



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

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA
PROTEİN KISITLI DİYET İLE BİRLİKTE ESANSİYEL
AMİNOASİTLERİN ALFA-KETO ANALOGLARININ
KULLANIMININ HASTALIĞIN PROGRESYONUNU VE
KOMPLİKASYONLARINI ÖNLEMEDEKİ ROLÜ**

Dr. Mevlüt HAMAMCI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Neslihan ARCA SEYREK

ADANA - 2009

TEŞEKKÜR

Hekimlik hayatımın bu önemli kısmında ve tez çalışmalarımda yardım, desteği ile yol gösterici olan kıymetli hocam Prof. Dr. Neslihan Arca Seyrek'e, çalışmalarım boyunca katkılarından dolayı Prof. Dr. İbrahim Karayaylalı başta olmak üzere

Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyelerine, asistanlık hayatım sırasında eğitimime katkısı olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr.Hikmet Akkız olmak üzere tüm değerli hocalarıma ve bu süre zarfında beraber çalıştığımız arkadaşlarım ile İç Hastalıkları Anabilim Dalı personeline teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu güne kadar maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen sevgili aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>SayfaNo</u>
TEŞEKKÜR.....	I
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Nedenleri.....	2
2.2. Kronik Böbrek Hastalıklarının Doğal Seyri	3
2.3. Kronik Böbrek Hastalığının Sınıflandırılması	3
2.4. Kronik Böbrek Hastalığının Komplikasyonları.....	4
2.4.1. Sodyum ve Sıvı Yüklenmesi.....	4
2.4.2. Hiperkalemi	5
2.4.3. Metabolik Asidoz.....	5
2.4.4. Hiperfosfatemi	5
2.4.5. Renal Osteodistrofi	6
2.4.6. Hipertansiyon.....	7
2.4.7. Anemi.....	7
2.4.8. Dislipidemi.....	8
2.4.9. Hiperürisemi	9
2.4.10. Kronik Böbrek Hastalığında Malnütrisyon.....	9
2.5. Kronik Böbrek Hastalığının İlerlemesine Neden Olan Sekonder Faktörler	9
2.5.1. Hızlanmış Progresyona Neden Olan Faktörler	10
2.5.2. İnraglomerüler Hipertansiyon ve Glomerüler Hipertrofi	10
2.5.3. Proteinüri	11
2.5.4. Anjiyotensin II	11
2.5.5. Hiperlipidemi	12
2.5.6. Metabolik Asidoz ve Artmış Amonyum Üretimi	12
2.5.7. Hiperürisemi	13
2.5.8. Demir Toksisitesi.....	13
2.5.9. Hiperfosfatemi	13
2.6. Kronik Böbrek Hastalığının Tedavisi	13
2.6.1. Kronik Böbrek Hastalığında Önerilen Protein Kısıtlaması ve Beslenme.....	13
2.6.2. Protein Kısıtlamasının Metabolik Etkileri	14
2.6.2.1. İnsülin Direncinin Azalması	14
2.6.2.2. Etkin Fosfor Kontrolü	15
2.6.2.3. Etkin Serum Lipid Kontrolü	15
2.6.2.4. Proteinürinin Azalması	15
2.6.2.5. Metabolik Asidozun Düzelmesi.....	16
2.6.2.6. Kan Basıncı Kontrolünün Düzelmesi	16
2.6.3. Beslenme Parametrelerinin Takibi.....	16

2.7. Esansiyel Amino Asitler ve Keto Analogları	17
2.7.1. Amino Asit ve Protein Metabolizması.....	17
2.7.2. Esansiyel Amino Asidlerin Keto Analogları	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. İstatiksel Analiz	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	66
7. KAYNAKLAR	68
ÖZGEÇMİŞ	76

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığı Nedenleri.....	2
Tablo 2. KBH Evreleri ve Tedavisi.....	4
Tablo 3. KBH’da Hedef Tansiyon Düzeyleri.....	7
Tablo 4. KBH’da Progresyona Etki Eden Faktörler	10
Tablo 5. KBH Evrelere Göre Protein Alımı	14
Tablo 6. KBH Evrelere Göre Beslenme	14
Tablo 7. Hastalara Uygulanan Diyet	21
Tablo 8. Hastaların Ağırlık Takibi.....	24
Tablo 9. Hastaların Protein Alımlarının Sonuçları	25
Tablo 10. Hastaların Serum Total Protein Sonuçları	26
Tablo 11. Hastaların Serum Albumin Sonuçları.....	26
Tablo 12. Hastaların Serum Prealbumin Sonuçları.....	28
Tablo 13. Hastaların Sistolik KB Sonuçları.....	28
Tablo 14. Hastaların Diastolik KB Sonuçları.....	29
Tablo 15. Hastaların Serum Glukoz Sonuçları	29
Tablo 16. Hastaların Serum Hemoglobin A _{1C} Sonuçları.....	31
Tablo 17. Hastaların Serum BUN Sonuçları	32
Tablo 18. Hastaların Serum Kreatinin Sonuçları	33
Tablo 19. Hastaların Kreatinin Klirensine Göre GFH Sonuçları.....	34
Tablo 20. Hastaların MDRD Formülüne Göre GFH Sonuçları	35
Tablo 21. Hastaların Serum Na Sonuçları.....	36
Tablo 22. Hastaların Serum K Sonuçları.....	36
Tablo 23. Hastaların Serum Ca Sonuçları.....	37
Tablo 24. Hastaların Serum P Sonuçları	38
Tablo 25. Hastaların Serum PTH Sonuçları	39
Tablo 26. Hastaların Serum ALP Sonuçları.....	40
Tablo 27. Hastaların Serum Ürik Asit Sonuçları.....	40
Tablo 28. Hastaların Serum Demir Sonuçları	41
Tablo 29. Hastaların Serum TIBC Sonuçları	42
Tablo 30. Hastaların Serum Ferritin Sonuçları	42
Tablo 31. Hastaların İdrarda Protein Sonuçları.....	44
Tablo 32. Hastaların Serum Total Kolesterol Sonuçları	45
Tablo 33. Hastaların Serum HDL Sonuçları	46
Tablo 34. Hastaların Serum LDL Sonuçları	47
Tablo 35. Hastaların Serum Trigliserid Sonuçları.....	47
Tablo 36. Hastaların Serum Lipoprotein (a) Sonuçları.....	48
Tablo 37. Hastaların Lomber Vertebra Total DEXA Sonuçları.....	48
Tablo 38. Hastaların Femur Total DEXA Sonuçları	48
Tablo 39. Hastaların Serum Hemoglobin Sonuçları	49
Tablo 40. Hastaların Serum CRP Sonuçları	50
Tablo 41. Hastaların Serum HCO ₃ Sonuçları	51
Tablo 42. Hastaların Serum ve İdrar Biyokimya Sonuç Özeti	53

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Yemekten hemen sonra organlar arasında amino asit alış verişinin özeti.	18
Şekil 2. Hastaların KBH etiyolojilerine göre dağılımı	24
Şekil 3. Hastaların serum total protein sonuçlarının karşılaştırılması	27
Şekil 4. Hastaların serum albumin sonuçlarının karşılaştırılması	27
Şekil 5. Hastaların sistolik tansiyon sonuçlarının karşılaştırılması	30
Şekil 6. Hastaların diastolik tansiyon sonuçlarının karşılaştırılması	30
Şekil 7. Hastaların Serum Hemoglobin A _{1C} Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	31
Şekil 8. Hastaların serum BUN sonuçlarının karşılaştırılması	32
Şekil 9. Hastaların serum kreatinin sonuçlarının karşılaştırılması	33
Şekil 10. Hastaların kreatinin klirensine göre GFH'lerinin karşılaştırılması	34
Şekil 11. Hastaların MDRD formülüne göre GFH'lerinin karşılaştırılması	35
Şekil 12. Hastaların serum Ca sonuçlarının karşılaştırılması.....	37
Şekil 13. Hastaların serum P sonuçlarının karşılaştırılması	38
Şekil 14. Hastaların serum PTH sonuçlarının karşılaştırılması	39
Şekil 15. Hastaların serum demir sonuçlarının karşılaştırılması	43
Şekil 16. Hastaların serum ferritin sonuçlarının karşılaştırılması	43
Şekil 17. Hastaların proteinüri sonuçlarının karşılaştırılması.....	44
Şekil 18. Hastaların serum total kolesterol sonuçlarının karşılaştırılması	45
Şekil 19. Hastaların serum hemoglobin sonuçlarının karşılaştırılması.....	49
Şekil 20. Hastaların serum CRP sonuçlarının karşılaştırılması	50
Şekil 21. Hastaların serum HCO ₃ sonuçlarının karşılaştırılması	51

KISALTMALAR LİSTESİ

KBH	: Kronik böbrek hastalığı
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
Ç.Ü.T.F.	: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
KB	: Kan basıncı
BUN	: Kan Üre Azotu
Cr	: Kreatinin
Na	: Sodyum
K	: Potasyum
Ca	: Kalsiyum
P	: Fosfor
RAS	: Renin anjiotensin sistemi
HCO₃	: Bikarbonat
PTH	: Parathormon
K/DOQİ	: <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
JNC 7	: <i>Joint National Committee-7</i>
ESH/ESC	: <i>European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology</i>
Fe	: Demir
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
sT₃	: Serbest T ₃
sT₄	: Serbest T ₄
IGF-I	: İnsülin like growth faktörü-1
TGF-β	: Transforming growth faktör beta
PDGF	: Platelet derived growth faktör
PAI	: Pazminojen aktivatör inhibitör
AT II	: Anjiotensin II
EAA	: Esansiyel amino asit
EAA-KA	: Esansiyel amino asitlerin keto analogları
YBD	: Yüksek biyolojik değerlikli
KH	: Karbonhidrat
CRP	: C-reaktif protein
IL 6	: İnterlökin -6
DZAA	: Dallı zincirli aminoasitler
Val	: Valin
Gln	: Glutamin
Ala	: Alanin
DM	: Diabetes mellitus
MDRD	: <i>Modification of diet in renal disease</i>
HgbA_{1C}	: Hemoglobin A _{1C}
Hb	: Hemoglobin
ALP	: Alkalen Fosfataz
HCO₃	: Bikarbonat
TIBC	: Total demir bağlama kapasitesi
DEXA	: Dual Energy X-Ray Absorptiometry
SS	: Standart sapma
C_{cr}	: Kreatinin klirensi
EPO	: Eritropoetin
C&G	: Cockcroft ve Gault formülü

ÖZET

Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Protein Kısıtlı Diyet ile beraber Esansiyel Amino Asitlerin Alfa-Keto analoglarının Kullanımının Hastalığın Progresyonunu ve Komplikasyonlarını Önlemedeki Rolü

Giriş ve Amaç: Kronik böbrek hastalığı sıklıkla ilerleyici bir süreçtir. Böbrek hastalarında protein kısıtlaması ile hastalığın ilerlemesi ve komplikasyonları yavaşlatılabilmekte, beraberinde esansiyel amino asitlerin keto analoglarının kullanımı ile bozulmuş olan metabolik parametreler daha etkin olarak kontrol altına alınabilmektedir. Bizde bu çalışma ile protein kısıtlaması ve beraberinde esansiyel amino asitlerin keto analoglarının kullanımının kronik böbrek hastalığının progresyonu ve komplikasyonları üzerine yaptığı etkileri araştırmayı planladık.

Materyal ve Metod : Çalışmaya evre 3-4 kronik böbrek hastalığı olan 72 hasta(43 erkek, 29 bayan) alındı. Hastalara 0,6 g /kg/gün protein kısıtlaması yapıldı. 36 hastaya sadece protein kısıtlı diyet, diğer 36 hastaya protein kısıtlı diyet ve 5 mg/kg esansiyel amino asitlerin keto analogları verildi. Hastaların böbrek fonksiyonları, proteinüri, anemi, renal osteodistrofi, asidoz açısından laboratuvar parametreleri bir yıl süre ile takip edildi. Klinik takip sırasında 1 hasta miyokart enfarktüsünden, 1 hasta koroner bay-pass sonrasında eksitus olduğu, 15 hasta diyetle uymadığı, 6 hasta hemodiyalize başlandığı, 3 hasta devam eden aylarda poliklinik takibine gelmediği için çalışmadan çıkarıldı. Çalışma 26 keto analog alan, 20 almayan toplam 46 hasta(25 erkek, 21 bayan) ile sonlandırıldı.

Bulgular: Takip esnasında keto analog alanlar ortalama olarak 0.72±0,04 g/kg/gün, almayanlar 0,73±0,05 g/kg/gün protein almaları sağlandı. Keto analog alanların kreatinin klirensi takip boyunca artarken (başlangıç:30±8,2 mL/dakika, bitiş:37±9,1mL/dakika) sadece protein kısıtlı diyet alanlarındaki(başlangıç:39,8±13,2 mL/dakika, bitiş:33,1±8,5 mL/dakika) azaldı($P_{ilaç}=0,032$). Fosfor düzeyi keto analog alanlarda (başlangıç:4,02±0,67 mg/dL, bitiş:3,62±0,51 mg/dL), protein kısıtlı diyet alanlardan (başlangıç:3,83±0,77 mg/dL, bitiş:3,79±0,62 mg/dL) daha fazla düştü ($P_{ilaç}=0,022$). Hemoglobin değeri keto analog alanlarda(başlangıç:12,55±1,95 g/dL, bitiş:12,36±1,77 g/dL), protein kısıtlı diyet alanlardan (başlangıç:11,63±2,01 g/dL, bitiş:11,00±1,93 g/dL), daha iyi seyretti($P_{ilaç}=0,030$). Proteinüri, sistolik ve diastolik kan basıçları, bikarbonat, alkalen fosfataz değerleri keto analog alanlarda takip boyunca giderek düzeldi($P_{zaman}=0,001$, $P_{zaman}=0,001$, $P_{zaman}=0,015$, $P_{zaman}=0,001$, $P_{zaman}=0,034$). Albumin değeri keto analog alanlarda zaman içerisinde değişmezken, sadece protein kısıtlı diyet alanlarda azaldığı, bunun istatistiksel anlamlılığa yaklaştığı görüldü($P_{zaman}=0,069$). Serum total kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein, yüksek dansiteli lipoprotein, lipoprotein a, C-reaktif protein, ferritin, ürik asit değerleri çalışma sonunda her iki grupta da çalışma sonunda düzeldi.

Sonuçlar: Kronik böbrek hastalarında protein kısıtlaması ile beraber esansiyel amino asitlerin keto analoglarının kullanımı glomerüler filitasyon hızı, proteinüri, anemi, asidoz, kalsiyum fosfor metabolizması ve kan basıncı üzerine olumlu etkileri mevcuttur.

Anahtar sözcükler: Kronik böbrek hastalığı, protein kısıtlaması, esansiyel aminoasitlerin keto analogu, proteinüri, kreatinin klirensi.

ABSTRACT

The role of Dietary Protein Restriction Supplemented with Alpha-Keto Analogs of Essential Amino Acids on Prevention of Progression and Complications of Disease in Patients with Chronic Renal Failure

Aim: Chronic renal failure is a progressive disease. The progression rate and complications of the disease may decrease with protein restricted diet in patients with renal disease. The use of alpha keto analogs of essential amino acids may control more effectively the damaged metabolic parameters. We planned to investigate the role of protein restricted diet supplemented with alpha keto analogs of essential amino acids on prevention of progression and complications of disease in patients with chronic renal failure

Material and Methods: We included 72 patients (43 male, 29 female) with grade 3-4 renal disease. Dietary protein was restricted to 0.6 g/kg/day for all study group. The patients divided into two groups. 36 patients were undertaken only protein restricted diet and the others(36 patients) were undertaken protein restricted diet supplemented with 5 mg/kg/day keto analogs of essential amino acids. Glomerular filtration rate, proteinuria, anemia, renal osteodystrophy and metabolic acidosis were followed by one year in two groups. In the course of the study one patient died due to acute myocard infarction, 1 patient died after coronary by-pass operation, 15 patients were excluded due to incompatibility of the diet, 6 patients started haemodialysis, 3 patients were excluded due to not attending controls regularly. The study was completed with 46 patients(25 male, 21 female). 26 patients were taking diet and keto analogs and 20 patients were on low protein diet only.

Results: At the following course, dietary protein was $0,72 \pm 0,04$ g/kg/day and $0,73 \pm 0,05$ g/kg/day in keto analog group and in low protein diet group,. The creatinin clarence in keto analog group increased (Beginning: $30 \pm 8,2$ mL/min End: $37 \pm 9,1$ mL/min) in the following course. The creatinin clearance in protein restricted group decreased(Beginning: $39,8 \pm 13,2$ mL/min End: $33,1 \pm 8,5$ mL/min) during the course. ($P_{\text{drug}} : 0,032$) The decrease of the level of phosphorus in keto analog group(Beginning: $4,02 \pm 0,67$ mg/dL End: $3,62 \pm 0,51$ mg/dL) was more prominent than protein restricted group (Beginning: $3,83 \pm 0,77$ mg/dL End: $3,79 \pm 0,62$ mg/dL),($P_{\text{drug}} : 0,022$). The value of haemoglobin in keto analog group(Beginning: $12,55 \pm 1,95$ g/dL End: $12,36 \pm 1,77$ g/dL) was better than protein restricted group (Beginning: $11,63 \pm 2,01$ g/dL End: $11,00 \pm 1,93$ g/dL), ($P_{\text{drug}} : 0,030$). In keto analog group proteinuria, systolic and diastolic blood pressure, serum bicarbonate, alkaline phosphatase values were significantly better than protein restricted group in the course of study.($P_{\text{time}}:0,001$, $P_{\text{time}}:0,001$, $P_{\text{time}}:0,015$, $P_{\text{time}}:0,001$, $P_{\text{time}}:0,034$). Albumin values in keto analog group did not change. But in protein restricted group we found minimal decrease in albumin levels($P_{\text{time}}:0,069$). In two groups the serum levels of total cholesterol, low density lipoprotein, high density lipoprotein, triglyserid, lipoprotein a, C-reactive protein, ferritin, üric acid decreased to normal levels at the end of the study.

Discussion: Protein restriction with the use of alpha keto analogs of essential amino acids in patients with chronic renal failure has positive effects on glomerular filtration rate, anemia, asidosis, calcium-phosphorus metabolism and blood pressure.

Keyword: Chronic renal failure, protein restriction, alpha keto analogs of essential amino acids, proteinuria, creatinin clarence

1. GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı sıklıkla ilerleyici bir süreçtir. İlerleyici karakterde olmasında altta yatan renal hastalığında katkısı büyüktür. Ancak altta yatan renal hastalığa özgü olmayan sekonder faktörler böbrek yetmezliğinin ilerleme hızının belirlenmesinde büyük önem taşır. Bu faktörler; sistemik hipertansiyon, kalsiyum fosfat metabolizması ve hiperparatroidi, intraglomerüler hipertansiyon, hiperlipidemi, asidoz, anemi olarak özetlenebilir. Glomerüler filitasyon hızının azalması ile birlikte protein yıkım ürünleri birikerek yukarda saydığımız sekonder faktörlere doğrudan ve dolaylı olarak katkıda bulunur. Bunu önlemek için yapılan protein kısıtlamasının böbrek hastalığının ilerlemesini ve komplikasyonlarını(anemi, asidoz hipertansiyon, proteinüri, renal osteodistrofi) gelişimini yavaşlattığı birçok çalışmada gösterilmiştir^{1,2,3}

Böbrek hastalarında protein kısıtlaması hastalığın ilerlemesini yavaşlatılırken, özellikle diyetle alınan esansiyel amino asitlerin azalmasına bağlı olarak kolaylıkla protein malnütrisyona neden olunabilir. Bu nedenle daha etkin protein kısıtlı diyet yapmak ve malnütrisyon gelişmesini önlemek için oral esansiyel amino asitler ve/veya bunların keto analogları kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda düşük proteinli diyetle ketoanalog preparatların eklenmesi ile böbrek hastalıklarında bozulmuş olan esansiyel amino asit metabolizmasının düzelmesi ve bunun sonucunda proteinlerin yıkım ürünü olan üre azotunun keto asitlere transferine bağlı olarak pozitif nitrojen metabolizması sağlanabilmektedir. Proteinlerin yıkım ürünü olan üre azotunun ketoasitlere transferi böbrek hastalığında birçok patolojik olaydan sorumlu tutulan üremik toksinleri ve asidozu azaltmaktadır^{4,5}. Bu preparatların içerdiği kalsiyum tuzlarından dolayı, renal osteodistrofide önemli yeri olan kalsiyum ve fosfor metabolizması daha etkin kontrol edilebilir^{4,5,6}.

Bizde bu çalışma ile protein kısıtlaması ve beraberinde esansiyel amino asitlerin ketoanaloglarının kullanımının kronik böbrek hastalığının progresyonu ve komplikasyon üzerine yaptığı etkileri araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Nedenleri

Kronik böbrek hastalığı (KBH), çeşitli nedenlere bağlı olarak böbrek fonksiyonlarının progresif ilerleyici kaybı ile karakterize olan bir sendromdur. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), genellikle aylar ve/veya yıllar içerisinde giderek azalır ve bu azalma, altta yatan nedene göre büyük değişkenlik gösterir⁷. Böbrek yetmezliği olan bir olguda; üç ay veya daha uzun süren azotemi öyküsü, uzun süreli üremik belirti ve bulgular, renal osteodistrofi belirti ve bulguları, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, idrar sedimentinde geniş silendirler ve radyolojik incelemelerde iki taraflı küçük böbrekler kronik hastalık göstergesidir. Bu özellikler KBH'yı akut böbrek yetmezliğinden ayırır.

Kronik böbrek hastalığının birçok nedeni vardır. Toplumlar arasında arasında büyük değişkenlik vardır. Genel olarak en sık görülen nedenler arasında kronik glomerulonefrit, diyabetik nefropati, hipertansiyon, polikistik böbrek hastalığı, obstrüktif üropati ve interstisyel nefritler ve nadiren kalıtsal böbrek hastalıkları yer alır. Hastaların önemli bir kısmı hekime üremik tablo ile başvurduğu için temelde yatan hastalığın bulunması mümkün olmayabilir. Ülkemizde de bu grubun oranı yüksek seyretmektedir⁷.

Kronik böbrek hastalığının Amerika Birleşik Devletlerinde(ABD)'de en sık rastlanılan iki nedeni diyabetik nefropati ve hipertansiyondur. Ülkemizde ise son yıllarda yapılan çalışmalarda, KBH'lı olguların %23,8 gibi büyük bir grubunda etiyolojinin hala belirlenemediği, önde gelen belirli nedenler arasında diyabetik nefropati ve hipertansiyonun en sık neden olduğu görülmüştür. KBH' nın çeşitli ülkelerdeki nedenleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığı Nedenleri⁷

Hastalık	Avrupa %	ABD %	Türkiye%
Diyabetes Mellitus	12	44,9	21,9
Hipertansiyon	10	26,8	14,8
Glomerulonefrit	25	8,8	19,3
Polikistik Böbrek Hastalığı	8	2,3	5
Ürolojik nedenler	19	1,7	7,4
Diğer nedenler	11	11,1	7,8
Nedeni belirsiz	15	4,3	23,8

2.2. Kronik Böbrek Hastalıklarının Doğal Seyri

Böbrek hastalıklarının başlangıç belirtisi asemptomatik hematüriden son dönem böbrek yetmezliğine kadar değişen geniş bir klinik yelpaze içinde yer almaktadır⁸. Pekçok kişi başlangıçta verilen tedavilerle düzelirken daha sonra yavaş gelişen böbrek fonksiyon bozukluğu ile karşımıza gelmektedir.

Böbrek hastalığının seyri böbreklerin gelişen hasara verdiği cevaba bağlı olarak bireyler arasında farklı seyredebilir. Geriye kalan sağlam nefronlar filtrasyon hızlarını artırarak gelişen hasara karşı uyum sağlamaya çalışırlar bu olaya adaptif hiperfiltrasyon denir⁸. Hastanın hafif böbrek hasarı varsa bu uyumdan dolayı serum kreatininin başlangıçta hafif artmış veya normal, sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), fosfor (P), vücut su dağılımının ise değişmemiş olduğu görülür.

Adaptif hiperfiltrasyon başlangıçta faydalı olsada zamanla geride kalan nefronlarda çeşitli mekanizmalarla hasarın artmasına neden olarak böbrek yetmezliğinin gelişmesine katkı sağlar. Hasarın gelişmesine neden olan birincil hastalık inaktif olsa veya tamamen tedavi edilse dahi devam eden hasardan dolayı böbrek fonksiyon kaybının ilerlemesi durmaz⁸. Bu aşamalı kayıp önceleri bulgu vermesede hasar ilerledikçe anemi, asidoz, elektrolit bozuklukları, sıvı yüklenmesi, hipertansiyon, renal osteodistrofi gibi komplikasyonlar çıkmaya başlar. Son dönem böbrek yetmezliğinde tüm bunlara üremik semptomlar eklenir.

Üremik semptomlar mide bulantısı, kusma, iştahsızlık, perikardit, periferik nöropati, bilinç düzeyi değişikliklerini içeren merkezi sinir sistemi bulgularıdır. Bu semptomların gelişmesi serum üre, kreatinin yüksekliği ile tam olarak ilişkili değildir. Bazı hastalarda daha yüksek değerlerde hiçbir belirti olmazken bazılarında daha düşük düzeyde belirtiler çıkabilir. Bu semptomların çıkması renal replasman tedavisine başlanması gerektiğini gösterir⁸.

2.3. Kronik Böbrek Hastalığının Sınıflandırılması

Kronik böbrek hastaları daha etkin tedavi ve takip için kolay, yaygın bir yöntem olan kreatinin klirensine göre yapılmaktadır. Buna göre bir hastaya KBH diyebilmek için, en az üç ay süreyle devam eden, GFH' da azalma olsun veya olmasın fonksiyonel veya yapısal hasar (anormal idrar sedim, görüntüleme, histolojik bulgu) veya böbrek hasarı olmadan azalmış GFH' nın olması gerekir⁸. Pek çok böbrek hasarı erken

dönemde albuminüri veya mikroalbuminüri ile başlamaktadır. KBH evre ve kısaca tedavileri tablo 2’de özetlenmiştir⁸;

Tablo 2. KBH Evreleri ve Tedavisi⁸

Evre	Tanım	GFH (ml/dk)	Tedavi
1	Böbrek hasarı ve normal veya GFH ↑	≥ 90	Tanı ve tedavi, eşlik eden durumların tedavisi, ilerlemeyi durdurma, KVH riski ↓
2	Böbrek hasarı ve hafif GFH↓	60-89	İlerlemenin hesaplanması
3	Orta şiddetli GFH ↓	30-59	Komplikasyonların değerlendirilmesi
4	Şiddetli GFH ↓	15-29	Renal replasman tedavisine hazırlık
5	Böbrek yetmezliği (Son dönem)	< 15	Renal replasman tedavisi

2.4. Kronik Böbrek Hastalığının Komplikasyonları

Böbrek fonksiyonlarının ilerleyici kaybı ile volüm yüklenmesi, hiperkalemi, metabolik asidoz, hiperfosfatemi, hormonal bozukluklar, hipertansiyon, malnütrisyon, hiperlipidemi, anemi, renal osteodistrofi gibi komplikasyonlar gelişmeye başlar. Bunlara bağlı olarak hastaların mortalite morbiditesini arttığı gibi, böbrek fonksiyonlarının bozulmasında hızlanabilir⁸.

2.4.1. Sodyum ve Sıvı Yüklenmesi

Böbrekler GFH’ı 10- 15 mL/dakika’ya düşene kadar Na ve intravasküler sıvı homestazını düzenleyebilmektedir. Hızlı yapılan sıvı yüklemelerinde ve glomerüler hasarın ön planda olanlarda sıvı atılımı daha erken dönemde bozularak sıvı yüklenmesi bulguları ortaya çıkabilir⁸. Bunun yanında kronik pyelonefride sekonder gelişen KBH’ında böbreğin suyu konsantre etme yeteneği ileri derecede bozuk olduğu için yapılan sıvı kısıtlaması ile hastalar kolaylıkla prerenal azotemiye girebilirler.

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında sıvı yüklenmesinde diyetten Na ve su kısıtlaması ile beraber verilen loop diüretikleri ile tedavi edilebilirler⁸. Ayrıca bazı araştırmacılar yapılan Na kısıtlaması ile intraglomerüler basıncı azaltarak böbrek hastalığının ilerlemesinin yavaşlatılacağını savunmaktadırlar⁹.

2.4.2. Hiperkalemi

Böbrek hastalıklarında K düzeyi yükseldikçe aldosteron sekresyonu uyarılır bu mekanizma ile distal tübüllerden K atılımını artırılarak serum düzeyinin yükselmesi önlenmektedir¹⁰. Ayrıca kolondan ve ter yolu ile K atılımı artırılmasında normal sınırlarda tutulmasına katkı sağlamaktadır. Bu nedenle hiperpotasemi idrar miktarının 400 mL/gün'den daha az olması, GFH'nın 5-10 mL/dakika altına düşmesi, yüksek K'lu diyet, renin anjiyotensin sistemi(RAS) blokajı yapan ilaçlar ve diabetes mellitus gibi hipoaldesteronizm yapan durumlar, primer olarak böbrek medüllasını tutan hastalıklar zemininde gelişebilmektedir. İlerlemiş hastalarda asidoza bağlı olarak hücre içine K alım mekanizmasının bozulmasında buna katkı sağlamaktadır¹¹.

Hiperpotasemi diyetten K alımının azaltılması, serum K düzeyini artıran nonsteroid antiinflamatuvarlar, β bloörler ve RAS blokajı yapan ilaçların alımına dikkat edilerek önlenabilir^{12,13}

2.4.3. Metabolik Asidoz

Böbrek fonksiyonları bozuldukça tübüler hidrojen iyonu ve amonyak atılımının bozulması ile bikarbonat(HCO_3) yapımının azalmasına bağlı olarak metabolik asidoz gelişmektedir¹⁴. Asidoz gittikçe derinleşmesine rağmen HCO_3 genelde 12- 20 meq/L düzeylerinde tutulmaktadır¹⁵.

Metabolik asidoz kemiklerde H iyonunun tamponlanması amacı ile Ca, P salınımını artırarak renal osteodistrofi gelişmesine katkıda bulunur. Ayrıca kas dokusunda protein yıkımının artması ve albümin sentezini azalmasına neden olmaktadır. Bu nedenle güncel tedavi yaklaşımında HCO_3 düzeyi 22 meq/L düzeyine düşünce alkali tedavisi önerilmektedir^{16,17}.

2.4.4. Hiperfosfatemi

Böbrek fonksiyonlarının bozulması ile tübüllerden filitre edilen fosfor azaldığı için fosfor birikimi olur. GFH'ı 30 mL / dakika düzeylerine düşünceye kadar serum P düzeyleri kompanzatuvar mekanizmalar ile(artmış PTH'nın fosfatürik etkisi) normal sınırlarda tutulur¹⁸. Artmış PTH düzeylerine bağlı olarak hastalarda renal osteodistrofi gelişebilir.

