



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ADANA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**PREDİYALİZ DÖNEMDEKİ KRONİK BÖBREK HASTALARINDA
ORAL SODYUM BİKARBONAT TEDAVİSİNİN HEMATOLOJİK
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Serkan DUMAN

UZMANLIK TEZİ

ADANA-2016



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ADANA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**PREDİYALİZ DÖNEMDEKİ KRONİK BÖBREK HASTALARINDA
ORAL SODYUM BİKARBONAT TEDAVİSİNİN HEMATOLOJİK
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Serkan DUMAN

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Tayyibe SALER**

ADANA-2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin her aşamasında tecrübesini ve anlayışını esirgemeyen değerli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Tayyibe SALER'e, yine eğitim sürecimde tüm çalışmalarında hiçbir yardımını esirgemeyen, her zaman yanımda olan kıymetli hocalarım Doç. Dr. Şakir Özgür KEŞKEK'e, Doç. Dr. Sinan KIRIM'a,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Uzm. Dr.Sibel ADA'ya, Uzm. Dr. Fatma Ülkü ADAM'a, dahiliye asistanı arkadaşlarıma,

Dahiliye ve nefroloji servisinde çalışan tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma,

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

Dr. Serkan DUMAN

Adana, 2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı	3
2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığının Sınıflandırması	3
2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi	4
2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığının Patofizyolojisi	4
2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığının Etyolojisi	4
2.2. Kronik Böbrek Hastalığının Sistemik Etkileri	5
2.2.1. Kemik ve Mineral Metabolizması	5
2.2.2. Endokrin Sistem	6
2.2.3. Gastrointestinal Sistem	7
2.2.4. Dermataloji Üzerine Etkiler	7
2.2.5. Nöromusküler Sistem	8
2.2.6. Kardiyovasküler Sistem	8
2.3. Kronik Böbrek Hastalığında Hematolojik Komplikasyonlar	9
2.3.1. Kronik Böbrek Hastalığında Anemi	9
2.3.1.1. Aneminin Tanımı	9
2.3.1.2. Kronik Böbrek Hastalığında Anemi İnsidansı	9
2.3.1.3. Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Nedenleri	9
2.3.1.3.1. Eritropoetin Yetersizliği	9
2.3.1.3.2. Demir Eksikliği	10
2.3.1.3.3. Hemoliz	10

2.3.1.3.4. Üremik Toksinler	11
2.3.1.3.5. Yetersiz Diyaliz	11
2.3.1.3.6. Alüminyum Birikimi.....	12
2.3.1.3.7. Hiperparatiroidi.....	12
2.3.1.3.8. Folik Asit Eksikliği.....	14
2.3.2. Anemi ve Kardiyovasküler Sistem Etkileri	15
2.3.3. Kronik Böbrek Hastalığında Eritropoetin Tedavisi	16
2.3.2. Kronik Böbrek Hastalığında Hemostaz Bozuklukları	16
2.3.3. Kronik Böbrek Hastalığında Granulositler ve Monositler.....	17
2.4. Kronik Böbrek Hastalığında Asit-Baz Dengesi.....	18
2.4.1. Kronik Böbrek Hastalığında Metabolik Asidozun Patogenezi.....	18
2.4.2. Kronik Böbrek Hastalığında Metabolik Asidozun Sonuçları	20
2.4.3. Kronik Böbrek Hastalığında Metabolik Asidozun Tedavisi.....	22
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	26
3.1. Çalışma tasarımı ve katılımcılar	26
3.2. Kan örneklerinin çalışılması	26
3.3. İstatistiksel Değerlendirme Yöntemleri	27
3.4. Etik Kurul	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	39
KAYNAKLAR	40
ÖZGEÇMİŞ	52

TABLO LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri	3
Tablo 2. Türkiye’de 2014 yılı sonu itibarıyla prevalan HD hastalarının etyolojik nedenleri	5
Tablo 3. Grupların Demografik Verilerinin Karşılaştırılması	28
Tablo 4. NaHCO ₃ tedavisinden fayda gören hastaların 0. ay ve 3. ay sonu laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	29
Tablo 5. Grupların 3. ay sonundaki kan gazı ve biyokimya verilerinin karşılaştırılması	30
Tablo 6. Grupların çalışma sonu hemogram karşılaştırılması	32

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1. Grupların 3. ay sonu HCO ₃ düzeyi dağılım grafiği.....	31
Şekil 2. Grupların 3. ay sonu kan pH değeri dağılım grafiği.....	31
Şekil 3. Grupların 3. ay sonu hemoglobin değeri karşılaştırılması	32
Şekil 4. Grupların 3. ay sonu platelet değeri karşılaştırılması	33
Şekil 5. Grupların çalışma sonu WBC değeri karşılaştırılması.....	33



