt/V ve URR hesaplandı. Hesaplamalarda; Kt/V için Daugirdas formülü, URR içinse 1991'de Lowrie ve Lew tarafından geliştirilen formül kullanıldı.^{5,34}

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan (ortanca) ve minimum maksimum) olarak özetlendi. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Sürekli ölçümler arasındaki ilişkinin incelenmesinde ise Spearman korelasyon testine başvuruldu. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi $p<0.05$ olarak alındı.

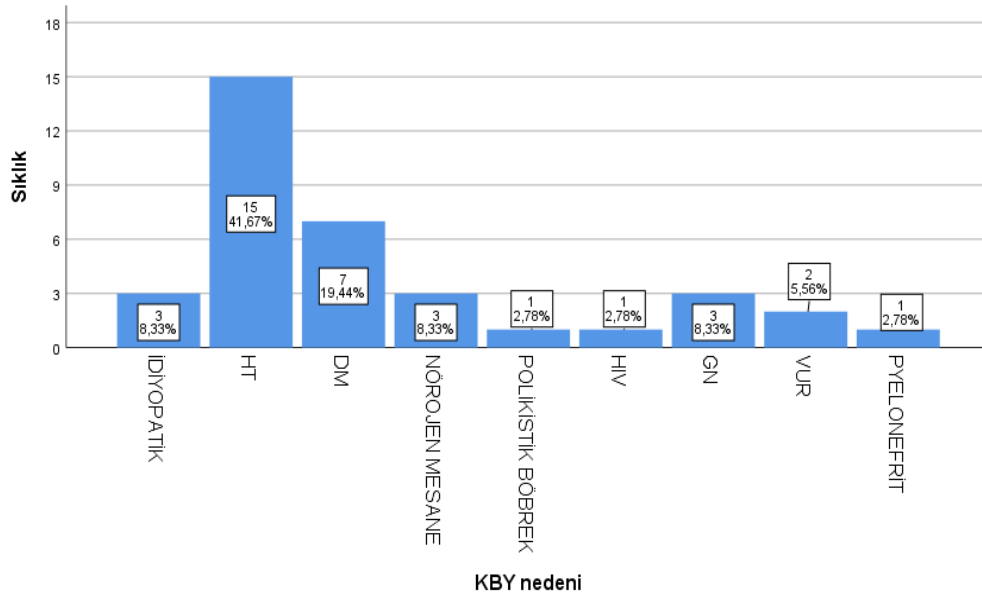
4. BULGULAR

Son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz tedavisi gören 36 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilenlerin 16 (% 44,4) kadın, 20 (% 55,6)’si erkekti. Hastaların yaş ortalamaları $51,9 \pm 21,9$ yıl; boy ortalamaları $161,8 \pm 9,9$ cm olarak tespit edildi. 0. ay kilo ortalamaları $62,6 \pm 17,2$ kg (kilogram), 6. ay kilo ortalamalarının ise $62,4 \pm 16,9$ kg ile benzer olduğu saptandı. Hastaların 0. ve 6. ay vücut kitle indeksi (BMI=*body mass index*) değerlerinin ortalamalarının sırasıyla $23,7 \pm 5,3$; $23,6 \pm 5,1$ olup, benzer olduğu tespit edildi (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların demografik bulgularının incelenmesi

	Frekans (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	16	44,4
Erkek	20	55,6
	Ort±ss	Med (Min-Maks)
Yaş (yıl)	$51,9 \pm 21,9$	55 (19-86)
Boy (cm)	$161,8 \pm 9,9$	163 (133-175)
Kilo 0. Ay (kg)	$62,6 \pm 17,2$	67,2 (32-92)
Kilo 6. Ay (kg)	$62,4 \pm 16,9$	65,3 (32,5-92,3)
BMI 0. Ay (kg/m^2)	$23,7 \pm 5,3$	23,9 (15,12-33,5)
BMI 6. Ay (kg/m^2)	$23,6 \pm 5,1$	23,6 (15,43-33,38)

Ort: Ortalama, ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum BMI: Body Mass Index (Vücut Kitle indeksi)cm: santimetre kg: kilogram m: metre



Şekil 4. Kronik böbrek yetmezliği nedenlerinin incelenmesi

Şekil 4'te hastaların kronik böbrek yetmezliği nedenleri özetlendi. Buna göre kronik böbrek yetmezliği nedenleri en sık 15 hastayla (% 41,67) HT, sonrasında 7 hastada (% 19,44) DM, 3 hastada (% 8,33) idiyopatik, 3 hastada (% 8,33)'ünde nörojen mesane, 3 hastada (% 8,33) GN, 2 hastada (% 5,56) vezikülo üreteral reflü (VUR) olarak belirlendi. Polikistik böbrek, HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) ve pyelonefrit nedenli SDBY ise birer hastada tespit edildi.

Tablo 6. Ek komorbidite bulgularının incelenmesi

	Frekans (n)	Yüzde (%)
HT	10	27,8
DM	5	13,9
ASKH	9	25,0
KY	4	11,1
SVH	3	8,3
Hipotiroidi	5	13,9
Nefrolithiazis	1	2,8
Epilepsi	1	2,8
Prostat CA	1	2,8
Hiperlipidemi	1	2,8
AVR	1	2,8
FMF	1	2,8
Joubert Sendromu	1	2,8
Hepatit B Enfeksiyonu	1	2,8
HIV Enfeksiyonu	1	2,8

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus ASKH: AteroSklerotik Kalp Hastalığı KY: Kalp Yetmezliği SVH: SerebroVasküler Hastalık Prostat CA: Prostat Kanseri AVR: Aortik Valp Replasmanı FMF: Familial Mediterranean Fever (Ailevi Akdeniz Ateşi)

Ek komorbidite bulguları Tablo 6'da gösterildi. En sık karşılaşılan ek komorbidite tablolarının sırasıyla hastalardan 10 (% 27,8)'unda HT, 9 (% 25,0)'unda ASKH (aterosklerotik kalp hastalığı), 5 (% 13,9)'inde DM, 5 (% 13,9)'inde hipotiroidi, 4 (% 11,1)'ünde KY (kalp yetmezliği), 3 (% 8,3) hastada ise SVH (serebrovasküler hastalık) olduğu tespit edildi. Nefrolithiazis, Epilepsi, Prostat CA, Hiperlipidemi, AVR (aortik valv replasmanı), FMF, Joubert Sendromu, Hepatit B enfeksiyonu ve HIV enfeksiyonuna ise birer hastada rastlanıldı.

Tablo 7. Kullanılan ilaçların dağılımı

	Frekans (n)	Yüzde (%)
Antihipertansif	11	30,6
Antidiabetik	4	11,1
<i>İnsülin (n=4)</i>	4	100,0
Lipit düşürücü	3	8,3
<i>Statin</i>	2	66,7
<i>Fibrat</i>	1	33,3
Antiagregan/Antikoagülan	9	25,0
<i>Antiagregan – Antikoagülan (n=9)</i>	9	100,0
Eritropoez Stimüle Edici Ajan	26	72,2
<i>Epoetin/darbepoetin (n=26)</i>	26	100,0
IV demir	20	55,6
<i>Demir3 (n=20)</i>	20	100,0
Fosfor bağlayıcı	14	38,9
<i>Sevelamer</i>	8	57,1
<i>Kalsiyum bileşikleri</i>	6	42,9
Mide koruyucu	8	22,2
<i>PPI</i>	5	62,5
<i>H2RB</i>	3	37,5
NSAID	8	22,2
PTH düşürücü	6	16,7
<i>Sinekalset</i>	6	100,0
Vitamin D	18	50,0
<i>Kalsidiol – kalsitriol</i>	18	100,0

PPI: Proton Pompa İnhibitörü H₂RB: H₂ Reseptör Blokörü NSAID: Non-steroidal Antiinflatuar İlaç

Antihipertansif kullanımı hastaların 11 (% 30,6)'inde tespit edildi.

Antidiabetik kullanımı 4 (% 11,1) hastada gözlenirken; Antidiabetik kullanan hastaların tamamının insülin kullandığı saptandı.

Lipit düşürücü ilaç kullanımına 3 (% 8,3) hastada rastlanıldı. Lipit düşürücü ilaç kullanan hastalardan 2 (% 66,7)'sinde statin, 1 (% 33,3) hastada ise fibrat kullanıldığı tespit edildi.

Antiagregan ve antikoagülan ilaç kullanımı 9 (% 25,0) hastada gözlemlendi. Bu ilaçları kullanan hastaların tamamında antiagregan ve antikoagülan kullanıldığı saptandı.

Eritropoez stimüle edici ajan (ESA) kullanımı 26 (% 72,2) hastada tespit edildi. ESA kullanan hastaların tamamında Epo ya da Darbepoetin kullanıldığı gözlemlendi.

IV (intra venöz) demir kullanımı 20 (% 55,6) hastada rastlanıldı. IV demir kullanan hastaların tamamında ise Demir3 kullanıldığı belirlendi.

Fosfor bağlayıcı kullanımına 14 (% 38,9) hastada rastlanıldı. Fosfor bağlayıcı kullanan hastalardan 8 (% 57,1)'inin sevelamer, 6 (% 42,9)'sının ise kalsiyum bileşiklerini kullandıkları saptandı.