Hastalarda sekonder hiperparatroidi gelişimini önlemek için GFH'ı 60 mL/dakika altına düştüğü zaman serum parathormon(PTH) ve P ölçümlerine göre günlük P alımını 800 mg/gün düzeyine düşürülmesi ve önemli bir P kaynağı olduğu için protein alımının azaltılması önerilmektedir. GFH'ı 25- 30 mL / dakika altına düştüğü zaman diyetle P kısıtlaması yeterli olmayacağı için genellikle bir P bağlayıcısı başlanmalıdır. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative(K/DOQİ) klavuzuna göre evre 3- 4 KBH hastalarında serum P düzeyleri 2,7- 4,6 mg /dL düzeyinde, evre 5 hastalarda 3,5- 5,5 aralığında olması önerilmektedir. CaxP çarpımının da 55'in altında olması gerekmektedir¹⁹.

2.4.5. Renal Osteodistrofi

Böbrek fonksiyonlarının bozulması ile kemik mineral metabolizması ve yapısında değişimine bağlı osteitis fibroza, osteomalazi, adinamik kemik hastalığı olmak üzere üç tip kemik hastalığı görülmektedir²⁰.

Osteitis fibroza hiperparatroidizme sekonder olarak gelişmekle beraber her zaman PTH düzeyleri ile doğrudan ilişkili olmadığı görülmüştür. PTH düzeyleri GFH 40-70 mL/dakika sınırlarına geldiği zaman yükselmeye başlayarak kemikler üzerinde etkili olmaya başlar²¹. GFH 40 mL/dakika altına düştüğünde böbreklerde 1,25-dihidroksi vitamin D yapımında ciddi şekilde azalır. D vitamini paratroid bezinde direkt olarak PTH üretimini baskılamakta yine PTH salınımını direkt baskılayan Ca 'un bağırsaklardan emiliminde aktif rol oynamaktadır. D vitamininin bu önemli etki mekanizmalarından dolayı KBH'larında renal osteodistrofi gelişimini önlemek için tedavide önemli yer tutmaktadır.

PTH fazla baskılanmasında adinamik kemik hastalığı açısından risk taşımaktadır bu nedenle K/DOQİ kılavuzu KBH'nın evrelerine göre hedef PTH düzeyini belirlemiştir¹⁹.

- Evre 3 KBH 35- 70 pg/mL
- Evre 4 KBH 70- 110 pg/mL
- Evre 5 KBH 150- 300 pg/mL

2.4.6. Hipertansiyon

Hipertansiyon renal fonksiyonlar bozuldukça KBH' larının %80-85'inde önemli bir problem olarak ortaya çıkmaktadır²².Hipertansiyon tedavisi kardiyovasküler hastalıklardan ölüm riskini ve proteinüriyi azaltarak böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı azaltmaktadır. Glomerüler hasarın ilerlemesi ile birlikte belirgin ödem bulguları olmadan sıvı yüklenmesine bağlı hipertansiyon temel mekanizmalardan biridir. Bu nedenle sıvı yüklenmesinden şüphelenilen hastalarda diüretik tedavisi çoğu zaman etkin kan basıncı kontrolüne neden olmaktadır. Diüretik tedavi yapılırken tiyazid ve loop diüretiklerin düşük dozlarının özellikle GFH 20 mL/dakikanın altına düşünce pek etkili olmadıkları akılda bulundurulmalıdır.

Kronik böbrek hastalarında hedef kan basıncı K/DOQİ kılavuzu ve Joint National Committee-7(JNC 7), European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology(ESH/ESC) 'ye göre 130/80 mm/Hg, eğer 1 gr/gün' den fazla proteinüri varsa 125/75 mm/Hg olarak hedeflenmelidir^{23,24}. Hastalıklara göre hedef tansiyonları tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. KBH'da Hedef Tansiyon Düzeyleri^{23,24}

	JNC VII (2003)	ESH/ESC (2003)	Kanada Raporu (2002)
Kardiyovasküler Hastalık	< 140/90	< 140/90	<140/90
Diyabetes Mellitus	< 130/80	< 130/80	< 130/80
Böbrek Hastalığı	< 130/80	< 130/80	< 130/80
İnme	< 140/80	< 140/80	< 140/80
Proteinüri > 1 g/gün	125/75	< 125/75	< 125/75 0.5 g/gün↑

2.4.7. Anemi

Böbrek hastalarında GFH 60 mL/dakika altına düşünce normokrom normositer tipte anemi oldukça sık karşılaşılan sorundur²⁵. Eritrositlerin üremik toksinlere bağlı yaşam süresinin kısalması ve böbreklerden eritropoetin(EPO) üretiminin azalması ile beraber eritropoetine kemik iliğinde azalmış cevap en başta gelen sebeplerdir²⁶.

K/DOQİ klavuzu 2006 önerilerine göre erkeklerde<13,5 g/dL, bayanlarda<12 g/dL anemi olarak kabul edilmeli ve prediyaliz hastalarında 11-12 g/dL hedef tedavi düzeyi olmalıdır. Hastalar anemi açısından takip edilirken KBH dışında nedenlerinde anemi sebebi olabileceği akılda tutulmalıdır²⁷.

Kronik böbrek hastalarında gastrointestinal sistemden artmış demir(Fe) kaybı, emilim bozukluğuna bağlı Fe eksikliği gelişebilmektedir. Ayrıca depo Fe'in mobilize olmasında problemde vardır bu nedenle anemi gelişmesini önlemek için KBH' da serum Fe ve ferritin düzeyleri yüksek olmalıdır. K/DOQİ klavuzu 2006 önerilerine göre transferrin saturasyonu>%20, serum ferritin düzeyi 100 ng/mL üzerinde olması önerilmektedir^{28,29}.

2.4.8. Dislipidemi

Anormal lipid metabolizması KBH' da sık karşılaşılan problemdir³⁰. Trigliserid yüksek olmakla beraber total kolesterol düzeyleri genellikle normaldir. KBH'da Lipoprotein a düzeyi artmıştır. Hipertrigliseridemi tek başına kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk artışı yapmamaktadır, muhtemelen öteki risk faktörleri ile birlikte hızlanmış ateroskleroza yatkınlığa sebep olmaktadır. KBH' da birincil olarak diyet düzenlemesi yapılması ile lipit profilindeki bozukluk düzeltilebilir. İzole hipertrigliseridemi eğer koroner arter hastalığı, aile hikayesi, diğer kardiyak risk faktörleri ile beraber 500 mg/dL' nin üzerinde ise ilaç tedavisi önerilmektedir. Ama KBH'da hipertrigliseridemi tedavisinde ortak bir öneri yoktur.

Kronik böbrek hastalığı koroner arter hastalığı eşdeğeri olduğu ve LDL düzeylerinin yüksekliği de kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek risk içerdiği için agresif tedavi önerilmektedir. KBH' da hedef LDL'nin 100 mg/dL'nin altına düşürülmesi şeklindedir³⁰.

2.4.9. Endokrinolojik Problemler

Glukoz tolerans testi anormaldir, üremik toksinlerin glukoz toleransını inhibe düşünülmektedir. Üremik durum insülin salınımını da bozar. Glukagon'un böbrekten metabolize edilememesi nedeniyle seviyesi yükselir. sT₃ ve sT₄ düzeyleri düşük veya normal olabilir. Hastalar ötiroid görünümüne rağmen hipofiz yanıtı azalmıştır⁸.

Üremide büyüme hormonunun bazal düzeyi böbrek hastalığının derecesi ile orantılı olarak yüksektir ve önemli bir aracısı olan insülin like growth -1 (IGF-I)'e karşı direnç vardır⁸.

2.4.9. Hiperürisemi

Pürin metabolizmasının son ürünü olan ürik asit, böbrek fonksiyonları bozuldukça ürik asidin tübüllerden atılımının azalmasına bağlı olarak artmaya başlar. KBH’ında düzeyi 9- 12 mg/dl civarındadır bu düzey için yetişkin hastalarda tedaviye gerek yoktur, zaten diyetle protein kısıtlaması ile ürik asit düzeyinde bir miktar düşme olacaktır⁸. Kan düzeyi 10 mg/dL’ nin üstünde olan, gut belirtileri gösteren hastalara 100-150 mg allopurinol verilebilir⁸.

2.4.10. Kronik Böbrek Hastalığında Malnütrisyon

Kronik böbrek hastalığının ilerlemesi ile birlikte beslenme ve metabolik problemler sık karşılaşılan durumdur^{31,32}. Özellikle evre 4-5 hastalarda bazı diet ve metabolik değişimler sonucunda protein katobolizması artmakta ve kas kitlesi ile total vücut protein miktarında azalma meydana gelmektedir³⁴. Sonuçta gelişen beslenme bozukluğu birçok faktöre bağlı olup üremik malnütrisyon olarak adlandırılmaktadır

Üremiyle beraber anabolik hormonların aktivitesi(insülin,IGF-1) azalır, katabolik hormonlar artmaktadır(kortizol, glukagon)³⁵. Üremik toksinlerin vücutta birikimi, inflamasyon ve inflamatuvar sitokinler artması sonucunda, hastalar spontan olarak protein ve enerji alımını azaltmaktadır³³. İlerleyici metabolik asidoz, ubiquitin aracılı protein yıkımını artırır dallı zincirli amino(DZAA) asit metabolizmasını olumsuz yönde etkilemektedir. Bütün bunlara ek olarak yapılan kontüolsüz protein kısıtlamasıda malnütrisyonu yatkinlığı dahada artırmaktadır³⁶. Bu nedenle protein kısıtlaması yapılırken albumin, prealbumin, ağırlık takibi, transferrin, triceps kas kalınlığı gibi beslenme parametreleri sıkı konturol edilmelidir.

2.5. Kronik Böbrek Hastalığının İlerlemesine Neden Olan Sekonder Faktörler

Böbrek hastalığı çoğunlukla son dönem böbrek yetmezliğine ilerler. Hayvanlarda ve insanlarda yapılan deneysel çalışmalarda hastalığın progresyonunun primer hastalıktan bağımsız olarak sekonder faktörlerlede önemli derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunlar sistemik ve intraglomeruler hipertansiyon, glomeruler hipertrofi, böbreklerde Ca ve P birikimi, hiperlipidemi, değişmiş prostanoid metabolizması olarak özetlenebilir^{37,38}. Bilinen bu faktörler birincil böbrek patolojisine

ek olarak fokal glomerulosklerozise neden olarak KBH'nın ilerlemesine katkıda bulunurlar³⁹.

2.5.1. Hızlanmış Progresyona Neden Olan Faktörler

Renal bozukluğun hızlanmasına neden olan pekçok faktör vardır. MDRD başta olmak üzere KBH ile ilgili yapılan çalışmaların analizlerinde GFH'nın hızlanmış azalmasına neden olan bu faktörler belirlenmiştir.⁴⁰.(Tablo 4). Bunlardan proteinüri ve hipertansiyon böbrek fonksiyonlarının bozulmasını hızlandıran bağımsız risk faktörleridir^{41,42}. Sigara içimi, diabetes mellitus, obezite, metabolik sendrom, analjezik kullanımı diğer değiştirilebilir çevresel risk faktörleridir^{43,44}.

Tablo 4. KBH'da Progresyona Etki Eden Faktörler⁴⁰

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Proteinüri2. Yüksek kan basıncı3. Düşük serum HDL düzeyleri4. Düşük serum transferrin düzeyleri |
|---|

2.5.2. İntraglomerüler Hipertansiyon ve Glomerüler Hipertrofi

Kronik böbrek hastalığında geriye kalan sağlam nefronların GFH'nı normal sınırlarda tutabilmek için filtrasyon hızlarını artırdığı pekçok çalışmada gösterilmiştir³⁹. Renal hemodinamide olan bu değişime katkıda bulunan faktörler;

- Primer renal arteryal vazodilatasyon
- GFH'nın azalması sonucunda makula densaya gelen solüt miktarının azalması ile RAS aktivasyonu.

Bunların sonucunda glomerul hacmi artar. Bu değişikliklere bağlı olarak artan glomerüler duvar streside glomerüler hasarın ilerlemesine katkıda bulunur⁴⁵. Glomerüler hipertansiyon ve hipertrofinin hangi mekanizmalarla böbrek hasarının oluşmasına katkıda bulunduğu tam anlaşılamamakla beraber birçok faktörün buna yol açtığı düşünülmektedir.

- Direkt endotelial hasar.
- Duvar stresi ve glomerül çapının artımına bağlı olarak glomerül epiteli duvarından ayrılmaya başlar, zamanla epitel altına hyalin depozit birikimi sonucu

kapiller duvarında daralma olur. Nihayetinde GFH azalır ve glomerül yumağının beslenmesi bozulur^{39,45,46}.

- Glomerül yumaktaki mezangial hücrelerin uyarılmasında transforming growth faktör beta, platelet derived growth faktör (TGF- β , PDGF) gibi sitokinlerin salınımına neden olarak matriks üretimini uyarır. Buda kapiller duvar daralmasına katkıda bulunur^{47,48}.

Renal fonksiyonların bozulmasının yavaşlatılmasında önemli yeri olan RAS blokörleri ise intraglomerüler basıncı düşürmelerinden bağımsız olarak fibrozise neden olan mediatör salınımını azaltarak etki ettikleri de gösterilmiştir⁴⁷.

2.5.3. Proteinüri

Proteinürü tek başına böbrek yetmezliğinin ilerlemesine katkıda bulunur. Fazla protein alımının GFH'nı artırıp proteinüriyi şiddetlendirerek uzun dönemde glomeruloskleroze yol açtığı deneysel çalışmalar ve insanlarda gösterilmiştir⁴⁹.GFH'nın artımından sorumlu olan mekanizma proteinlerin afferent arteriollerde vazodilatasyona yol açmasıdır. Protein alımının kısıtlanması bozulmuş olan böbrek hemodinamisini düzeltir, sonuçta proteinüriyi ve böbrek parankiminde fibrozis gelişimini azaltarak son dönem böbrek yetmezliğine gidişi yavaşlatmaktadır⁵⁰.

Proteinlerin glomerüllerde serbest oksijen radikallerinin üretimini artırdığı, protein alımının kısıtlanması ile bunun azaltıldığı çalışmalarda gösterilmiştir⁴⁹.

Tübüllere gelen protein tübül hücreler tarafından alınır, sindirimi için intersitisyuma lizozim enzimleri salınır buda iflamasyon ve stokin salınımını uyararak glomerüler hasarın ilerlemesine katkıda bulunur⁴⁹. Proteinler glomerül mezankimal hücrelerinden transforming growth faktör- β (TGF- β) ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) salınımını artırarak fibrozise katkıda bulunduğu düşünülmektedir.Stokin salınımına ek olarak albuminüri de glomerüllerde apoptozisi uyararak fibrozise neden olmaktadır^{49,51}.

2.5.4. Anjiotensin II

Anjiotensin II(AT II) tip 1 reseptörü üzerinden nonhemodinamik olarak tübülointersitisel fibrozisin gelişimine katkıda bulunmaktadır⁵². Bu etkiyi TGF- β , konnektif doku growth faktör, epidermal growth faktör ve öteki kemokinler aracılığı ile

yapmaktadır⁵³. Sonuçta nefronlarda bulunan sitokin reseptörleri uyarılmakta hücre proliferasyonu başlamaktadır. deneysel çalışmalarda AT II infüzyonunun glomerülosklerozis ve tübüler atrofiyi uyardığı gösterilmiştir⁵⁴.

2.5.5. Hiperlipidemi

Hiperlipidemi KBH'da yaygın görülen problemdir. Hiperlipidemi sistemik aterosklerozise neden olmasının yanısıra renal hastalığın progresyonunada neden olmaktadır^{55,56}. Statin verilerek yapılan deneysel hayvan çalışmalarında bu renal hasarın azaltıldığı gösterilmiştir^{55,57,58}.

Kan lipit düzeylerini düşürmenin hastalığın progresyonunu nasıl azalttığı tam olarak açıklığa kavuşturulmuş değildir. Farklı hayvan deneylerinde yüksek kolesterol alımının intraglomerüler basıncı artırarak fokal segmental glomeruloskleroza yol açtığı gösterilmiştir⁵⁷. Lipid düşürücü ajanların glomerüler hemodinamiyi düzelterek etki ettiği düşünülmektedir⁵⁵. Beraberinde hiperlipidemi LDL reseptörleri aracılığı ile mezengial hücreleri uyararak proliferasyonunu artırmakta, sitokin ve reaktif oksijen radikalleri salınımına neden olarak glomerülde makrofaj infiltrasyonu ve matriks üretiminin artmasına neden olmaktadır^{55,59,60}.

Bu bulguların insanlara uygulanabilirliği belirsizdir. Ama elde olan bilgiler kan lipit düzeyinin düşürülmesinin insanlardada renal hastalığın progresyonunu yavaşlattığı yönündedir.

2.5.6. Metabolik Asidoz ve Artmış Amonyum Üretimi

Fonksiyonel nefron sayısı azaldıkça geriye kalan nefronlar daha fazla asit sekrete ederek(primer olarak amonyum) vücudun asit baz dengesini sağlamaya çalışırlar. Amonyumun lokal birikimi kompleman sistemini aktive ederek tübüler hasara yol açar⁶¹. yapılan deneysel çalışmalarda alkali tedavisi ile amonyum üretimi azaltılarak renal hasarlanmanın yavaşlatılabileceği gösterilmiştir⁶¹.

İnsanlarda alkali tedavinin renal fonksiyonları koruyucu etkisi bilinmemektedir, ama kas yıkımı ve renal osteodisrofi üzerine olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir.

2.5.7. Hiperürisemi

Ürik asit böbreklerden atılımının azalmasına bağlı olarak KBH'da kan düzeyi artmaktadır. Ürik asit yüksekliği, renal afferent arteriol damar duvarının düz kaslarında hipertrofi yaparak renal perfüzyonu azaltıp, böbrek hastalığının progresyonuna katkıda bulunmaktadır^{62,63}. Ürik asit düzeylerinin düşürülmesi ile böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın yavaşladığı çalışmalarda gösterilmiştir^{64,65}.

2.5.8. Demir Toksisitesi

Glomerüler geçirgenliğin artmasına bağlı olarak normalde glomerüllerden filitre olmayan demir ferritin kompleksi glomerül içine geçer. Tübül lümeni içerisinde kompleksin ayrılmasına bağlı olarak demir serbest hale geçerek serbest oksijen radikallerinin açığa çıkmasına neden olarak tübüler hasarlanmayı tetikler⁶⁶.

2.5.9. Hiperfosfatemi

Yapılan çalışmalarda yüksek serum P değerlerinin renal fonksiyonların azalmasına katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Yüksek P düzeylerinde, P ile Ca birleşerek, böbrek parankiminde birikir. Birikim sonucunda parankimde hasar oluşur ve inflamatuvar süreci başlatarak intersitisyel fibrozis ile tübüler atrofiye neden olur^{37,67}.

2.6. Kronik Böbrek Hastalığının Tedavisi

Böbrek fonksiyonları bozuldukça anemi, asidoz, elektrolit anormallikleri, renal osteodistrofi, hipertansiyon, sıvı yüklenmesi gibi komplikasyonlar gelişmekte bunlara yönelik sıkı takip ve tedavi gerekmektedir. İlaç tedavilerinin yanında protein kısıtlaması bu komplikasyonların birçoğunun gelişimini yavaşlatmakta veya daha etkin ve kolay tedavilerine olanak sağlamaktadır.

2.6.1. Kronik Böbrek Hastalığında Önerilen Protein Kısıtlaması ve Beslenme

Yapılan çalışmalar sonucunda KBH hastalarında GFH 60 ml/dak/1,73 m² altına düşünce protein kısıtlaması önerilmektedir. Protein kısıtlaması iki şekilde yapılabilir. Çok düşük proteinli diyetle 0,3 g/kg/gün protein alımı önerilmekte^{67,68,69} ama bu kısıtlama ile protein eksikliğine yol açmamak için beraber esansiyel amino asit(EAA)⁷⁰

veya keto asit(KA)⁶⁸ desteği yapılmalıdır. Düşük proteinli diyetle 0,6 gr/kg/gün protein alımı yapılmalı bunun %50'si yumurta veya hayvansal kaynaklı yüksek biyolojik değerlikli(YBD) protein olmalıdır(Tablo 5). Önerilen enerji alımı ise 35 kcal/kg/gündür. Bu kalenin % 50-60'ı karbonhidrat(KH), % 30'u yağ olmalıdır. Evrelere göre Na, K, Ca, P alımında ayarlanmalıdır(Tablo 6). Özellikle çok düşük proteinli diyet alan bireyler yetersiz enerji desteği ile beraber protein enerji malnütrisyona girebilmektedir⁷¹.

Tablo 5. KBH Evrelere Göre Protein Alımı⁶⁹

GFH (ml/dk)	Protein (g/kg/gün)	Enerji (kcal/kg/gün)	P
>60	Genellikle kısıtlama yok	> 35, 60 yaş ↑ 30-35	Kısıtlama yok
25-60	0.6 g/kg/gün YBD protein	> 35, 60 yaş ↑ 30-35	Kısıtlama (+)
5-25	. 0.6 g/kg/gün . 0.3 g/kg/gün+ EAA veya KA	> 35, 60 yaş ↑ 30-35	Kısıtlama (+)
Nefrotik Sendrom			
GFH < 60 ml/dk	. 0.8 g/kg/gün +proteinüri . 0.3 g/kg/gün + EAA veya KA + 1g protein her g proteinüri	>35	Kısıtlama (+)

Tablo 6. KBH Evrelere Göre Beslenme⁷⁰

	evre 1-4	
Na (g/gün)+	<2.4	
Total yağ (% kalori)	< 30	
Sature Yağ (% kalori)	< 10	
Kolesterol (mg/gün)	< 200	
KH (% kalori)	50-60	
	evre 1-2	evre 3-4
Protein (g/kg/gün, % kalori)	1.4(~18)	0.6-0.8(3-4)
P (g/gün)	1.7	0.8-1.0
K (g/gün)	> 4	2-4

2.6.2. Protein Kısıtlamasının Metabolik Etkileri

2.6.2.1. İnsülin Direncinin Azalması

KBH hastalarında böbrek fonksiyonlarının bozulması ile beraber biriken üremik toksinlerin etkisi, insülin reseptörlerinde trozin kinaz aktivitesinin bozulmasına ikincil insülin direnci sık karşılaşılan durumdur⁷². Protein kısıtlaması ile üremik toksinlerin

azalmasına baēlı olarak dokuların insülin duyarlılıēının arttıēı ve kan glukoz düzeylerinin azaldıēı görölmüşür^{73,74}.

2.6.2.2. Etkin Fosfor Kontrolü

Hayvansal kaynaklı ürünlerin ana bileşeni olan P böbrek fonksiyonlarının bozulması ile atılımı bozulup serum düzeyleri artmaya başlamaktadır. Yüksek P düzeyleri bir taraftan böbrek parankiminde birikerek fonksiyonlarının bozulmasını katkıda bulunurken bir taraftan da renal osteodistrofi gelişimine katkıda bulunmaktadır⁷⁵. Protein kısıtlaması ile KBH'da görülen kemik patolojilerinin gelişimi geciktirilmekte ve düzeltilenmektedir⁷⁶.

2.6.2.3. Etkin Serum Lipid Kontrolü

Protein alımının kısıtlanması ile hayvansal gıdalardan alınan doymuş yağdan zengin lipit alımı kısıtlanarak etkin lipit kontrolü yapılabilmektedir. Protein alımı azaltılınca lipoprotein A-I düzeyleri ve lipoprotein A-I/apolipoprotein B oranı artmaktadır⁷⁷. Eritrosit membranlarının lipid peroksidasyon göstergesi olan malondialdehit düzeyleri azalmaktadır. Poliansatüre yağ asit düzeylerinin artmasında lipid profiline olumlu etki yapmaktadır. Lipid profilinin düzelmesinde belki de proteinürinin azalması ve insülin direncinin kırılmasında katkı sağlamaktadır⁷⁸.

2.6.2.4. Proteinürinin Azalması

Pek çok çalışmada protein kısıtlamasının böbreklerden protein atılımını azalttığı gösterilmiştir^{79,80}. Bu etki ilk aylardan itibaren ortaya çıkmaktadır. Proteinlerin bu etkisini IGF-I, glukagon salınımını artırarak direk glomerüler arteriollerde vazodilatasyon yapması ve renin düzeylerini yükseltmesine baēlı olduēu deneysel çalışmalarda gösterilmiştir⁸¹.

Proteinürinin azaltılması ile hem protein ve albuminin glomerüller üzerinde direkt toksik etkisi önlenmekte hem de albumin ile serum lipit profilinin düzeltilmesine ek katkı sağlanmaktadır⁸². RAS inhibitörleride glomerüler içi basıncı azaltarak proteinüriyi etkin olarak azaltmaktadır. Protein kısıtlamasına RAS inhibitörlerinin eklenmesi ile aditif etki yapılmaktadır^{80,83}.

2.6.2.5. Metabolik Asidozun Düzelmesi

Proteinlerin yıkım ürünleri sonucu oluşan pek çok üremik toksin önemli miktarda asidik ürünlerin oluşmasına yol açmaktadır ( zellikle sülfidril grubu içeren amino asit yıkım  r nleri). KBH hastalarının serum nitrojen düzeyleri ile HCO_3 arasında ters ilişki olduğu g sterilmiřtir⁸⁴. Yine esansiyel amino asitlerin keto analogları verilerek yapılan etkin protein kısıtlaması ile serum HCO_3 düzeylerinin artırılabilceği de yapılan çalışmalarda belirlenmiřtir⁸⁵. Bunlara bağlı olarak yapılan protein kısıtlamasının önemli bir etkisinin de asidik üremik toksinlerin üretiminin azaltılması olduğu d ř n lmektedir⁸⁵.

2.6.2.6. Kan Basıncı Kontrolünün Düzelmesi

Esansiyel amino asitlerin keto analogları ile daha düşük protein verilerek tuz alımının kısıtlanmadığı çalışmada KBH hastalarının daha etkin kan basıncı kontrolü saėlanmıştir⁸⁶. Bu hastalarda yapılan gözlemlerde protein kısıtlaması ile  riner Na atılımının azaldığı belirlenmiştir. Bunda etkili olan mekanizmanın düşük proteinli diyet alımı ile Na alımının da azalmasına bağlı olduğu d ř n lmektedir⁸⁶. İlginç olarak bu etki, bitkisel kaynaklı protein alımı ile de g r lmektedir⁸⁷.

2.6.3. Beslenme Parametrelerinin Takibi

Protein kısıtlaması yapılan kronik böbrek hastalarında yeterli beslenmenin takibinde belirlenmiş ortak laboratuvar testleri veya monitorizasyon parametreleri yoktur. Renal beslenme ve metabolizma derneği tarafından KBH'da protein enerji malnütrisyonunun tanı kriterleri belirlenmiştir:

- Düşük serum albumin, kolesterol veya prealbumin
- Kilo kaybı ve vücut yağ kitlesinde azalma
- Azalmış kas kitlesi

Serum transferrin düzeyi normal bireylerde protein eksikliğini belirlemede kullanılan iyi bir marker olmasına rağmen, KBH'da genelde anemi olduğu için protein eksikliğini anlamlı olarak yansıtmayabilir. Serum C-reaktif protein (CRP) veya interlökin-6 (IL- 6) düzeyleride tek başına veya albumin, prealbumin düzeyleri ile protein eksikliğini anlamlı olarak yansıtmayabilir⁸⁸.

KBH'da protein kısıtlaması yapılıyorsa hastalar 3- 6 haftada bir yeterli kalori alımı ve protein malnütrisyonunun bulguları açısından kontrol edilmelidir. Her ne kadar tam olarak yansıtmasa da albumin, prealbumin, kolesterol düzeyleri aylık olarak takip edilmesi önerilmektedir.

Hastaların protein kısıtlı diyetlerine uyumlarının takibi açısından 24 saatlik idrarda kan üre azotu (BUN) değeri üzerinden hesaplanabilmektedir (maroni formülü).

Günlük protein alımının Maroni formülü ile hesaplanması= $6,25 (24 \text{ saatlik idrarda BUN} + 0,031 \times \text{ağırlık(kg)}) \text{ gr gün}^{88}$.

Sonuç olarak KBH'da protein kısıtlaması intraglomeruler basınçta azalma ve böbrek parankiminde sitokin salınımı, matriks yapımında değişiklikler yaparak hastalığın progresyonunu azaltabilmektedir. Proteinin glomerullerde yaptığı hiperfiltrasyon bazı hormonların değişimi(glukagon, IGF-1), RAS'nin aktivasyonu, tübüloglomerüler feedback mekanizması ile olabilmektedir⁸⁸. GFH 60 ml/dak'dan aşağı düşünce protein alımı 0,6-0,8 g/kg/gün'e düşürülmesi önerilmektedir ama alınan protein yüksek biyolojik değerlikli olmalıdır. Ayrıca bu diyetle beraber hastalığın progresyon hızını azaltacak olan etkin kan basıncı kontrolü ve RAS'nin inhibisyonu yapılmalıdır. Protein kısıtlaması yapılan hastalar, yeterli kalori alımı, diyetle uyum, protein malnütrisyon bulguları açısından 3- 6 hafta aralıklarla tecihen bir diyetisyen tarafından düzenli olarak kontrol edilmelidirler⁸⁸.

2.7. Esansiyel Amino Asitler ve Keto analogları

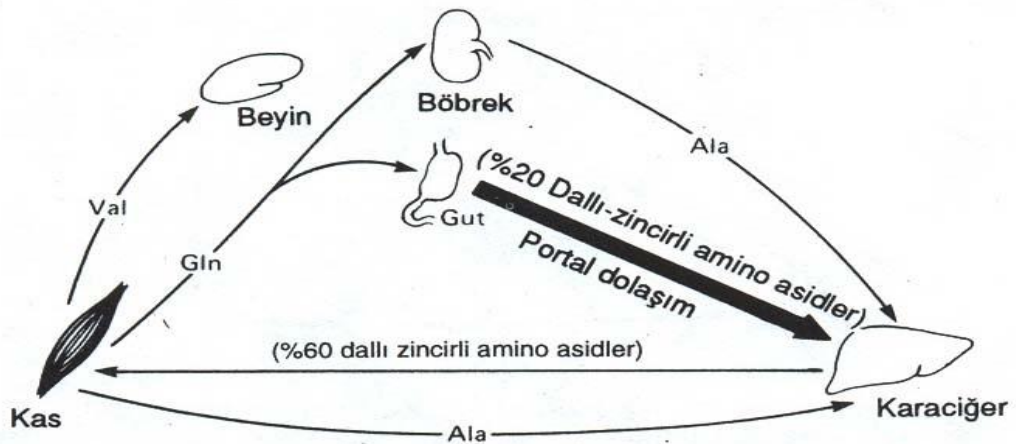
2.7.1. Amino Asit ve Protein Metabolizması

Proteinler yaşam için önemli olan yapılarında karbon, hidrojen, oksijen, azot bulunduran organik bileşiklerdir. Bir insanın günlük 30-60 gr (1 mg/kg/gün) protein ihtiyacı vardır. Esansiyel amino asitler(EAA) açısından zenginliği proteinli diyetin kalitesini belirleyen temel faktördür. Bu açıdan proteinler yüksek veya düşük biyolojik değerlikli olarak adlandırılırlar. Proteinler organizmanın genel yapıtaşlarını, vücudun çalışmasında düzenleyici olarak görev alan bazı enzimlerin ve hormonların yapısını oluştururlar⁸⁹. Aynı zamanda proteinler bir enerji kaynağıdır 1 gr proteinden 4 kcal enerji oluşturulur. Karbonhidrat depolarının tükenmesi durumunda amino asitler toplam enerji tüketiminin % 5-10 sağlar.