KISALTMALAR

α-MSH	: Alfa melanosit stimulan hormon
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADP	: Adenozin difosfat
AKI	: Akut böbrek hasarı
ATPaz	: Adenozin trifosfataz
BFU-E	: Burst forming unit-Erythroid
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CFU-E	: Colony forming unit-Erythroid
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CRP	: C-reaktif protein
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DM	: Diabetes Mellitus
DOQI	: Dialysis Outcomes Ouality Initiative
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
eGFH	: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
EPO	: Eritropoetin
ESA	: Eritropoez stimulan ajan
FGF 23	: Fibroblast growth faktör 23
γ-IFN	: İnterferon gama
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
GİS	: Gastrointestinal sistem
HCL	: Hidroklorik asit
HCO₃	: Bikarbonat
HCT	: Hematokrit
HD	: Hemodiyaliz
HGB	: Hemoglobin
HIF	: Hipoksi inducable factor
HT	: Hipertansiyon
KB	: Kronik Böbrek

KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	: The Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDOQI	: The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KV	: Kardiyovasküler
IGF-I	: İnsulin benzeri growth factor 1
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
Kt/V	: Klerens (of urea) Time (of hemodialysis) Volume (of distribution of urea)
mRNA	: Mesajcı ribo nükleik asit
NAHCO₃	: Sodyum bikarbonat
NKF	: National Kidney Foundation
NO	: Nitrik oksit
NYHA	: New York Heart Association
PD	: Periton diyalizi
PTH	: Parathormon
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
pCO₂	: Parsiyel karbondioksit basıncı
RBC	: Kırmızı kan hücresi
TNF-α	: Tümör nekroz faktör alfa
TSAT	: Transferrin saturasyonu
TSH	: Tiroid stimulan hormon
T₃	: Triiyodotironin
T₄	: Tiroksin
URR	: Urea reduction ratio
USRDS	: U.S Renal Data System
vWF	: von Willebrand Factor
WBC	: Beyaz kan hücresi

ÖZET

Prediyaliz Dönemdeki Kronik Böbrek Hastalarında Oral Sodyum Bikarbonat Tedavisinin Hematolojik Parametreler Üzerine Etkisi

Amaç: Kronik böbrek hastalığı toplumda sık görülen bir sağlık sorunudur. Kronik böbrek hastalığına bağlı metabolik asidoz ve hematolojik anormallikler geliştiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Fakat literatürde kronik böbrek hastalığına bağlı ortaya çıkan çıkan metabolik asidoz ile hematolojik değişiklikler arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar kısıtlıdır. Bu çalışmada oral sodyum bikarbonat tedavisi ile kronik böbrek hastalığında görülen metabolik asidozun düzeltilmesinin hematolojik parametreler üzerine etkisi araştırıldı.

Yöntem ve Gereçler: Retrospektif olarak planlanan bu çalışmaya 111 prediyaliz dönemdeki kronik böbrek hastası arasından oral sodyum bikarbonat tedavisi almakta olan 62 hasta dahil edildi. 3 ay sonunda venöz kan gazında HCO_3 değeri <22 meq/L olanlar kontrol grubuna, $\text{HCO}_3 > 22$ meq/L olanlar çalışma grubuna alındı. Çalışma grubundaki hastaların başlangıçtaki ve çalışma sonundaki hematolojik parametreleri (hemoglobin, hematokrit, lökosit ve platelet değerleri) karşılaştırıldı. Ayrıca grupların başlangıçtaki demografik verileri ve çalışma sonundaki hematolojik parametreleri karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz için MedCalc 15.2.2 (Medcalc Belgium) istatistik paket programı kullanıldı.

Bulgular: Her iki grubun cinsiyet dağılımı, VKİ, yaş ortalaması benzerdi. Çalışma grubunun 0. ay ve 3. ay sonundaki hemoglobin ($p=0,611$), platelet ($p=0,840$), lökosit ($p=0,314$) değerleri benzerdi. Bununla beraber her iki grup karşılaştırıldığında 3 ay sonunda grupların ortalama hemoglobin değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,713$). Gruplar arasında platelet ve lökosit sayısı açısından da anlamlı fark görülmedi ($p=0,937$, $p=0,277$). Glomerüler filtrasyon hızının çalışma grubunda korunduğu görüldü.