Mide koruyucu kullanımı 8 (% 22,2) hastada tespit edildi. Mide koruyucu kullanan hastaların 5 (% 62,5)'inde PPI (proton pompa inhibitörü), 3 (% 37,5)'ünde ise H₂RB (H₂ Reseptör Blokörü) kullanıldığı görüldü.

NSAID (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug*=Non-steroidal Anti-inflamatuar İlaç) kullanımı 8 (% 22,2) hastada gözlemlendi.

PTH düşürücü ilaç kullanımına 6 (% 16,7) hastada rastlanırken, tamamında sinekalset kullanıldığı tespit edildi.

Vitamin D kullanımı 18 (% 50,0) hastada gözlenirken, Vitamin D kullananların tamamında kalsidiol ya da kalsitriol kullanıldığı saptandı (Tablo 7).

Tablo 8. Hastaların laboratuvar bulgularının 0. ve 6. ay bulguları arasındaki farklılıkları

	0. ay Ort±ss	6. ay Ort±ss	p
BUN (mg/dl)	47,4±13,7	52,5±15,8	0,043*
Cr (mg/dl)	7,80±2,1	8,26±2,3	0,013*
Na (mmol/L)	138,4±2,7	138,6±2,6	0,521
K (mmol/L)	4,97±1,0	4,89±0,9	0,808
Ca (mg/dl)	8,80±0,8	9,24±0,8	0,002**
Mg (mg/dl)	2,27±0,4	2,33±0,4	0,020*
Pi (mg/dl)	3,49±0,9	3,95±1,2	0,026*
Albümin (g/L)	36,4±2,9	37,9±3,7	0,016*
PTH (pg/ml)	482,8±81,1	513,4±64,4	0,604
Total protein (g/L)	69,2±4,9	67,7±4,5	0,052
Ürik asit (mg/dl)	5,37±1,2	5,37±1,1	0,945
WBC (10 ³ µ/L)	5969,4±336,2	5452,8±285,9	0,067
Hb (g/dl)	11,47±1,9	11,53±1,5	0,918
LDL (mg/dl)	83,3±5,9	86,7±6,6	0,375
CRP (mg/L)	9,96±2,3	5,85±0,8	0,006**
ALT (U/L)	15,4±2,2	13,4±1,5	0,246
AST (U/L)	13,9±1,0	15,1±1,3	0,165
Glukoz (mg/dl)	131,1±13,9	118,0±9,3	0,497
Kt/V (L/saat)	2,23±0,8	1,81±0,3	<0,001**
cLDL (µg/ml)	261,6±19,6	183,3±17,8	<0,001**
cAlb (mmol/mol))	6,90±0,9	9,89±1,2	<0,001**
URR	81,6±0,9	78,0±0,8	<0,001**

* p<0,05, **p<0,001, Wilcoxon rank test Ort: ortalama ss: standart sapma BUN: kan üre azotu Cr: Kreatinin Na: Sodyum K: Potasyum Ca: Kalsiyum Mg: Magnezyum Pi: İnorganik fosfor PTH: Parathormon WBC: beyaz küre Hb: Hemoglobin LDL: Low Density Lipoprotein CRP: C-Reaktif protein ALT: Alanin Aminotransferaz AST: Aspartat Aminotransferaz cLDL: karbamile LDL cAlb: karbamile albümin URR: urea reduction ratio

Hastaların 6. ay BUN, Cr, Kalsiyum, Magnezyum, Fosfor, Albümin ve cAlb değerlerinin, 0. ay değerlerine göre daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla p=0,043; p=0,013; p=0,002; p=0,020; p=0,026; p=0,016; p<0,001). 6. ay CRP, Kt/V, cLDL ve URR değerlerinin ise 0. ay değerlerine göre daha düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla

p=0,006; p<0,001; p<0,001; p<0,001). Tablo 8’de yer alan diğer laboratuvar bulguları arasında ise anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p>0,05).

Tablo 9. ΔLaboratuvar bulguları ile cinsiyet değişkeni arasındaki farklılıkların incelenmesi

	Kadın (n=16)	Erkek (n=20)	P
	Ort±ss	Ort±ss	
ΔBUN	9,37±4,3	1,72±2,5	0,104
ΔCr	0,58±1,3	0,36±0,8	0,911
ΔNa	-0,12±0,5	0,5±0,6	0,469
ΔK	-0,02±0,2	-0,12±0,1	0,534
ΔCa	0,71±0,2	0,21±0,1	0,065
ΔMg	0,09±0,05	0,02±0,06	0,726
ΔPi	0,34±0,3	0,54±0,2	0,356
ΔAlbümin	1,55±0,7	1,33±0,7	0,849
ΔPTH	11,9±109,6	45,5±36,2	0,293
ΔTotal protein	-1,87±0,9	-1,22±1,1	0,493
ΔÜrik asit	0,1±0,2	-0,07±0,2	0,632
ΔWBC	162,5±389,4	-1060,0±444,7	0,028*
ΔHb	0,15±0,5	-0,02±0,3	0,750
ΔLDL	2,15±0,6	4,37±6,1	0,799
ΔCRP	-5,82±4,6	-2,73±1,4	0,464
ΔALT	-3,87±3,8	-0,55±1,5	0,823
ΔAST	-1,18±1,4	3,10±1,3	0,071
ΔGlukoz	-2,5±6,9	-21,5±16,2	0,836
ΔKt/V	-0,73±0,2	-0,16±0,06	0,027*
ΔcLDL	-92,9±21,1	-66,5±3,7	0,226
ΔcAlb	2,48±0,8	3,39±0,6	0,111
ΔURR	-4,96±1,4	-2,46±0,8	0,226

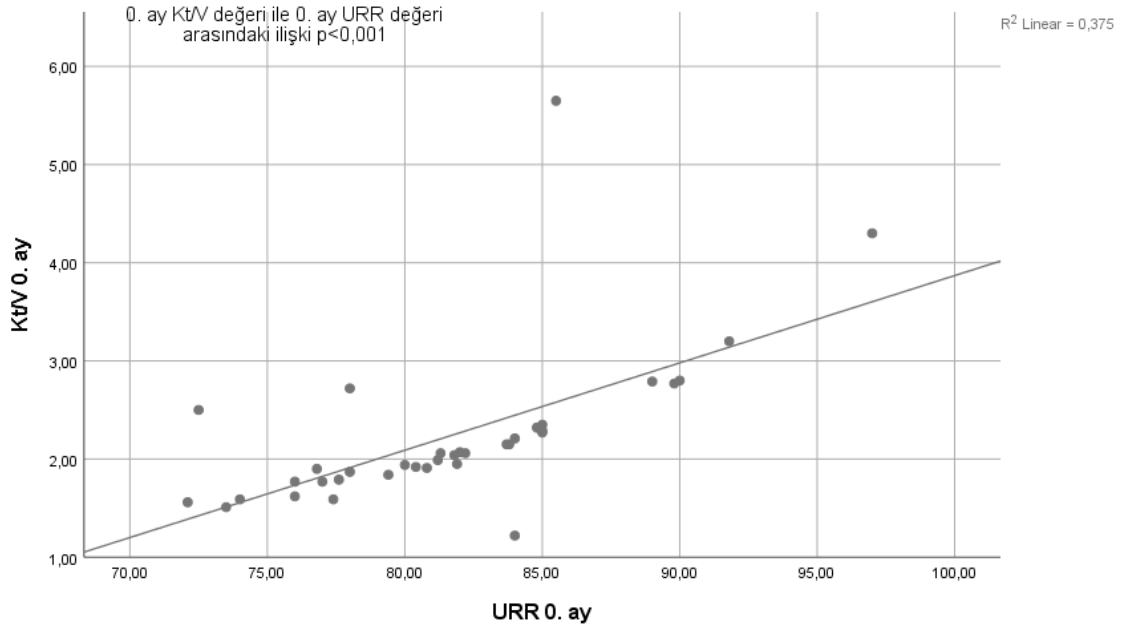
*p<0,05, **p<0,001, Mann whitney u test, Δ: 6. Ay – 0. Ay bulguları arasındaki değişim BUN: kan üre azotu Cr: Kreatinin Na: Sodyum K: Potasyum Ca: Kalsiyum Mg: Magnezyum Pi: İnorganik fosfor PTH: Parathormon WBC: beyaz küre Hb: Hemoglobin LDL: Low Density Lipoprotein CRP: C-Reaktif protein ALT: Alanin Aminotransferaz AST: Aspartat Aminotransferaz cLDL: karbamile LDL cAlb: karbamile albümin URR: urea reduction ratio

6. ay laboratuvar bulgularından 0. ay laboratuvar bulgularının çıkarılmasıyla elde edilen Δ (Delta) laboratuvar bulguları ile cinsiyet değişkeni arasındaki farklılıklar Tablo 9’da incelendi. Yapılan incelemeye göre WBC değerindeki değişimin (Δ) erkek hastalarda (p=0,028), Kt/V değerindeki değişimin (Δ) ise kadın hastalarda daha yüksek olduğu saptandı (p=0,027; p<0,05).