Proteinlerin yapıtaşı ise amino asitlerdir. Doğada bulunan 22 amino asitten 8 tanesi organizmada yapılamaz. Mutlaka dışardan besinlerle alınması gereken bu amino asitlere EAA denilir. Valin, lösin, izolösin, treonin, metionin, fenilalanin, triptofan, lizin esansiyel amino asitlerdir⁸⁹. EAA'lerden valin, lösin, izolösin dallı zincirli aminoasitlerdir(DZAA). EAA'ler eksik olduğu zaman protein sentezi bozulmakta hızlı bir şekilde negatif azot dengesi gelişebilmektedir.

Proteinden zengin bir diyetten sonra splanik dokulara gelen amino asitlerin yaklaşık %20'sini DZAA'ler oluşturur. Sindirime uğramış bu proteinleri alan splanik dokular baskın olarak DZAA'lerden oluşan(sistemik dolaşıma giren amino asitlerin %60 kadarını oluşturur) amino asitleri sistemik dolaşıma verir. Kaslar amino asitleri yine baskın olarak DZAA'leri alıp tutarlar⁸⁹. Beslenmeye cevap olarak, kasta da okside olabilen DZAA'ler olasılıkla prüvatın alanine transaminasyonunda, temel amino grubu vericisi olarak iş görürler.

Böylelikle DZAA'lerin azot metabolizmasında önemli bir rolü vardır; açlıkta beyine enerji kaynağı sağlarken, toklukta karaciğerin aldığı dışında kalan kısım, en çok kaslar tarafından çekilip alınır. Kasta bunların azot için kullanıldığı kadar enerji içinde önemli bir kaynak sağladıkları anlaşılmaktadır⁸⁹ (Şekil 1).



Şekil 1. ⁸⁹. Harper'ın Biyokimyası'ndan alınmıştır. Val=valin, Gln=glutamin, Ala=alanin, Gut: splanik dokular

2.7.2. Esansiyel Amino Asitlerin Keto Analogları

Düşük proteinli diyetin üremik toksinleri ve KBH'nın progresyonunu azalttığı bir çok çalışmada gösterilmiştir. Fakat hastanın ihtiyacı olan esansiyel ve esansiyel olmayan amino asitlerin eksikliğine bağlı malnutrisyon riskide hastanın mortalite ve morbititesini artırabilir. Bu amaçla Esansiyel amino asitlerin keto analogları(EAA-KA) malnutrisyon riskini azaltmak ve olumlu metabolik etkilerinden dolayı kullanılmaya başlanmıştır. EAA-KA insan vücudunda sentezlenemeyen sekiz esansiyel amino asidin deaminasyonu ile elde edilmiştir. Nitrojen grubu olmayan bu bileşikler alındıktan sonra kas, karaciğer ve intestinal sistem başta olmak üzere birçok dokuda esansiyel olmayan amino asitlerden transaminasyon ve üre nitrojeninin kullanımı ile esansiyel amino asitlere dönüştürülmektedir. Böylelikle hem daha etkin protein kısıtlaması yapılmakta hem de diğer amino asitlerin yıkımıyla oluşan serbest nitrojen grupları kullanılarak üre oluşumu azaltılmaktadır ve pozitif nitrojen balansı sağlanmaktadır^{4,6,90}.

DZAA'lerin alfa ketoanaloglarının metabolizmasında önemli rol oynayan enzim dallı zincir alfa ketoasit dehidrogenazdır. Bu enzim başta kaslarda olmak üzere birçok dokuda bulunur ve aktivitesi kinazlar tarafından fosforile edilerek azaltılır. Aktifken kaslarda bulunan EAA'lerin dekarboksilasyonla yıkımına neden olarak protein sentezine girmelerini önler. Sonuçta bu amino asitler enerji yapımında kullanılmak üzere yıkılır ve negatif nitrojen dengesi gelişir. Yapılan çalışmalarda diyetle alınan alfa keto asitlerin(özellikle lösin) kinazları aktive ederek dehidrogenaz enzimini substrat aracılı olarak inhibe ettiği gösterilmiştir⁹¹.

Kronik böbrek yetmezliğinde protein ve amino asit metabolizmasında bazı değişiklikler olmakta EAA'ler azalmış non EAA'ler artmış olarak bulunmaktadır. Erişkin ve çocuk KBH'larında yapılan çalışmalar EAA preparatları yerine esansiyel amino asitler ve dallı zincirli esansiyel amino asitlerin nitrojen içermeyen keto analoglarını kapsayan karışım şeklinde preparatların bazı avantajı olduğu görülmektedir. Üremide kas hücresinde lösin ve valin düşük, izolösin normale yakın sınırlardadır. Plazmada ise her üçü de düşüktür. EAA-KA tabletlerinde lösin>valin>izolösin olacak şekilde ayarlandığı takdirde plazmada normale yakın valin ve izolösin sağlanırken, lösin normalin altında kalır. Buna karşın preparatta bulunan lösinin keto analogu(alfa-keto-isocaproate) alfa ketoasit dehidrogenaz aktivitesini azaltarak protein yıkımını azaltır^{92,93}.

Kalsiyum tuzları içerdikleri için 0,75- 1,69 g/gün Ca alımı sağlarlar. Ayrıca Ca'un bağırsaklarda P bağlayıcı etkisinden dolayı P emilimini azaltarak serum düzeylerini düşürürler⁹⁴. Ca x P metabolizması üzerine bu olumlu etkilerinin sonucunda serum PTH düzeyi, kemik mineralizasyonunu olumlu etkilerler^{92,95}.

Üremik olmayan sağlıklı kişilerde yüksek proteinli diyetlerin kortizol salınımını artırdığı ve bunun da GFH' nı artırarak hiperfiltrasyona yol açtığı gösterilmiştir KBH' da protein kısıtlamasının glukokortikoid salınımını azalttığı ve bunun da progresyonun yavaşlatılmasında rolü olduğu bilinmektedir. Dallı zincirli amino asitlerin(Lösin, izolösin, valin) keto analoglarının protein yıkılımını engelleyerek idrarda nitrojen atılımını azalttığı, bunda etkili olan bir mekanizmanın da kortizon salınımını inhibe etmesine bağlı olduğu çalışmalarda gösterilmiştir^{92,96}.

Yapılan bir başka çalışmada EAA-KA' larının KBH' ın ilerlemesini azaltmada antioksidan mekanizmalarında rol aldığı gösterilmiştir. Bu amaçla sepsis nedeni ile kan okside glutasyon oranı azalmış farelere 2-ketoizokaproate infüzyonu yapılmış, sonrasında ölçülen nitrik oksit değerlerinin azaldığı görülmüştür. Sonuç olarak alfa ketoanalogların serbest oksijen radikalleri ve nitrik oksit oranını azaltarak renal hasarlanmayı azalttığı düşünülmüştür⁹⁷.

Kronik böbrek hasarında üremi ile beraber insülin direnci gelişmektedir, bunda etkili olan mekanizmanın IGF-1 ve insülin reseptörlerinin kinaz aktivitesinde azalması olduğu düşünülmektedir. Bunun sonucu olarakta kaslarda glukoz kullanımı bozulmakta DZAA' ler enerji yapımında için kullanıldığı için negatif azot dengesi ve kas atrofisi gelişmektedir. EAA-KA' ların kullanımını ile amino asit yıkılımında azalma sağlanmakta ve yıkım ürünleri azalmaktadır. Bunda üre siklusu enzimlerinin aktivitelerinin baskılanması, sonuçta üreminin azalmasına bağlı metabolik asidozun, üremik toksinlerin azalması ile insülin direncinin hafiflemesi rol almaktadır⁹⁸. Bununla bağlantılı olarak KBH' da daha düşük LDL, trigliserit düzeyleri elde edilmiştir^{77,98,99}

Ketolösinin protein sentezini aminotransferaz aktivitesini artırarak uyarması başta olmak üzere⁹³ EAA-KA' ları proteinüri, asidozu, azaltmasına bağlı olarak protein metabolizması üzerine anti katabolik etki göstermektedir^{100,101}.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi(ÇÜTF) Dahiliye Nefroloji polikliniğine 2007- 2008 tarihleri arasında başvuran evre 3-4 KBH olan 43 erkek, 29 bayan olmak üzere 72 hasta alındı. Evre 3- 4 konjestif kalp yetmezliği, renal arter stenozu, renal tansplant hastaları, sık hasteneye yatırılan, obstruktif üropatili hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalar EAA-KA alan 36, almayan 36 olmak üzere iki gruba ayrıldı. Klinik takip sırasında 1 hasta miyokart enfaktüsünden, 1 hasta koroner bay-pass sonrasında eksitus olduğu, 15 hasta diyetle uymadığı, 6 hasta hemodiyalize başlandığı için, 3 hasta devam eden aylarda poliklinik takibine gelmediği için çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya 26 EAA-KA alan, 20 EAA-KA almayan hasta ile devam edildi. Çalışma süresince ilaç alan grupta 11 hasta, ilaç almayan grupta 9 hasta RAS blokörü alıyordu. İlaç alan grupta olan 9 DM(dibetes mellitus)'li hastanın 6'sı, ilaç almayan grupta 8 DM' li hastanın 5'i insülin tedavisi alıyordu. Her iki gruba da 0,6 g/kg/gün'den protein kısıtlı, 35 kcal/kg/gün kalori içeren(total yağ % 30, satüre yağ 10, karbonhidrat % 50-60, protein % 3-4), P 0.8-1.0 g/gün, Na 2,4-3 g/gün, K 2-4 g/gün olacak şekilde diyet verildi(Tablo 7). EAA-KA alan hastalara ağırlıklarının her 5 kg' ı için bir tablet EAA-KA(L-Histidin 38 mg, L-İzolösin 67 mg, L-Lösin 101 mg, L-Lizin 105 mg, L-Metiyonin 59 mg, L-Fenilalanin 68 mg, L-Treonin 53 mg, L-Triptofan 23 mg, L-Tirozin 30 mg, L-Valin 86 mg, 50 mg Ca tuzu) preparatı günde üç yemek öğününe bölünerek verildi. Diyetle uyumu sağlamak için 0, 1, 2, 3, 6, 9, 12'inci aylarda diyetisyene konsülte edilerek, protein enerji malnütrisyonu açısından prealbumin, total protein, albumin, ağırlık takibi fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların protein kısıtlı diyetle uyumları her kontrolde 24 saatlik idrarda üre atılımı ölçülüp maroni formülü kullanılarak hesaplanıp(diyette protein alımı=6.25(idrarda BUN+0.031xkg), sonuca göre diyet ayarlamaları yapılmıştır.

Tablo 7. Hastalara Uygulanan Diyet

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Protein alımı : 0,6 g/kg/gün• Kalori alımı : 35 kcal/kg/gün• P alımı : 0.8-1.0 g/gün,• Na alımı : 2,4-3 g/gün,• K alımı : 2-4 g/gün |
|---|

Protein kısıtlaması ve EAA-KA'larının, KBH ve buna bağlı gelişen komplikasyonlar olan; asidoz, anemi, proteinüri, kan lipid profil bozuklukları, malnütrisyon üzerine etkileri değerlendirilmek için 0, 1, 2, 3, 6, 9, 12'inci aylarda, 12 saatlik açlıktan sonra alınan serumdan BUN, kreatinin (Cr), Na, K, Ca, P, glukoz, DM olanlarda hemoglobin A_{1c}(HbA_{1c}), alkalen fosfataz (ALP), ürik asit, total protein, albumin, prealbumin, PTH, HCO₃, CRP, total kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol (HDL), LDL kolesterol (LDL), lipoprotein a, hemoglobin(hgb), demir(Fe), ferritin, total demir bağlama kapasitesi(TIBC) değerleri ölçüldü. Toplanan 24 saatlik idrardan protein, üre değerlerine bakıldı.

Hastaların GFH takibi için MDRD ve Cockcroft & Gault formülleri kullanıldı:

- MDRD formülü = $170 \times (\text{serum Cr})^{-0.999} \times (\text{yaş})^{-0.176} \times (0.762 \text{ hasta kadınsa}) \times (1.180 \text{ hasta siyah ırktansa}) \times (\text{serum BUN})^{-0.170} \times [(\text{Alb}) + 0.318]$
- Cockcroft ve Gault formülü =
$$\frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{İdeal kilo} \times 0,85 \text{ (hasta kadınsa)}}{\text{Serum Cr (mg/dl)} \times 72}$$

Protein kısıtlaması ve EAA-KA'larının renal osteodistrofi üzerine etkisini araştırmak için femur ve vertebra Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) ölçümleri 0 ve 12. aylarda yapıldı.

Çalışılan biyokimyasal parametrelerden BUN, Cr, Na, K, P, Glu, albumin, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, Fe, TIBC, lipoprotein a, ürik asit Roche Modüler DPP cihazıyla enzimatik kalorimetrik yöntemle bakıldı. HbA_{1c}, Roche integra 800 marka cihazla immünoturbidimetrik yöntemle bakıldı. Ferritin, Roche Modüler sistem cihazla immünotubimetrik yöntemle bakıldı. HCO₃, Roche omni cihazla iyon selektif yöntemle. PTH, Roche Eleys- 170 cihazı ile elektro kemilüminen Sans yöntemiyle bakıldı. CRP, prealbumin Date Behring BN II marka cihazla immünotubimetrik yöntemle bakıldı. Tam kan sayımı. İdrarda protein atılımı colorimetrik yöntemle, BUN kinetik yöntemle, Roche integra 800 marka cihazıyla çalışıldı.

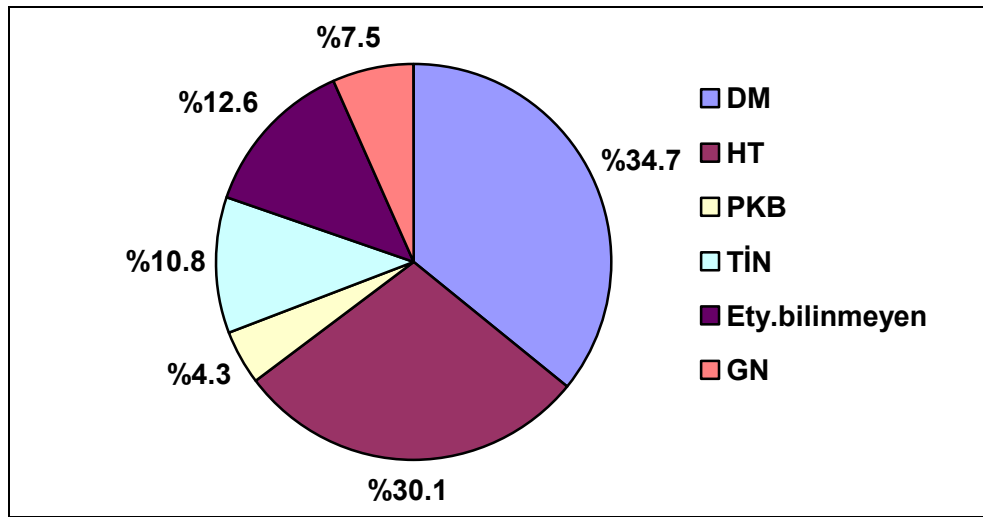
ÇÜTF Etik Kurulunun 11.09.2007 tarihli 7 Sayılı kararı ile onay alan çalışmamıza katılan hastaların sözel onayları alındı.

3.1. İstatiksel Analiz

Veriler SPSS v 15.0 paket programı ile analiz edilmiştir. BUN, Cr, PTH, idrarda protein, CRP gibi sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ile birlikte ortanca(minimum/maksimum) olarak özetlenmiştir. Cinsiyet sayı ve (%) olarak özetlenmiştir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası sürekli değişkenlerin karşılaştırmaları için bağımlı gruplarda t-testi sürekli fakat normal dağılım göstermeyenler için de Wilcoxon testi uygulanmıştır. Tedavi öncesi ve 12 aylık takip sürecinde alınan toplam 7 ölçümün zaman içinde değişim gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla tekrarlı ölçümler analizi uygulanmıştır. Tedavi öncesine göre değişimleri değerlendirmek için simple contrast kullanılmıştır. ilaç alan ve almayan gruplarda cinsiyet oranlarının benzerliği Ki-Kare testi ile test edilmiştir. Bütün analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Karşılaştırmalarda kullanılan p değerlerinde 4 farklı indis kullanılmıştır. Bunlar sırasıyla; $P_{ilaç}$ ilaç alanlarla almayanların takip sürecindeki değişimlerinde birbirinden istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olup olmadığını değerlendirmek için kullanıldı. P_{zaman} ilaç alanların ve almayanların ayrı ayrı analizlerinde, zaman içindeki değişimlerinin anlamlılık düzeyini göstermektedir. $P_{ilaç\ alan}$, $P_{ilaç\ almayan}$ ise başlangıç değerline göre 3. 6. 9 ve 12. aylar da farklılığın anlamlılık düzeyini göstermektedir.

4. BULGULAR

Çalışmaya evre 3-4 KBH'lığı olan 72 hasta alındı 1 yıl takip sonunda 46 hasta çalışmayı tamamladı. Hastaların 25 (%54,3)'i erkek, 21 (%45,7)'i bayandı. Hastaların yaş ortalaması $54,87 \pm 10,8$ (19-75) yıl idi. Hastaların KBH nedenleri; DM % 34,7 hipertansiyon (HT) % 30,1 polikistik böbrek hastalığı (PKB) % 4,3 nefrolitiazise sekonder tübülointersitisyel nefrit (TİN) % 10,8 etiyoloji bilinmeyen % 12,6 glomerulonefrit (GN) %7,5 idi (Şekil 2).



Şekil 2. Hastaların KBH etiyojilerine göre dağılımı

Hastaların ağırlıkları kontroller esnasında takip edildi. Her iki grubunda ağırlıklarında anlamlı değişim olmadı.(Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların Ağırlık Takibi

		Ağırlık (kg)		P değeri
		Ortalama ± SS		
		Ortanca Değer (Alt-Üst)		
		0. ay	12. ay	P _{zaman}
Grup	İlaç Alan	74,3±8,98 75,1(58-94)	74,5±8,91 75,4(58-93)	0.54
	İlaç Almayan	75,5±10,7 76,2(55-95)	75,4±10,31 75,7(56-94)	0.35
	P grup	0,247	0,372	

Hastaların günlük protein alımları maroni formülü ile ölçüldü. Takip esnasında ilaç alanlar ortalama olarak 0.72 ± 0.04 gr/kg/gün, ilaç almayanlar 0.73 ± 0.05 gr/kg/gün protein alıyorlardı (Tablo 8). İlaç alanlar başlangıçta 80 ± 19.9 gr/gün protein alıyordu, takiplerde azalarak 54 ± 13 , 56 ± 14 , 55 ± 15 , 54 ± 14 , 56 ± 15 , 54 ± 11 gr/gün düzeylerinde seyretti. İlaç almayanlar başlangıçta 84 ± 16 gr/gün protein alıyordu, takip kontrollerde azaltılarak 56 ± 12 , 57 ± 18 , 54 ± 13 , 57 ± 19 , 56 ± 16 , 56 ± 21 gr/gün düzeylerinde seyretti. Her iki grubunda protein alımları benzer şekilde düştüğü için istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($P_{ilaç}=0,858$). Her iki grup da protein alımlarını zaman içinde başlangıca göre etkin olarak düşürmüştü (ilaç alan $P_{zaman} < 0,001$, ilaç almayan $P_{zaman} < 0,001$). (Tablo 9)

Tablo 9. Hastaların Protein Alımlarının Sonuçları

		Protein alımı (gr/gün) Ortalama $\pm$ SS Ortanca Değer (Alt-Üst)							P değeri	
		0. ay	1. ay	2. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	P_{zaman}	$P_{ilaç}$
Grup	İlaç Alan	$80,4 \pm 19,9$ 79 (45-125)	54 ± 13 54 (39-96)	56 ± 14 55 (33-90)	55 ± 15 52 (41-95)	54 ± 14 51 (38-97)	56 ± 15 57 (41-95)	54 ± 11 55 (40-87)	$<0,001$	0,858
	İlaç Almayan	84 ± 16 87 (52-118)	56 ± 12 55 (33-92)	57 ± 18 54 (35-98)	54 ± 13 52 (33-93)	57 ± 19 51 (35-96)	$56 \pm 16,0$ 59 (34-92)	56 ± 21 54 (33-98)	$<0,001$	
Aylara göre	$P_{ilaç Alan}$	Başlangıç	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$		
	$P_{ilaç Almayan}$	Başlangıç	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$		

Serum total protein değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($P_{ilaç}=0,834$). Zamana göre değerlendirildiğinde ilaç alanların total protein değerinin başlangıca göre arttığı bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($P_{zaman}=0,397$), ilaç almayanların total protein değerinin ilk üç ay hafif arttığı ve sonrasında azaldığı görüldü ama bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($P_{zaman}=0,262$). Aylara göre bakıldığında total protein değerinin ilaç alanlarda 2. ayda anlamlı olarak arttığı (2. ay $P_{ilaç alan}=0,036$), takibinde ise artmaya devam etmekle beraber bunun anlamlı olmadığı görüldü. İlaç almayanlarda ilk 9 ay artış gözlemlendi bu artış 3. ayda anlamlıydı (3. ay $P_{ilaç almayan}=0,038$), devamında total protein değeri hafif düşmekle beraber bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 10, şekil 3).

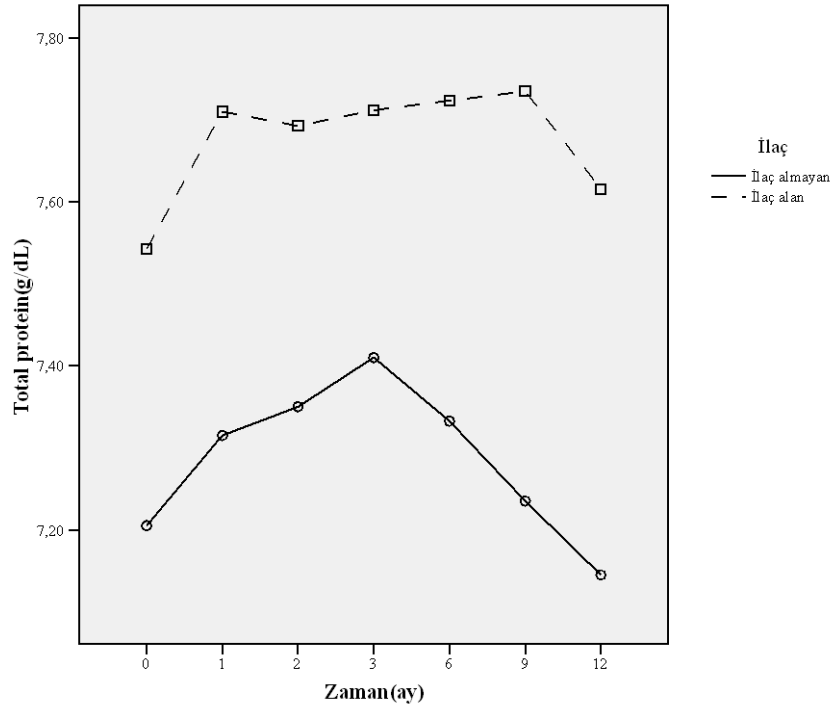
Tablo 10. Hastaların Serum Total Protein Sonuçları

		Total protein (g/dL) Ortalama $\pm$ SS Ortanca Değer (Alt-Üst)							P değeri	
		0. ay	1. ay	2. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	P _{zaman}	P _{ilaç}
Grup	İlaç Alan	7,54 $\pm$ 0,56 7,5 (6,4-8,6)	7,70 $\pm$ 0,54 7,8 (6,6-9,2)	7,69 $\pm$ 0,56 7,5 (6,6-8,7)	7,71 $\pm$ 0,42 7,7 (6,7-8,5)	7,72 $\pm$ 0,51 7,8 (6,6-8,5)	7,73 $\pm$ 0,43 7,7 (6,9-8,7)	7,61 $\pm$ 0,56 7,6 (6,4-8,6)	0,397	0,834
	İlaç Almayan	7,20 $\pm$ 0,50 7,2 (6,3-8)	7,31 $\pm$ 0,58 7,4 (6,3-8,4)	7,35 $\pm$ 0,53 7,4 (6,5-8,2)	7,41 $\pm$ 0,43 7,3 (6,5-8,2)	7,33 $\pm$ 0,49 7,4 (6,4-8,3)	7,23 $\pm$ 0,49 7,2 (6,3-7,9)	7,14 $\pm$ 0,54 7,1 (6-7,8)	0,262	
Aylara göre	P _{ilaç Alan}	Başlangıç	0,127	0,048	0,131	0,064	0,121	0,417		
	P _{ilaç Almayan}	Başlangıç	0,389	0,232	0,038	0,292	0,802	0,683		

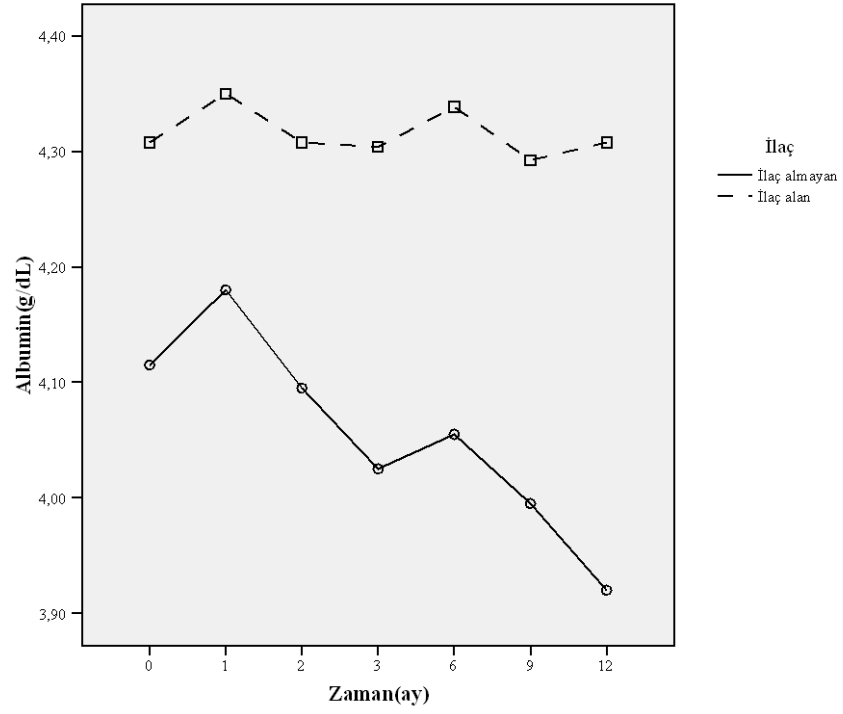
Albümin değerleri karşılaştırıldığında ilaç alanlarla almayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($P_{ilaç}=0,243$). Zamana göre değerlendirildiğinde ilaç alanların albümin değerinin başlangıça göre anlamlı değişimin olmadığı ($P_{zaman}=0,920$), ama düşmediği gözlemlendi. ilaç almayanların albümin değerinin azalma eğiliminde olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlılığa yaklaştığı görüldü ($P_{zaman}=0,069$). Aylara göre bakıldığında albümin değerinin ilaç alanlarda aylar içinde anlamlı değişimlerin olmadığı görüldü.. İlaç almayanlarda aylar içinde azalma istatistiksel olarak hiçbir ayda anlamlı değildi, ama 12. ayda istatistiksel anlamlılığa yaklaşılmıştı (12. ay $P_{ilaç almayan}=0,064$). (Tablo 11, şekil 4).

Tablo 11. Hastaların Serum Albumin Sonuçları

		Albumin (g/dL) Ortalama $\pm$ SS Ortanca Değer (Alt-Üst)							P değeri	
		0. ay	1. ay	2. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	P _{zaman}	P _{ilaç}
Grup	İlaç Alan	4,30 $\pm$ 0,33 4,35 (3,5-5)	4,35 $\pm$ 0,39 4,40 (3,4-5,2)	4,30 $\pm$ 0,35 4,35 (3,3-5)	4,30 $\pm$ 0,35 4,35 (3,5-5,1)	4,33 $\pm$ 0,36 4,30 (3,6-5,1)	4,29 $\pm$ 0,25 4,30 (3,7-4,8)	4,30 $\pm$ 0,29 4,35 (3,7-4,7)	0,920	0,243
	İlaç Almayan	4,11 $\pm$ 0,41 4,10 (3,4-4,9)	4,18 $\pm$ 0,37 4,15 (3,4-4,8)	4,09 $\pm$ 0,41 4,05 (3,4-4,8)	4,02 $\pm$ 0,42 3,95 (3,9-4,5)	4,05 $\pm$ 0,40 4,05 (3,4-4,6)	3,99 $\pm$ 0,39 4,05 (3,3-4,7)	3,92 $\pm$ 0,40 3,95 (3,9-4,6)	0,069	
Aylara göre	P _{ilaç Alan}	Başlangıç	0,301	0,999	0,945	0,476	0,785	0,999		
	P _{ilaç Almayan}	Başlangıç	0,230	0,793	0,301	0,500	0,163	0,064		



Şekil 3. Hastaların serum total protein sonuçlarının karşılaştırılması



Şekil 4. Hastaların serum albumin sonuçlarının karşılaştırılması

Prealbumin değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($P_{ilaç}=0,243$). Zamana göre değerlendirildiğinde ilaç alanların prealbumin değerinin sabit seyrettiği bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($P_{zaman}=0,922$), ilaç almayanların prealbumin değerinin istatistiksel olarak anlamlı değişmediği görüldü ($P_{zaman}=0,069$). Aylara göre bakıldığında aylar içerisinde istatistiksel olarak anlamlı değişimin olmadığı görüldü (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların Serum Prealbumin Sonuçları

		Prealbumin (mg/dL) Ortalama $\pm$ SS Ortanca Değer (Alt-Üst)							P değeri	
		0. ay	1. ay	2. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	P_{zaman}	$P_{ilaç}$
Grup	İlaç Alan	30,7 $\pm$ 7,0 30 (19-48)	29,8 $\pm$ 6,3 29 (20-45)	29,9 $\pm$ 6,5 30 (17-47)	29,8 $\pm$ 4,9 30 (21-42)	30,2 $\pm$ 5,8 30 (22-49)	29,7 $\pm$ 4,8 29 (20-41)	30,8 $\pm$ 5,3 30 (21-43)	0,670	0,234
	İlaç Almayan	32,6 $\pm$ 9,0 30 (21-51)	32,2 $\pm$ 9,1 29,5 (22-51)	29,5 $\pm$ 7,3 27 (16-45)	30,1 $\pm$ 5,9 28 (18-43)	32,4 $\pm$ 8,1 30 (20-51)	32,4 $\pm$ 6,2 32 (20-46)	30,5 $\pm$ 7,9 30 (17-53)	0,220	
Aylara göre	$P_{ilaç}$ Alan	Başlangıç	0,238	0,369	0,405	0,541	0,354	0,912		
	$P_{ilaç}$ Almayan	Başlangıç	0,607	0,079	0,110	0,924	0,922	0,189		

Her iki grubunda kan basıncı(KB) etkin şekilde düştü, sistolik KB düşmesinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P_{ilaç}=0,209$), ilaç alanların sistolik KB istatistiksel olarak anlamlı düşmüştü ($P_{zaman}=<0,001$). ilaç almayanların 1, 9, 12. aylarda sistolik KB istatistiksel olarak anlamlı düşmüştü ama 1 yıl sonunda bakıldığında anlamlı değildi (ilaç almayan $P_{zaman}=0,085$). (Tablo 13, şekil 5).