Sonuç: Bu çalışmada kronik böbrek hastalığına bağlı ortaya çıkan metabolik asidozun sodyum bikarbonat tedavisi ile düzeltilmesinin bu hastalarda sık görülen anemi üzerine etkisinin olmadığı saptandı. Ayrıca kronik böbrek hastalarında metabolik asidoz ile platelet, lökosit sayıları ve serum CRP seviyeleri arasında ilişki olmadığı bulundu.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, hematolojik, hemoglobin, platelet,

lökosit, metabolik asidoz, sodyum bikarbonat

ABSTRACT

Effect of Oral Sodium Bicarbonate Treatment on Hematological Parameters in Patients in the Predialysis Period of Chronic Renal Disease

Aim: Chronic renal disease is a commonly seen health problem in the society. Development of metabolic acidosis and hematological abnormalities secondary to chronic renal disease has been demonstrated in various studies. However, studies evaluating association between metabolic acidosis and hematological changes arising secondary to chronic renal disease in the literature are limited. In this study, the effect of improvement of metabolic acidosis seen in chronic renal disease by oral sodium bicarbonate treatment on hematological parameters is evaluated.

Materials and Method: In this retrospectively analyzed study, among 111 patients with chronic renal disease in the predialysis period 62 patients already receiving oral sodium bicarbonate treatment were included. After 3 months among those 62 patients, the ones with a HCO_3 value <22 meq/L in venous blood were grouped as the control group and the ones with a HCO_3 value >22 meq/L were grouped as the study group. At the beginning and at the end of the study hematological parameters (hemoglobin, hematocrit, leukocyte and platelet count) of patients in the study group were compared. Also hematological parameters at the end of study were compared between the groups. MedCalc 15.2.2 (Medcalc Belgium) statistical package program was used for statistical analysis.

Results: Gender distribution, BMI and mean age were similar in the two groups. The hemoglobin ($p=0,611$), platelet count ($p=0,840$) and leukocyte count ($p=0,314$) was similar between the measurements at month 0 and at the end of 3 months in the study group. In addition, no significant difference was found in the mean hemoglobin level at the end of the 3 months between the two groups ($p=0,713$). No significant difference was found in platelet and leukocyte counts, either ($p=0,937$, $p=0,277$) Glomerular filtration rate was maintained in the study group.

Conclusion: It was found in this study that correction of metabolic acidosis that develops secondary to chronic renal disease by sodium bicarbonate treatment had no effect on anemia that is commonly seen in those patients. Also, no association was found between metabolic acidosis and platelet counts or leukocyte counts or serum CRP levels in patients with chronic renal disease.

Key words: Chronic renal disease, hematological, hemoglobin, platelet, leukocyte, metabolic acidosis, sodium bicarbonate.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) bireyin yaşam kalitesini bozan, mortalite ve morbitede artışa yol açan, yüksek tedavi maliyeti olan ciddi bir halk sağlığı sorunudur. ABD’de 2015 USRDS Annual Data verilerine göre genel yetişkin populasyonun KBH prevalansı yaklaşık %14’tür (3). Türkiye’de ise CREDIT çalışmasına göre genel yetişkin populasyonun KBH prevelansı %15,7’dir (4).

Kronik böbrek hastalığı tüm vücudu etkileyen multisistemik bir hastalıktır. Kronik böbrek hastalığında hematolojik sistem sık etkilenir. KB hastalarında anemi sık görülür ve GFH’nın düşmesiyle birlikte anemi sıklığı da artar (18). Glomerüler filtrasyon hızı 25-30 ml/dk’nin altında olan hastaların yaklaşık %90’ında anemi bulunur ve çoğu hastada hemoglobin değeri 10 gr/dl’nin altındadır (19). Üremik hastalarda yapılan çalışmalarda ayrıca platelet disfonksiyonu olduğu gösterilmiştir (72) bunun yanında intrinsik platelet defektleri ile beraber anormal platelet endotel etkileşimi de bu hastalarda gösterilmiştir (71). Bazı üremik hastalarda hafif trombositopeni görülebilmektedir (69). Kronik böbrek hastalığında ayrıca azalmış lökosit aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Kronik böbrek hastalarında hücre aracılı immun defektler ve hipogamaglobulinemi olabileceği bilinmektedir (200).

Kronik böbrek hastalığında (KBH) sık görülen bir diğer komplikasyon da metabolik asidozdur. Kronik böbrek hastalarının %80’i glomerüler filtrasyon hızı değerinin normal değerlerin %20-%25’inin altına düşmesi ile metabolik asidoz geliştirmektedir (87, 88).

Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan kişilerde görülen kronik metabolik asidozun kemik rezorpsiyonu ve osteopeni (92, 109-111), kaslarda protein katabolizması artışı (88, 112-116), sekonder hiperparatiroidizmde kötüleşme (117, 118), hipotiroidi (187), respiratuvar rezervlerin azalması ve vücuttaki tampon sistemlerinin yetersiz kalması sonucu akut araya giren hastalıkların şiddetinde artış (119), miyokart kontraktilitesinde azalmaya ve kalp yetmezliğine (122) yol açabilen alyuvarlarda (120) ve miyokart hücrelerinde (121) Na⁺-K⁺-ATPaz aktivitesinde düşme, büyüme hormonuna ve insüline direnç ve hipertrigliseridemi gibi endokrin hastalıklar (88, 112, 123), sistemik enflamasyon artışı (124, 125), hipotansiyon ve halsizlik (87, 88), renal hasarın

ilerlemesi (129) gibi çok çeşitli patofizyopatolojik değişikliklere yol açabileceği daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Bu çalışmaların sonuçları kronik böbrek hastalığında görülen metabolik asidozun gerek patofizyolojik etkileri aracılığıyla gerekse hastalığın ilerlemesine katkıda bulunarak bu hastalarda ortaya çıkan hematolojik değişikliklerle ilişkili olabileceğini düşündürmüştür ve metabolik asidozun oral sodyum bikarbonat ile düzeltilmesinin bu hematolojik anormallikleri önleyebileceği öngörülmüştür.

Literatürde kronik böbrek hastalığında görülen metabolik asidozla hematolojik değişikliklerin ilişkisini inceleyen çalışmalar kısıtlıdır.

Bu çalışmada oral sodyum bikarbonat tedavisi ile kronik böbrek hastalığında görülen metabolik asidozun düzeltilmesinin hematolojik parametreler üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı

Kronik böbrek hastalığı sebepten bağımsız olarak en az üç ay boyunca genellikle idrar albümin atılımının ≥ 30 mg/gün olması ile tespit edilen böbrek hasarının bulunması ya da böbrek fonksiyonlarının azalması (tahmini glomeruler filtrasyon hızının [eGFH] < 60 mL/dk/1.73m² olması) olarak tanımlanır. Kronik böbrek hastalığını akut böbrek hasarından (AKI) ayırt etmek için hasarın ya da azalmış fonksiyonun en az üç ay süreyle bulunması gerekir (1).

2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığının Sınıflandırması

KBH'nın sınıflanması ya da evrenmesi, hastalığın progresyon ve komplikasyon riskinin sınıflandırılması ile birlikte tedaviye kılavuzluk sağlar. Risk sınıflaması uygun tedavinin, takip yoğunluğunun ve hasta eğitiminin seçimi için kullanılır. En geçerli kılavuz olan 2012 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzu yukarıda tanımlanan tanı kriterlerini karşılayan hastaları altı eGFH kategorisine göre evrelemektedir (1).

Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri

GFH kategorisi	GFH (mL/dk/1.73 m ²)	Tanımlar
G1	≥ 90	Normal ya da yüksek
G2	60-89	Hafif düşük
G3a	45-59	Hafif-orta düşük
G3b	30-44	Orta-şiddetli düşük
G4	15-29	Şiddetli düşük
G5	< 15	Böbrek yetmezliği

2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi

KBH'nın toplumda gerçek insidansını ve prevelansını tespit etmek zordur. Çünkü erken ve orta evrelerdeki kronik böbrek hastalığı (KBH) çoğu zaman asemptomatiktir (2). Bununla beraber çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda benzer sonuçlar çıkmıştır. ABD'de 2015 USRDS Annual Data verilerine göre genel yetişkin populasyonun KBH prevelansı yaklaşık %14'tür (3). Türkiye'de ise CREDIT çalışmasına göre genel yetişkin populasyonun KBH prevelansı %15,7'dir (4).

Son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) epidemiyolojisi eşlik eden hastalıkların sıklığına, ülkenin sosyoekonomik kültür düzeyine ve etnik kökenine göre değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2015 USRDS Annual Data verilerine göre renal replasman tedavisi gerektiren son dönem böbrek yetmezliği prevelansı milyon nüfus başına 2034'e, insidansı milyon nüfus başına 363'e yaklaşmaktadır (5).

Türkiye'de 2014 yılında yayınlanan Registry raporlarına göre renal replasman tedavisi gerektiren son dönem böbrek yetmezliği prevelansı milyon nüfus başına 918, insidansı ise milyon nüfus başına 147 olarak görülmüştür. Prevalansın yıllar içinde kararlı bir şekilde arttığı görülürken insidanstaki artış ise prevalanstaki kadar net değildir.(6)

2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığının Patofizyolojisi

KBH'nın patofizyolojisinde altta yatan nedene spesifik başlangıç mekanizması ve ilerlemeye yol açan mekanizma çoğu zaman altta yatan etyolojik nedene bağlı olmaksızın uzun süreli renal kitle azalmasına sekonder gelişen ve kalan nefronlarda hiperfiltrasyon ve hipertrofiyi de kapsayan durumdur. Nefron sayısında azalmaya cevap olarak vazoaaktif hormonlar, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanmaktadır. Sonuç olarak bu kısa dönemde adaptasyon olarak gelişen hiperfiltrasyon ve hipertrofi daha sonra maladaptasyona yol açarak artmış basınca ve akıma sebebiyet vermekte, bu durum kalan nefronları skleroz ve yok olmaya götürmektedir (7).