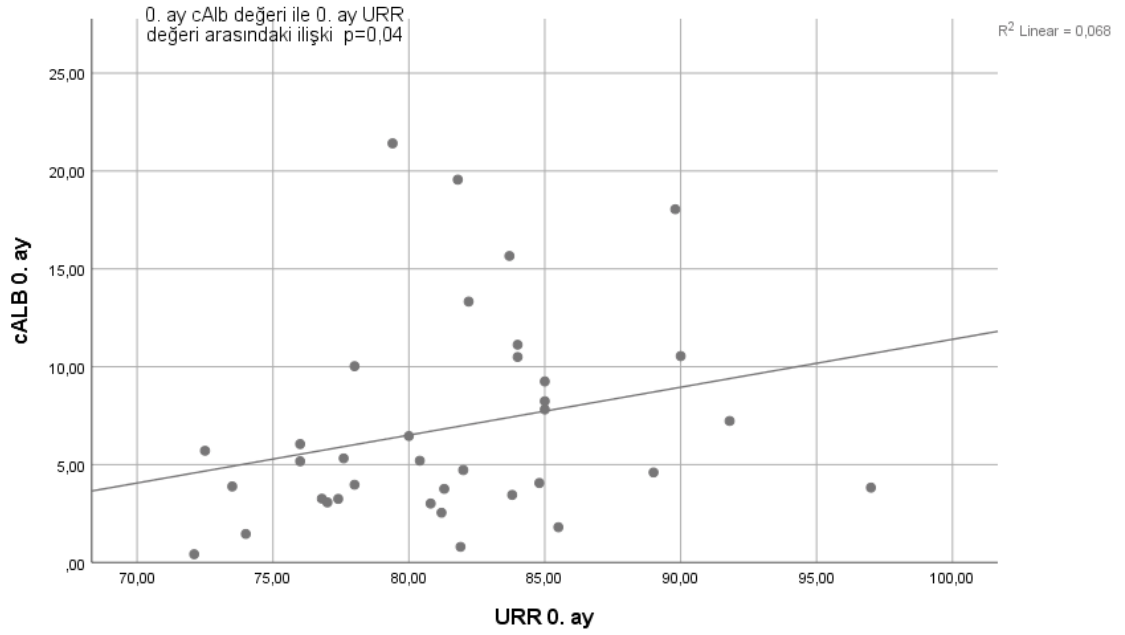
Tablo 10. Kt/V 0. ay bulguları ile 0. ay cLDL, cAlb ve URR değerleri arasındaki ilişki

	URR 0. Ay		Kt/V 0. Ay	
	r	p	r	P
cLDL 0. Ay	0,310	0,065	0,154	0,368
cAlb 0. Ay	0,343*	0,040	0,215	0,209
URR 0. Ay			0,764**	<0,001

* p<0,05, **p<0,001, Spearman korelasyon test cLDL: karbamile low density lipoprotein, cAlb: karbamile albümin URR: urea reduction ratio



Şekil 5. 0. ay Kt/V değeri ile 0. ay URR değeri arasındaki ilişki



Şekil 6. 0. ay cAlb değeri ile 0. ay URR değeri arasındaki ilişki

Hastaların 0. ay Kt/V değeri ile 0. ay URR değeri arasında pozitif yönlü kuvvetli bir ilişki olduğu tespit edildi ($r=0,764$; $p<0,001$) (Tablo 10, Şekil 5).

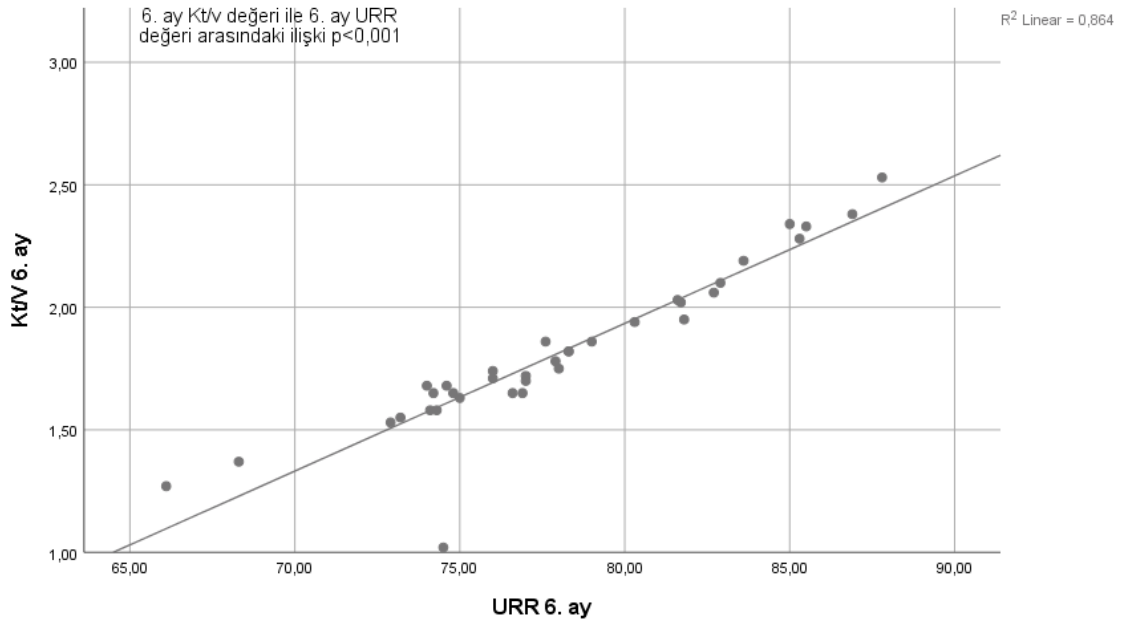
0. ay URR değeri ile 0. ay cAlb değeri arasında pozitif yönlü orta düzey bir ilişki tespit edildi ($r=0,343$; $p=0,040$) (Tablo 10; Şekil 6).

Tablo 11. Kt/V 6. Ay bulguları ile 6. Ay cLDL, cALB ve URR değerleri arasındaki ilişki

	URR 6. Ay		Kt/V 6. Ay	
	r	p	r	P
cLDL 6. Ay	0,140	0,417	0,224	0,190
cAlb 6. Ay	0,017	0,920	0,121	0,483
URR 6. Ay			0,960**	<0,001

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, Spearman korelasyon test cLDL: karbamile low density lipoprotein, cAlb: karbamile albümin URR: urea reduction ratio

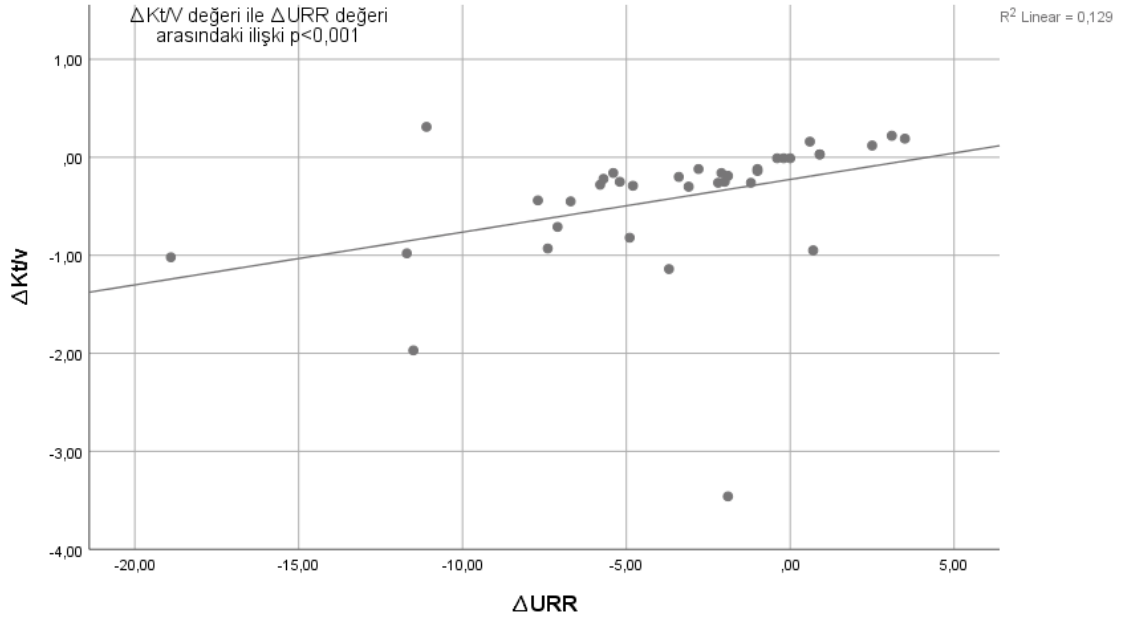
Hastaların 6. ay Kt/V değeri ile 6. ay URR değeri arasında pozitif yönlü çok kuvvetli bir ilişki olduğu tespit edildi ($r=0,960$; $p<0,001$) (Tablo 11, Şekil 7).

**Şekil 7. 6. ay Kt/V değeri ile 6. ay URR değeri arasındaki ilişki****Tablo 12. Δ Kt/V bulguları ile Δ cLDL, Δ cAlb ve Δ URR değerleri arasındaki ilişki**

	Δ URR		Δ Kt/V	
	R	p	r	P
Δ cLDL	-0,258	0,129	0,033	0,850
Δ cAlb	-0,142	0,408	0,121	0,482
Δ URR			0,633**	<0,001

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, Spearman korelasyon test cLDL: karbamile low density lipoprotein, cAlb: karbamile albümin URR: urea reduction ratio

Hastaların Δ Kt/V değeri ile Δ URR değeri arasında pozitif yönlü orta düzey bir ilişki olduğu tespit edildi ($r=0,633$; $p<0,001$) (Tablo 12, Şekil 8).