Tablo 13. Hastaların Sistolik KB Sonuçları

		Sistolik tansiyon(mm/Hg) Ortalama $\pm$ SS Ortanca Değer (Alt-Üst)							P değeri	
		0. ay	1. ay	2. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	P_{zaman}	$P_{ilaç}$
Grup	İlaç Alan	143 $\pm$ 22 135 (110-190)	132 $\pm$ 22 130 (100-190)	123 $\pm$ 16 120 (100-160)	128 $\pm$ 14 130 (100-160)	127 $\pm$ 13 130 (100-160)	125 $\pm$ 9 120 (110-150)	124 $\pm$ 12 120 (100-150)	<0,001	0,209
	İlaç Almayan	138 $\pm$ 28 140 (80-180)	127 $\pm$ 25 135 (90-190)	130 $\pm$ 20 130 (100-160)	129 $\pm$ 18 130 (100-160)	127 $\pm$ 17 125 (100-160)	128 $\pm$ 15 130 (100-150)	126 $\pm$ 19 125 (90-160)	0,085	
Aylara göre	$P_{ilaç}$ Alan	Başlangıç	0,002	<0,001	0,002	0,001	<0,001	<0,001		
	$P_{ilaç}$ Almayan	Başlangıç	0,009	0,072	0,084	0,068	0,052	0,050		

Diastolik KB her iki grupta etkin olarak düşürüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P_{ilaç}=0,792$). İlaç alan grubun diastolik KB başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düşmüştü ($P_{zaman}=0,015$). İlaç alan grubun diastolik KB düşüşüne aylara göre bakıldığında 1. Ay ($P_{ilaç alan}=0,018$), 2. ay ($P_{ilaç alan}=0,010$), 9. ay ($P_{ilaç alan}=0,004$), 12. ay ($P_{ilaç alan}=0,003$) olarak anlamlı düşüşler sağlandı. İlaç almayan grup da zamana göre bakıldığında anlamlı düşüş yoktu ($P_{zaman}=0,084$), aylara göre bakıldığında 6. ay ($P_{ilaç almayan}=0,039$), 9. Ay ($P_{ilaç almayan}=0,021$), anlamlı düşüşler sağlanmıştır (Tablo 14, şekil 6).

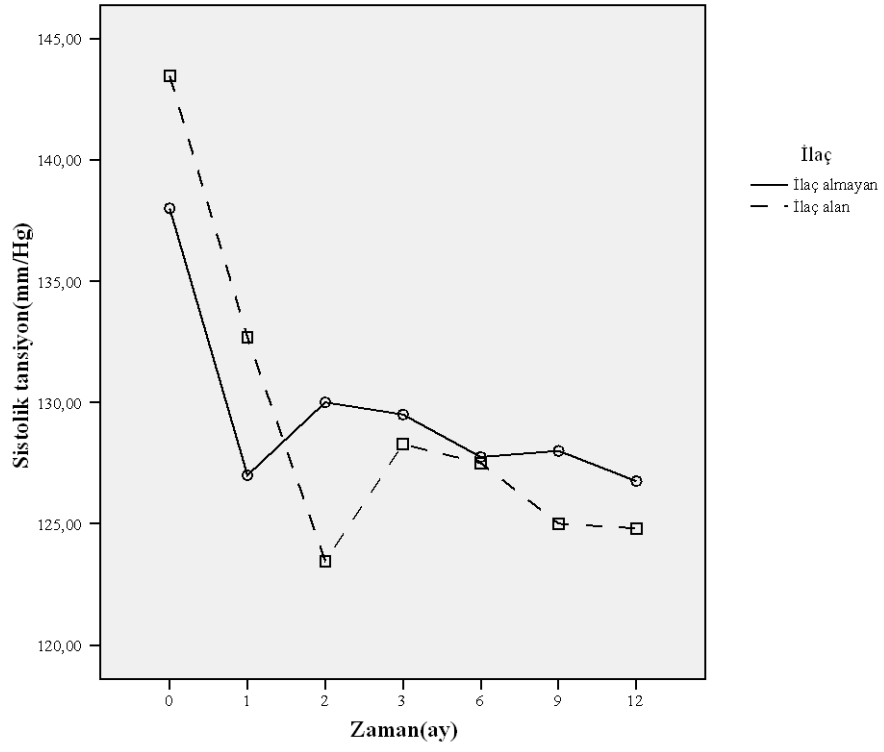
Tablo 14. Hastaların Diastolik KB Sonuçları

		Diastolik tansiyon(mm/Hg) Ortalama $\pm$ SS Ortanca Değer (Alt-Üst)							P değeri	
		0. ay	1. ay	2. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	P_{zaman}	$P_{ilaç}$
Grup	İlaç Alan	81 $\pm$ 10 80 (60-100)	76 $\pm$ 10 80 (60-100)	74 $\pm$ 10 75 (60-90)	77 $\pm$ 10 80 (60-90)	78 $\pm$ 10 80 (60-100)	72 $\pm$ 10 75 (60-90)	73 $\pm$ 8 72 (60-90)	0,015	0,792
	İlaç Almayan	80 $\pm$ 13 80 (60-100)	74 $\pm$ 10 77 (60-90)	75 $\pm$ 9 80 (60-90)	77 $\pm$ 9 80 (60-90)	74 $\pm$ 8 70 (60-90)	72 $\pm$ 8 70 (60-90)	75 $\pm$ 11 72 (60-100)	0,084	
Aylara göre	$P_{ilaç Alan}$	Başlangıç	0,018	0,010	0,126	0,273	0,004	0,003		
	$P_{ilaç Almayan}$	Başlangıç	0,065	0,176	0,379	0,039	0,021	0,122		

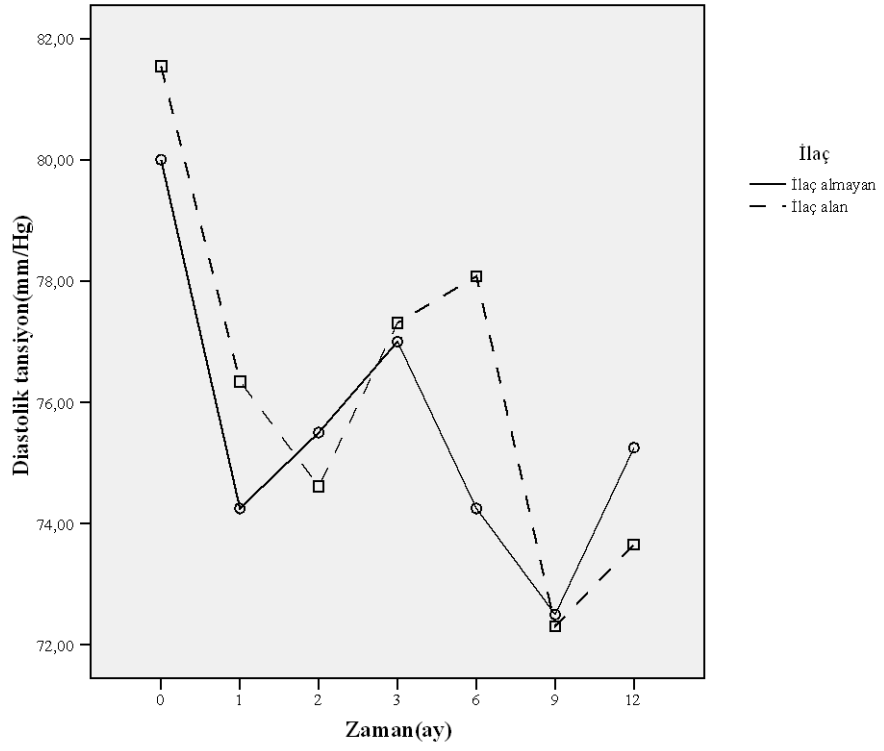
Glukoz değeri her iki grup da zaman içinde azaldığı için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P_{ilaç}=0,790$) ama her iki grubun da zaman (1. aydan itibaren) içerisinde kendi içerisinde istatistiksel olarak anlamlı düşmüştü (İlaç Alan $P_{zaman}=0,041$, İlaç Almayan $P_{zaman}=0,046$). (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların Serum Glukoz Sonuçları

		Glukoz (mg/dL) Ortalama $\pm$ SS Ortanca Değer (Alt-Üst)							P değeri	
		0. ay	1. ay	2. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	P_{zaman}	$P_{ilaç}$
Grup	İlaç Alan	125 $\pm$ 70 96 (66-342)	110 $\pm$ 40 94 (76-250)	114 $\pm$ 57 90 (73-306)	113 $\pm$ 48 92 (67-259)	112 $\pm$ 41 95 (70-242)	111 $\pm$ 38 93 (72-290)	113 $\pm$ 44 92 (71-231)	0,041	0,790
	İlaç Almayan	127 $\pm$ 60 60 (67-223)	114 $\pm$ 39 100 (67-204)	119 $\pm$ 60 94 (68-310)	117 $\pm$ 49 91,5 (71-238)	116 $\pm$ 43 106 (66-268)	113 $\pm$ 35 96 (70-255)	115 $\pm$ 39 96 (67-183)	0,046	
Aylara göre	$P_{ilaç Alan}$	Başlangıç	0,033	0,045	0,041	0,038	0,035	0,042		
	$P_{ilaç Almayan}$	Başlangıç	0,040	0,044	0,048	0,046	0,043	0,049		



Şekil 5. Hastaların sistolik tansiyon sonuçlarının karşılaştırılması

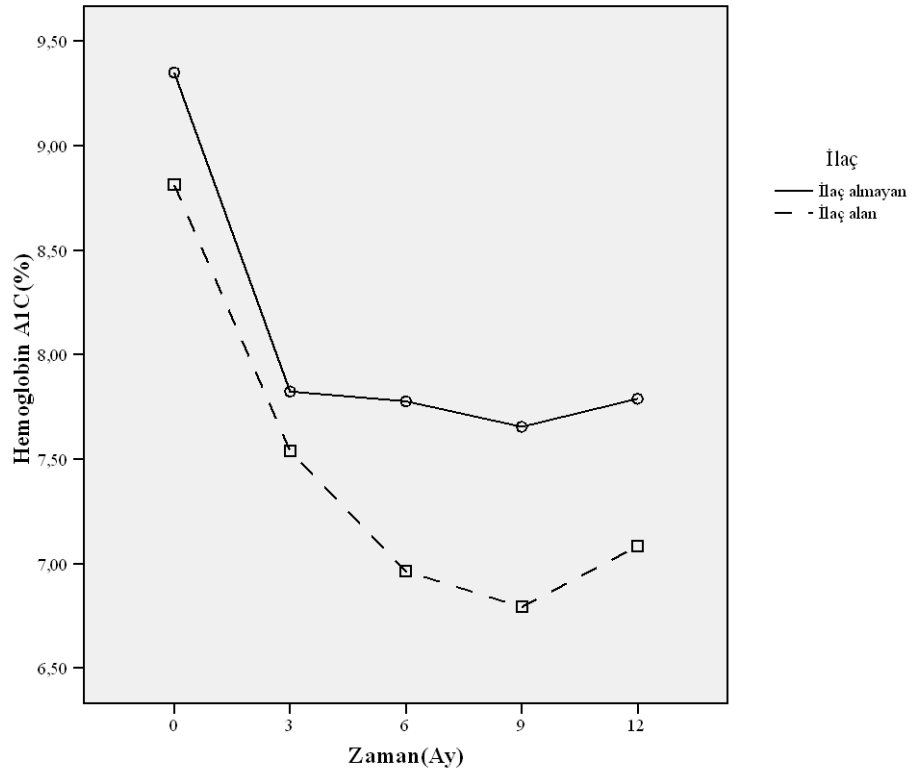


Şekil 6. Hastaların diastolik tansiyon sonuçlarının karşılaştırılması

Hemoglobin A_{1C} değeri her iki grubunda zaman içinde azaldığı için iki gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P_{\text{ilaç}}=0,810$). Hemoglobin A_{1C} değeri zaman içerisinde her iki grupta anlamlı olarak düşmüştü (İlaç Alan $P_{\text{zaman}}=0,003$, İlaç Almayan $P_{\text{zaman}} = 0,024$). (Tablo 16, şekil 7).

Tablo 16. Hastaların Serum Hemoglobin A_{1C} Sonuçları

		Hemoglobin A _{1C} (%)					P değeri	
		Ortalama ± SS						
		Ortanca Değer (Alt-Üst)					P _{zaman}	P _{ilaç}
		0. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay		
Grup	İlaç Alan	8,8±1,7 8,8(6,9-12,7)	7,5±1,2 7,2(6-9,5)	6,9±1,0 7,0(5,5-8,8)	6,8±0,7 6,9(5,8-7,6)	7,0±0,7 7,1(6,0-8,3)	0,003	0,810
	İlaç Almayan	9,3±1,3 9,5(7,6-11,3)	7,8±1,0 7,8(6,1-9,1)	7,7±1,7 7,0(5,9-10)	7,6±1,34 7,8(5,7-9,9)	7,7±1,3 7,9(5,7-9,9)	0,024	
Aylara göre	P _{ilaç Alan}	Başlangıç	0,013	0,009	0,008	0,012		
	P _{ilaç Almayan}	Başlangıç	0,003	0,026	0,013	0,041		

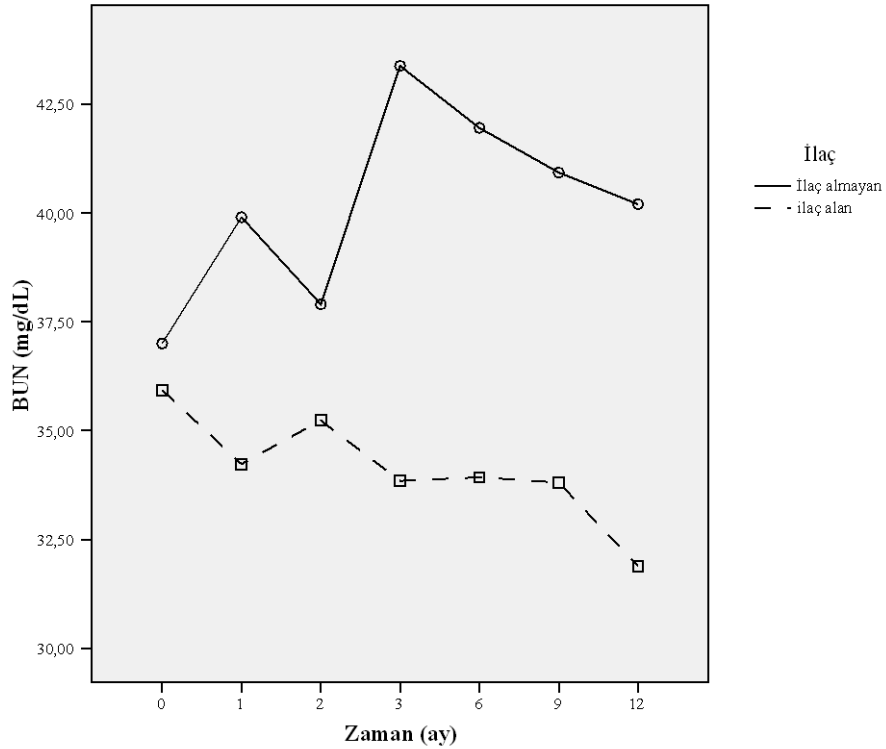


Şekil 7. Hastaların Serum Hemoglobin A_{1C} Sonuçlarının Karşılaştırılması

BUN değerlerinde ilaç alanlarda almayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P_{\text{ilaç}} = 0,09$). İlaç alanların başlangıç BUN=35,9±10,23 idi, bu zaman içinde yavaş yavaş azaldı 12. ayda BUN=31,9±8,05 ama bu değişim başlangıca göre anlamlı düşüş değildi (İlaç alan $P_{\text{zaman}} = 0,251$). İlaç almayanların başlangıç BUN=37,0±15,2 değeri takip sonucunda yavaş yavaş artarak 12. ayda BUN=40,2±16,8 oldu ama bu başlangıç değere göre anlamlı bir artış değildi (ilaç almayan $P_{\text{zaman}} = 0,330$). (Tablo 17, Şekil 8).

Tablo 17. Hastaların Serum BUN Sonuçları

		BUN(mg/dL) Ortalama ± SS Ortanca Değer (Alt-Üst)							P değeri	
		0. ay	1. ay	2. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	P_{zaman}	$P_{\text{ilaç}}$
Grup	İlaç Alan	35,9±10,2 34(19-58)	34,2±9,6 33(14-57)	35,2±11,2 33(14-57)	33,8±8,9 32(21-50)	33,9±11,3 31(15-65)	33,8±11,2 31(18-68)	31,9±8,0 31(16-48)	0,251	0,090
	İlaç Almayan	37,0±15,2 32(18-65)	39,9±15,2 38(16-76)	37,9±14,3 35(20-72)	43,3±18,0 43(16-81)	41,9±17,4 41(14-81)	40,9±15,7 41(17-40)	40,2±16,0 37(14-76)	0,330	
Aylara göre	$P_{\text{ilaç alan}}$	Başlangıç	0,265	0,667	0,247	0,289	0,285	0,037		
	$P_{\text{ilaç almayan}}$	Başlangıç	0,284	0,721	0,115	0,162	0,224	0,382		

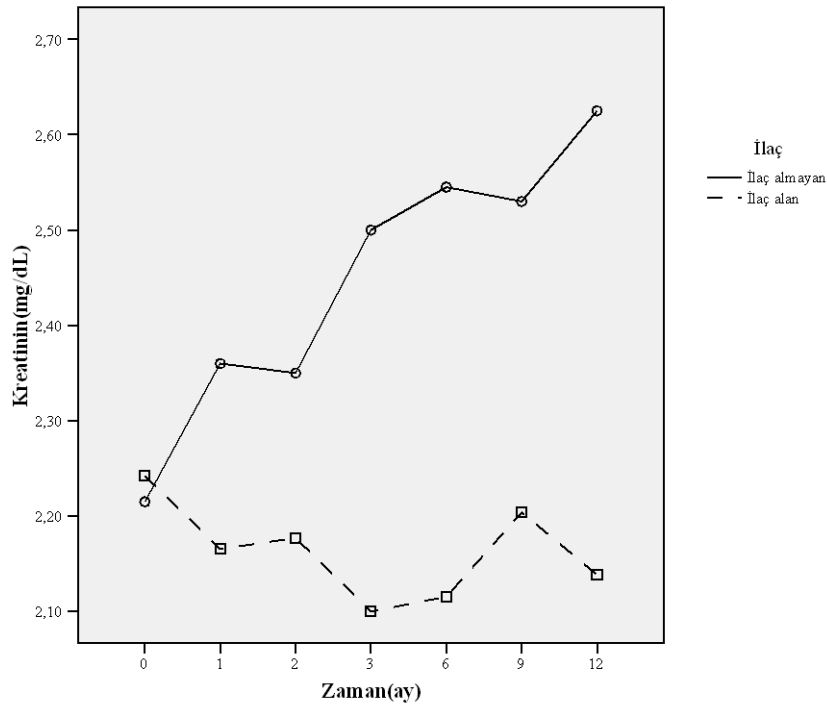


Şekil 8. Hastaların serum BUN sonuçlarının karşılaştırılması

Serum kreatinin değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($P_{ilaç}=0,002$). Zamana göre değerlendirildiğinde ilaç alanların Cr değerinin başlangıca göre azaldığı ama bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($P_{zaman}=0,095$), ilaç almayanların Cr değerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı görüldü ($P_{zaman}=0,032$). Aylara göre bakıldığında Cr değerinin ilaç alanlarda 3. aydan itibaren anlamlı olarak düştüğü görüldü (3.ay $P_{ilaç alan}=0,027$), ilaç almayanlarda ise Cr değerinin artışının başlangıca göre 3. aydan itibaren anlamlı olduğu görüldü (3.ay $P_{ilaç almayan}=0,024$). (Tablo 18, Şekil 9).

Tablo 18. Hastaların Serum Kreatinin Sonuçları

		Kreatinin (mg/dL) Ortalama $\pm$ SS Ortanca Değer(Alt-Üst)							P değeri	
		0. ay	1. ay	2. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	P_{zaman}	$P_{ilaç}$
Grup	İlaç Alan	2,24 $\pm$ 0,47 2,20 (1,6-3,3)	2,16 $\pm$ 0,45 2,15 (1,5-3,1)	2,17 $\pm$ 0,46 2,10 (1,5-3,4)	2,10 $\pm$ 0,43 2,10 (1,5-2,5)	2,11 $\pm$ 0,45 2,05 (1,3-2,9)	2,20 $\pm$ 0,45 2,10 (1,6-3,1)	2,13 $\pm$ 0,47 2,10 (1,4-3,1)	0,095	0,002
	İlaç Almayan	2,21 $\pm$ 0,81 2,05 (1,4-4,2)	2,36 $\pm$ 0,78 2,25 (1,3-4,6)	2,35 $\pm$ 0,68 2,25 (1,3-3,8)	2,5 $\pm$ 0,81 2,5 (1,3-4,2)	2,54 $\pm$ 0,82 2,5 (1,3-4,2)	2,54 $\pm$ 0,94 2,3 (1,5-5,1)	2,62 $\pm$ 0,93 2,4 (1,6-5,3)	0,032	
Aylara göre	$P_{ilaç Alan}$	Başlangıç	0,120	0,205	0,027	0,084	0,034	0,102		
	$P_{ilaç Almayan}$	Başlangıç	0,133	0,287	0,024	0,040	0,074	0,022		

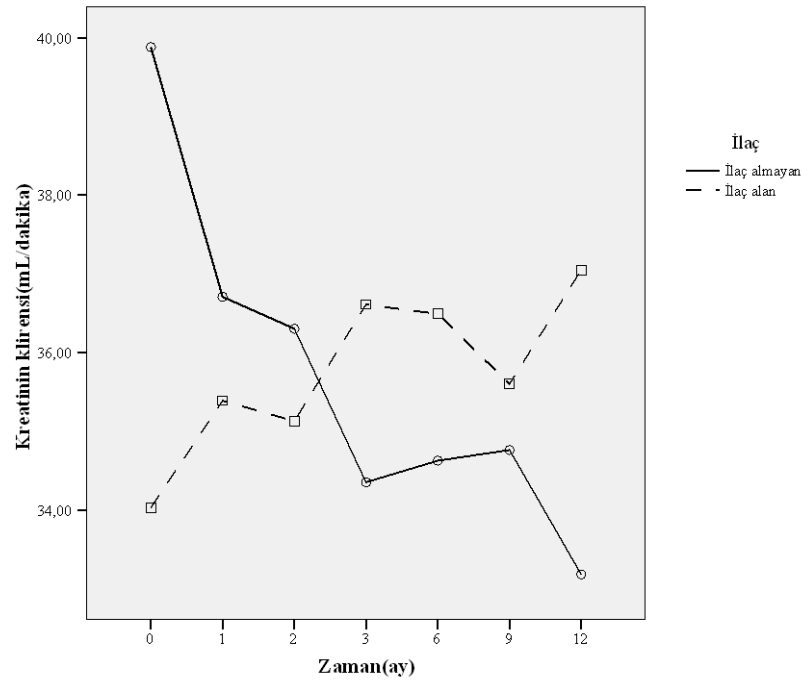


Şekil 9. Hastaların serum kreatinin sonuçlarının karşılaştırılması

Cockcroft ve Gault formülüne(kreatinin klirensi) göre GFH karşılaştırıldığında iki grup arasına istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($P_{\text{ilaç}}=0,002$). Zamana göre değerlendirildiğinde ilaç alanların GFH başlangıca göre arttığı ama bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($P_{\text{zaman}}=0,095$), ilaç almayanların GFH istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı görüldü ($P_{\text{zaman}}=0,032$). Aylara göre bakıldığında GFH ilaç alanlarda 3. aydan itibaren anlamlı olarak arttığı görüldü (3.ay $P_{\text{ilaç alan}}=0,027$), ilaç almayanlarda ise GFH azalışının başlangıca göre 3. aydan itibaren anlamlı olduğu görüldü (3.ay $P_{\text{ilaç almayan}}=0,024$). (Tablo 19, şekil 10)

Tablo 19. Hastaların Kreatinin Klirensine Göre GFH Sonuçları

		Kreatinin klirensi (mL/dakika) Ortalama $\pm$ SS Ortanca Değer (Alt-Üst)							P değeri	
		0. ay	1. ay	2. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	P_{zaman}	$P_{\text{ilaç}}$
Grup	İlaç Alan	34,0 $\pm$ 8,2 33,0 (21-53)	35,3 $\pm$ 8,1 34,7 (23,8-50,3)	35,1 $\pm$ 8,2 35,2 (21-50)	36,6 $\pm$ 8,3 35,5 (25-56)	36,4 $\pm$ 8,9 35,1 (25-60)	35,6 $\pm$ 7,5 34,9 (25-53)	37,0 $\pm$ 9,1 36,4 (23-58)	0,095	0,002
	İlaç Almayan	39,8 $\pm$ 13,2 41,5 (20-59)	36,7 $\pm$ 11,5 34,5 (19-57)	36,3 $\pm$ 11,1 34,0 (21-57)	34,3 $\pm$ 10,8 32,5 (19-57)	34,6 $\pm$ 10,3 34,4 (18-58)	34,7 $\pm$ 9,5 33,6 (15-53)	33,1 $\pm$ 8,5 34,3 (15-54)	0,032	
Aylara göre	$P_{\text{ilaç Alan}}$	Başlangıç	0,120	0,205	0,027	0,084	0,034	0,102		
	$P_{\text{ilaç Almayan}}$	Başlangıç	0,133	0,287	0,024	0,040	0,074	0,022		

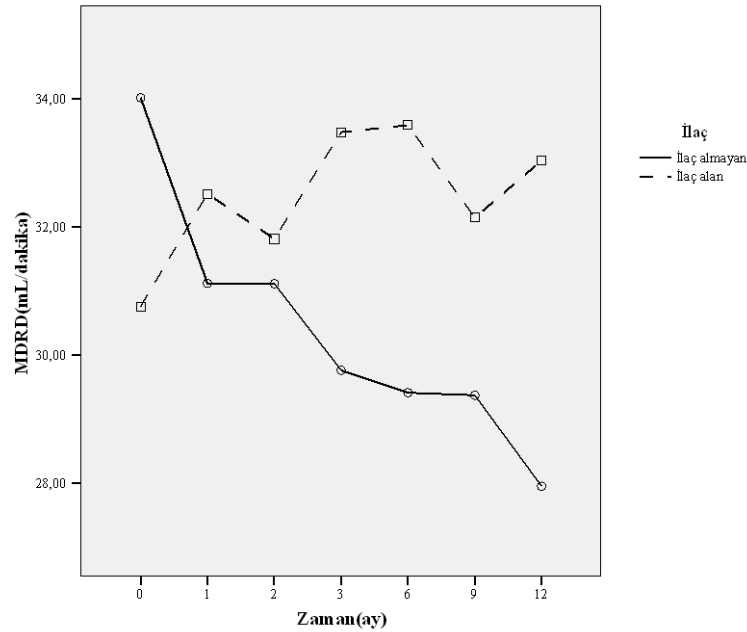


Şekil 10. Hastaların kreatinin klirensine göre GFH'lerinin karşılaştırılması

MDRD formülüne göre GFH'ı karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($P_{ilaç} = <0,001$). Zamana göre değerlendirildiğinde ilaç alanların MDRD değerinin başlangıça göre arttığı bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($P_{zaman} = 0,006$), ilaç almayanların MDRD değerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı görüldü ($P_{zaman} = 0,025$). Aylara göre bakıldığında MDRD değerinin ilaç alanlarda 3. aydan itibaren anlamlı olarak arttığı görüldü (3,6,12. ay $P_{ilaç alan} = 0,012-0,020-0,028$), ilaç almayanlarda ise MDRD değerinin azalışının başlangıça göre 3. aydan itibaren anlamlı olduğu görüldü (3,6,9,12. ay $P_{ilaç almayan} = 0,043-0,045-0,059-0,015$). (Tablo 20, şekil 11)

Tablo 20. Hastaların MDRD Formülüne Göre GFH Sonuçları

		MDRD (ml/dakika) Ortalama $\pm$ SS Ortanca Değer (Alt-Üst)							P değeri	
		0. ay	1. ay	2. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	P_{zaman}	$P_{ilaç}$
Grup	İlaç Alan	30,7 $\pm$ 8,9 28,4 (17-45)	32,5 $\pm$ 9,5 31,8 (18-49)	31,8 $\pm$ 9,8 29,9 (16-49)	33,4 $\pm$ 9,8 30,8 (17-50)	33,5 $\pm$ 11,4 30,7 (17-60)	32,1 $\pm$ 9,5 29,0 (17-50)	33,0 $\pm$ 10,4 29,7 (16-53)	0,006	<0,001
	İlaç Almayan	34,0 $\pm$ 2,6 32,5 (15-55)	31,1 $\pm$ 11,2 27,6 (13-55)	31,1 $\pm$ 11,0 28,8 (18-55)	29,7 $\pm$ 12,0 26,6 (15-57)	29,4 $\pm$ 10,8 27,5 (15-57,4)	29,3 $\pm$ 10,7 27,5 (13-52)	27,9 $\pm$ 8,2 27,3 (12-45)	0,025	
Aylara göre	$P_{ilaç Alan}$	Başlangıç	0,067	0,191	0,012	0,020	0,105	0,028		
	$P_{ilaç Almayan}$	Başlangıç	0,118	0,126	0,043	0,045	0,059	0,015		



Şekil 11. Hastaların MDRD formülüne göre GFH'larının karşılaştırılması

Serum Na değerleri karşılaştırıldığında iki grubunda Na değerleri düşme eğiliminde olduğundan arasına istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($P_{ilaç}=0,178$). Zamana göre değerlendirildiğinde ilaç alanların Na değerinin başlangıça göre azalma eğiliminde olduğu bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($P_{zaman}=0,384$), ilaç almayanların Na değerinin hafif azaldığı bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($P_{zaman}=0,960$). Aylara göre bakıldığında Na değerinin ilaç alanlarda ve almayanlarda Na değerinin azalışında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 21).