2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığının Etyolojisi

KBH'nın etyolojisine bakıldığında birçok hastalık görülmektedir. Bu sebeplerin görülme sıklığı ülkelere göre değişmekle birlikte genel olarak en sık nedenler diyabet, hipertansiyon ve glomerülonefritlerdir. KB hastalığının Kuzey Amerika ve Avrupa'da

en sık nedeni tip 2 DM'a bağlı diyabetik nefropatidir ve ikinci sırada HT gelmektedir (7).

Ülkemizde ise Türk Nefroloji Derneğinin 2014 yılında yayınladığı Registry raporunda, KB hastalarında altta yatan en sık nedenler sırasıyla diyabetik nefropati, hipertansiyon, glomerülonefritler olarak görülmüştür (6).

Tablo 2. Türkiye’de 2014 yılı sonu itibarıyla prevalan HD hastalarının etyolojik nedenleri (6)

	%
Diabetes mellitus	33,57
Tip 1 DM	7,43
Tip 2 DM	26,14
Hipertansiyon	27,15
Glomerülonefrit	6,12
Polikistik böbrek hastalıkları	4,85
Amiloidoz	2,40
Tübülointersitisiyel nefrit	1,84
Obstrüktif nefropati	1,26
Renal vasküler hastalıklar	0,88
Diğer	7,02
Etyolojisi bilinmeyen	14,9

2.2. Kronik Böbrek Hastalığının Sistemik Etkileri

2.2.1. Kemik ve Mineral Metabolizması

KBH'nın metabolik kemik hastalığı, kalsiyum, fosfor, paratiroid hormon (PTH), aktif vitamin D ve muhtemelen fibroblast growth faktör-23 (FGF-23) metabolizmasındaki bozukluklar olarak tanımlanır. Renal osteodistrofi ileri evre KBH'da yaygın olarak görülür. Renal osteodistrofi tanısı kemik biyopsisi ile konulur fakat biyopsi nadiren yapılır (8).

KB hastalığında en sık görülen kemik hastalığı olan osteitis fibroza sistika, sekonder hiperparatiroidi ve PTH'nın osteoklast stimule edici etkisinden kaynaklanır. Bu durum osteoklastik kemik rezorpsiyonu ve subperiosteal lezyonlarla birlikte olan yüksek döngülü bir kemik hastalığıdır ve proksimal kas güçsüzlüğü ve kemik ağrısına neden olur (8).

Adinamik kemik hastalığı iyatrojenik olarak PTH supresyonundan ya da spontan olarak düşük PTH üretiminden kaynaklanan düşük kemik turnoveri ile karakterize olan ve görülme sıklığı artan bir durumdur (8).

Osteomalazi kemik mineralizasyon defekti ile karakterizedir. Geçmişte daha çok alüminyum içeren fosfat bağlayıcıların kullanımı ve diyalizat suyunda yüksek seviyede bulunan alüminyuma bağlı görülürken günümüzde daha çok D vitamini eksikliğinden kaynaklanmaktadır (8).

Bu kemik hastalıklarının hepsi kırık riskini artırır. Azalan GFH fosfor retansiyonuna neden olur. Bu durum kalsiyumla kompleks oluşturan fosfor bileşiklerinin yumuşak dokuda çökmesi ile hipokalsemiye yol açar ve PTH stimule olur. Renal kitle kaybı ve düşük 25(OH) vitamin D KBH'da sık görülür ve böbrek tarafından üretilen 1,25(OH) vitamin D seviyesinin düşmesi ile sonuçlanır. PTH üretimini baskılayan 1,25(OH) vitamin D seviyesinin düşmesi, sekonder hiperparatiroidizme neden olur (8).

KB hastalarında alüminyum maruziyeti önlenmelidir ve KBH'nın metabolik kemik hastalığında tedavi kalsiyum, fosfor ve 25(OH) vitamin D seviyelerinin normal düzeylere getirilmesini ve sekonder hiperparatiroidizmin azaltılmasını içerir (8).