Şekil 8. $\Delta Kt/V$ değeri ile ΔURR değeri arasındaki ilişki

Erkek hastaların 0. Ay Kt/V değeri ile 0. Ay URR değerinin, kadın hastalara göre daha düşük olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0,004$; $p=0,020$). Tablo 13'te yer alan diğer parametreler ile gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0,05$).

Tablo 13. 0. ve 6. ay bulguları ile cinsiyet değişkeni arasındaki farklılıklar

	Kadın (n=16)	Erkek (n=20)	p
	Ort±ss	Ort±ss	
Kt/V 0. Ay	2,61±1,06	1,93±0,3	0,004**
cLDL 0. Ay	274,3±134,9	251,4±103,9	0,464
cAlb 0. Ay	7,55±5,7	6,37±4,9	0,445
URR 0. Ay	84,0±5,9	79,7±4,5	0,020*
Kt/V 6. Ay	1,87±0,4	1,77±0,2	0,483
cLDL 6. Ay	181,4±115,9	184,9±101,9	0,811
cAlb 6. Ay	10,0±7,6	9,77±6,9	0,861
URR 6. Ay	79,1±6,2	77,2±3,6	0,445

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, Mann Whitney U test cLDL: karbamile low density lipoprotein, cAlb: karbamile albümin URR: urea reduction ratio

ESA kullanan hastaların URR 0. ay değeri, kullanmayan hastalara göre daha düşük idi ($p=0,039$; $p<0,05$). Tablo 14'te yer alan diğer parametreler ile stimulan grupları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0,05$).

Tablo 14. 0. ve 6. ay bulguları ile Eritropoez stimüle edici ajan kullanımı arasındaki farklılıklar

	ESA Kullanmayan (n=10)	ESA Kullanan (n=26)	p
	Ort±ss	Ort±ss	
Kt/V 0. Ay	2,45±0,7	2,15±0,8	0,069
cLDL 0. Ay	305,9±95,4	244,5±122,3	0,120
cAlb 0. Ay	6,73±4,4	6,96±5,6	0,698
URR 0. Ay	84,9±5,9	80,3±4,9	0,039*
Kt/V 6. Ay	1,92±0,4	1,77±0,3	0,179
cLDL 6. Ay	187,5±85,7	181,7±115,4	0,437
cAlb 6. Ay	9,86±7,1	9,90±7,2	0,916
URR 6. Ay	79,3±6,3	77,6±4,4	0,230

*p<0,05, **p<0,001, Mann Whitney U test Ort: Ortalama ss: standart sapma cLDL: karbamile low density lipoprotein, cAlb: karbamile albümin URR: urea reduction ratio ESA: Eritropoez Stimüle edici Ajan

Tablo 15'te gösterildiği gibi ESA kullanan hastalarda Hb 0. ay ve Hb 6. ay bulguları daha düşük idi (sırasıyla p=0,012; p=0,009). Bunun dışında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo 15. Eritropoez Stimüle Edici Ajan kullanımı ile 0. ve 6. ay cAlb, Hb ve ΔcAlb, Δ Hb ilişkisinin karşılaştırılması

	ESA Kullanmayan (n=10)	ESA Kullanan (n=26)	p
	Ort±ss	Ort±ss	
cAlb 0. Ay	6,73±4,4	6,96±5,6	0,698
cAlb 6. Ay	9,86±7,1	9,90±7,2	0,916
ΔcAlb	3,12±2,9	2,93±2,9	0,888
Hb 0. Ay	13,1±2,2	10,9±1,3	0,012*
Hb 6. Ay	12,6±1,6	11,1±1,3	0,009**
Δ Hb	-0,47±1,6	0,25±1,7	0,222

*p<0,05, **p<0,001, Mann Whitney U test Ort: Ortalama ss: standart sapma ESA: Eritropoez Stimüle edici Ajan, cAlb: karbamile albümin, Hb: Hemoglobin

Tablo 16'da 0. ve 6. ay bulguları ile fosfor bağlayıcı değişkeni arasındaki farklılıkların istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p>0,05).

Tablo 16. 0. ve 6. ay bulguları ile fosfor bağlayıcı değişkeni arasındaki farklılıklar

	Fosfor bağlayıcı yok (n=22)	Sevelamer (n=8)	P
	Ort±ss	Ort±ss	
Kt/V 0. Ay	2,30±0,6	2,29±1,4	0,101
cLDL 0. Ay	249,9±105,8	274,2±162,8	0,925
cAlb 0. Ay	7,41±5,5	5,47±6,0	0,189
URR 0. Ay	82,5±6,2	78,8±4,1	0,116
Kt/V 6. Ay	1,85±0,4	1,78±0,2	0,557
cLDL 6. Ay	185,5±104,5	147,2±89,6	0,260
cAlb 6. Ay	10,6±7,6	7,42±6,2	0,223
URR 6. Ay	78,7±5,1	77,5±3,5	0,606

*p<0,05, **p<0,001, Mann Whitney U test Ort: Ortalama ss: standart sapma cLDL: karbamile low density lipoprotein, cAlb: karbamile albümin URR: urea reduction ratio

Bu veriler dışında cAlb'in albümin, Cr ve BUN ile arasındaki ilişkiler 0. ve 6. aylardaki değerleriyle de karşılaştırıldı. Ancak anlamlı sonuç elde edilemedi.



5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı yaklaşık 850 milyon kişilik hasta grubunu kapsayan, mortalitesi ve morbiditesi yüksek, ekonomik yükü fazla, önlenabilir ya da ilerleyişi yavaşlatılabilir, küresel bir sağlık problemidir.⁵⁹ SDBY gelişerek renal replasman tedavisi alan hasta sayısı yaklaşık 4 milyondur. Bu hastaların % 69'u diyalize girmekte olup; diyalize giren hastaların da % 89'u hemodiyaliz ile takip edilmektedir.^{60,61} Türk Nefroloji Derneği'nin REGISTRY 2020 raporuna göre ülkemizde bu oran % 72'dir.

Hemodiyalize giren hastalarda 5 yıllık sağ kalım % 35 civarındadır.⁶² Mortalite diyaliz ilişkili komplikasyonlara, komorbiditelere (başta kardiyovasküler hastalıklar), enfeksiyonlara, diyaliz yetersizliğine bağlı ortaya çıkar.^{6,63}

Çalışmamız hem dahil edilme kriterlerini karşılamayanlar dışlandığı için (özellikle sigara içen kitlenin yüksekliğinden), hem tek merkezli olduğu için, hem de çalışmaya ilk ay katılan ve bilgilendirilmiş olan hastaların ikisi 6. ay kontrolünde seyahat amacıyla il dışında oldukları için, toplam 36 hasta içermektedir. Bu bizim çalışmamızın kısıtlayıcı olmasına neden olmuştur, ayrıca ülkemizde prospektif çalışma yapmanın zorluğunu bir kez daha göz önüne sermiştir.

Hemodiyalize girme oranı yaşla birlikte artar. Genellikle 65 yaş ve üzerinde SDBY oranları daha yüksektir.^{64,65} Çalışmamızda yaş ortalaması 51,9±21,9 olup (ortalama 55); literatürden genel olarak farklıdır. Bunun nedeni örneklem grubumuzun yaş aralığının geniş olması ve hasta sayısının az olması olarak yorumlandı. Yine de Baloğlu ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı bir çalışmada yaş ortalaması benzer aralıkta 54.5±18.1 hesaplanmıştır.³⁰ Kadınlarda erkeklere göre prevalans daha yüksektir.⁶⁶ Çalışmamıza dahil edilen erkek ve kadın oranı (sırasıyla % 55,6 ve % 44,4) bu açıdan USRDS (United States Renal Data System) verileriyle benzerlik göstermektedir.⁶⁴ Ayrıca Süleymanlar ve arkadaşlarının yaptığı Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması'na (CREDIT= *Chronic RENal Disease In Turkey*) göre ülkemizde de kadınlarda SDBY prevalansı daha yüksektir.⁶⁷

Dünyada SDBY etiyolojisinin en sık nedeni DM iken ikinci sırada HT gelir.^{39,67} Bizim hasta grubumuzda ise % 41,67 oranla HT birinci sıradayken, % 19,44 oranla DM ikinci sıradaydı. Bu veriler HT sıklığının % 32,7, DM sıklığının % 12,7 olduğu CREDIT çalışmasıyla örtüşmektedir.⁶⁷