Tablo 21. Hastaların Serum Na Sonuçları

		Na (mmol/L) Ortalama $\pm$ SS Ortanca Değer (Alt-Üst)							P değeri	
		0. ay	1. ay	2. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	P_{zaman}	$P_{ilaç}$
Grup	İlaç Alan	143,8 $\pm$ 5,0 139 (129-153)	142,3 $\pm$ 3,8 141 (131-149)	142,2 $\pm$ 4,0 142 (135-154)	142,4 $\pm$ 3,2 142 (135-149)	142,0 $\pm$ 2,9 143 (137-148)	142,3 $\pm$ 3,2 142 (136-149)	142,1 $\pm$ 2,9 144 (136-147)	0,384	0,178
	İlaç Almayan	143,4 $\pm$ 3,0 143 (138-148)	142,5 $\pm$ 3,6 144 (133-147)	143,1 $\pm$ 4,3 143 (135-149)	142,9 $\pm$ 4,3 144 (128-147)	142,7 $\pm$ 2,8 143 (136-148)	142,3 $\pm$ 3,2 142 (137-148)	142,7 $\pm$ 2,9 143 (137-149)	0,960	
Aylara Göre	$P_{ilaç Alan}$	Başlangıç	0,376	0,106	0,284	0,098	0,182	0,167		
	$P_{ilaç Almayan}$	Başlangıç	0,406	0,775	0,658	0,508	0,270	0,542		

Serum K değeri karşılaştırıldığında iki grubunda K'mu zamanla düştüğü için istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($P_{ilaç}=0,141$). Zamana göre değerlendirildiğinde ilaç alanların K değerinin başlangıça göre anlamlı düştüğü ($P_{zaman}=<0,001$), ilaç almayanların K değerinin azaldığı bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($P_{zaman}=0,020$). Aylara göre bakıldığında K değerinin ilaç alanlarda 1. aydan itibaren anlamlı olarak azaldığı görüldü ($P_{ilaç alan}=<0,001$), ilaç almayanlarda K değerinin 1. aydan itibaren anlamlı olarak azaldığı görüldü ($P_{ilaç almayan}=<0,007$). (Tablo 22) .

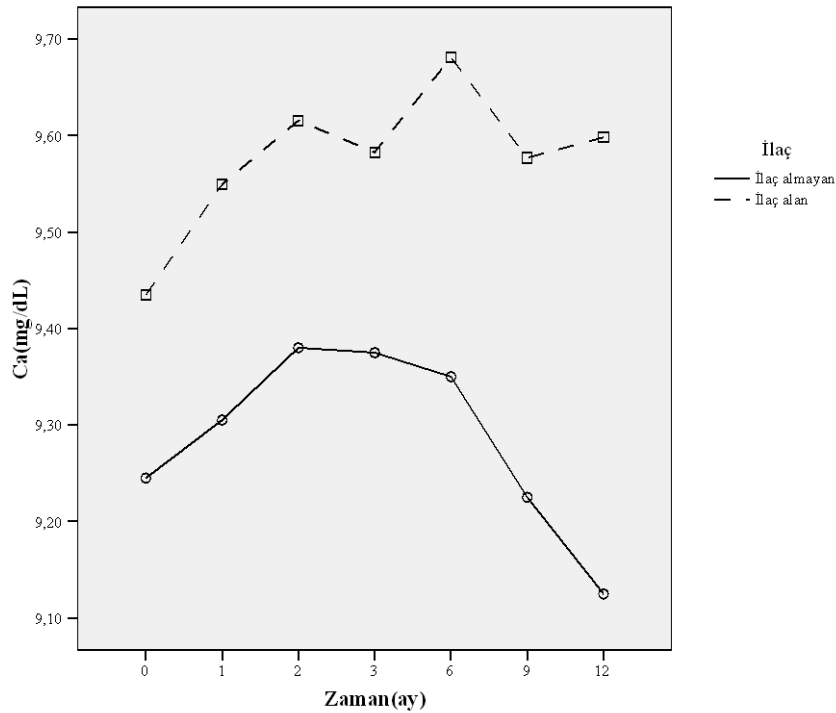
Tablo 22. Hastaların Serum K Sonuçları

		K (mmol/L) Ortalama $\pm$ SS Ortanca Değer (Alt-Üst)							P değeri	
		0. ay	1. ay	2. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	P_{zaman}	$P_{ilaç}$
Grup	İlaç Alan	5,0 $\pm$ 0,4 5,0 (4,2-5,9)	4,6 $\pm$ 0,4 4,7 (3,6-5,2)	4,7 $\pm$ 0,4 4,7 (3,6-5,6)	4,7 $\pm$ 0,5 4,7 (3,3-5,5)	4,5 $\pm$ 0,6 4,5 (3,0-5,7)	4,6 $\pm$ 0,6 4,5 (3,0-5,8)	4,5 $\pm$ 0,6 4,6 (3,0-5,6)	<0,001	0,141
	İlaç Almayan	5,2 $\pm$ 0,7 5,3 (3,1-6,3)	4,8 $\pm$ 0,4 4,8 (4,2-5,8)	4,8 $\pm$ 0,5 4,9 (3,9-5,9)	4,7 $\pm$ 0,4 4,6 (3,9-5,9)	4,9 $\pm$ 0,6 5,0 (3,4-5,9)	4,8 $\pm$ 0,6 4,9 (3,1-5,9)	4,9 $\pm$ 0,5 4,9 (3,5-5,7)	0,020	
Aylara göre	$P_{ilaç Alan}$	Başlangıç	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001		
	$P_{ilaç Almayan}$	Başlangıç	0,007	0,049	0,007	0,043	0,012	0,050		

Serum Ca değeri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($P_{\text{ilaç}}=0,485$). Zaman açısından iki grup değerlendirildiğinde anlamlı farklılık yoktu (ilaç alan $P_{\text{zaman}}=0,407$, ilaç almayan $P_{\text{zaman}}=0,133$). Aylara göre bakıldığında iki grubunda Ca değerleri ilk 6 ayda arttı. İlaç alan grubun Ca değerleri daha belirgin artarak 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı hale geldi (2,3,6 ay $P_{\text{ilaç alan}}=0,083-0,068-0,032$). 9 ve 12. aylarda ilaç almayan grubun Ca değeri başlangıca göre hafif düştü ama bu anlamlı değildi. İlaç alan grupta 9, 12. aylarda Ca değeri artmaya devam etti 12. ayda istatistiksel anlamlılığa yaklaştığı gözlemlendi (12. ay $P_{\text{ilaç alan}}=0,096$). (Tablo 23, Şekil 12)

Tablo 23. Hastaların Serum Ca Sonuçları

		Ca (mg/dL) Ortalama $\pm$ SS Ortanca Değer (Alt-Üst)							P değeri	
		0. ay	1. ay	2. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	P_{zaman}	$P_{\text{ilaç}}$
Grup	İlaç Alan	9,43 $\pm$ 0,41 9,5 (8,5-10,2)	9,54 $\pm$ 0,40 9,5 (8,8-10,6)	9,61 $\pm$ 0,50 9,6 (8,4-10,3)	9,58 $\pm$ 0,37 9,5 (8,5-10,4)	9,68 $\pm$ 0,56 9,6 (8,4-11,2)	9,57 $\pm$ 0,56 9,5 (8,5-10,9)	9,59 $\pm$ 0,36 9,5 (9,0-10,4)	0,407	0,485
	İlaç Almayan	9,24 $\pm$ 0,59 9,2 (8,2-10,3)	9,30 $\pm$ 0,57 9,3 (8,1-10,6)	9,38 $\pm$ 0,45 9,4 (8,6-10,2)	9,37 $\pm$ 0,56 9,4 (8,4-10,3)	9,35 $\pm$ 0,53 9,3 (8,4-10,3)	9,22 $\pm$ 0,50 9,3 (8,2-10,4)	9,12 $\pm$ 0,51 9,0 (8,3-10,3)	0,133	
Aylara göre	$P_{\text{ilaç Alan}}$	Başlangıç	0,190	0,083	0,068	0,032	0,277	0,096		
	$P_{\text{ilaç Almayan}}$	Başlangıç	0,498	0,243	0,301	0,307	0,865	0,153		

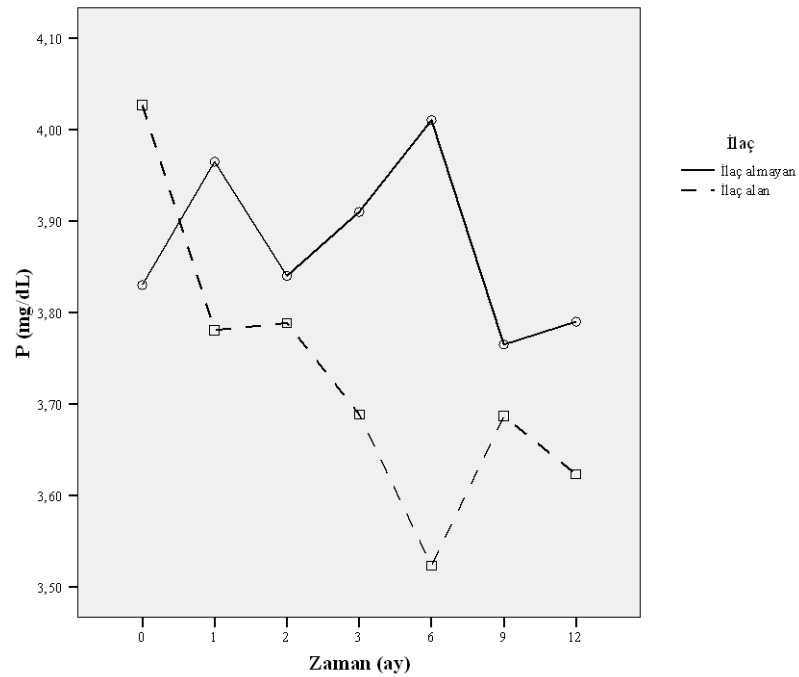


Şekil 12. Hastaların serum Ca sonuçlarının karşılaştırılması

Fosfor değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($P_{\text{zaman}}=0,022$). Zamana göre değerlendirildiğinde ilaç alanların fosfor değerinin başlangıca göre azaldığı bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($P_{\text{zaman}}=<0,001$), ilaç almayanların fosfor değerinin hafif arttığı ama bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($P_{\text{zaman}}=0,657$). Aylara göre bakıldığında fosfor değerinin ilaç alanlarda 1. aydan itibaren anlamlı olarak azaldığı görüldü (1,2,3,6,9,12 ay $P_{\text{ilaç alan}}=0,032, 0,046, 0,004, <0,001, 0,011, 0,004$). Aylara göre bakıldığında ilaç almayanlarda ise anlamlı değişim yoktu (Tablo 24, şekil 13).

Tablo 24. Hastaların Serum P Sonuçları

		P (mg/dL) Ortalama $\pm$ SS Ortanca Değer (Alt-Üst)							P değeri	
		0. ay	1. ay	2. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	P_{zaman}	$P_{\text{ilaç}}$
Grup	İlaç Alan	4,02 $\pm$ 0,67 4,0 (2,8-5,3)	3,78 $\pm$ 0,51 3,7 (2,8-4,5)	3,78 $\pm$ 0,60 3,8 (2,4-4,9)	3,68 $\pm$ 0,56 3,6 (2,9-4,8)	3,52 $\pm$ 0,61 3,4 (2,5-4,9)	3,68 $\pm$ 0,53 3,7 (2,7-5,2)	3,62 $\pm$ 0,51 3,8 (2,9-4,9)	<0,001	0,022
	İlaç Almayan	3,83 $\pm$ 0,77 3,8 (2,1-5,4)	3,96 $\pm$ 0,83 4,0 (2,1-5,3)	3,84 $\pm$ 0,82 3,9 (2,3-5,3)	3,91 $\pm$ 0,71 4,2 (2,4-4,9)	4,01 $\pm$ 0,79 4,15 (2,4-5,6)	3,76 $\pm$ 0,71 3,8 (2,4-5)	3,79 $\pm$ 0,62 3,7 (2,6-4,9)		
Aylara göre	$P_{\text{ilaç Alan}}$	Başlangıç	0,032	0,046	0,004	<0,001	0,011	0,004		
	$P_{\text{ilaç Almayan}}$	Başlangıç	0,374	0,951	0,620	0,380	0,670	0,818		

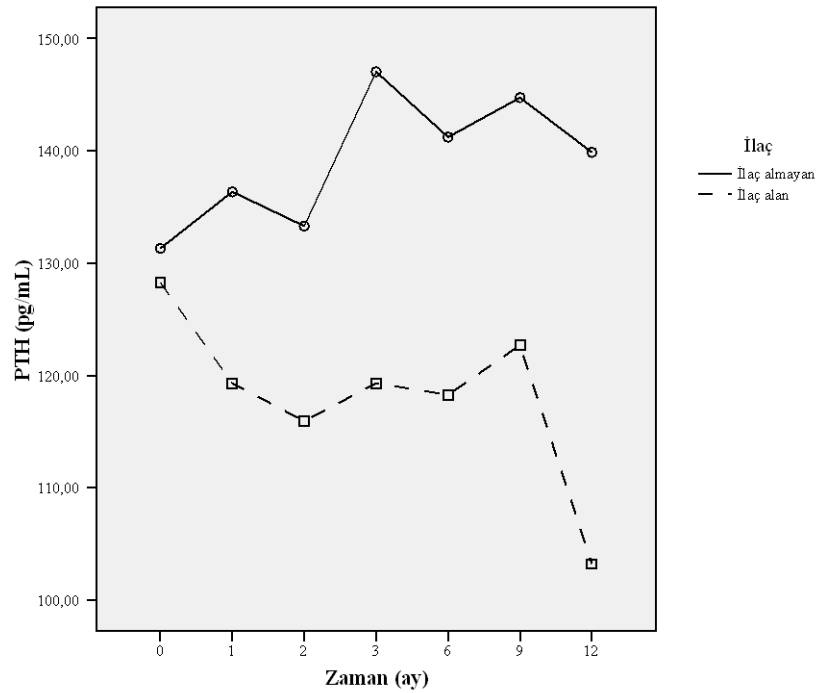


Şekil 13. Hastaların serum P sonuçlarının karşılaştırılması

Parathormon değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($P_{\text{ilaç}}=0,246$). Zamana göre değerlendirildiğinde ilaç alanların PTH değerinin başlangıca göre azaldığı, bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($P_{\text{zaman}}=0,074$), ilaç almayanların PTH değerinin hafif arttığı bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($P_{\text{zaman}}=0,960$). PTH değerinin ilaç alanlarda azalarak 12. ayda istatistiksel olarak anlamlı hale geldiği görüldü (12.ay $P_{\text{ilaç alan}}=0,035$). (Tablo 25, şekil 14)

Tablo 25. Hastaların Serum PTH Sonuçları

		PTH (pg/mL) Ortalama $\pm$ SS Ortanca Değer (Alt-Üst)							P değeri	
		0. ay	1. ay	2. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	P_{zaman}	$P_{\text{ilaç}}$
Grup	İlaç Alan	128,2 $\pm$ 102,0 88 (23-471)	119,3 $\pm$ 82,5 94 (37-400)	115,9 $\pm$ 84,6 87 (30-410)	119,3 $\pm$ 82,8 91 (33-415)	118,2 $\pm$ 79,1 95 (30-410)	122,6 $\pm$ 85,0 92 (27-426)	103,2 $\pm$ 64,0 90 (27-301)	0,132	0,246
	İlaç Almayan	131,3 $\pm$ 68,5 119 (41-289)	136,3 $\pm$ 78,2 136 (28-371)	133,3 $\pm$ 69,2 131 (35-326)	147,0 $\pm$ 74,5 146 (55-382)	141,2 $\pm$ 61,1 136 (50-283)	144,7 $\pm$ 71,8 142 (50-345)	139,8 $\pm$ 73,4 135 (51-342)	0,571	
Aylara göre	$P_{\text{ilaç Alan}}$	Başlangıç	0,209	0,223	0,330	0,372	0,638	0,035		
	$P_{\text{ilaç Almayan}}$	Başlangıç	0,616	0,853	0,198	0,414	0,318	0,578		



Şekil 14. Hastaların serum PTH sonuçlarının karşılaştırılması

Alkalen fosfataz değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($P_{ilaç}=0,381$). Zamana göre değerlendirildiğinde ilaç alanların ALP değerinin başlangıca göre azaldığı bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($P_{zaman}=0,034$), ilaç almayanların ALP değerinin hafif azaldığı ama bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($P_{zaman}=0,875$). Aylara göre bakıldığında ALP değerinin ilaç alanlarda 2. aydan itibaren anlamlı olarak arttığı görüldü (2. ay $P_{ilaç alan}=0,003$). İlaç almayanlarda aylar içinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş yoktu. (Tablo 26).

Tablo 26. Hastaların Serum ALP Sonuçları

		ALP (U/L) Ortalama $\pm$ SS Ortanca Değer (Alt-Üst)							P değeri	
		0. ay	1. ay	2. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	P_{zaman}	$P_{ilaç}$
Grup	İlaç Alan	224 $\pm$ 80 202 (117-451)	212 $\pm$ 81 180 (106-424)	201 $\pm$ 70 168 (98-325)	202 $\pm$ 70 190 (102-332)	204 $\pm$ 69 187 (98-343)	196 $\pm$ 66 188 (79-335)	199 $\pm$ 66 193 (97-339)	0,034	0,381
	İlaç Almayan	246 $\pm$ 86 217 (122-449)	241 $\pm$ 74 240 (128-440)	246 $\pm$ 77 240 (128-410)	237 $\pm$ 70 236 (108-384)	244 $\pm$ 79 227 (144-373)	244 $\pm$ 98 223 (124-454)	246 $\pm$ 104 222 (115-515)	0,875	
Aylara göre	$P_{ilaç Alan}$	Başlangıç	0,061	0,003	0,001	0,013	0,006	0,012		
	$P_{ilaç Almayan}$	Başlangıç	0,593	0,996	0,200	0,848	0,905	0,998		

Ürik asit değerleri karşılaştırıldığında iki grubunda değerleri düştüğü için aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($P_{ilaç}=0,647$). Zamana göre değerlendirildiğinde ilaç alanların ürik asit değerinin başlangıca göre belirgin azaldığı bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($P_{zaman}=0,078$), ilaç almayanların ürik asit değerinin hafif azaldığı ama bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($P_{zaman}=0,480$). (Tablo 27)

Tablo 27. Hastaların Serum Ürik Asit Sonuçları

		Ürik asit (mg/dl) Ortalama $\pm$ SS Ortanca Değer (Alt-Üst)							P değeri	
		0. ay	1. ay	2. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	P_{zaman}	$P_{ilaç}$
Grup	İlaç Alan	6,8 $\pm$ 1,6 6,8 (3,9-10)	6,7 $\pm$ 1,1 6,6 (4,7-9,5)	6,7 $\pm$ 1,2 6,1 (5-9,5)	6,5 $\pm$ 1,3 6,2 (4-9,1)	6,4 $\pm$ 1,0 6,5 (4,3-8,2)	6,0 $\pm$ 1,8 6,5 (2,2-9,9)	5,9 $\pm$ 1,3 5,9 (3,8-8,3)	0,078	0,647
	İlaç Almayan	6,6 $\pm$ 1,7 6,3 (3,7-11,2)	6,0 $\pm$ 1,4 5,95 (3-10)	6,2 $\pm$ 1,8 6,1 (4-11)	5,9 $\pm$ 1,8 5,8 (2,2-9,9)	6,2 $\pm$ 1,9 5,9 (2,8-9,7)	5,6 $\pm$ 1,3 6,1 (2,8-9,7)	6,1 $\pm$ 1,4 5,8 (3,9-10,2)	0,480	
Aylara göre	$P_{ilaç Alan}$	Başlangıç	0,844	0,843	0,576	0,238	0,131	0,036		
	$P_{ilaç Almayan}$	Başlangıç	0,145	0,376	0,082	0,465	0,045	0,277		

Demir değerleri karşılaştırıldığında her iki grubunda Fe değerleri düşme eğiliminde olduğundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($P_{ilaç}=0,445$). Zamana göre değerlendirildiğinde ilaç alanların Fe değeri azalma eğiliminde olmakla beraber bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($P_{zaman}=0,442$), ilaç almayanların Fe değerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı görüldü ($P_{zaman}=0,023$). Aylara göre bakıldığında Fe değerinin ilaç alanlarda aylar içinde anlamlı değişimlerin olmadığı görüldü. İlaç almayanlarda aylar içinde azalma 3. ay ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görüldü (3, 6, 9,12. ay $P_{ilaç\ Almayan}=0,022, 0,009, 0,05, 0,048$). (Tablo 28, şekil 15)

Tablo 28. Hastaların Serum Demir Sonuçları

		Demir (µg/dL) Ortalama ± SS Ortanca Değer (Alt-Üst)					P değeri	
		0. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	P _{zaman}	P _{ilaç}
Grup	İlaç Alan	70,3±20,9 68,5 (22-115)	69,3±19,9 69,5 (32-117)	67,8±26,8 67 (28-151)	64,4±22,9 67,5 (22-116)	64,5±19,1 64 (36-110)	0,442	0,445
	İlaç Almayan	65,7±16,4 60,0 (36-103)	56,9±13,0 59,5 (32-81)	54,4±16,7 59,0 (24-82)	57,0±18,2 58,5 (23-96)	56,9±16,86 55,5 (28-87)	0,023	
Aylara göre	P _{ilaç Alan}	Başlangıç	0,800	0,652	0,188	0,140		
	P _{ilaç Almayan}	Başlangıç	0,022	0,009	0,050	0,048		

TIBC değerleri karşılaştırıldığında her iki grubunda TIBC değerleri yükselme eğiliminde olduğundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($P_{ilaç}=0,478$). Zamana göre değerlendirildiğinde ilaç alanların TIBC değeri yükselme eğiliminde olmakla beraber bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($P_{zaman}=0,426$), ilaç almayanların TIBC değeri yükselme eğiliminde olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P_{zaman}=0,241$). Aylara göre bakıldığında TIBC değerinin ilaç alanlarda aylar içinde anlamlı değişimlerin olmadığı görüldü. İlaç almayanlarda aylar içinde artmanın 12. ayda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görüldü (12. ay $P_{ilaç\ Almayan}=0,053$). (Tablo 29)

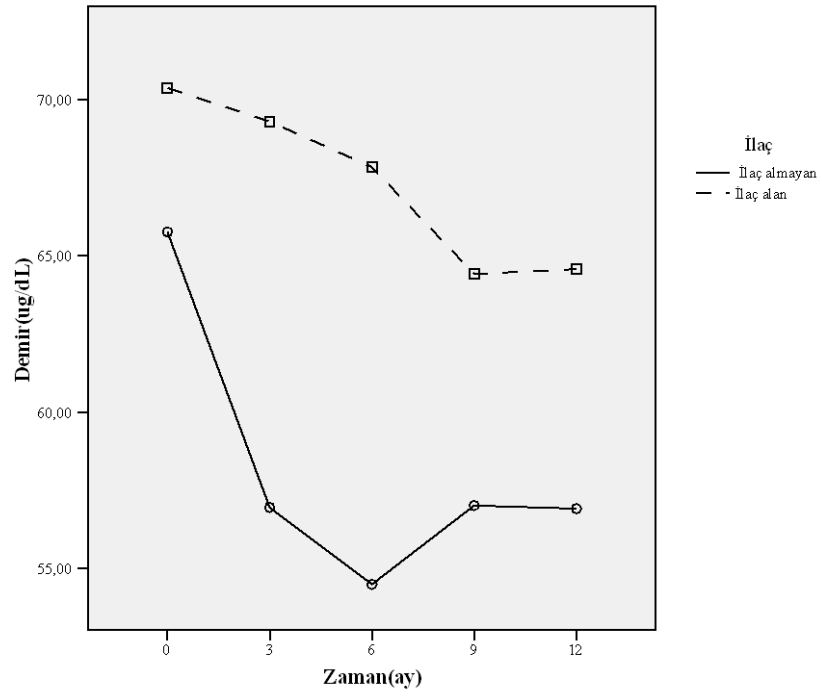
Tablo 29. Hastaların Serum TIBC Sonuçları

		TIBC (ug/dL) Ortalama ± SS Ortanca Değer (Alt-Üst)					P değeri	
		0. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	P _{zaman}	P _{İlaç}
Grup	İlaç Alan	268±68 265 (103- 405)	279±63 287 (118- 390)	280±53 288 (164- 385)	288±45 280 (210- 389)	283±53 273 (177- 395)	0,426	0,478
	İlaç Almayan	273±60 264 (162- 407)	266±68 246 (163- 412)	276±72 255 (158- 442)	274±74 275 (101- 403)	287±73 287 (154- 476)	0,241	
Aylara göre	P _{İlaç Alan}	Başlangıç	0,282	0,148	0,117	0,295		
	P _{İlaç Almayan}	Başlangıç	0,305	0,536	0,948	0,053		

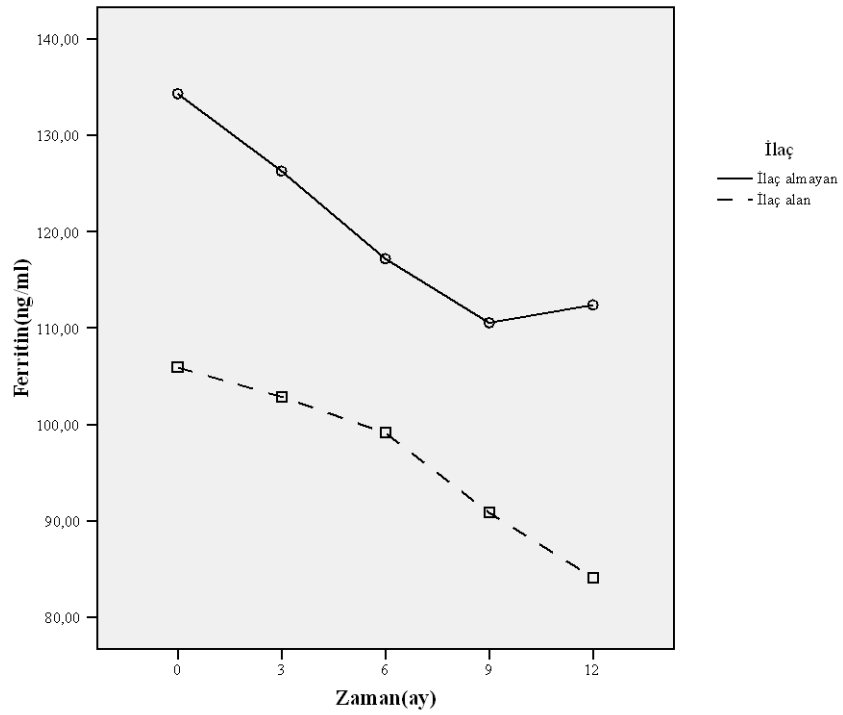
Ferritin değerleri karşılaştırıldığında her iki grubunda ferritin değerleri düşme eğiliminde olduğundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($P_{ilaç}=0,516$). Zamana göre değerlendirildiğinde ilaç alanların Ferritin değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşmüştü ($P_{zaman}=0,050$), ilaç almayanların Ferritin değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmüştü ($P_{zaman}=0,001$). Aylara göre bakıldığında Ferritin değerinin ilaç alanlarda 3. aydan itibaren istatistiksel olarak anlamlı düşüşler oldu (3, 6, 9,12. ay $P_{ilaç alan}=0,007, 0,050, 0,048$), 12. ayda anlamlı değişim yoktu (12. ay $P_{ilaç alan}=0,063$), İlaç almayanlarda aylar içinde düşmenin 3. ay ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görüldü (3, 6, 9,12. ay $P_{ilaç Almayan}<0,001, 0,001, <0,001, 0,0012$). (Tablo 30, şekil 16)

Tablo 30. Hastaların Serum Ferritin Sonuçları

		Ferritin (ng/ml) Ortalama ± SS Ortanca Değer (Alt-Üst)					P değeri	
		0. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	P _{zaman}	P _{ilaç}
Grup	İlaç Alan	105,9±86,5 93 (17-418)	102,8±87,2 75 (13-357)	92,3±92,3 73 (16-396)	90,8±90,8 69 (10-391)	84,0±86,5 57 (10-372)	0,050	0,516
	İlaç Almayan	134,1±132,3 87 (17-498)	126,2±121,4 75 (15-451)	117,1±116 64 (15-441)	110,5±109,8 65 (15-431)	112,8±112,6 62 (16-421)	0,001	
Aylara göre	P _{ilaç Alan}	Başlangıç	0,007	0,050	0,048	0,063		
	P _{ilaç Almayan}	Başlangıç	<0,001	0,001	<0,001	0,0012		



Şekil 15. Hastaların serum demir sonuçlarının karşılaştırılması

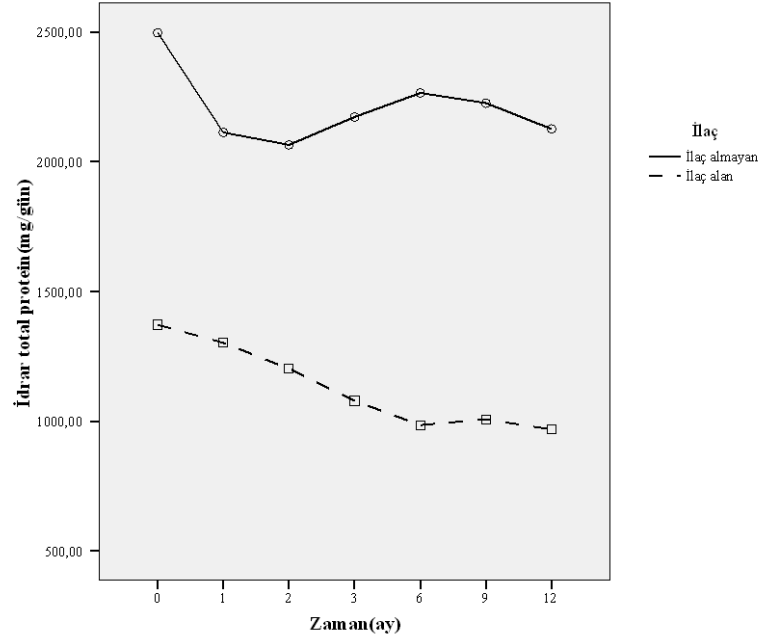


Şekil 16. Hastaların serum ferritin sonuçlarının karşılaştırılması

İdrarda total protein değerleri karşılaştırıldığında her iki grubunda değerleri düşme eğiliminde olduğundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($P_{\text{ilaç}}=0,088$). Zamana göre değerlendirildiğinde ilaç alanların idrarda total protein değerinin azaldığı bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($P_{\text{zaman}}=<0,001$), ilaç almayanların idrarda total protein değerinin zaman içinde azalmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı görüldü ($P_{\text{zaman}}=0,192$). (Tablo 31, Şekil 17)

Tablo 31. Hastaların İdrarda Protein Sonuçları

		İdrarda total protein (mg/gün) Ortalama $\pm$ SS Ortanca Değer (Alt-Üst)							P değeri	
		0. ay	1. ay	2. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	P_{zaman}	$P_{\text{ilaç}}$
Grup	İlaç Alan	1371 $\pm$ 1242 854 (69-4254)	1302 $\pm$ 1290 725 (94-4840)	1202 $\pm$ 1199 618 (98-4500)	1078 $\pm$ 1094 512 (58-4500)	985 $\pm$ 1035 571 (97-4660)	1007 $\pm$ 979 760 (84-4215)	968 $\pm$ 860 616 (97-3374)	<0,001	0,088
	İlaç Almayan	2496 $\pm$ 1497 2420 (70-5000)	2112 $\pm$ 1320 2120 (30-5000)	2064 $\pm$ 1506 1933 (37-5530)	2172 $\pm$ 1493 2261 (40-5610)	2264 $\pm$ 1852 2070 (47-7370)	2225 $\pm$ 1642 1785 (85-6452)	2125 $\pm$ 1691 1650 (110-6400)		
Aylara göre	$P_{\text{ilaç Alan}}$	Başlangıç	0,0098	0,002	0,003	0,002	0,002	<0,001		
	$P_{\text{ilaç Almayan}}$	Başlangıç	0,010	0,031	0,030	0,293	0,104	0,024		

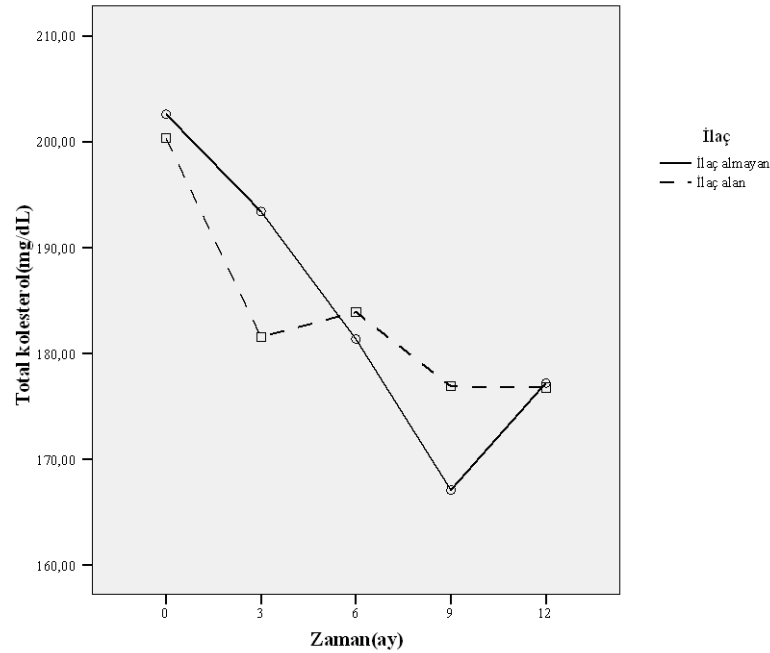


Şekil 17. Hastaların proteinüri sonuçlarının karşılaştırılması

Total kolesterol değerleri karşılaştırıldığında her iki grubunda total kolesterol değerleri düşme eğiliminde olduğundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($P_{ilac}=0,382$). Zamana göre değerlendirildiğinde ilaç alanların total kolesterol değerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düştüğü görüldü ($P_{zaman}=0,004$). ilaç almayanların total kolesterol değerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı görüldü ($P_{zaman}=0,001$). Aylara göre bakıldığında total kolesterol değerinin ilaç alanlarda 3. aydan itibaren anlamlı azalmanın olduğu görüldü (3, 6, 9, 12. ay $P_{ilac\ alan}=0,011, 0,030, 0,006, 0,016$). İlaç almayanlarda aylar içinde azalma 6. ay ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görüldü (6, 9, 12. ay $P_{ilac\ Almayan}=0,015, 0,001, 0,006$). (Tablo 32, Şekil 18).