2.2.2. Endokrin Sistem

KB hastalarında glukozun kas ve diğer organlar tarafından kullanımı insülin direncinden dolayı azalmıştır. Bu durum kan glukoz seviyesinde geçici bir yükselmeye yol açarak insülin salgısını artırır ve normale yakın kan glukoz seviyeleri sağlanır. Diyabetik olmayan KBH hastalarında kan glukoz seviyeleri normal sınırlardadır ve nadiren 200mg/dl seviyesini aşar. Diyabetik KB hastalarında insülin atılımının bozulmasına bağlı olarak her zamanki dozda kullanılan insülin hipoglisemiye neden olabilir. KBH'da metabolik asidoza bağlı olarak kas yıkımı artar, büyüme hormonunun insülin benzeri büyüme faktörü-1'i (IGF-1) stimule etme yeteneği azalır, dolaşımdaki

tiroksin (T4), triiyodotironin (T3) seviyeleri azalır ve tiroid stimulan hormon (TSH) seviyeleri artar. KB hastalarında gelişen bu metabolik bozuklukların çoğu hastaların sodyum bikarbonat ve diğer alkalizan maddelerle tedavi edilmesi ile düzelir (9).

Azalmış libido ve erektil disfonksiyon da KBH'da sık görülür. Erkekler azalmış testosteron seviyesine sahiptir, kadınlar ise sıklıkla anovulatuardır. Gebelik KBH progresyonunu artırabilir (10).

2.2.3. Gastrointestinal Sistem

Üremik koku, KBH'da tükrükteki amonyum ve ürenin yıkılmasına bağlı olarak nefesin idrara benzer şekilde kokmasıdır ve sıklıkla ağızda rahatsızlık veren metalik bir tat ile birlikte (11).

Üremik hastalarda gastrit, peptik ülser, GİS'in herhangi bir yerinde mukozal ülserasyon gelişebilir ve bu durum karın ağrısı, bulantı, kusma ve gastrointestinal kanamaya yol açabilir. KB hastalarında kalsiyum, demir preparatlarının kullanımı ile kötüleşen kabızlığa yatkınlık vardır. Üremik toksinlerin birikimi de bu hastalarda iştahsızlık, bulantı ve kusma yapar. Protein kısıtlaması bulantı ve kusma için faydalı olabilir fakat malnutrisyona yol açacağı için diyetisyenle sıkı işbirliği içinde olunmalıdır (11).

Protein enerji malnutrisyonu ileri evre KBH'da yetersiz protein ve kalori alımı nedeniyle yaygındır ve renal replasman tedavisi için endikasyon oluşturur (11).

2.2.4. Dermataloji Üzerine Etkiler

KB hastalarında cilt hastalıkları yaygın olmakla birlikte en sık hiperpigmentasyonla karşılaşılır. Eğer hastalar immünsüpresif tedavi almamışsa cilt kanseri riskinde artış olmamaktadır. Cilt hastalıklarının önemli bir kısmı altta yatan böbrek hastalığına bağlıyken diğerleri üreminin süresi ve ağırlığı ile ilişkilidir (12).

Pigmentasyon değişiklikleri, kserozis, ihtiyozis, kırmızı-beyaz tırnak, edinilmiş perforan dermatoz, bülloz dermatozlar, pruritus ve kalsifik üremik arteriolopati ile sık karşılaşılır (12).

2.2.5. Nöromuskuler Sistem

KBH'da üremi tablosu ilerledikçe mental fonksiyonlarda bozulma görülebilir ve bu durum tedavi edilmediğinde komaya kadar ilerleyebilir. Diyaliz tedavisine iyi yanıt veren bu belirtilerin demans ve ensefalopati gibi diğer nedenleri gözden geçirilmelidir (13).

KBH'da asteriksis, kas seyirmeleri, kas krampları gibi nöromuskuler bozukluklar görülebilir (13).

Üremik periferik nöropati distal, simetrik ve karma duysal-motor nöropati şeklinde ortaya çıkar. Erkeklerde daha sık görülür. Parestezi, yanma hissi, ağrı gibi yakınmalar ile ayak baş parmağında pozisyon ve vibrasyon duyusunun kaybı, derin tendon reflektörlerinde azalma görülebilir (13).

Motor nöropati üreminin daha ileri evrelerinde görülür. Mononöropati şeklinde en sık etkilenen sinirler mediyen ve ulnar sinirlerdir (13).

Üremik otonom nöropatinin klinik etkileri çok değişkendir. En sık görülen semptomlar midede dolgunluk hissi, erkeklerde cinsel işlev bozukluğu, postural baş dönmesi ve terleme azalmasıdır (13).

2.2.6. Kardiyovasküler Sistem

KB hastalarının en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (14). GFH azaldıkça KV hastalıklara bağlı ölüm riski artmaktadır (15). Türkiye'de 2014 yılında yayınlanan Registry Raporlarına göre hem HD hastalarında (% 51,2) hem PD hastalarında (% 40,2) en sık ölüm nedeni olarak KV hastalıklar görülmüştür (6).

Kardiyovasküler hastalığa bağlı klinik sonuçları kardiyomiyopati veya iskemik kalp hastalığına bağlı gelişir. Miyokard infarktüsü ve anjina her ne kadar koroner arter hastalığına işaret etse de bu tablolar aterosklerotik olmayan küçük damar hastalığına ve sol ventrikül hipertrofisine bağlı miyokard hipoperfüzyonuna da bağlı olabilir (14).