Diyaliz yeterliliğinin değerlendirilmesinde kullanılan parametreler 1981 yılında yapılan NCDS ile ortaya konmuş Kt/V oranı ile URR'dır.⁴⁸ K/DOQI yeterli diyaliz dozu için rezidü renal fonksiyonu olmayan hastalarda hedef Kt/V oranının 1,2-1,4 olmasını, rezidü renal fonksiyonu olanlarda ise 1,6-1,8 olmasını önerir. URR hedefi ise % 65'tir.²¹ Çalışmamızda 0. ay Kt/V oranları $2,23 \pm 0,8$ iken, URR $81,6 \pm 0,9$ ortalamaya sahipti. 6. Ayda ise Kt/V ortalaması $1,81 \pm 0,3$ olup URR ortalaması $78,0 \pm 0,8$ olarak hesaplandı. Dolayısıyla Kt/V oranı ile URR arasında hem 0. hem 6. aylarda kuvvetli bir pozitif yönlü ilişki mevcuttu ($p < 0,001$). Bu veri çalışmamızın güvenilir olduğunun bir kanıtı olarak değerlendirildi. Kt/V ve URR arasındaki korelasyon bilinmekle beraber⁶⁸; istatistiki veriler elde edildikten sonra Kt/V düşüşü nedeniyle hastaların diyaliz tedavileri yeniden gözden geçirildi; kan akım hızlarında herhangi bir değişiklik olmadığı görüldü. Çalışmanın metodolojisi gereği, hastalarda vasküler giriş yolu problemi, resirkülasyon gibi diyaliz yetersizliğine neden olabilecek herhangi bir faktör yoktu. Buradan yola çıkarak, hastaların 6 ay içinde kilolarında düşüş olduğu (başlangıç medyan değeri 67,2 bitiş medyan değeri ise 65,3) göz önünde bulundurulduğunda, Kt/V ve URR düşüşlerinin nutrisyonel durumla ilişkilendirilebileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda 0. ayda bakılan Kt/V oranı ile URR değerleri; erkeklerde kadınlara göre daha düşük olup; istatistiki açıdan orta düzeyde anlamlıydı (sırasıyla $p=0,004$; $p=0,020$). 6. ayda bakılan Kt/V ve URR değerleri cinsiyetler arasında istatistiki olarak anlamlı bir veri sağlamamış olsa da yine kadınlarda erkeklere göre yüksekti. Bu tablo Portekiz ve Polonya'da ortak olarak yapılan, çok merkezli, retrospektif bir kohort çalışmasıyla örtüşmektedir.⁶⁹ 2008 yılında Brezilya'da yapılan bir çalışmada ise kadınlarda Kt/V oranı yine yüksekken, URR erkeklerde daha yüksek olarak hesaplanmıştır.⁷⁰ Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) Körfez Arap Ülkeleri grubunca yapılan bir başka prospektif kohort çalışmasında da Kt/V oranlarının kadınlarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bunun muhtemelen benzer vücut kitle indeksi ya da ağırlıklarda da olsalar, kadınların fazladan ağırlıklarının yağ kitlesiyle ilişkili olması, dolayısıyla diyalize alınabilir volüm miktarının daha düşük olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.⁷¹

Diyaliz yeterliliğinin özellikle URR ile değerlendirilmesinde yaş faktörünün de elzem olduğu konusunda çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların ortak görüşü yaşla birlikte nutrisyonel eksikliklere bağlı olarak protein alımının da azalması ve sonuçta yaş

ilerledikçe URR değerinin düştüğü yönündedir. Özellikle Moura ve arkadaşları, URR değerin diyaliz yeterliliğini göstermede bağımsız bir değişken olmadığını, aksine birçok faktörden etkilendiğini; beslenmenin de bunların başında geldiğini savunmaktadır.^{70,72-74} Hem örneklem grubumuzdaki hasta sayısının çok az olması, hem de yaş aralığının çok geniş olması (19-86) nedeniyle çalışmamızda diyaliz yeterliliği ile yaş arasındaki ilişkiyi karşılaştıramadık. Daha geniş bir hasta popülasyonunu kapsayan ve belki de genç-orta yaşlı-yaşlı şeklinde ayrılıp ayrı ayrı değerlendirilebilecek gruplarla anlamlı sonuçlara ulaşılabilir.

1981 yılında Flückiger ve arkadaşları HbA₁'in 7 adet alt grubunun karbamile olduğunu ve karbamilasyon oranının hastanın üre konsantrasyonuyla ilişkili olduğunu gözlemlemiştir. Bu durum cHb'nin (karbamile hemoglobin) böbrek hastalığında sistemik karbamilasyon yükünün erken bir belirleyicisi olduğunu öne sürmüş, böylece alanında birçok çalışmaya öncülük etmiştir. KBH'nda cHb düzeyleri çok güvenilir olmayabilir. Çünkü SDBY'nde eritrosit ömrü; SDBY ilişkili anemiye, diyaliz ilişkili eritrosit kaybına, Epo miktarına ve reçetelenmesine, hastaya kan replasmanı yapılıp yapılmadığına göre değişir.⁵⁴ Karbamile hemoglobin, Hb'nin N-terminal valin ucunun siyanatla tepkimeye girmesi sonucu oluşur. 1995 yılında bu konuda ilk yapılan çalışmalardan birinde *in vitro* olarak, SDBY'nde BUN düzeyleriyle ilişkili olarak, cHb'nin normal popülasyona göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum zaman ayarlı üre maruziyeti ve URR ve Kt/V (özellikle Kt/V oranı 1,1'in altındayken) oranlarının da düşük olduğu diyaliz yetersizliğiyle ilişkilendirilmiştir.⁷⁵ Karbamile hemoglobinin URR ve Kt/V ile olan bu negatif korelasyonu aynı dönemde yapılan bir başka çalışmada da gösterilmiştir.⁵⁸ Hem değişkenler göz önünde bulundurulduğunda hem de ekonomik nedenlerle cHb bu çalışmanın kapsamına alınamadı.

Karbamile proteinlerin SDBY'nde mortaliteyi ön görmede konvansiyonel üre kinetik modeli belirteçlerinden daha etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar karbamilasyonun sıradan bir üre eşdeğeri değil de birçok patolojik yolakla (nutrisyonel durum, zamana bağlı solüt birikimi ve klirensi, inflamasyon gibi) bağlantılı olduğunu ortaya koymuştur. Böylece diyaliz yeterliliğini daha güçlü değerlendirme imkanı sağlarlar.^{57,76} Biz de çalışmamızı bu prensip üzerine şekillendirdik.

Böbrek hastalıklarında kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditelerin arttığı bilinmektedir. Ancak kardiyovasküler hastalıkların klasik risk

faktörlerine sahip olmayan hastalarda da meydana gelen bu artış, üremi ilişkili karbamilasyonun araştırılması açısından yol gösterici olmuştur.^{2,51,54,77}

Karbamile albüminin kalp yetmezliği, ani kardiyak ölüm, Epo direnci ve mortalite gibi SDBY ilişkili olumsuz tablolarda bir etmen olduğu gösterilmiştir.^{76,78-80}

Eritropoez stimüle edici ajanlar (ESA) kullanan hastaların çoğu doza bağlı olarak tedaviye yanıt verirken, bazı hastalarda yanıt ya düşüktür ya da hiç yoktur, bu Epo direnci olarak ifade edilir. Epo direnci demir depoları, inflamasyon gibi birçok parametreyle ilişkilidir.^{80,81} Bizzat Epo karbamilasyonunun da bu dirence katkı sağladığını ortaya koyan çalışmalar mevcuttur.⁵⁴ 161 hastayla yapılan bir çalışmada cAlb değeri en yüksek olan hastaların, en fazla Epo dozları verildiği halde en düşük Hb değerlerine sahip oldukları görülmüş. Artmış Epo direncinin de kardiyovasküler olaylara eğilim ve mortaliteyle güçlü bir ilişkisi olduğu bilinmektedir.⁵⁴ Çalışmamızda epoetin ya da darbepoetin alan 26 hasta vardı; ancak cAlb ve Hb ile stimulan kullanımı arasında bir ilişki kurulamadı. Hb değerleri ESA kullanan hastalarda takip edilen 6 ay içinde artmış, kullanmayanlarda düşmüştü. ESA kullanan hastalarda Δ cAlb değerleri, almayanlara göre daha düşük oranda azalmıştı, ancak istatistiki bir ilişki kurulamadı.

Çalışmamızdaki ESA kullanan 26 hastada 0. ay URR ortalaması daha düşük idi (ESA kullanmayanlarda $84,9 \pm 5,9$; kullananlarda $80,3 \pm 4,9$) bu veri istatistiki açıdan orta düzeyde anlamlıydı ($p=0,039$; $p<0,05$). 6. ay kontrolünde ise istatistiki olarak anlamlı olmasa da her 2 grupta da URR ortalaması azaldığı halde (ESA kullanmayanlarda $79,3 \pm 6,3$; kullananlarda $77,6 \pm 4,4$); ESA kullananlarda daha az URR düşüşü olduğu görüldü. Bu veriler hem 1996'da Ifudu ve ekibinin hematokrit ile URR arasındaki pozitif ilişkiyi ortaya koydukları çalışmalarıyla, hem de 2018'de Santos ve ekibinin ESA direnci olan hastalarda URR'ın azaldığını gösterdikleri çalışmalarıyla uyum göstermektedir.^{82,83} Daha uzun vadede takip edilebilecek, daha geniş hasta gruplarında; ESA kullanımının diyaliz yeterliliği ile ilişkisini göstermek ve ESA direnci olan hastalarda cAlb düzeyiyle kardiyovasküler komorbiditelerin ek ilişkisini göstermek mümkün olabilir.