Tablo 32. Hastaların Serum Total Kolesterol Sonuçları

		Total kolesterol (mg/dL)					P değeri			
		Ortalama ± SS					P _{zaman}		P _{ilac}	
		Ortanca Değer (Alt-Üst)								
		0. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay				
Grup	İlaç Alan	200±52 199 (103-326)	181±42 185 (87-303)	183±47 180 (77-310)	176±448 175 (71-271)	176±43 175 (97-300)	0,004	0,382		
	İlaç Almayan	202±42 201 (131-316)	193±59 181 (113-321)	181±43 181 (101-286)	167±42 154 (115-271)	177±40 163 (125-265)	0,001			
Aylara göre	P _{İlaç Alan}	Başlangıç	0,011	0,030	0,006	0,016				
	P _{İlaç Almayan}	Başlangıç	0,375	0,015	0,001	0,006				



Şekil 18. Hastaların serum total kolesterol sonuçlarının karşılaştırılması

HDL değerleri karşılaştırıldığında her iki grubunda HDL değerleri dūřme eğiliminde olduğundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($P_{ilaç}=0,382$). Zamana göre değerlendirildiğinde ilaç alanların HDL değerinin ilaç almayanlara göre daha az olmakla beraber(%6,8) istatistiksel olarak anlamlı derecede dūřtüęü görüldü ($P_{zaman}=0,004$). ilaç almayanların HDL değerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı(%19,8) görüldü ($P_{zaman}=0,001$). Aylara göre bakıldığında HDL değerinin ilaç alanlarda 3. aydan itibaren anlamlı azalmanın olduğu görüldü (3, 6, 9, 12. ay $P_{ilaç alan}=0,011, 0,030, 0,006, 0,016$). İlaç almayanlarda aylar içinde azalma 6. ay ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görüldü (6, 9,12. ay $P_{ilaç Almayan}=0,015, <0,001, 0,006$). (Tablo 33)

Tablo 33. Hastaların Serum HDL Sonuçları

		HDL (mg/dL) Ortalama ± SS Ortanca Değer (Alt-Üst)					P değeri	
		0. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	P _{zaman}	P _{ilaç}
Grup	İlaç Alan	44±11 44 (24-75)	43±12 41 (14-67)	43±10 43 (26-74)	41±11 42 (24-73)	41±10 40 (26-69)	0,004	0,382
	İlaç Almayan	47±23 40 (18-110)	41±13 37 (26-72)	39±13 35 (20-60)	39±11 37 (20-60)	38±12 35 (20-64)	0,001	
Aylara göre	P _{ilaç Alan}	Başlangıç	0,011	0,030	0,006	0,016		
	P _{ilaç Almayan}	Başlangıç	0,375	0,015	<0,001	0,006		

LDL değerleri karşılaştırıldığında her iki grubunda LDL değerleri dūřme eğiliminde olduğundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($P_{ilaç}=0,382$). Zamana göre değerlendirildiğinde ilaç alanların LDL değerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede dūřtüęü görüldü ($P_{zaman}=0,007$). ilaç almayanların LDL değerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı görüldü ($P_{zaman}=0,003$). Aylara göre bakıldığında LDL değerinin ilaç alanlarda 3. aydan itibaren anlamlı azalmanın olduğu görüldü (3, 6, 9, 12. ay $P_{ilaç alan}=0,009, 0,033, 0,010, 0,028$). İlaç almayanlarda aylar içinde azalma 6. ay ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görüldü (6, 9, 12. ay $P_{ilaç Almayan}=0,051, 0,005, 0,030$). (Tablo 34)

Tablo 34. Hastaların Serum LDL Sonuçları

		LDL (mg/dL)					P değeri	
		Ortalama ± SS						
		Ortanca Değer (Alt-Üst)						
		0. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	P _{zaman}	P _{ilaç}
Grup	İlaç Alan	121±37 124 (46-177)	105±32 106 (40-180)	108±34 114 (32-186)	103±35 102 (34-179)	105±32 106 (38-195)	0,007	0,143
	İlaç Almayan	118±37 118 (36-205)	117±42 112 (54-212)	101±38 103 (49-210)	93±30 87 (41-181)	98±30 96 (52-174)	0,003	
Aylara göre	P _{ilaç Alan}	Başlangıç	0,009	0,033	0,010	0,028		
	P _{ilaç Almayan}	Başlangıç	0,849	0,051	0,005	0,030		

Trigliserid değerleri karşılaştırıldığında her iki grubunda trigliserid değerleri düşme eğiliminde olduğundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($P_{ilaç}=0,798$). Zamana göre değerlendirildiğinde ilaç alanların trigliserid değerinin biraz daha fazla düştüğü ama bunun istatistiksel olarak anlamlı derecede olmadığı görüldü ($P_{zaman}=0,089$). ilaç almayanların trigliserid değerinin azalmakla beraber bunun istatistiksel anlamlı düzeyde olmadığı görüldü ($P_{zaman}=0,832$). Aylara göre bakıldığında trigliserid değerinin ilaç alanlarda 3, 12. aylarda anlamlı düştüğü görüldü (3,12. ay $P_{ilaç alan}=0,024, 0,033$). İlaç almayanlarda aylar içinde azalma istatistiksel anlamlı düzeylerde değildi. (Tablo 35)

Tablo 35. Hastaların Serum Trigliserid Sonuçları

		Trigliserid (mg/dL)					P değeri		
		Ortalama ± SS					P _{zaman}		P _{ilaç}
		Ortanca Değer (Alt-Üst)							
		0. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay			
Grup	İlaç Alan	180±103 171 (61-570)	152±70 137 (52-347)	168±88 149 (49-349)	152±69 133 (35-307)	156±94 138 (47-538)	0,089	0,798	
	İlaç Almayan	193±99 172 (64-482)	175±100 129 (88-457)	181±105 136 (65-397)	182±114 144 (62-462)	187±121 150 (63-496)	0,832		
Aylara göre	P _{ilaç Alan}	Başlangıç	0,024	0,302	0,085	0,033			
	P _{ilaç Almayan}	Başlangıç	0,322	0,600	0,442	0,726			

Lipoprotein (a) değerleri karşılaştırıldığında her iki grubunda lipoprotein (a) değerleri düşme eğiliminde olduğundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($P_{ilaç}=0,481$). Zamana göre değerlendirildiğinde ilaç alanların lipoprotein (a) değerinin düştüğü ama bunun istatistiksel olarak anlamlı derecede olmadığı görüldü ($P_{zaman}=0,197$).

ilaç almayanların lipoprotein (a) değerinin azalmakla beraber bunun istatistiksel anlamlı düzeyde olmadığı görüldü ($P_{\text{zaman}}=0,257$). Aylara göre bakıldığında lipoprotein (a) değerinin ilaç alanlarda 3, 9. aylarda anlamlı düştüğü görüldü (3,9. ay $P_{\text{ilaç alan}}=0,036$, 0,021). İlaç almayanlarda aylar içinde azalma istatistiksel anlamlı düzeylerde değildi. (Tablo 36).

Tablo 36. Hastaların Serum Lipoprotein (a) Sonuçları

		Lipoprotein (a) (mg/dL)					P değeri	
		Ortalama ± SS						
		Ortanca Değer (Alt-Üst)						
		0. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	P _{zaman}	P _{ilaç}
Grup	İlaç Alan	55±57 37 (1-196)	49±54 31 (1-199)	53±66 26 (0-247)	48±52 35 (1-192)	46±48 32 (0-184)	0,197	0,481
	İlaç Almayan	39±30 32 (2-96)	37±32 28 (1-109)	38±31 32 (1-107)	34±24 31 (3-81)	38±29 36 (1-106)	0,257	
Aylara göre	P _{ilaç Alan}	Başlangıç	0,0036	0,602	0,021	0,074		
	P _{ilaç Almayan}	Başlangıç	0,387	0,624	0,107	0,767		

DEXA lomber vertebra değerlerinde ilaç alan ve almayan grup arasında bir yıllık takip sonucunda istatistiksel anlamlı fark yoktu (ilaç alan $P_{\text{zaman}}=0,425$, ilaç almayan $P_{\text{zaman}}=0,482$). (Tablo 37).

Tablo 37. Hastaların Lomber Vertebra Total DEXA Sonuçları

		Lomber vertebra total Ortalama $\pm$ SS Ortanca Değer (Alt-Üst)		P değeri
		0. ay	12. ay	P_{zaman}
Grup	İlaç Alan	-1,2 $\pm$ 1,2 -1,2 (-3,8_0,8)	-1,2 $\pm$ 1,3 -1,3 (-3,9_1,1)	0.425
	İlaç Almayan	-0,8 $\pm$ 1,1 -1,1 (-2,9_1,1)	-0,9 $\pm$ 1,0 -1,0 (-3,1_0,6)	0.482
	P grup	0.342	0.402	

DEXA femur boyun değerlerinde ilaç alan ve almayan grup arasında bir yıllık takip sonucunda istatistiksel anlamlı fark yoktu (ilaç alan $P_{\text{zaman}}=0,124$, ilaç almayan $P_{\text{zaman}}=0,439$). (Tablo 38)

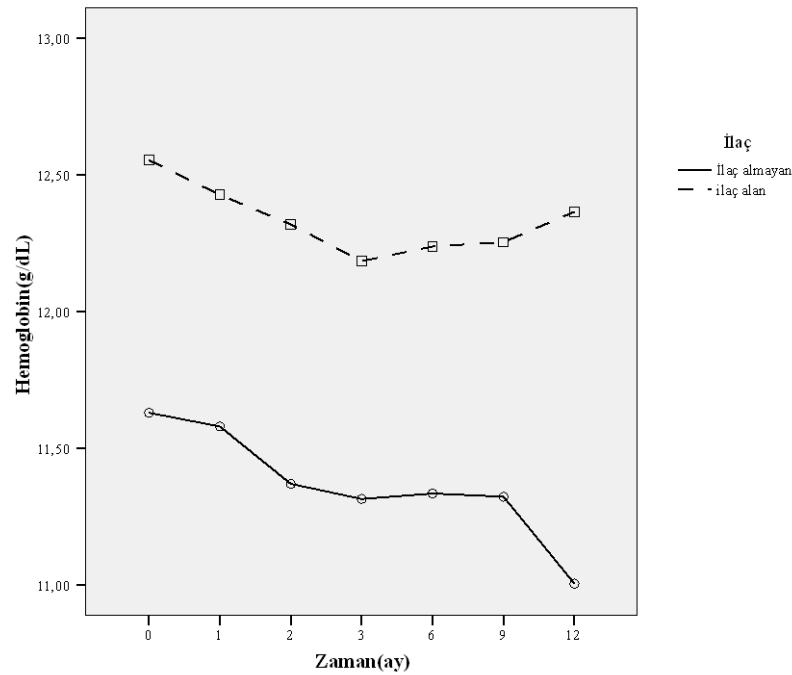
Tablo 38. Hastaların Femur Total DEXA Sonuçları

		Femur total Ortalama $\pm$ SS Ortanca Değer (Alt-Üst)		P değeri
		0. ay	12. ay	P_{zaman}
Grup	İlaç Alan	-1,4 $\pm$ 1,1 -1,5 (-3,8_1,0)	-1,2 $\pm$ 1,0 -1,3 (-3,5_0,8)	0.124
	İlaç Almayan	-1,12 $\pm$ 0,72 -1,20 (-2,3_0,2)	-1,05 $\pm$ 0,88 -1,15 (-2,1_1,1)	0.439
	P grup	0,218	0.240	

Hemoglobin değerleri karşılaştırıldığında her iki grubunda hemoglobin değerleri düşme eğiliminde olmakla beraber ilaç almayanların değerleri daha fazla düştü, bu nedenle iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($P_{ilaç}=0,030$). Zamana göre değerlendirildiğinde, ilaç alanların hemoglobin değerinin düştüğü ama bunun istatistiksel olarak anlamlı derecede olmadığı görüldü ($P_{zaman}=0,190$). İlaç almayanların hemoglobin değerindeki azalmanın istatistiksel anlamlı düzeylere yaklaştığı görüldü ($P_{zaman}=0,054$). Aylara göre bakıldığında hemoglobin değerinin ilaç alanlarda 3. ayda anlamlı düştüğü görüldü (3. ay $P_{ilaç alan}=0,030$). İlaç almayanlarda 9, 12. aylarda azalma istatistiksel anlamlı düzeylerdeydi (9, 12. ay $P_{ilaç almayan}=0,026, <0,001$). (Tablo 39, Şekil 19)

Tablo 39. Hastaların Serum Hemoglobin Sonuçları

		Hemoglobin (g/dL) Ortalama $\pm$ SS Ortanca Değer (Alt-Üst)							P değeri	
		0. ay	1. ay	2. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	P_{zaman}	$P_{ilaç}$
Grup	İlaç Alan	12,55 $\pm$ 1,95 12,2 (8-15)	12,42 $\pm$ 1,76 12,1 (9-15)	12,31 $\pm$ 1,82 12,0 (8-15)	12,18 $\pm$ 1,94 12,0 (8-15)	12,23 $\pm$ 1,93 11,5 (9-15)	12,25 $\pm$ 1,83 11,9 (8-15)	12,36 $\pm$ 1,77 12,2 (9-15)	0,190	0,030
	İlaç Almayan	11,63 $\pm$ 2,01 11,7 (7-15)	11,58 $\pm$ 1,72 11,2 (8-15)	11,37 $\pm$ 1,65 11,0 (8-15)	11,31 $\pm$ 1,88 11,3 (8-15)	11,33 $\pm$ 1,76 11,3 (8-15)	11,32 $\pm$ 1,87 11,2 (8-15)	11,00 $\pm$ 1,93 11,4 (7-14)	0,054	
Aylara Göre	$P_{ilaç Alan}$	Başlangıç	0,258	0,126	0,030	0,112	0,152	0,304		
	$P_{ilaç Almayan}$	Başlangıç	0,804	0,262	0,090	0,095	0,026	<0,001		

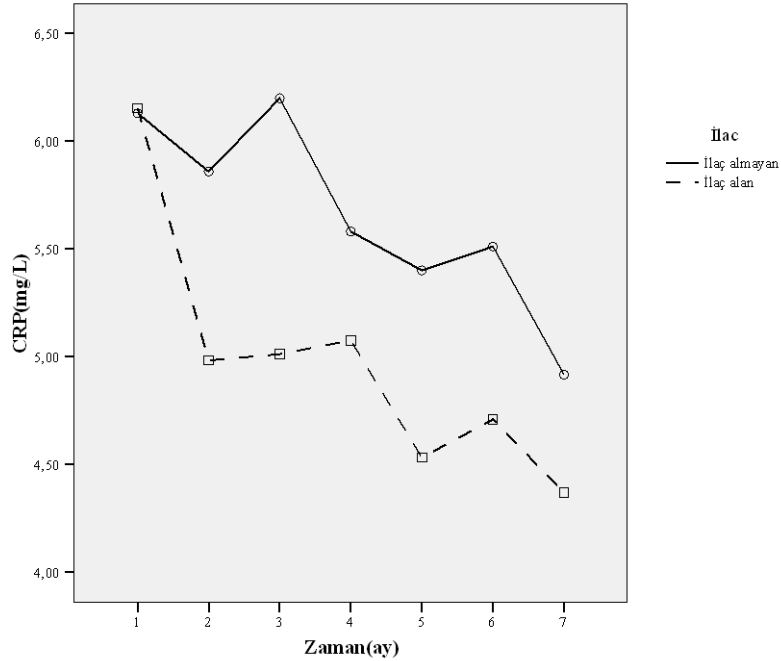


Şekil 19. Hastaların serum hemoglobin sonuçlarının karşılaştırılması

Serum CRP değerleri karşılaştırıldığında her iki grubunda CRP değerleri düşme eğiliminde olduğundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($P_{ilaç}=0,802$). Zamana göre değerlendirildiğinde ilaç alanların CRP değeri azalarak istatistiksel anlamlılığa yaklaşmıştı ($P_{zaman}=0,066$). ilaç almayanların CRP değerinin azalmakla beraber bunun istatistiksel anlamlı düzeyde olmadığı görüldü ($P_{zaman}=0,607$). Aylara göre bakıldığında CRP değerinin ilaç alanlarda 1, 2, 3, 6, 9 12. aylarda anlamlı düştüğü görüldü (1, 2, 3, 6, 9 12. ay $P_{ilaç alan}=0,008, 0,012, 0,026, 0,045, 0,042, 0,029$). İlaç almayanlarda aylar içinde azalma istatistiksel anlamlı düzeylerde değildi. (Tablo 40, Şekil 20)

Tablo 40. Hastaların Serum CRP Sonuçları

		CRP (mg/L) Ortalama $\pm$ SS Ortanca Değer (Alt-Üst)							P değeri	
		0. ay	1. ay	2. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	P_{zaman}	$P_{ilaç}$
Grup	İlaç Alan	6,15 $\pm$ 4,94 3,0 (3-19)	4,98 $\pm$ 3,11 3,0 (3-13)	5,01 $\pm$ 3,71 3,0 (3-17)	5,07 $\pm$ 3,37 3,0 (3-13)	4,53 $\pm$ 2,48 3,0 (3-12)	4,71 $\pm$ 2,87 3,7 (3-15)	4,36 $\pm$ 2,22 3,3 (3-11)	0,066	0,802
	İlaç Almayan	6,13 $\pm$ 3,85 5,9 (3-16)	5,86 $\pm$ 5,08 3,6 (3-21)	6,19 $\pm$ 5,05 3,9 (3-19)	5,58 $\pm$ 4,15 3,16 (3-19)	5,40 $\pm$ 4,46 3,1 (3-17)	5,51 $\pm$ 3,74 3,4 (3-15)	4,9 $\pm$ 3,25 3,3 (3-14)	0,607	
Aylara göre	$P_{ilaç Alan}$	Başlangıç	0,008	0,012	0,026	0,045	0,042	0,029		
	$P_{ilaç Almayan}$	Başlangıç	0,532	0,886	0,408	0,397	0,376	0,122		

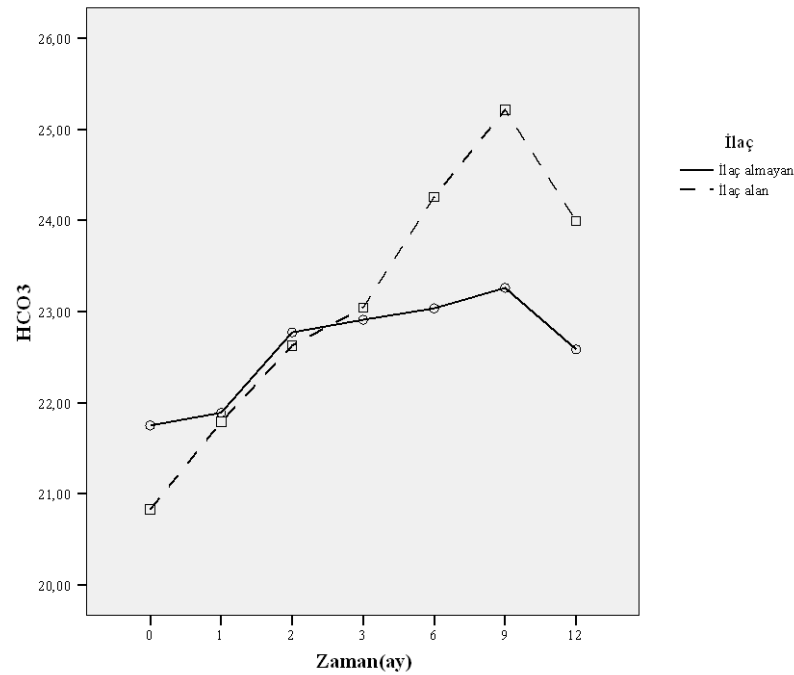


Şekil 20. Hastaların serum CRP sonuçlarının karşılaştırılması

Bikarbonat değerleri karşılaştırıldığında her iki grubunda HCO_3 değerleri artma eğiliminde olduğundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($P_{\text{ilaç}}=0,080$). Zamana göre değerlendirildiğinde ilaç alanların HCO_3 değerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı görüldü ($P_{\text{zaman}}=<0,001$). ilaç almayanların HCO_3 değerinin artmakla beraber bunun istatistiksel anlamlı düzeyde olmadığı görüldü ($P_{\text{zaman}}=0,250$). Aylara göre bakıldığında HCO_3 değerinin ilaç alanlarda 1, 2, 3, 6, 9 12. aylarda anlamlı arttığı görüldü (1, 2, 3, 6, 9 12. ay $P_{\text{ilaç alan}}=0,043, 0,002, <0,001, <0,001, <0,001, 0,002$). İlaç almayanlarda aylar içinde artma istatistiksel anlamlı düzeylerde değildi. (Tablo 41, Şekil 21)

Tablo 41. Hastaların Serum HCO_3 Sonuçları

		HCO_3 (mmol/L) Ortalama $\pm$ SS Ortanca Değer (Alt-Üst)							P değeri	
		0. ay	1. ay	2. ay	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	P_{zaman}	$P_{\text{ilaç}}$
Grup	İlaç Alan	20,8 $\pm$ 3,75 20,1 (15,1-32)	21,78 $\pm$ 3,94 21,9 (15,7-33)	22,6 $\pm$ 3,5 23,2 (15,9-32)	23,0 $\pm$ 3,7 23 (15,5-32)	24,21 $\pm$ 3,9 23,8 (15,5-32)	24,79 $\pm$ 4,0 25 (18-33)	23,9 $\pm$ 3,9 23,3 (17,7-32)	<0,001	0,080
	İlaç Almayan	21,75 $\pm$ 4,25 22,3 (14-28,6)	21,89 $\pm$ 4,05 21,8 (14-28,2)	22,77 $\pm$ 3,92 22,0 (17-30)	22,91 $\pm$ 4,63 24,3 (15-28)	23,03 $\pm$ 4,37 23,6 (15,2-29)	23,26 $\pm$ 3,74 24,0 (16-29)	22,58 $\pm$ 3,80 24,0 (15-28)		
Aylara Göre	$P_{\text{ilaç Alan}}$	Başlangıç	0,043	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	0,002		
	$P_{\text{ilaç Almayan}}$	Başlangıç	0,716	0,077	0,074	0,123	0,125	0,281		



Şekil 21. Hastaların serum HCO_3 sonuçlarının karşılaştırılması

Hastaların tüm verilerinin bir araya getirildiği tablo 42’de görüldüğü gibi, ilaç almayanların albümin değerinin azalma eğiliminde olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlılığa yaklaştığı görüldü ($P_{\text{zaman}}=0,069$). ilaç alanların sistolik KB istatistiksel olarak anlamlı düşmüştü ($P_{\text{zaman}}=<0,001$), ilaç alan grubun diastolik KB başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düşmüştü ($P_{\text{zaman}}=0,015$). Glukoz değeri her iki grubun da zaman içerisinde kendi içerisinde istatistiksel olarak anlamlı düşmüştü (İlaç Alan $P_{\text{zaman}}=0,041$, İlaç Almayan $P_{\text{zaman}}=0,046$). Hemogloblin A_{1C} değeri zaman içerisinde her iki grupta anlamlı olarak düşmüştü (İlaç Alan $P_{\text{zaman}}=0,003$, İlaç Almayan $P_{\text{zaman}}=0,024$). Cockcroft ve Gault, MDRD formülüne göre GFH karşılaştırıldığında EAA-KA alanların böbrek fonksiyonları daha iyi idi ve iki grup arasınca istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (Cockcroft ve Gault GFH $P_{\text{ilaç}}=0,002$, MDRD GFH $P_{\text{ilaç}}=<0,001$). ilaç alanların ve almayanların K değerinin başlangıca göre anlamlı düştüğü (K ilaç alan $P_{\text{zaman}}=<0,001$, K ilaç almayan $P_{\text{zaman}}=0,020$) görüldü. P değerleri karşılaştırıldığında ilaç alanlarındaki daha fazla düştü ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($P_{\text{zaman}}=0,022$). İlaç alanların ALP değerinin başlangıca göre azaldı bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($P_{\text{zaman}}=0,034$). İlaç almayanların Fe değerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı görüldü ($P_{\text{zaman}}=0,023$). ilaç alanların ve almayanların Ferritin değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşmüştü (ilaç alan $P_{\text{zaman}}=0,05$, ilaç almayan $P_{\text{zaman}}=0,001$). İlaç alanların idrarda total protein değerinin azaldığı bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($P_{\text{zaman}}=<0,001$). ilaç alanların ve almayanların total kolesterol değerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düştüğü görüldü (ilaç alan $P_{\text{zaman}}=0,004$, ilaç almayan $P_{\text{zaman}}=0,001$). İlaç alanların ve almayanların HDL istatistiksel olarak anlamlı derecede düştüğü görüldü (İlaç alan $P_{\text{zaman}}=0,004$, ilaç almayan $P_{\text{zaman}}=0,001$). İlaç alanların ve almayanların LDL istatistiksel olarak anlamlı derecede düştüğü görüldü (İlaç alan $P_{\text{zaman}}=0,007$, ilaç almayan $P_{\text{zaman}}=0,003$). Hemogloblin değerleri karşılaştırıldığında her iki grubunda hemogloblin değerleri düşme eğiliminde olmakla beraber ilaç almayanların değerleri daha fazla düştü, bu nedenle iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($P_{\text{ilaç}}=0,030$). Her iki grubunda CRP değerleri düşme eğiliminde idi ama ilaç alanların CRP değeri daha fazla azalarak istatistiksel anlamlılığa yaklaşmıştı ($P_{\text{zaman}}=0,066$). İlaç alanların HCO_3 değerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı görüldü ($P_{\text{zaman}}=<0,001$).

Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde protein kısıtlaması ile beraber EAA-KA kullanımının zaman içerisinde kan basıncı, böbrek fonksiyonları, serum albumin, proteinüri, anemi, metabolik asidoz, inflamasyon üzerine olumlu etkilerinin olduğunu gördük.