Perikardit, kardiyak aritmiler, distrofik kalsifikasyona bağlı aort ve mitral kapak hastalıkları kardiyak morbiditenin diğer sebepleridir (14).

Kardiyovasküler hastalığın önlenmesi ve yönetimi için KB hastaları yakından izlenmelidir (16).

2.3. Kronik Böbrek Hastalığında Hematolojik Komplikasyonlar

2.3.1. Kronik Böbrek Hastalığında Anemi

2.3.1.1. Aneminin Tanımı

Anemi, kronik böbrek hastalarında yaşam kalitesini olumsuz etkileyen en önemli nedenlerden biridir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımına göre anemi; hemoglobinin (Hgb) erkekler ve postmenopozal kadınlarda 13 gr/dl, premenopozal kadınlarda ise 12 gr/dl altında olmasıdır (17).

2.3.1.2. Kronik Böbrek Hastalığında Anemi İnsidansı

KB hastalarında anemi sık görülen bir problemdir ve GFH'nın düşmesiyle birlikte anemi sıklığı da artar (18). Glomerüler filtrasyon hızı 25-30 ml/dk'nin altında olan hastaların %90'ına yakınında anemi bulunur ve çoğu hastada hemoglobin değeri 10 gr/dl'nin altındadır (19).

2.3.1.3. Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Nedenleri

2.3.1.3.1. Eritropoetin Yetersizliği

Kronik böbrek hastalığında aneminin birçok sebebi bulunmaktadır ancak en sık nedeni eritropoetin (EPO) yetersizliğine bağlı azalmış eritropoezdir. İlerleyici kronik böbrek hastalığı olanlarda kreatinin klirensi 25 ml/dk/1.73m²'nin altına indiğinde anemi belirginleşir. Renal kaynaklı olmayan anemilerde hemoglobin düzeyleri ile EPO düzeyleri arasında ters orantı varken, KBH'na bağlı anemide EPO düzeyi düşüktür. Bu duruma EPO üreten hücrelerin hasar görmesi ve transformasyona uğrayarak hormon yapma yeteneklerini kaybetmeleri, oksijene duyarlı EPO üretimini sağlayan sistemin KB hastalığında duyarlılığının düşük oluşu, immünomodülatör sitokinler (IL-1, IL-6, TNF α , γ -IFN), tübüler fonksiyonların bozulması, kan transfüzyonları nedeniyle endojen EPO'nun baskılanması sebep olabilir (20). EPO kemik iliğindeki eritrosit serinin öncü hücreleri üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlandığında bu hücrelerin proliferasyon, diferansiyasyon ve matür eritrosit haline gelmesini sağlar. Dolaşımdaki EPO'nun yaklaşık %90'ının böbrekler tarafından üretilmesi nedeniyle böbrekler eritropoez sürecinde en önemli organdır. Araştırmalar EPO'nun, böbrekte peritübüler alandaki

fibroblast benzeri interstisyel hücrelerce üretildiğini düşündürmektedir (21). EPO üretimi, böbrekteki peritübüler kapiller endotel hücrelerinde total oksijen taşıma kapasitesini ölçen bir feedback mekanizmasına göre düzenlenir. Hipoksi inducible factor (hipoksiyle salınan faktör) (HIF), böbrekte ve diğer dokularda üretilen ve hipoksi veya anemi sonucu dokuya taşınan oksijenin azaldığı durumlarda spontan yıkılımı önlenen bir maddedir. HIF'in devamlı ortamda bulunması hücrede sinyal iletimine sebep olarak EPO'nun üretimini sağlar. Bu sebeple anemi varlığında genelde EPO üretimini artmaktadır. Daha sonra EPO kemik iliğinde özellikle burst forming unit (BFU-E) ve colony forming unit (CFU-E) gibi eritroid öncül hücrelerindeki reseptörlere bağlanır. EPO bu eritroid öncüllerinin retikülositlere ve kırmızı kan hücrelerine farklılaşmasını sağlar. EPO'nun bulunmadığı durumlarda ise apoptoz olur. Bu olay Fas antijeni ile meydana gelir. Azalmış kırmızı kan hücresi üretimi ve artmış kan hücresi kaybı (kırmızı kan hücresi yıkımı ile) aneminin daha da derinleşmesine neden olur. Akut ve kronik inflamatuvar olaylar, pro-inflamatuvar sitokinler aracılığı ile EPO üretimini azaltır ve CFU-E'lerde apoptoza neden olur, bu yüzden KBH'da görülen anemide önemli etkileri bulunmaktadır. CFU-E hücrelerinin erken apoptozu kırmızı kan hücrelerinin oluşum sürecini durdurur. İnflamatuvar sitokinler hepsidin üretimini de arttırmaktadır. Hepsidin karaciğerde üretilen bir peptid olup eritroblastta yerleştirilecek kullanılabilir demir miktarını azaltarak kırmızı kan hücresi üretimini azaltır (22).