Karbamile albümin düzeylerinin kandaki üre konsantrasyonuyla güçlü bir ilişkisi mevcuttur. Perl ve arkadaşlarının 2016'da yaptığı bir çalışmada;4 saatlik konvansiyonel diyalizden 8 saatlik nokturnal diyalize geçen 33 hastada cAlb'nin mortalite ve diyaliz etkinliğindeki yeri incelenmiş. Başlangıçla birinci yılın sonunda ölçülen değerlerde

cAlb düzeyinde % 25'in üzerinde düşüş olan hastalarda URR değerinin arttığı, sol ventrikül kitlesinin azaldığı ve serum albümin düzeyinin arttığı gösterilmiştir.⁸⁴ Sonuç itibarıyla diyaliz süresinin artması protein karbamilasyonunu düşürmüştür. URR ile cAlb arasındaki ilişki Drechsler ve ekibinin daha önceki bir çalışmasında da gösterilmiştir.⁷⁸ Bizim çalışmamızda da ilk ay bakılan URR ve cAlb arasında pozitif yönlü orta düzey bir ilişki olduğu görüldü ($r=0,343$, $p=0,040$; $p<0,05$). Bu sonuç beklentilerimizden ve literatürden farklıydı, ancak vaka sayısının az olmasıyla ilişkilendirildi. 6. ay kontrolünde URR ve cAlb ilişkisi anlamlı bir sonuç vermedi. Bunun nedeni çalışma grubumuzda diyaliz yeterliliğinin takip süresince azalmış olması şeklinde yorumlandı. Hasta grubumuzda diyaliz etkinliğinin; Kt/V (0. ayda $2,23\pm0,8$; 6. ayda $1,81\pm0,3$) ve URR (0. ayda $81,6\pm0,9$; 6. ayda $78,0\pm0,8$) ile değerlendirildiğinde, takip edilen 6 ayın sonunda düştüğü görüldü. cAlb değerleri ise yükseldi (sırasıyla 6,9 ve 9,89). Veriler istatistiksel olarak anlamlı olmasa da cAlb düzeylerindeki artışın, özellikle kandaki üre birikimiyle doğrudan ilişkisi olan URR ile birlikte değerlendirildiğinde, yetersiz diyalizi gösterdiğine işaret etmektedir.

Bu veriler göz önünde bulundurulduğunda cAlb'nin sadece kardiyak komorbiditeler açısından değil diyaliz yeterliliği açısından da geleneksel belirteçlerden daha etkili olduğu düşünülebilir. Bunun nedenleri üre ile cAlb arasındaki ilişkinin, kan glukoz düzeyiyle HbA_{1C} arasındaki gibi olması, cAlb değerinin üre reboundundan etkilenmemesi şeklinde yorumlanabilir.⁸⁴

Kraus ve arkadaşları 1998'de periton diyalizi yapan hastalarda birçok karbamile serbest amino asidin değişmemiş prekürsörlerine göre SDBY hastalarında belirgin bir şekilde yüksek konsantrasyonlarda olduğunu göstermiştir.⁸⁵ Amino asitlerle cAlb arasında negatif bir denge olduğu gösterilmiştir.⁸⁴ Çünkü amino asitler de üre ve siyanat maruziyeti sonrası karbamile olur ve bu durumun protein karbamilasyonunu önlemede önemli bir rolü olabileceği düşünülmüştür. Amino asit ile nutrisyonel destek sağlandığında cAlb değerlerinin düştüğünü gösteren pilot bir çalışma mevcuttur.⁸⁶ Buradan yola çıkarak başlatılan ve hala devam etmekte olan NCT02472834 çalışması; SDBY nedeniyle diyalize giren hastalarda nutrisyonel desteğe amino asitlerin eklenmesinin mortalite ve morbidite hakkında olumlu katkı sağlayacağını öne sürmektedir.⁸⁷

Randomize ve çok merkezli olarak yapılan NICOREN deneyi hiperfosfatemik SDBY hastalarında Sevelamer ve Nikotinamid tedavilerini karşılaştırmıştır.⁸⁸ Bu deneyden yola çıkarak bu iki ilacın albümin karbamilasyonuna ve vasküler kalsifikasyona etkisi araştırıldığında korelasyon kurulamamıştır.⁸⁹ Kendi çalışmamızda Sevelamer kullanan toplam 8 hastamızda, cAlb değerleri 0. ve 6. aylarda fosfor bağlayıcı ilaç kullanmayanlara göre daha düşüktü. Ayrıca 6. ayda bu fark artmıştı. Bu verilerde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki görülmedi, ancak bu durum ilaç kullanan hasta sayısının düşüklüğünden, başka ilaçların etkileşiminden, komorbiditelerden de kaynaklanmış olabilir.

Karbamile LDL, cAlb gibi, kardiyovasküler mortaliteyi değerlendirmek açısından önemlidir.⁹⁰ Wang ve ekibi MPO ilişkili karbamilasyonun inflamasyon ve aterosklerozis progresyonu açısından önemli olduğunu göstermiştir.⁵⁵ Lipoprotein karbamilasyonu kronik böbrek hastalarında aterosklerozun major nedenidir; ayrıca cLDL bu hastalarda klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden olmasa da önemli bir risk faktörüdür.⁹¹ Tan ve ekibi'nin 1380 (1320si diyaliz bağımlı) kişiden oluşan diyabetik nefropatili hasta grubunda yaptıkları çalışmada cLDL düzeyleri GFR düştükçe artmış, cinsiyetle ise ilişkisi olmadığı görülmüştür.⁹⁰ Bizim çalışmamızda kadınlarda Δ cLDL belirgin olarak daha düşüktü ancak istatistiki açıdan anlamlı veri sağlanamadı. Bunun örneklem grubunun kısıtlılığıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda cLDL ile diyaliz yeterliliğini üre kinetik modeline göre değerlendiren Kt/V ve URR arasında istatistiki açıdan anlamlı ilişki saptanamadı, ancak araştırma süresi daha uzun ve vaka sayısı daha yüksek tutulursa güvenilir sonuçlar sağlanacağı ve pozitif korelasyon olduğu düşünüldü. Araştırabildiğimiz kadarıyla literatürde cLDL kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından değerlendirilmiş olsa da diyaliz yeterliliğini değerlendirmedeki olası rolüne sadece bizim çalışmamızda bakılmıştır. Görebildiğimiz sonuçlar istatistiki açıdan anlamlı olmasa da statin kullanımının da dahil edilebileceği, geçmişte ya da hala sigara kullanan, orta-ileri yaşlı hastalarda yapılabilecek daha geniş kapsamlı çalışmalarda cLDL'nin Kt/V ve URR ile olan pozitif yönlü ilişkisi diyaliz yeterliliği parametreleri arasına girmesi yönünden umut vericidir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Hastaların % 44,4'ü (16) kadın, % 55,6'sı (20) erkekti.
2. Yaş ortalaması $51,9 \pm 21,9$ iken medyan değer 55 (19-86) olarak hesaplandı.
3. Hastaların boy ortalamaları $161,8 \pm 9,9$ cm; 0. ay kilo ortalamaları $62,6 \pm 17,2$ kg, 6. ay kilo ortalamalarının ise $62,4 \pm 16,9$ kg ile benzer olduğu saptandı.
4. Diyaliz sonrası (kuru) ağırlıkları göz önünde bulundurularak hesaplanan BMI değerinin 0. ay ortalaması $23,7 \pm 5,3$; 6. ay ortalaması $23,6 \pm 5,1$ olup, benzer oldukları tespit edildi.
5. KBY etyolojisi değerlendirildiğinde; % 41,67'si HT, % 19,44'ü DM, % 8,33'ü idiyopatik, % 8,33'ü nörojen mesane, % 8,33'ü GN, % 5,56'sı VUR nedeniyle, birer hasta da polikistik böbrek, HIV ve pyelonefrit nedeniyle hemodiyaliz bağımlıydı.
6. Hastaların komorbiditeleri incelendiğinde; % 27,8'inde HT, % 25'inde ASKH, % 13,9'unda DM, % 13,9'unda hipotiroidi, % 11,1'inde KY, % 8,3 hastada ise SVH olduğu tespit edildi. Birer hastada ise nefrolithiazis, epilepsi, prostat kanseri (remisyonunda), hiperlipidemi, AVR, FMF, Joubert sendromu, HBV pozitifliği ve HIV pozitifliği olduğu görüldü.
7. Hastaların % 30,6'sı antihipertansif, % 11,1'i antidiabetik (insülin), % 8,3'ü lipit düşürücü, % 25'i antiagregan, antikoagülan, % 72,2'si ESA, % 55,6'sı IV demir, % 38,9'u fosfor bağlayıcı bir ajan, %22, 2'si mide koruyucu, %22,2'si NSAID, % 16,7'si sinekalset ve %50'si aktif D vitamini kullanıyordu.
8. Hastaların 6. ay BUN, Cr, Ca, Mg, Pi, albümin ve cAlb değerlerinin, 0. ay değerlerine göre daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,043$; $p=0,013$; $p=0,002$; $p=0,020$; $p=0,026$; $p=0,016$; $p<0,001$). 6. ay CRP, Kt/V, cLDL ve URR değerlerinin ise 0. ay değerlerine göre daha düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,006$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$).
9. Hastaların 0. ay Kt/V değeri ile 0. ay URR değeri arasında pozitif yönlü kuvvetli bir ilişki mevcuttu ($r=0,764$; $p<0,001$). 6. ay Kt/V değeri ile 6. ay URR değeri arasında ise pozitif yönlü çok kuvvetli bir ilişki olduğu tespit edildi ($r=0,960$; $p<0,001$).