Tablo 42. Hastaların Serum ve İdrar Biyokimya Sonuç Özeti

	İlaç Alan		İlaç Almayan		P _{İLAC}	P _{ZAMAN}	
	0. Ay	12. Ay	0. Ay	12. Ay		İlaç Alan	İlaç Almayan
Protein alımı (gr/gün)	80,4±19,9 79 (45-125)	54±11 55 (40-87)	84±16 87 (52-118)	56±21 54 (33-98)	0,858	<0,001	<0,001
Total protein (g/dL)	7,54±0,56 7,5 (6,4-8,6)	7,61±0,56 7,6 (6,4-8,6)	7,20±0,50 7,2 (6,3-8)	7,14±0,54 7,1 (6-7,8)	0,834	0,397	0,262
Albümin (g/dL)	4,30±0,33 4,35 (3,5-5)	4,30±0,29 4,35 (3,7-4,7)	4,11±0,41 4,10 (3,4-4,9)	3,92±0,40 3,95 (3,9-4,6)	0,243	0,920	0,069
Prealbumin (mg/dL)	30,7±7,0 30 (19-48)	30,8±5,3 30 (21-43)	32,6±9,0 30 (21-51)	30,5±7,9 30 (17-53)	0,234	0,670	0,220
Sistolik tansiyon (mm/Hg)	143±22 135 (110-190)	124±12 120 (100-150)	138±28 140 (80-180)	126±19 125 (90-160)	0,209	<0,001	0,085
Diastolik tansiyon (mm/Hg)	81±10 80 (60-100)	73±8 72 (60-90)	80±13 80 (60-100)	75±11 72 (60-100)	0,792	0,015	0,084
Glukoz (mg/dL)	125±70 96 (66-342)	113±44 92 (71-231)	127±60 60 (67-223)	115±39 96 (67-183)	0,790	0,041	0,046
Hemoglobin A _{1c} (%)	8,8±1,7 8,8 (6,9-12,7)	7,0±0,7 7,1 (6,0-8,3)	9,3±1,3 9,5 (7,6-11,3)	7,7±1,3 7,9 (5,7-9,9)	0,810	0,003	0,024
BUN (mg/dL)	35,9±10,2 34 (19-58)	31,9±8,0 31 (16-48)	37,0±15,2 32 (18-65)	40,2±16,0 37 (14-76)	0,090	0,251	0,330
Kreatinin (mg/dL)	2,24±0,47 2,20 (1,6-3,3)	2,13±0,47 2,10 (1,4-3,1)	2,21±0,81 2,05 (1,4-4,2)	2,62±0,93 2,4 (1,6-5,3)	0,002	0,095	0,032
Kreatinin klirensi (mL/dak.)	34,0±8,2 33,0 (21-53)	37,0±9,1 36,4 (23-58)	39,8±13,2 41,5 (20-59)	33,1±8,5 34,3 (15-54)	0,002	0,095	0,032
GFH MDRD (ml/dak.)	30,7±8,9 28,4 (17-45)	33,0±10,4 29,7 (16-53)	34,0±2,6 32,5 (15-55)	27,9±8,2 27,3 (12-45)	<0,001	0,006	0,025
Na (mmol/L)	143,8±5,0 139 (129-153)	142,1±2,9 144 (136-147)	143,8±5,0 139 (129-153)	142,1±2,9 144 (136-147)	0,178	0,384	0,960
K (mmol/L)	5,0±0,4 5,0 (4,2-5,9)	4,5±0,6 4,6 (3,0-5,6)	5,2±0,7 5,3 (3,1-6,3)	4,9±0,5 4,9 (3,5-5,7)	0,141	<0,001	0,020
Ca (mg/dL)	9,43±0,41 9,5 (8,5-10,2)	9,59±0,36 9,5 (9,0-10,4)	9,24±0,59 9,2 (8,2-10,3)	9,12±0,51 9,0 (8,3-10,3)	0,485	0,407	0,133

	İlaç Alan		İlaç Almayan		P _{İLAC}	P _{ZAMAN}	
	0. Ay	12. Ay	0. Ay	12. Ay		İlaç alan	İlaç almayan
P (mg/dL)	4,02±0,67 4,0 (2,8-5,3)	3,62±0,51 3,8 (2,9-4,9)	3,83±0,77 3,8 (2,1-5,4)	3,79±0,62 3,7 (2,6-4,9)	0,022	<0,001	0,657
PTH (pg/mL)	128±102 88 (23-471)	103±64 90 (27-301)	131±68 119 (41-289)	139±73 135 (51-342)	0,246	0,132	0,571
ALP (U/L)	224±80 202 (117-451)	199±66 193 (97-339)	246±86 217 (122-449)	246±104 222 (115-515)	0,381	0,034	0,875
Ürik asit (mg/dl)	6,8±1,6 6,8 (3,9-10)	5,9±1,3 5,9 (3,8-8,3)	6,6±1,7 6,3 (3,7-11,2)	6,1±1,4 5,8 (3,9-10,2)	0,647	0,078	0,480
İdrarda protein (mg/gün)	1371±1242 854 (69-4254)	968±860 616 (97-3374)	2496±1497 2420 (70-5000)	2125±1691 1650 (110-6400)	0,088	<0,001	0,192
Hemoglobin (g/dL)	12,55±1,95 12,2 (8-15)	12,36±1,77 12,2 (9-15)	11,63±2,01 11,7 (7-15)	11,00±1,93 11,4 (7-14)	0,030	0,190	0,054
CRP (mg/L)	6,15±4,94 3,0 (3-19)	4,36±2,22 3,3 (3-11)	6,13±3,85 5,9 (3-16)	4,9±3,25 3,3 (3-14)	0,802	0,066	0,607
HCO ₃ (mmol/L)	20,8±3,75 20,1 (15,1-32)	23,9±3,9 23,3 (17,7-32)	21,75±4,25 22,3 (14-28,6)	22,58±3,80 24,0 (15-28)	0,080	<0,001	0,250
Demir (µg/dL)	70,3±20,9 68 (22-115)	64,5±19,1 64 (36-110)	65,7±16,4 60,0 (36-103)	56,9±16,86 55,5 (28-87)	0,445	0,442	0,023
TIBC (ug/dL)	268±68 265 (103- 405)	283±53 273 (177- 395)	273±60 264 (162- 407)	287±73 287 (154- 476)	0,478	0,426	0,241
Ferritin (ng/ml)	105,9±86,5 93 (17-418)	84,0±86,5 57 (10-372)	134,1±132,3 87 (17-498)	112,8±112,6 62 (16-421)	0,516	0,050	0,001
Total kolesterol (mg/dL)	200±52 199 (103-326)	176±43 175 (97-300)	202±42 201 (131-316)	177±40 163 (125-265)	0,382	0,004	0,001
HDL (mg/dL)	44±11 44 (24-75)	41±10 40 (26-69)	47±23 40 (18-110)	38±12 35 (20-64)	0,382	0,004	0,001
LDL (mg/dL)	121±37 124 (46-177)	105±32 106 (38-195)	118±37 118 (36-205)	98±30 96 (52-174)	0,143	0,007	0,003
Trigliserid (mg/dL)	180±103 171 (61-570)	156±94 138 (47-538)	193±99 172 (64-482)	187±121 150 (63-496)	0,798	0,089	0,832
Lipoprotein (a) (mg/dL)	55±57 37 (1-196)	46±48 32 (0-184)	39±30 32 (2-96)	38±29 36 (1-106)	0,481	0,197	0,257

5. TARTIŞMA

Düşük proteinli diyet üremik toksinlerin üretimini azaltarak böbrek hasarının ilerlemesini yavaşlatmaktadır. Böbrek fonksiyonlarının bozulması ile protein enerji metabolizmasında önemli değişimler olmakta özellikle EAA metabolizması olumsuz yönde etkilenmesine bağlı olarak malnutrisyona eğilim artmaktadır. Buna kontrolsüz yapılan protein kısıtlaması eklenince KBH'nın mortalite ve morbititesinde artışlar olmaktadır. EAA-KA'larının kullanımı ile protein kısıtlamasından kaynaklanan malnütrisyon önlenemediği gibi bozulmuş olan EAA metabolizması da düzeltilerek KBH'nın ilerlemesi ve komplikasyonlarının gelişimi daha etkin olarak yavaşlatılabilmektedir.

Yapılan çalışmalarda kronik böbrek hastalarına düşük proteinli diyet sonrasında gelişen malnütrisyon için takip parametreleri geliştirilmiştir. Total protein, albumin, prealbumin, ağırlık takibi bu amaçla en sık kullanılan parametrelerdendir^{3,4,5}. Çalışmamızda her iki grubunda başlangıç, takip esnasında protein alımları benzer düzeyde idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($P=0,858$). Her iki grubunda ağırlıklarında değişim olmadı. Total protein, prealbumin ilaç alanlarda değişmezken almayanlarda düşme eğiliminde idi ama takip esnasında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar yoktu ($P>0,05$). Albumin değeri keto analog alanlarda zaman içerisinde değişmezken, sadece protein kısıtlı diyet alanlarda azaldığı, bunun istatistiksel anlamlılığa yaklaştığı görüldü ($P_{\text{zaman}}=0,069$). Gabor Zakar çalışma grubu 181 hastaya 0,5- 0,6 gr/kg/gün protein ve EAA-KA vererek 18 ay takip etmişler, takip sonunda albumin değerleri düşük olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde artış olduğu görülmüştür¹⁰². Bu etki EAA-KA'larının kullanımı ile beraber protein metabolizmasında önemli yeri olan serum EAA dağılımının düzelmesine ve KA'larının DZAA dehidrogenaz enzimini inhibe ederek pozitif nitrojen metabolizması sağlayıcı etkilerine bağlanmış. Molnár ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 51 evre 4 hasta 0,5- 0,6 gr/kg/gün protein kısıtlı diyet ve EAA-KA verilerek 26 ay izlenmiş çalışma sonucunda hastaların böbrek fonksiyonlarındaki bozulma yavaşlarken beslenme parametrelerinde önemli değişim gözlenmemiş¹⁰³. Çalışmamızda her iki grubunda beslenme parametrelerinin benzer seyretmesini protein alımlarının aynı miktarda olmasına bağladık. Literatürde total protein, prealbumin değerlerinde düşmelerin olduğu

alışmalar da daha çok 30 kcal/kg'ın altında kalori ile 0,3- 0,6 gr/kg/gün altında EAA-KA desteği verilmeden yapılan protein kısıtlamalarında olduğu grlmřtr⁸⁸. Ayrıca malnutrisyon bulguları sıklıkla GFH<25 düzeylerinde ortaya ıkmaktadır³³. Oysaki bizim çalışmamızda ilaç alanlar 0,72±0,4 gr/kg/gün, ilaç almayanlar 0,73±0,5 gr/kg/gün protein alıyordu ve ileri evre KBH değildi. Albumin değerinin EAA-KA alanlarda daha iyi seyretmesi KA'ların protein metabolizmasına olumlu etkilerine ve bu grupta proteinrnin daha etkin azalmış olmasına bağlanabilir.

Böbrek fonksiyonlarının bozulması ile biriken üremik toksinlere bağlı olarak insülin direnci geliřebilmektedir¹⁰⁴. İnsülin direncinin daha çok reseptör sonrasında gelişen patolojilere bağlı olduğu gsterilmiřtir¹⁰⁵. HgbA_{1c} değerleri de Üremiyle beraber eritrosit yaşam süresinin kısılmasına bağlı olarak olması gerekenden daha düşük ölçülebildiği gibi karbamillenmiş hemoglobine bağlı olarak olması gerekenden yüksek llebilmektedir¹⁰⁶. Çalışmamızda her iki grubunda glukoz, HgbA_{1c} değerleri protein ve kalori kısıtlaması ile beraber azaldı, iki grup arasında istatikselsel olarak anlamlı farklılık yoktu(glukoz P_{ilaç}=0,790, HgbA_{1c} P_{ilaç}=0,810). Baillet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 17 evre 4 KBH'na 0,3 gr/kg/gün protein ve EAA-KA verilmiş kalori kısıtlaması yapılmadan izlenen hastaların 3 hafta sonra bakılan serum insülin düzeyleri azalmış olarak bulunmuş. Bu sonuç protein kısıtlaması ile beraber insülin direncine yol açan üremik toksinlerinin azalması sonucu insülin klirensinin düzelmesine baęlanmıřtır¹⁰⁷. Teplan ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı 0,6 gr/kg/gün protein kısıtlaması ve EAA-KA verilerek yapılan çalışmada HgbA_{1c} ve glukoz değerleri ilaç alan grup da sadece protein kısıtlaması yapılanlara göre istatikselsel olarak anlamlı düşmüş ve insülin ihtiyacının azaldığı bulunmuş bu sonuç üremik toksinlerin daha etkin azaltılmasına bağlanmıştır. Bizim alışmamızda her iki grupta da kan glukoz değerinin düşmesi, diyetle alınan kalorisinin düşürülmesi ve insülin tedavisinin başlanması, protein kısıtlaması ile böbrek fonksiyonlarının düzelmesi sonucunda üremik toksinlerin insülin reseptörleri üzerine olan olumsuz etkinin azalmasına bağlanabilir.

Hipertansiyona ikincil KBH gelişebildiği gibi böbrek fonksiyonlarının bozulmasına bağlı hipertansiyon sık karşılaşılan bir durumdur. Hipertansiyon böbrek fonksiyonlarının bozulmasını hızlandıran bağımsız risk faktörlerinden biridir^{41,42}. Çalışmaya alınan hastalarımıza tuz kısıtlı diyet ve antihipertansifler kullanarak etkin kan basıncı kontrolü sağlamaya çalıştık. Takip sonucunda bakıldığında her iki grubun

sistolik tansiyonlarında düşüş sağlandığı için aralarında anlamlı farklılık yoktu ($P_{\text{ilaç}}=0,209$). İlaç alanların sistolik KB zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı düştü (ilaç alan $P_{\text{zaman}}=<0,001$). İlaç almayanların sistolik KB düşmüştü ama istatistiksel olarak anlamlı değildi (ilaç almayan $P_{\text{zaman}}=0,085$). Bellizzi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada EAA-KA'larının verilmesi ile yapılan protein kısıtlamasında kan basıncının, her iki gruba da etkin antihipertansif tedaviye rağmen, sadece protein kısıtlı diyet alanlara göre daha istatistiksel olarak anlamlı düştüğü görülmüştür. Bunda etkili olan mekanizmanın EAA-KA alanların kan Na değerlerinin anlamlı düşmemesine rağmen idrar Na atılımının zamanla azaldığı, bununda protein kısıtlaması ile beraber EAA-KA kullanımının Na alımını azaltıcı etkisine bağlı olduğu söylenmektedir⁸⁶. Bizim çalışmamızda her iki grubunda diyetle tuz kısıtlaması ile beraber Na değerleri azalma eğiliminde idi, buna bağlı olarak KB her iki grupta da düşmüş olabilir. Her iki grubada etkin antihipertansif tedavi verilmesine rağmen kan basıncının ilaç alanlarda başlangıca göre daha etkin düşmesi, EAA-KA kullanılmasının Na alımını azaltıcı etkisine bağlanılabilmektedir.

Yapılan çalışmalarda EAA-KA verilmesi ile DZAA dehidrogenaz enziminin aktivitesi azalmakta, başta kaslar olmak üzere dokularda DZAA yıkımı azaldığı için pozitif nitrojen dengesi elde edilmektedir⁹¹. Ayrıca amino grubu olmayan ketoasitler alındıktan sonra kas ve karaciğer gibi dokularda amino grubu transfer edilerek esansiyel amino aside çevrilmektedir^{4,89}. Bunların sonucu olarak serum BUN değeri azalabilir^{6,90}. Çalışmamızda BUN değerinin ilaç alanlarda takip esnasında azaldığı, ilaç almayanlarda arttığı görüldü ama bunlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. 12. ay düşüşü başlangıca göre ilaç alanlarda istatistiksel olarak anlamlıydı ($P_{\text{ilaç alan}}=0,037$) belki daha uzun süre takip yapılırsa bu istatistiksel olarak anlamlı hale gelebilirdi. Malvy ve arkadaşlarının¹¹⁰ yaptığı çalışmada ilaç alanlar 0,30 g/kg/gün, düşük proteinli diyet alan grup 0,60 g/kg/gün protein alıyorlardı ve ilaç alanların BUN istatistiksel anlamlı olarak düşmüştü. Prakash ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 9 aylık takip sonunda EAA-KA verilenlerin BUN değeri hafif artmış, verilmeyenlerinki ise belirgin ve istatistiksel anlamlı olarak artmıştı⁴. Her iki çalışmada EAA-KA alanların almayanlara göre daha düşük protein alması BUN değerleri arasında anlamlı farkların ortaya çıkmasına neden olabilir. Bizim çalışmamızda ise her iki grubunda benzer miktarda protein alması

nedeni ile iki grup arasında anlamlı farklılık çıkmamış olabilir. Ayrıca daha geniş vaka grupları ile daha uzun süreli takip yapsaydık anlamlı istatistiksel sonuç çıkabilirdi.

Proteinler glomerüler hiperfiltrasyonu artırarak direkt glomerüler hasara neden olurlar buna ek olarak hiperfosfatem, proteinüri, hiperlipidemi, metabolik asidozise katkıda bulunarak indirekt olarak glomerüler hasarın artımına katkı sağlamaktadır¹¹¹. Bu faktörlerden hipertansiyon, proteinüri böbrek fonksiyonlarının bozulmasına neden olan bağımsız risk faktörleridir^{41,42}. Bu nedenle protein kısıtlaması ile böbrek fonksiyonlarının bozulması yavaşlatılabilmektedir, EAA-KA verilerek yapılan protein kısıtlaması ile hem daha etkin metabolik kontrol sağlanmakta hem de glomerüler hiperfiltrasyon azaltılarak glomerüler hasarlanma yavaşlatılmaktadır¹¹². Bizde çalışmamızda keto asit kullanımının GFH üzerine daha olumlu etkilerinin olabileceğini düşündük. Çalışmamızda her iki grubun böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için C&G ve MDRD formülü kullanıldı. Yapılan 12 aylık takip sonunda EAA-KA verilen grubun böbrek fonksiyonları düzelirken, düşük proteinli diyet alan grubun bozulmaya devam ettiği görüldü bu istatistiksel olarak anlamlı idi (C&G GFH $P_{ilaç}=0,002$, MDRD GFH $P_{ilaç} < 0,001$). Böbrek fonksiyonlarındaki bu farklılığın özellikle 3. aydan itibaren ortaya çıktığı görüldü. Benzer şekilde MDRD çalışmasında renal fonksiyonların protein kısıtlaması ile ilk 3 aylık dönemde hafif bozulduğu, bu durum protein kısıtlamasına cevap olarak afferent arteriallerde başlangıçta vazokontraksiyon gelişip GFH'nın azalması ile ilişkilendirilmiştir¹¹³. Teplan ve arkadaşlarının 2006 yılında bizim çalışmamıza benzer şekilde hastaları üç yıl boyunca izleyerek yaptığı çalışmada EAA-KA ve düşük proteinli diyet alan grup karşılaştırılmış her iki grubun C_{cr} değerleri azalmakla beraber EAA-KA alan grubunki daha az düştüğü görüldü¹¹⁴ ($p < 0,02$). Mir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada⁶ yine EAA-KA ve düşük proteinli diyet alan grup karşılaştırılmış ve hastalar iki yıl boyunca takip edilmiş böbrek fonksiyonları C_{cr} ve DTPA'lı böbrek sintigrafisi ile değerlendirilmiş takip sonunda düşük proteinli diyet alan grubun GFH azalırken ($P=0,601$), EAA-KA alan grubun GFH'ı arttığı gözlenmiştir ($P=0,071$). Bizim çalışmamızda EAA-KA alanlarda kan basıncı, proteinüri, asidozis, Ca, P, değerleri daha iyi kontrol altına alındığı görüldü. böbrek fonksiyonlarının bozulmasında önemli rolleri olan bu sekonder faktörlerin düzeltilmesine bağlı olarak GFH'daki azalma yavaşlamış olabilir.

Böbrek fonksiyonlarının bozulması ile beraber P ve PTH artmaya Ca düşmeye başlar. PTH kemik döngüsünü artırdığı için ALP düzeyleri de artar. Bunlara bağlı olarak zamanla renal osteodistrofi gelişir²¹. Ayrıca P ve PTH renal parankim ile glomerül yumağında inflamatuvar sürece katkıda bulunarak böbrek fonksiyonlarının bozulmasını hızlandırmaktadır^{115,116}. KBH'nın tedavisinde özellikle GFH 60 mL/dakika altına düşünce P kısıtlaması, etkin kontrol sağlanamazsa P bağlayıcılar önerilmektedir¹⁹. EAA-KA hem daha etkin protein kısıtlaması yapılarak P alımının azaltılması, hem de içerdikleri Ca'un P bağlayıcı etkileri ve Ca desteğine yardımcı olmasından dolayı KBH tedavisinde önerilmektedir¹¹⁷. Çalışmamızda EAA-KA alan grup da serum Ca düzeylerinde zaman içerisinde hafif artma vardı. İlaç almayan grubun Ca düzeyi ilk 6 ayda artarken sonrasında düşmeye başladı. Takip sırasında her iki grubun Ca değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($P_{\text{ilaç}} = 0,484$). P düzeyleri her iki grupta da azalma eğiliminde olmakla beraber ilaç alan grup da birinci aydan itibaren daha etkin azaldı. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($P_{\text{ilaç}} = 0,022$). PTH değeri ilaç alan grupta zaman içerisinde azalma, ilaç alanlarda ise artma eğiliminde idi ama bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P_{\text{ilaç}} = 0,246$). Ama ilaç alan grupta 12. ayda başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş vardı (aylara göre $P_{\text{ilaç Alan}} = 0,022$), belki daha uzun süreli takip yapılırsa iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ortaya çıkabilirdi. Serum ALP değerine bakıldığında her iki grupta düşme eğiliminde olduğu için anlamlı farklılık yoktu ($P_{\text{ilaç}} = 0,381$). Ama ilaç alanlarda ikinci aydan itibaren istatistiksel olarak anlamlı düşüş olmuştu ($P_{\text{zaman}} = < 0,034$). Schaefer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 17 evre 5 KBH'na 0,5 gr/kg protein verilerek hastalar takip edilmişler 3. haftadan itibaren serum P ve PTH değerleri düşmeye başlamış. Üç aylık takip sonunda P ve PTH değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşerken ($P < 0,001$) Ca değerleri değişmeden kalmış¹¹⁸. Schmicker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada evre 3-4 KBH 27 hastaya EAA-KA ve protein kısıtlaması, 27 hastaya da sadece protein kısıtlı diyet verilmiş ve 12 ay takip edilmiş. Takip sonucunda ilaç alanların PTH ve P anlamlı derecede düşerken Ca değerleri artmıştır ($P < 0,05$). Kontrol grubunda ise PTH ve P hafif artarken Ca değeri düşmüştür¹¹⁹. Her iki çalışmada da elde edilen sonuçlar EAA-KA preparatlarının Ca içermesine bağlanmış. Çalışmamızda ilaç alanlar da PTH, P, Ca ALP değerlerinde olumlu düzelmeyi EAA-KA'larının içerdikleri Ca tuzlarının P bağlayıcı etkisine ve günlük

alınan Ca miktarının artımına bağlı olabileceğini düşündük. İlaç almayanlarda ilk 6 ayda Ca düzeyinin artıp sonra azalması başlarda protein kısıtlamasının olumlu etkisinin olması ama zamanla böbrek fonksiyonlarının bozulmasının bu etkiyi yok etmesi sonucunda olabilir.

Çalışma sonunda her iki grubun kemik dansitometrelerinde(DEXA) bir yıllık takip sonunda anlamlı değişiklik yoktu. Lindenau ve arkadaşlarının EAA-KA ve protein kısıtlaması yaparak izlediği böbrek hastalarının 12 aylık takip sonunda değerlendirmesinde osteofibrotik ve osteomalazik kemik hastalıklarında anlamlı düzeltilmeler elde etmişlerdir⁷⁶. Ama bu çalışmada histolojik değerlendirme yapılmış. Çalışmamızda EAA-KA verilen grupta PTH, P, Ca ALP değerlerinde anlamlı düzeltilmeler elde edilmesine rağmen DEXA’da değişim olmadı. Histolojik düzeltme daha erken çıkmasına rağmen olumlu DEXA etkilerin radyolojik olarak ortaya çıkması için belki daha uzun süre takip gerekmektedir.

Ürik asitin KBH’da tübüler sekresyonu azaldığı için serum düzeyi artmaktadır. Ürik asit yüksekliği daha önceleri KBH’nın bir sonucu olarak düşünülürken, zamanla renal fonksiyonların bozulmasına neden olan faktörlerden biri olduğu kanıtlanmıştır. Ürik asit yüksekliği renal afferent arteriol damar duvarının düz kaslarında hipertrofi yaparak renal perfüzyonu azaltıp, böbrek hastalığının progresyonuna katkıda bulunmaktadır^{62,63}. Ürik asit düzeylerinin düşürülmesi ile renal GFH’ı üzerine olumlu etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir^{64,65}. Ürik asitin önemli bir kaynağı hayvansal gıdalardır bu nedenle protein kısıtlaması ile ürik asit düzeylerinin düşmesi beklenir. Çalışmamızda protein kısıtlaması ile her iki grubunda ürik asit değerleri düştü, iki grup arasında istatistiksel farklılık yoktu. ($P_{ilaç}=0,647$). Walser ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada protein kısıtlaması ile beraber EAA-KA ve amino asit verilerek yapılan protein kısıtlamasında amino asit alan grubun ürik asit düzeyi kontrol grubuna göre daha fazla düşmüş bu çalışmada EAA-KA alan grup daha düşük proteinli diyet almış⁹⁷. Bizim çalışmamız da her iki grupta protein kısıtlamasına bağlı olarak ürik düzeyleri düştü, benzer düzeyde protein aldıkları için ürik asit düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu.

Böbrek fonksiyonları bozuldukça asidoz, malnütrisyon, oksidatif stres, genetik özellikler gibi birçok faktörün etkisi ile inflamasyon gelişmekte ve CRP, IL- 6 düzeyleri yükselmektedir¹²³. Panichi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada evre 3-4 KBH’da

CRP 2,7-4 mg/dL düzeylerinde değiştiği bulunmuřtur¹²⁴. Salahudeen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada EAA-KA'larının verilmesi ile serum serbest oksijen radikal düzeyinin azaldığı gsterilmiřtir¹²⁵. Teplan ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı çalışmada 44 hastaya düşük proteinli diyet, 44 hastaya da düşük proteinli diyetle beraber EAA-KA verilmiş, 3 yıl boyunca takip edilen hastaların serum serbest oksijen radikal ve CRP düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı($P<0,002$) derecede düştüğü grlmř¹¹⁴ ve bulunan sonuç EAA-KA'larının metabolizmayı düzelterek serbest oksijen radikallerini azaltıcı etkisine bağlanmıştır. Bizim alışmamızda da her iki grubunda CRP değerleri düşme eğiliminde olduğundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu($P_{ilaç}=0,802$). Ama başlangıç değerine göre bakıldığında EAA-KA alanlarda CRP değerleri birinci aydan itibaren daha fazla düşmüş, istatistiksel olarak anlamlılığa yaklaşmıştı($P_{zaman}=0,066$). Böbrek fonksiyonlarının bozulması ile asidoz gelişmekte, üremik toksinler artmaktadır(PTH vs.)¹¹⁸ buda inflamatuvar sitokinlerin salınımına sebep olmaktadır^{61,118}. Bizim alışmamızda da protein kısıtlaması ile beraber her iki grubunda HCO_3 artmış PTH değerı düşmüştü. Asidozisin ve PTH değerinin her iki grupta da azalması inflamasyonu azaltarak CRP değerinin düşmesine neden olabilir. EAA-KA alanlarda CRP değerinin daha fazla düşmesi literatürde de bahsedildiği gibi EAA-KA'larının inflamasyonu azaltıcı etkisi ile bağlantılı olabilir.

Metabolik asidoz böbrek fonksiyonlarının bozulması ile tübüler hidrojen iyon atılımının bozulmasına bağlı olarak gelişen bir komplikasyondur. Hidrojen yükünün büyük kısmının oluşmasında diyetle alınan sülfür içeren amino asitlerin yıkımı önemli rol oynamaktadır¹²⁶. Genellikle hayvansal kaynaklı proteinlerde bulunan bu proteinlerin azaltılması metabolik asidoz tedavisinde önemli yer tutmaktadır¹²⁷. Junkers ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 0,4 gr/kg/gün protein ve EAA-KA, 0,6 gr/kg/gün düşük proteinli diyet alan evre 3-4 böbrek yetmezliği olan hastalar 17 aylık takipten sonra karşılaştırılmış her iki grubunda HCO_3 düzeyi artarken EAA-KA alanların daha fazla arttığı grlmřtr⁵. Michel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GFH=13ml/dak olan hastalara düşük proteinli diyet ve EAA-KA verilmiş, serum HCO_3 düzeyi istatistiksel anlamlı olarak arttığı görülmüş. Metabolik asidozideki bu düzelmeyi protein alımının azaltılmasına ve EAA-KA'larının protein katabolizmasını azaltıcı etkilerine bađlamıřlar¹²⁸. Bizim alışmamızda da her iki grubunda HCO_3 değerleri protein kısıtlaması ile beraber arttığı görüldü aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı

değildi($P_{\text{ilaç}}=0,080$). Fakat protein kısıtlaması ile beraber EAA-KA alanların HCO_3 değeri kendi içerisinde başlangıca göre istatistiksel olarak daha anlamlı artmıştı(ilaç alan $P_{\text{Zaman}} < 0,001$). Her iki grupta olan bu olumlu etki protein kısıtlaması ile beraber sülfür içeren amino asid alımının azaltılmasına bağlanabilir. İlaç alan grupta HCO_3 değerinin daha iyi seyretmesi bu grubun böbrek fonksiyonlarının daha iyi seyretmesine ve EAA-KA'larının protein yıkımını azaltarak asidik üremik toksin oluşumunu azaltıcı etkisine bağlanabilir.

Böbrek fonksiyonlarının bozulması ile anemi sık karşılaşılan bir sorundur. Eritrositlerin üremik toksinlere bağlı yaşam süresinin kısalması(PTH, poliaminler, polar lipidler)¹²⁹, böbreklerden EPO üretiminin azalması ile beraber EPO'ne kemik iliğinde azalmış cevap²⁶, demirin bağırsaklardan emiliminin ve makrofaj depolarından salınımının bozulması¹³⁰ en başta gelen sebeplerdir. Bizim çalışmamızda her iki grubun Hb değerleri azalma eğiliminde idi. Sadece düşük proteinli diyet alanlarındaki, düşük proteinli diyetle beraber EAA-KA alanlardan daha fazla düştü aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi($P_{\text{ilaç}}=0,030$). Brancaccio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üremik hastalarda hiperparatroidinin düzeltilmesi ile EPO ihtiyacının azaldığı görülmüş, bunu paratroid hormonunun kemik iliğinde inflamasyon ve fibrozis yaparak EPO cevabını azaltmasına bağlamışlar¹³¹. Prakash ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada evre 3-4 böbrek yetmezliği olan hastalar çalışmaya alınmış bir gruba 0,3 gr/kg/gün protein ve EAA-KA, kontrol grubuna 0,6 gr/kg/gün protein verilerek hastalar 9 ay takip edilmiş. Çalışma sonunda her iki grubunda hb değerleri arttığı ve arada istatistiksel farkın olmadığı görülmüştür⁴. Teplan ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı çalışmada evre 3- 4 KBH'lılar çalışmaya alınmış. Hastalara 0,6 gr/kg/gün protein kısıtlaması ile bir gruba EAA-KA ve eritropoetin diğer gruba EPO, kontrol grubuna da sadece protein kısıtlaması yapılarak 3 yıl izlenmiş. Çalışma sonunda EAA-KA kullanan grubun EPO ihtiyacının, sadece protein kısıtlaması yapılan gruba göre daha düşük olduğu görülmüştür⁹⁹. Hemogloblin değerlerindeki bu artışları protein kısıtlaması ile böbrek fonksiyonlarındaki düzelmeye bağlanmış. Bizim çalışmamızda da azalmakla beraber EAA-KA alanların hb değerinin daha iyi seyretmesi böbrek fonksiyonlarının düzelmesi ile beraber azalan üremik toksinler ve tübüler fonksiyonların iyileşmesine bağlı olabilir ayrıca ilaç alanlarda PTH düzeyinin daha düşük seyretmesi buna katkı sağlıyor olabilir.

Kronik böbrek hastalığında Fe'in bağırsaklardan emilimi ve depolardan salınımı bozulmakta ayrıca inflamasyona bağlı olarak serum düzeyleri düşme eğiliminde olduğu için gerçekleri yansıtmayabilmektedir¹³². Ferritin düzeyleri demir depolarını belirlemede daha çok tercih edilmekle beraber inflamasyona sekonder düzeyleri yüksek seyredebilmektedir¹³³. Çalışmamızda protein kısıtlaması sonrasında her iki grubunda ferritin, Fe düzeyleri azaldı istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Zamana göre bakıldığında ilaç alanların ve almayanların başlangıca göre ferritin değerleri kendi içinde anlamlı olarak düşmüştü (ilaç alan $P_{\text{zaman}}=0,05$, ilaç almayan $P_{\text{zaman}}=0,001$). Literatür bilgisine bakıldığında ferritin ile ilgili çalışmalar çoğunlukla evre 5 böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılmıştır^{132,133}. Bizim çalışmamızdaki ferritin düzeyindeki düşme inflamasyonun azalmasına bağlı olabilir çünkü CRP değerleri de klinik takip sırasında düştü. Bir diğer sebepte önemli bir demir kaynağı olan hayvansal kaynaklı proteinlerin alımının azalmasına bağlı olarak Fe, Ferritin düşmüş olabilir.