10. ay URR değeri ile 0. ay cAlb değeri arasında pozitif yönlü orta düzey bir ilişki tespit edildi ($r=0,343$; $p=0,040$).
11. Erkek hastaların 0. ay Kt/V değeri ile 0. ay URR değerinin, kadın hastalara göre daha düşük olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0,004$; $p=0,020$).
12. ESA kullanan hastaların URR 0. ay değeri, ESA kullanmayan hastalara göre daha düşüktü ($p=0,039$; $p<0,05$).

Karbamile LDL'nin diyaliz yeterliliğinin bir göstergesi olup olamayacağını inceleyen bir çalışmaya, araştırmamız dahilinde rastlanmadı. Belki periton diyalizi yapanları da kapsayacak şekilde daha geniş hasta kitlelerinde cLDL'nin Kt/V ve URR ile ilişkisi değerlendirilebilir. Böylece diyaliz hastalarında cLDL'nin sadece kardiyavasküler mortalite ve morbiditeyi değerlendirmedeki rolü değil diyaliz yeterliliği göstergesi olarak diğer komplikasyonlara yönelik de prediktif değeri gösterilebilir.

Yine uzun süreli, geniş hasta grubu içeren, multidisipliner, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik incelemelerin de yapıldığı bir çalışmada cAlb ve URR ilişkisi ile kardiyolojik komorbiditileri öngörmede anlamlı verilere ulaşılabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Chronic Kidney Disease, Classification. National Kidney Foundation, **2016**.
2. CKD Evaluation and Management – KDIGO, **2012**.
3. **Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N.** T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu. **2019**; 159.
4. **Nurhan Seyahi, Kenan Ateş, Gültekin Süleymanlar** Current Status of Renal Replacement Therapy in Turkey: A Summary of 2020 Turkish Society of Nephrology Registry Report. *Turkish J Nephrol*, **2020**; 29:6-11.
5. **Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS,** eds. *Handbook of Dialysis*. Fifth edition. Wolters Kluwer Health, **2015**.
6. **Somji SS, Ruggajo P, Moledina S.** Adequacy of Hemodialysis and Its Associated Factors among Patients Undergoing Chronic Hemodialysis in Dar es Salaam, Tanzania. *Int J Nephrol*. **2020**; 1-6.
7. How Does Dialysis Work? Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); **2018**.
8. Hemodialysis | **NIDDK**. [Internet] **2022**. Erişim: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/hemodialysis>
9. **Green A.** Dialysis: principles and treatment options. *The Pharmaceutical Journal*. **2015**.
10. **Bello AK, Okpechi IG, Osman MA, et al.** Epidemiology of haemodialysis outcomes. *Nat Rev Nephrol*. **2022**; 18(6):378-395.
11. **Li PKT, Chow KM, Van de Luijngaarden MWM, et al.** Changes in the worldwide epidemiology of peritoneal dialysis. *Nat Rev Nephrol*. **2017**; 13(2):90-103.
12. Prescribing and assessing adequate hemodialysis - **UpToDate**. [Internet] Erişim: <https://www.uptodate.com/contents/prescribing-and-assessing-adequate-hemodialysis>

13. **Vanholder RC, Ringoir SM.** Adequacy of dialysis: A critical analysis. *Kidney Int.* **1992;** 42(3):540-558.
14. **Rees L.** Assessment of dialysis adequacy: beyond urea kinetic measurements. *Pediatr Nephrol.* **2019;** 34(1):61-69.
15. **Jindal K, Chan CT, Deziel C, et al.** Chapter 1: Hemodialysis Adequacy in Adults. *J Am Soc Nephrol.* **2006;** 17(3):4-7.
16. **Zeraati A, Beladi Mousavi SS, Beladi Mousavi M.** A Review Article: Access Recirculation Among End Stage Renal Disease Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *Nephro-Urol Mon.* **2013;** 5(2):728-732.
17. **Theofilou P, Togas C, Vasilopoulou C, Minos C, Zyga S, Tzitzikos G.** The Impact of Kt/V Urea-Based Dialysis Adequacy on Quality of Life and Adherence in Haemodialysis Patients: A Cross-Sectional Study in Greece. *Health Psychol Res.* **2015;** 3(1):1060.
18. **Mapes DL, Lopes AA, Satayathum S, et al.** Health-related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int.* **2003;** 64(1):339-349.
19. **Hakim P discussant: RM.** Assessing the adequacy of dialysis. *Kidney Int.* **1990;** 37(2):822-832.
20. **Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al.** A Randomized, Controlled Trial of Early versus Late Initiation of Dialysis. *N Engl J Med.* **2010;** 363(7):609-619.
21. **Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, et al.** KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update. *Am J Kidney Dis.* **2015;** 66(5):884-930.
22. **A Rational Approach to Dialysis Time and Frequency.** Home Dialysis Central. [*Internet*]**2016.** Erişim: <https://homedialysis.org/news-and-research/blog/144-a-rational-approach-to-dialysis-time-and-frequency>
23. **Dember LM, Lacson E, Brunelli SM, et al.** The TiME Trial: A Fully Embedded, Cluster-Randomized, Pragmatic Trial of Hemodialysis Session Duration. *J Am Soc Nephrol.* **2019;** 30(5):890-903.
24. **Tattersall J, Martin-Malo A, Pedrini L, et al.** EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant.* **2007;** 22(2):5-21.

25. **Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al.** Effect of Dialysis Dose and Membrane Flux in Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med.* **2002**; 347(25):2010-2019.
26. **Abe M, Masakane I, Wada A, Nakai S, Nitta K, Nakamoto H.** Dialyzer surface area is a significant predictor of mortality in patients on hemodialysis: a 3-year nationwide cohort study. *Sci Rep.* **2021**; 11(1):20616.
27. **Ronco C, Clark WR.** Haemodialysis membranes. *Nat Rev Nephrol.* **2018**; 14(6):394-410.
28. **Kokubo K, Kurihara Y, Kobayashi K, Tsukao H, Kobayashi H.** Evaluation of the Biocompatibility of Dialysis Membranes. *Blood Purif.* **2015**; 40(4):293-297.
29. **Afzal A, Shabbir A, Malik M.** Inadequacy Of Dialysis; *Prof Med J.* **2018**; 25:434-439.
30. **Baloglu I, Selcuk NY, et al.** Evaluation of Hemodialysis Adequacy: Correlation between Kt/Vurea and Other Methods. *Turk J Nephrol.* **2019**; 28(3):193-196.
31. **Hoening NA, Ronco C.** Haemodialysis Fluid: Composition and Clinical Importance. *Blood Purif.* **2007**; 25(1):62-68.
32. **Ashby D, Borman N, Burton J, et al.** Renal Association Clinical Practice Guideline on Haemodialysis. *BMC Nephrol.* **2019**; 20(1):379.
33. **Md Azizur Rahman.** Hemodialysis Adequacy. **2015**.
34. Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy, Update 2006. *Am J Kidney Dis.* **2006**; 48:2-90.
35. **Perl J, Dember LM, Bargman JM, et al.** The Use of a Multidimensional Measure of Dialysis Adequacy—Moving beyond Small Solute Kinetics. *Clin J Am Soc Nephrol.* **2017**; 12(5):839-847.
36. **Amin N, Mahmood RT, Asad M, Noorulamin M.** Evaluating Urea and Creatinine Levels in Chronic Renal Failure Pre and Post Dialysis: A Prospective Study. **2014**; 2:2330-4596.
37. **Kovesdy CP, Regidor DL, Mehrotra R, et al.** Serum and Dialysate Potassium Concentrations and Survival in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* **2007**; 2(5):999-1007.

38. **Kovesdy CP, Matsushita K, Sang Y, et al.** Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. *Eur Heart J.* **2018**; 39(17):1535-1542.
39. **Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, et al.** KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis.* **2017**; 70(6):737-751.
40. **Suki WN, Moore LW.** Phosphorus Regulation in Chronic Kidney Disease. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* **2016**; 12(4):6.
41. **Jin K, Ban TH, Jung JY, et al.** Stabilization of serum alkaline phosphatase in hemodialysis patients by implementation of local chronic kidney disease-mineral bone disorder management strategy: A quality improvement study. *Kidney Res Clin Pract.* **2018**; 37(2):157-166.
42. **Regidor DL, Kovesdy CP, Mehrotra R, et al.** Serum Alkaline Phosphatase Predicts Mortality among Maintenance Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* **2008**; 19(11):2193-2203.
43. **Rhee CM, Chou JA, Kalantar-Zadeh K.** Dialysis Prescription and Sudden Death. *Semin Nephrol.* **2018**; 38(6):570-581.
44. **Thornley-Brown D, Saha M.** Dialysate content and risk of sudden cardiac death: *Curr Opin Nephrol Hypertens.* **2015**; 24(6):557-562.
45. **Jung MY, Hwang SY, Hong YA, et al.** Optimal hemoglobin level for anemia treatment in a cohort of hemodialysis patients. *Kidney Res Clin Pract.* **2015**; 34(1):20-27.
46. **Merle E, Roth H, London GM, et al.** Low parathyroid hormone status induced by high dialysate calcium is an independent risk factor for cardiovascular death in hemodialysis patients. *Kidney Int.* **2016**; 89(3):666-674.
47. **Yamamoto S, Karaboyas A, Komaba H, et al.** Mineral and bone disorder management in hemodialysis patients: comparing PTH control practices in Japan with Europe and North America: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *BMC Nephrol.* **2018**; 19(1):253.
48. **Gotch FA, Sargent JA.** A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int.* **1985**; 28(3):526-534.
49. **Depner TA, Daugirdas JT.** Equations for normalized protein catabolic rate based on two-point modeling of hemodialysis urea kinetics. *J Am Soc Nephrol.* **1996**; 7(5):780-785.

50. The influence of urea rebound on Kt/V and its relation with the residual glomerular filtrate (GFR). *Kidney Int.* **1995**; 47(1):285-286.

51. **Jaisson S, Pietrement C, Gillery P.** Chapter One - Protein Carbamylation: Chemistry, Pathophysiological Involvement, and Biomarkers. In: Makowski GS, ed. *Advances in Clinical Chemistry*. Vol 84. Elsevier; **2018**:1-38.

52. **Kalim S, Berg AH, Karumanchi SA, et al.** Protein carbamylation and chronic kidney disease progression in the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Nephrol Dial Transplant.* **2020**; 37(1):139-147.

53. Preventing Carbamylation When Using Urea as a Protein Solubilization Buffer. [*Internet*] **2022**. Erişim: <https://info.gbiosciences.com/blog/preventing-carbamylation-when-using-urea-as-a-protein-solubilization-buffer>

54. **Long J, Vela Parada X, Kalim S.** Chapter Two - Protein Carbamylation in Chronic Kidney Disease and Dialysis. In: Makowski GS, ed. *Advances in Clinical Chemistry*. Vol 87. Advances in Clinical Chemistry. Elsevier; **2018**: 37-67.

55. **Wang Z, Nicholls SJ, Rodriguez ER, et al.** Protein carbamylation links inflammation, smoking, uremia and atherogenesis. *Nat Med.* **2007**; 13(10):1176-1184.

56. **Gross ML, Piecha G, Bierhaus A, et al.** Glycated and carbamylated albumin are more “nephrotoxic” than unmodified albumin in the amphibian kidney. *Am J Physiol-Ren Physiol.* **2011**; 301(3):476-485.

57. **Kalim S, Trottier CA, Wenger JB, et al.** Longitudinal Changes in Protein Carbamylation and Mortality Risk after Initiation of Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* **2016**; 11(10):1809-1816.

58. **Davenport A, Jones S, Goel S, Astley JP, Feest TG.** Carbamylated hemoglobin: A potential marker for the adequacy of hemodialysis therapy in end-stage renal failure. *Kidney Int.* **1996**; 50(4):1344-1351.

59. **Kovesdy CP.** Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl.* **2022**; 12(1):7-11.

60. **Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al.** Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet.* **2020**; 395(10225):709-733.

61. **Bello AK, Levin A, Lunny M, et al.** Status of care for end stage kidney disease in countries and regions worldwide: international cross sectional survey. *BMJ*. **2019**;l5873.
62. Statistics · The Kidney Project. The Kidney Project. *[Internet]* **2022**. Erişim: <https://pharm.ucsf.edu/kidney/need/statistics>
63. **Mailloux LU, Bellucci AG, Wilkes BM, et al.** Mortality in Dialysis Patients: Analysis of the Causes of Death. *Am J Kidney Dis*. **1991**; 18(3):326-335.
64. Annual Data Report. USRDS. **2021**.
65. Kidney Disease Statistics for the United States | **NIDDK**. *[Internet]***2022**. Erişim: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/health-statistics/kidney-disease>
66. **Zhang QL, Rothenbacher D.** Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. *BMC Public Health*. **2008**; 8(1):117.
67. **Suleymanlar G, Utas 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.
68. **Yang Y, Chen J, Wang W, Zhang YM, Li WG.** A novel method to rapidly calculate the urea clearance index and urea reduction rate based on parameters obtained during hemodialysis. *Chronic Dis Transl Med*. **2020**; 7(1):41-46.
69. **Weigert A, Drozd M, Silva F, et al.** Influence of gender and age on haemodialysis practices: a European multicentre analysis. *Clin Kidney J*. **2019**; 13(2):217-224.
70. **Teixeira Nunes F, De Campos G, Xavier de Paula SM, et al.** Dialysis adequacy and nutritional status of hemodialysis patients. *Hemodial Int*. **2008**; 12(1):45-51.
71. **AlSahow A, Muenz D, Al-Ghonaïm MA, et al.** Kt/V: achievement, predictors and relationship to mortality in hemodialysis patients in the Gulf Cooperation Council countries: results from DOPPS (2012–18). *Clin Kidney J*. **2020**; 14(3):820-830.
72. **Chertow GM, Owen WF, Lazarus JM, Lew NL, Lowrie EG.** Exploring the reverse J-shaped curve between urea reduction ratio and mortality. *Kidney Int*. **1999**; 56(5):1872-1878.
73. **Rezaiee O, Shahgholian N, Shahidi S.** Assessment of hemodialysis adequacy and its relationship with individual and personal factors. *Iran J Nurs Midwifery Res*. **2016**; 21(6):577-582.

74. **Anees M, Malik MR, Abbasi T, Nasir Z, Hussain Y, Ibrahim M.** Demographic factors affecting quality of life of hemodialysis patients – Lahore, Pakistan. *Pak J Med Sci.* **2014**; 30(5):1123-1127.
75. **Stim J, Shaykh M, Anwar F, Ansari A, Arruda JAL, Dunea G.** Factors determining hemoglobin carbamylation in renal failure. *Kidney Int.* **1995**; 48(5):1605-1610.
76. **Berg AH, Drechsler C, Wenger J, et al.** Carbamylation of Serum Albumin as a Risk Factor for Mortality in Patients with Kidney Failure. *Sci Transl Med.* **2013**; 5(175):175-29.
77. **Benjamin O, Lappin SL.** *End-Stage Renal Disease.* Stat Pearls. **2021.**
78. **Drechsler C, Kalim S, Wenger JB, et al.** Protein carbamylation is associated with heart failure and mortality in diabetic patients with end stage renal disease. *Kidney Int.* **2015**; 87(6):1201-1208.
79. **Koeth RA, Kalantar-Zadeh K, Wang Z, Fu X, Tang WHW, Hazen SL.** Protein Carbamylation Predicts Mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol JASN.* **2013**; 24(5):853-861.
80. **Kalim S, Tamez H, Wenger J, et al.** Carbamylation of Serum Albumin and Erythropoietin Resistance in End Stage Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* **2013**; 8(11):1927-1934.
81. **Solomon SD, Uno H, Lewis EF, et al.** Erythropoietic Response and Outcomes in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* **2010**; 363(12):1146-1155.
82. **Ifudu O, Feldman J, Friedman EA.** The Intensity of Hemodialysis and the Response to Erythropoietin in Patients with End-Stage Renal Disease. *N Engl J Med.* **1996**; 334(7):420-425.
83. **Santos EJF, Hortegal EV, Serra HO, Lages JS, Salgado-Filho N, dos Santos AM.** Epoetin alfa resistance in hemodialysis patients with chronic kidney disease: a longitudinal study. *Braz J Med Biol Res.* **2018**; 51(7):7288.
84. **Perl J, Kalim S, Wald R, et al.** Reduction of carbamylated albumin by extended hemodialysis: Extended hemodialysis reduces carbamylated albumin. *Hemodial Int.* **2016**; 20(4):510-521.
85. **Kraus LM, Jones MR, Kraus AP.** Essential carbamoyl-amino acids formed in vivo in patients with end-stage renal disease managed by continuous ambulatory peritoneal dialysis: Isolation, identification, and quantitation. *J Lab Clin Med.* **1998**; 131(5):425-431.

86. **Sahir K, Guillermo O, Caitlin AT, Deferio JJ, Karumanchi SA, Thadhani RI, et al.** The effects of parenteral amino acid therapy on protein carbamylation in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* **2015**; 25(4): 388-392.
87. **Kalim S.** Amino Acid Therapy to Modify Protein Carbamylation in End Stage Renal Disease: A Randomized Trial. **2021.**
88. **Lenglet A, Liabeuf S, El Esper N, et al.** Efficacy and safety of nicotinamide in haemodialysis patients: the NICOREN study. *Nephrol Dial Transplant.* **2017**; 32(5):870-879.
89. **Lenglet A, Rahali MA, Sauvage FL, et al.** Effect of Sevelamer and Nicotinamide on Albumin Carbamylation in Patients with End-Stage Kidney Disease. *Drugs RD.* **2021**; 21(2):231-238.
90. **Tan KCB, Ching-Lung C, Lee ACH, Lam JKY, Wong Y, Sammy W, Shiu M.** Carbamylated Lipoproteins and Progression of Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* **2020**; 15(3):359-366.
91. **Apostolov EO, Basnakian AG, Ok E, Shah SV.** Carbamylated Low-Density Lipoprotein: Nontraditional Risk Factor for Cardiovascular Events in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr.* **2012**; 22(1):134-138.