Proteinüri böbrek fonksiyonlarının bozulmasına neden olan bağımsız risk faktörlerinden biridir^{49,50}. Bu proteinürinin direk tübülotoksik ve böbrek parankiminde inflamasyon, apoptozisi uyarıcı etkileri, glomerül içi basıncı artırması ile ilişkilidir^{49,51}. Protein kısıtlamasına ek olarak yapılan RAS blokajıda etkin olarak proteinüriyi azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir⁸⁰. Çalışmamızda protein kısıtlaması ile her iki grubunda proteinürisi azaldığı için aralarında istatistiksel farklılık yoktu ($P_{\text{ilaç}}=0,088$) fakat EAA-KA alanlarda proteinüri başlangıca göre daha fazla azalmıştı (ilaç alan $P_{\text{zaman}}<0,001$). Sadece protein kısıtlaması yapılanlarda proteinürideki azalma başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı değildi (ilaç almayan $P_{\text{zaman}}=0,192$). Barsoddi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar 0,3 gr/kg /gün protein ve EAA-KA ile 1,2 gr/kg/gün protein alanlar olarak iki gruba ayrılmış, her iki gruba da etkin kan basıncı kontrolü yapılmış, 18 ay izlenmiş, çalışma sonucunda EAA-KA alanlarda proteinüride önemli derecede azalma elde edilmiştir¹³⁴. Mir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bir gruba 0,6 gr/kg/gün protein, diğer gruba 0,4- 0,6 gr/kg/gün protein ve EAA-KA verilmiş hastalar 3 yıl boyunca takip edilmiş iki grubunda proteinürisi azalmakla beraber EAA-KA alanların proteinürisi istatistiksel olarak anlamlı azalmış. Bu azalmayı ketoasitlerin glomerüler hiperfiltrasyonu azaltıcı etkisine bağlamışlar⁶, çalışmamızda her iki grup da proteinüride azalma olmakla beraber EAA-KA alanlarda daha fazla düşmesi benzer nedenden dolayı olabilir. Ayrıca çalışma esnasında hastaların kan basınçlarının etkin

olarak azaltılması da önemli bir faktör olarak rol oynadığı gibi RAS blokörlerinin kullanılmasında intraglomerüler basıncı azaltarak proteinüriyi azaltmış olabilir.

Anormal lipid metabolizması KBH' da sık karşılaşılan bir problemidir. Triglicerid yüksek olmakla beraber total kolesterol düzeyleri genellikle normaldir³⁰. Lipoprotein (a) KBH'da metabolizmasında sorumlu olan organlardan biri olan böbreklerin fonksiyonlarının azalmasına bağlı düzeyi artmıştır¹³⁵. KBH'da lipid metabolizmasındaki bozukluk gelişen insülin direnci ve lesitin kolesterol açıl transferaz enziminin aktivitesindeki bozukluğa da bağlanmaktadır^{136,137}. Çalışmamızda total kolesterol, HDL, LDL, değerleri her iki grupta başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düştü. Triglicerid düzeyleri EAA-KA alanlarda daha fazla düşmekle beraber iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Lipoprotein (a) değeri iki grupta da azalmakla beraber aralarında anlamlı farklılık yoktu. Teplan ve arkadaşlarının 2004 yılında 66 evre 3-4 KBH'lılarda yaptığı çalışmada hastalar 0,6 gr/kg/gün protein alan ve beraberinde EAA-KA alanlar olarak iki gruba ayrılmışlar çalışma sonucunda EAA-KA alanların total kolesterol, LDL triglicerid azalırken HDL'nin arttığı görülmüş, kontrol grubunda tam tersi sonuç çıkmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0,05$). Bu sonuç EAA-KA'larının insülin direncini azaltıcı etkisine bağlanmıştır¹⁰⁸. Bernard ve arkadaşlarının 0,71 gr/kg/gün protein kısıtlaması ile yaptığı çalışmada hastalar 3 ay protein kısıtlaması ve EAA-KA verilerek takip edilmiş lipid profilinde istatistiksel anlamlı düzelme beraberinde bakılan lipoprotein (a) düzeylerinde hafif artış görülmüştür¹³⁸. Bizim çalışmamızda da lipid profilindeki düzelme, renal fonksiyonların düzelmesi sonucunda insülin direncinin kırılmasına ve lipoprotein a klirensinin artımına bağlanabilir. Ayrıca çalışmaya alınan DM'li hastaların serum glukoz düzeylerinin düşürülmesinin lipid metabolizması üzerine olumlu etkileride katkı sağlıyor olabilir.

Renal fonksiyonlar bozuldukça tübüllerden salgılanmanın bozulmasına bağlı olarak K değerinin artması beklenen bulgudur, diabetik nefropatide bu daha erken gelişir. Çoğu zaman K ile benzer seyir gösteren Na düzeyi de GFH 10-20 ml/dakika düzeylerine kadar atılımı bozulduğu için yine total vücut düzeyi artma eğilimindedir¹³⁹. Walker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada protein kısıtlaması ile beraber serum Na ve K değerlerinde istatistiksel olmamakla beraber minimal düşüş olmuş ve üriner Na atılımının azaldığı görülmüştür. Bu düşüş çalışmaya alınan hastaların diyetlerindeki kısıtlamaya bağlanmıştır¹⁴⁰. Bellizzi ve ark.'larının çok düşük proteinli diyetle beraber EAA-KA

vererek yaptığı çalışmada da idrardan Na atılımının azaldığı görülmüş bu etki düşük proteinli diyetle beraber Na alımının azalmasına bağlanmıştır⁸⁶. Bizim çalışmamızda her iki grubunda serum K değeri düştüğü için aradaki fark istatistiksel anlamlı değildi ($P_{\text{zaman}}=0,141$) ama ilaç alanlarda aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber daha fazla düşmüştü. Bu asidozisin düzelmesine bağlı olarak K'un hücre içine geçişine veya diyetle beraber K alımının azaltılmasına bağlı olabilir. EAA-KA alanlarda K daha fazla düşmesi bu grubun HCO_3 değerinin daha iyi seyretmesine bağlanabilir.

Çalışmamızda her iki grubunda serum Na değerleri protein kısıtlaması ile beraber hafif düştü aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P_{\text{ilaç}}=0,178$). Hastaların diyetlerinde tuz kısıtlaması yapılmasına bağlı olarak serum Na düzeyleri her iki grupta da azaldığı düşünüldü.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. KBH'da 0,6-0,8 mg/kg/gün protein kısıtlaması, uygun kalori alımı ile beraber malnutrisyona yol açmadan böbrek hastalığının komplikasyonlarını azaltabilmektedir.

2. Serum albumin değeri EAA-KA alanlarda almayanlara göre daha iyi seyretti.

3. Serum BUN değerinin ilaç alanlarda takip esnasında azaldığı, almayanlarda arttığı gözlemlendi.

4. Sadece protein kısıtlaması ile takip edilen hastaların sistolik ve diastolik KB azalırken, protein kısıtlaması ve EAA-KA alanların sistolik, diastolik KB'ları zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı düştü.

5. EAA-KA kullanımı ile böbrek fonksiyonlarının önemli göstergesi olan GFH'daki azalmayı yavaşlattığı görüldü ve GFH'daki düzelme 3. aydan itibaren iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı idi.

6. EAA-KA alanlar da P, ALP değerleri istatistiksel anlamlı olarak düştü. Bu sonuç bize EAA-KA kullanımının renal osteodistrofi üzerine olumlu etkisinin olduğunu gösteriyordu.

7. Her iki grupta protein kısıtlamasına bağlı olarak ürik düzeyleri düştü.

8. Protein kısıtlaması ile beraber KBH'da artmış inflamasyonun göstergesi olan serum CRP ve ferritin değerleri düştü ama CRP değerlerindeki düşme EAA-KA alanlarda daha belirgindi.

9. Çalışma sonucunda her iki grupta azalmakla beraber EAA-KA alanlarda proteinüride önemli derecede azalma elde edildi.

10. Protein kısıtlaması ile beraber her iki grupta da lipid profilin de düzeltilmeler gözlemlendi.

11. Çalışmamızda da her iki grubunda HCO_3 değerleri protein kısıtlaması ile beraber arttığı görüldü. Bununla beraber EAA-KA alanlarda HCO_3 düzeyi daha fazla artmıştı.

12. EAA-KA kullanımı ile anemi gelişiminin yavaşladığı gözlemlendi.

13. Diyetle beraber KBH'da önemli bir komplikasyon olan hiperpotasemi daha etkin kontrol edildi. Bu EAA-KA alanlarda daha belirgindi.

Sonuç olarak protein kısıtlaması ile böbrek hastalığının komplikasyonlarının gelişimi yavaşlatılabilmektedir. EAA-KA kullanımı ile bozulmuş olan metabolik parametreler daha etkin olarak kontrol altına alabilmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. **Romsan JB, Langer K, Brandi M, et al.** Protein-restricted diets in chronic renal failure. *Kidney international* **1989**; 36: 96-102
2. **İhle BU, Becher GJ, et al.** The effect of Protein restriction on the progression of renal insufficiency. *The new England Journal of Medicine* **1989**;321:1773-1777
3. **Combe C, Caix J, Pommereau A, et al.** Compliance and effects of nutritional treatment on progression and metabolic disorders of chronic renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation* **1993**;8:412-418
4. **Prakash S, Pande DP, Sharma S, et al.** Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Evaluate Efficacy of Ketodiet in Predialytic Chronic Renal Failure. *Journal of Renal Nutrition* **2004**;14:89-86
5. **Jungers P, Chauveau PH, Poyart F, et al.** Comparison of keto acids and low protein diet on advanced chronic renal failure progression. *International Society of Nephrology*. **1987** ;37:67-71
6. **Mir S, Özkayın N, Akgün A, et al.** The role of keto acids in supportive treatment of children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* **2005**;20:950-955
7. **İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G.** *Temel İç Hastalıkları*, 3.baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, **2003** : 769-777
8. Uptodate. Overview of the management of chronic kidney disease in adults. Ekim **2008**
9. **Weir MR, Fink JC.** Salt intake and progression of chronic kidney disease: an overlooked modifiable exposure? A commentary. *Am J Kidney Dis* **2005**;45(1):176-188.
10. **Gonick HC, Kleeman CR et al.** Functional impairment in chronic renal disease. 3. Studies of potassium excretion. *Am J Med Sci.* **1971**;261(5):281-290.
11. **Hsu CY, Chertow GM et al.** Elevations of serum phosphorus and potassium in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* **2002**;17(8):1419-1425.
12. **Gennari FJ, Segal AS.** Hyperkalemia: An adaptive response in chronic renal insufficiency. *Kidney Int* **2002** ;62(1):1-9.
13. **Allon M.**Hyperkalemia in end-stage renal disease: mechanisms and management. *J Am Soc Nephrol* **1995**;6(4):1134-42.
14. **Uribarri J, Douyon H et al.** A re-evaluation of the urinary parameters of acid production and excretion in patients with chronic renal acidosis. *Kidney Int* **1995**;47(2):624-627
15. **Warnock DG.** Uremic acidosis. *Kidney Int* **1988**;34(2):278-87
16. **Alpern RJ; Sakhaee. K** The clinical spectrum of chronic metabolic acidosis: homeostatic mechanisms produce significant morbidity. *Am J Kidney Dis* **1997**;29(2):291-302.
17. **Locatelli F, Valderrabano F et al.** The management of chronic renal insufficiency in the conservative phase. *Nephrol Dial Transplant* **2000**;15(10):1529-34.
18. **Nolan, CR, Califano, JR, Butzin, CA.** Influence of calcium acetate or calcium citrate on intestinal aluminum absorption. *Kidney Int* **1990**; 38:937.

19. **Delmez JA, Slatopolsky E.** Hyperphosphatemia: its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* **1992**;19(4):303-317.
20. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. **2003**;42:S1.
21. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* **2002**; 39:S1.
22. **Clase CM, Garg AX, Kiberd BA.** Classifying kidney problems: can we avoid framing risks as diseases? *BMJ* **2004**;329(7471):912-915.
23. **Jafar, TH, Stark, PC, Schmid, CH, et al.** Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* **2003**; 139(4):244-252.
24. **Toto RD.** Treatment of hypertension in chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* **2005**;25(6):435-9.
25. **Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC.** Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* **2002**;13(2):504-510
26. **Astor BC, Muntner P.** Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* **2002**;162(12):1401-1408.
27. K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* **2004**; 43:1.
28. K/DOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* **2006**; 47(Suppl 3):26.
29. **Fishbane S, Pollack S.** Iron indices in chronic kidney disease in the National Health and Nutritional Examination Survey 1988-2004. *Clin J Am Soc Nephrol.* **2009**;4(1):57-61.
30. **Appel G.** Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* **1991**;39(1):169-83.
31. **Kopple JD.** Effect of nutrition on morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* **1994**;24(6):1002-1009
32. **Kopple JD.** Nutritional status as a predictor of morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *ASAIO J.* **1997**;43(3):246-50
33. **Ikizler TA, Greene JH et al.** Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* **1995**;6(5):1386-1391
34. **Metrotta R, Kopple JD.** Nutritional management of maintain dialysis patient: Why aren't we doing better. *Ann rev nutt* **2001**;21:343-372
35. **Pupim LB, Ikizler TA.** Uremic malnutrition: new insights into an old problem. *Semin Dial.* **2003**; 16(3): 224-232
36. **Mitch WE, Maroni BJ.** Nutritional considerations in the treatment of patients with chronic uremia. *Miner Electrolyte Metab.* **1998**;24(4):285-289
37. **Loghman-Adham M.** Role of phosphate retention in the progression of renal failure. *J Lab Clin Med* **1993**;122(1):16-26
38. **Yu HT.** Progression of chronic renal failure. *Arch Intern Med* **2003**;163(12):1417-1429.

39. **Rennke HG, Anderson S, Brenner BM.** Structural and functional correlations in the progression of renal disease. In: Renal Pathology, Tisher, CC, Brenner, BM (Eds), *Lippincott, Philadelphia* **1989**; 43-66.
40. **Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A et al.** Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* **1997**;51(6):1908-1919.
41. **Ruggenenti P, Perna A, et al.** Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. "Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia" (GISEN). *Kidney Int* **1998**;53(5):1209-1216.
42. **Halbesma N, Brantsma AH, et al.** Gender differences in predictors of the decline of renal function in the general population. *Kidney Int* **2008**;74(4):505-512.
43. **Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, et al.** Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol* **2003**;14(11):2934-2941
44. **Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, et al.** Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* **2006**;144(1):21-28.
45. **Nagata M, Kriz W.** Glomerular damage after uninephrectomy in young rats. II. Mechanical stress on podocytes as a pathway to sclerosis. *Kidney Int* **1992**;42(1):148-60
46. **Rennke HG.** How does glomerular epithelial cell injury contribute to progressive glomerular damage? *Kidney Int Suppl* **1994**;45:S58-63.
47. **Shankland SJ, Ly H, Thai K, Scholey JW.** Increased glomerular capillary pressure alters glomerular cytokine expression. *Circ Res* **1994**;75(5):844-853.
48. **Cortes P, Riser BL, Yee J, Narins RG.** Mechanical strain of glomerular mesangial cells in the pathogenesis of glomerulosclerosis: *clinical implications Nephrol Dial Transplant* **1999**;14(6):1351-1354.
49. **Burton C, Harris KP.** The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* **1996**;27(6):765-775.
50. **Hirschberg R, Wang S.** Proteinuria and growth factors in the development of tubulointerstitial injury and scarring in kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **2005**;14(1):43-52.
51. **Eardley KS, Zehnder D, et al.** The relationship between albuminuria, MCP-1/CCL2, and interstitial macrophages in chronic kidney disease. *Kidney Int.* **2006**;69(7):1189-1197.
52. **Ruiz-Ortega M, Ruperez M, et al.** Angiotensin II: a key factor in the inflammatory and fibrotic response in kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* **2006**;21(1):16-20.
53. **Aros C, Remuzzi G.** The renin-angiotensin system in progression, remission and regression of chronic nephropathies. *J Hypertens Suppl* **2002**;20(3):S45-53.
54. **Chen J, Chen JK.** Role of EGF Receptor Activation in Angiotensin II-Induced Renal Epithelial Cell Hypertrophy. *J Am Soc Nephrol* **2006** ;17(6):1615-23
55. **Keane WF.** Lipids and the kidney. *Kidney Int* **1994**;46(3):910-920.
56. **Grone EF, Grone HJ.** Does hyperlipidemia injure the kidney? *Nat Clin Pract Nephrol.* **2008**;4(8):424-425

57. **Diamond JR, Karnovsky MJ.** Exacerbation of chronic aminonucleoside nephrosis by dietary cholesterol supplementation. *Kidney Int* **1987**;32(5):671-677.
58. **Rubin R, Silbiger S, et al.** Combined antihypertensive and lipid-lowering therapy in experimental glomerulonephritis. *Hypertension* **1994**;23(1):92-95.
59. **Rovin BH, Tan LC.** LDL stimulates mesangial fibronectin production and chemoattractant expression. *Kidney Int* **1993**;43(1):218-25.
60. **Keane WF, O'Donnell MP, et al.** Oxidative modification of low-density lipoproteins by mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* **1993**;4(2):187-194
61. **Nath KA, Hostetter MK.** Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J Clin Invest* **1985** ;76(2):667-675.
62. **Iseki K, Ikemiya Y.** Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis.* **2004**;44(4):642-650.
63. **Sanchez-Lozada LG, Tapia E Mild, et al.** hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int.* **2005**;67(1):237-247.
64. **Chonchol M; Shlipak MG, et al.** Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis.* **2007**;50(2):239-47.
65. **Obermayr RP, Temml C, et al.** Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* **2008**;19(12):2407-13.
66. **Alfrey AC, Froment DH et al.** Role of iron in the tubulo-interstitial injury in nephrotoxic serum nephritis. *Kidney Int* **1989**;36(5):753-759.
67. **Aparicio M, Chauveau P et al.** Nutrition and outcome on renal replacement therapy of patients with chronic renal failure treated by a supplemented very low protein diet. *J Am Soc Nephrol.* **2000**;11(4):708-716.
68. **Mitch WE, Walser M, et al.** The effect of a keto acid-amino acid supplement to a restricted diet on the progression of chronic renal failure. *N Engl J Med.***1984**;311(10):623-9
69. **Walser M, Hill S.** Can renal replacement be deferred by a supplemented very low protein diet *Clin Nephrol.* **1984**;21(1):29-35.
70. **Bergström J.** Discovery and rediscovery of low protein diet. *Clin Nephrol.* **1984**;21(1):29-35
71. **Kopple JD.** The National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for dietary protein intake for chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* **2001**;38:68-73
72. **Gin H, Aparicio M, et al.** Low-protein, low-phosphorus diet and tissue insulin sensitivity in insulin-dependent diabetic patients with chronic renal failure. *Nephron.* **1991**;57(4):411-415
73. **Rigalleau V, Blanchetier V, et al.** A low-protein diet improves insulin sensitivity of endogenous glucose production in predialytic uremic patients. *Am J Clin Nutr.* **1997**;65(5):1512-1516
74. **Gin H, Combe C et al.** Effects of a low-protein, low-phosphorus diet on metabolic insulin clearance in patients with chronic renal failure. *Am J Clin Nutr.* **1994**;59(3):663-666
75. **Aparicio M, Gin H, et al.** Parathormone activity and rate of progression of chronic renal failure in patients on low- protein diet. *Nephron.* **1990**;56(3):333-334.

76. **Lindenau K, Abendroth K.** Therapeutic effect of keto acids on renal osteodystrophy. A prospective controlled study. *Nephron*. **1990**;55(2):133-13
77. **Bernard S, Fouque D, et al.** Effects of low-protein diet supplemented with ketoacids on plasma lipids in adult chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab*. **1996**;22(1-3):143-146
78. **Peuchant E, Delmas-Beauvieux MC.** Antioxidant effects of a supplemented very low protein diet in chronic renal failure. *Free Radic Biol Med*. **1997**;22(1-2):313-320
79. **Kaysen GA, Gambertoglio J et al.** Effect of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. *Kidney Int*. **1989**;29(2):572-7.
80. **Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE.** Additive antiproteinuric effect of ACE inhibition and a low-protein diet in human renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. **1995**;10(4):497-504.
81. **Hirschberg R, Kopple JD.** Response of insulin-like growth factor I and renal hemodynamics to a high- and low protein diet in the rat. *J Am Soc Nephrol* **1991**;1(8):1034-1040.
82. **Walser M, Hill S, Tomalis EA.** Treatment of nephrotic adults with a supplemented, very low-protein diet. *Am J Kidney Dis* **1996**;28(3):354-64
83. **Ruilope LM, Casal MC et al.** Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibition and a low protein intake. *J Am Soc Nephrol*. **1992**;3(6):1307-1311
84. **Chauveau P, Fouque D, et al.** Acidosis and nutritional status in hemodialyzed patients. French Study Group for Nutrition in Dialysis. *Semin Dial*. **2000**;13(4):241-246.
85. **Chauveau P, Barthe N et al.** Outcome of nutritional status and body composition of uremic patients on a very low protein diet. *Am J Kidney Dis*. **1999**;34(3):500-7
86. **Bellizzi V, Di Iorio BR et al.** Very low protein diet supplemented with ketoanalogues improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney Int*. **2007**;71(3):245-251
87. **Elliott P, Stamler J, Et al.** Association between protein intake and blood pressure: the INTERMAP Study. *Arch Intern Med*. **2006**;166(1):79-87
88. Uptodate. Protein restriction and progression of chronic kidney disease **2008**.
89. **Murray R, Granner D, Mayes P, Rodwell V.** *Harper'ın Biyokimyası*, 22. baskı, İzmir, Barış Kitapevi, **1990** : 350
90. **Masut T, Young VR, Chapman T, et al.** Adaptive responses to very low protein diets: The first comparison of ketoacids to essential amino acids. *Kidney international* **1994**;45:1182-1192
91. **Murakami T, Matsuo M, Shimizu A, et al.** Dissociation of branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase kinase from branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase complex by acid dehydrogenase kinase inhibitors. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. **2005**;51:48-55
92. **Buyan N.** Çocukluk çağı kronik böbrek yetmezliğinde diyet tedavisi. *T Klin J Pediatr* **1995**;41-44
93. **Mitch WE, Clark AS.** Specificity of the effects of leucine and its metabolites on protein degradation in skeletal muscle. *Biochem J*. **1984** 15;222(3):579-86
94. **Schaefer K, Erley CM et al.** Calcium salts of ketoacids as a new treatment strategy for uremic hyperphosphatemia. *Kidney Int Suppl*. **1989**;27:136-139.
95. **Barsotti G, Cupisti A, et al.** Secondary hyperparathyroidism in severe chronic renal failure is corrected by very-low dietary phosphate intake and calcium carbonate supplementation. *Nephron* **1998**;79(2):137-141

96. **Walser M, Hill S, Ward L.** Progression of chronic renal failure on substituting a ketoacid supplement for an amino acid supplement. *J. Am. Soc. Nephrol* **1992**;2:1178-1185
97. **Walser M, Hill SB, Ward L.** A crossover comparison of progression of chronic renal failure: ketoacids versus amino acids. *Kidney Int.* **1993**;43(4):933-999.
98. **Teplan V, Schück O, Vatruba M, et al.** Metabolic effects of keto acid-amino acid supplementation in patients with chronic renal insufficiency receiving a low- protein diet and recombinant human erythropoietin-A randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* **2001**:18:661-669
99. **Teplan V, Schück O et al.** Enhanced metabolic effect of erythropoietin and keto acids in CRF patients on low-protein diet: Czech multicenter study. *Am J Kidney Dis.* **2003**;4:26-30
100. **Gotch F, Sargent J, Keen M.** Hydrogen ion balance in dialysis therapy. *Artif .organs* **1982**;6:388-395
101. **Kopple JD, Levey AS et al.** Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study .*Kidney Int.* **1997**;52(3):778-791
102. **Gabor Zakar for the study group.** *The middle european journal of medicine.* **2001**;113/17-18:688-694
103. **Molnár M, Szekeresné Izsák M, Nagy J.** The effect of low-protein diet supplemented with ketoacids in patients with chronic renal failure. *Orv Hetil.* **2009** ;150(5):217-24
104. **Gin H, Combe C et al.** Effects of a low-protein, low-phosphorus diet on metabolic insulin clearance in patients with chronic renal failure. *Am J Clin Nutr.* **1994**;59(3):663-666
105. **Stefanović V, Antic S.** Plasma cell membrane glycoprotein 1 (PC-1): a marker of insulin resistance in obesity uremia and diabetes mellitus. *Clin Lab.* **2004**;50(5-6):271-278.
106. **Peacock TP, Shihabi ZK et al.** Comparison of glycated albumin and hemoglobin A(1c) levels in diabetic subjects on hemodialysis. *Kidney Int.* **2008**;73(9):1062-1068.
107. **Baillet L, Rigalleau V et al.** Energy expenditure following oral glucose load in ten uremic patients before and after three months on a ketoacid-supplemented very-low-protein diet. *Metabolism.* **2001**;50(3):335-41
108. **Teplan V, Schück O.** Et al. Obesity and progressive chronic renal insufficiency. *Wien Klin Wochenschr* **2006**;52(6):571-576
109. **Ford I, Bezlyak V et al.** Reduced glomerular filtration rate and its association with clinical outcome in older patients at risk of vascular events: secondary analysis. *PLoS Med.* **2009**;6(1):16
110. **Malvy D, Maingourd C et al.** Effects of severe protein restriction with ketoanalogues in advanced renal failure *J Am Coll Nutr.* **1999**;18(5):481-6
111. **Fouque D, Aparicio M.** Eleven reasons to control the protein intake of patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol.* **2007**;3(7):383-392
112. **Teplan V, Schück O, Stollová M.** Present opinions on use of ketoanalog essential aminoacids in a conservative treatment of chronic renal insufficiency. *Vnitr Lek.* **2004**;50(7):550-5.
113. **Andrew S, Levey MD et al.** effects of dietary protein restriction on the progression of moderate renal disease in the modification of diet in renal disease study. *Am. Soc. Nephrol.* **1996**;7:2616-2626.

114. **Teblan V, Racek J et al.** asymmetrik dimethylarginine in chronik renal failure patients with metabolic syndrome: Long-term keto acids study. *Nutrition end metabolizm*. **2006**;3:29-31
115. **Ritz E, Gross ML, Dikow R** Role of calcium-phosphorous disorders in the progression of renal failure. *Kidney Int Suppl*. **2005**;(99):S66-70.
116. **Schiffl H, Stratakis D, Lang SM.** Secondary hyperparathyroidism, proinflammatory cytokines and response to epoietin in anemic maintenance dialysis patients. *Nephron*. **2001**;88(4):391-2
117. **Macia M, Coronel F, Navarro JF et al.** Calcium salts of keto-amino acids, a phosphate binder alternative for patients on CAPD. *Clin Nephrol*. **1997**;48(3):181-4.
118. **Schaefer K, von Herrath D, et al.** The beneficial effect of ketoacids on serum phosphate and parathyroid hormone in patients with chronic uremia. *Clin Nephrol*. **1988**;30(2):93-6.
119. **Schmicker R, Vetter K et al.** Conservative long-term treatment of chronic renal failure with keto acid and amino acid supplementation. *Infusionsther Klin Ernahr*. **1987**;14(5):34-8.
120. **Fabrizi F, Lunghi G et al.** Decreased serum aminotransferase activity in patients with chronic renal failure: impact on the detection of viral hepatitis. *Am J Kidney Dis*. **2001**;38(5):1009-15
121. **Yasuda K, Okuda K et al.** Hypoaminotransferasemia in patients undergoing long-term hemodialysis: clinical and biochemical appraisal. *Gastroenterology*. **1995**;109(4):1295-300.
122. **Kaplan M.** Alanin aminotransferase levels: What' s normal?. *Ann Intern Med*. **2002**;137: 49–51
123. **Panichi V, Migliori M.** C-reactive protein as a marker of chronic inflammation in uremic patients. *Nephron*. **2002**;91(4):594-600
124. **Panichi V, Migliori M et al.** C-reactive protein and interleukin-6 levels are related to renal function in predialytic chronic renal failur. *Blood Purif*. **2000**;18(3):183-90
125. **Salahuden AK, Clark EC, Nath KA.** Hydrogen peroxide induced renal injury-A protective role for pyruvate in vitro and in vivo. *J Clin invest* **1991**;88:1886-1893
126. **Gotch F et al.** Hydrogen ion balance in dialysis therapy Artif. *Organs* **1982**;6:388-395
127. **Pedrini M T et al.** The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis Ann. *Int. Med*. **1996**;124:627-632
128. **Aparicio M, Chauveau P et al.** Nutrition and outcome on renal replacement therapy of patients with chronic renal failure treated by a supplemented very low protein diet: *J Am Soc Nephrol*. **2000**;11(4):708-16
129. **Vanholder R, De Smet R.** Pathophysiologic effects of uremic retention solutes. *J Am Nephrol*. **1999**;10(8):1815-1823
130. **Kovesdy CP.** Iron and clinical outcomes in dialysis and non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients. *Adv Chronic Kidney Dis*. **2009**;16(2):109-116
131. **Brancaccio D, Cozzolino M, Gallieni M** Hyperparathyroidism and anemia in uremic subjects: a combined therapeutic approach *J Am Soc Nephrol*. **2004**;15 Suppl 1:S21-4
132. **Fishbane S, Maesaka JK.** Iron management in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*. **1997**;30(3) :455-456.
133. **Wish JB.** Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephro*. **2006**; 1: 4-8

134. **Barsotti G, Navalesi R, Morelli E.** Effects of a low-Phosphorus, Low-Protein diet Supplemented with Essential Amino acids Keto Analogues on Overt Diabetic Nephropathy. *Infusionstherapie* **1987**;14:12-16
135. **Rosas S, Joffe M, et al.** Effects of renal replacement therapy on plasma lipoprotein(a) levels. *Am J Nephrol.* **2008**;28(3):361-5.
136. **Kaysen GA.** Hyperlipidemia in chronic kidney disease. *Int J Artif Organs* **2007**;30(11):987-92.
137. **Kaysen GA.** Disorders in high-density metabolism with insulin resistance and chronic kidney disease. *J Ren Nutr* **2007**;17(1):4-8
138. **Bernard S, Fouque D et al.** Effects of low-protein diet supplemented with ketoacids on plasma lipids in adult chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab.* **1996**;22(1-3):143-6
139. **Alcazar AR.** Electrolyte and acid-base balance disorders in advanced chronic kidney disease. *Nefrologia.* **2008**;283:87-93.
140. **Walker J.D. Bending J.J. et al.** Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *The Lancet* **1989**;16;2(8677):1411-5.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Mevlüt HAMAMCI
Dogum Tarih ve Yeri : 12.03.1976 Elbistan/ Kahramanmaraş
Adres : Beyazevler mah. 25. sok. no:1 kat:4/7 Seyhan/ Adana
Telefon : 05422748589
E. posta : mevluthamamci46@hotmail.com
Mezun Oldugu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Elbistan Verem Savaş Dispanseri
Yabancı Dil : İngilizce