2.3.1.3.2 Demir Eksikliği

KBH'da demir eksikliğinin başlıca sebepleri daha az demir içeren düşük proteinli diyetler, demir emilimini azaltan fosfor bağlayıcı ilaçlar, laboratuvar incelemeleri için sık ve fazla kan alınması ve gizli kanamalardır (21). Hasta HD'e başladığında ek olarak iğne girişim yerlerinden kan kaybı, diyalizörde kan kalması gibi sebeplerle demir ihtiyacı daha da artarak demir eksikliği belirginleşir. Hastalara EPO başlandığında ise demir kullanımı çok artacağı için mevcut demir eksikliği daha belirgin hale gelir (23).

2.3.1.3.3. Hemoliz

Hemodiyalize bağlı gelişen hemoliz nedenleri; dializat sıvısının çinko, bakır, nitrat, kloramin gibi okside edici ajanlarla kontaminasyonu, dializör ve su arıtma

sistemlerini dezenfekte etmek amacıyla kullanılan formaldehid gibi indirgeyici ajanlar, hipotonik dializat kullanımı, 42 derecenin üzerinde dializat kullanımı, tıkalı kan pompası, arteriel line kollapsı, bükülmüş hemodiyaliz borularından kaynaklanan mekanik travma (24) ve diyaliz başlangıcındaki aşırı üremidir (25).

2.3.1.3.4. Üremik Toksinler

Üremik toksinler protein metabolizması sonucu oluşmaktadır. Avrupa Üremik Toksin Çalışma Grubu üremik toksinler olarak kabul edilen 90 tane bileşik tanımlamıştır. Bu toksinlerin yirmi beş tanesi (%28) proteine bağlı bulunmaktadır.

Üre, siyanat bileşikleri, guanidinler (guanidin, guanidinosüksinik asid, guanidinoasetik asid), poliaminler, amonyak, nükleik asid deriveleri (ürik asid, siklik adenozin monofosfat), oksalik asid, asimetrik dimetilarginin, homosistein, parathormon üremik toksinlerden bazılarıdır.

Üremik toksinler; kemik iliğinde eritrosit üretimine engel olur, gastrointestinal sistemden demir emilimini azaltır ve ayrıca dolaşımdaki eritrosit ömürlerinin kısalmasına sebep olur. Kırmızı kan hücrelerinin normal ömrü 120 gün iken KB hastalarında 60-90 güne düştüğü belirtilmiştir. KBH'na bağlı olmayan anemilerde kemik iliğinin azalmış eritrosit ömrüne cevaben kırmızı kan hücresi üretimini artırma kapasitesi bulunmaktadır ancak KB hastalarında EPO eksikliğine bağlı olarak bu cevap azalmıştır. Anemide diyalize başlandıktan sonra düzelme olduğu görülmüş ve üremik toksinlerin devam eden apoptoza katkısı olduğu düşünülmüştür. Yeterli diyalizle hemoglobin seviyelerinin arttığı ve eritropoez uyarıcı ajan ihtiyacının azaldığı, bazı prospektif ve gözleme dayalı çalışmalarda gösterilmiştir (26, 27).

2.3.1.3.5. Yetersiz Diyaliz

Hemodiyaliz yeterliliği seans sayısı, seans süresi, dializör ve dializatın uygunluğu, antikoagülasyonun etkinliğine bağlıdır. Hemodiyaliz yeterliliği klinik bulgular, biyokimyasal belirteçler ve kinetik ölçümlerle değerlendirilir. Klinik olarak hastanın fiziksel ve ruhsal açıdan kendini iyi hissetmesi ve iyi görünmesi, nutrisyonel durumunun yeterli olması, kan basıncının kontrol altında olması, volüm kontrolünün sağlanması (hastanın kuru ağırlığında olması) ve üremik semptomlarının olmaması önemlidir. Biyokimyasal olarak albumin, kan üre azotu, üre, kreatinin, kolesterol,

potasyum, fosfor, kalsiyum, alkalen fosfataz, parathormon gibi belirteçler değerlendirilir. Kinetik göstergeler ise Kt/V (K = üre klirensi, t = diyaliz süresi, V = üre dağılım hacmi), kreatinin klerensi, solüt klerensi, üre azalma oranı (URR)'dir (28).

2.3.1.3.6. Alüminyum Birikimi

Alüminyum yeryüzünün yaklaşık %8'ini oluşturan oldukça önemli bir metaldir (29). Yumuşak ve hafif, amfoter ve aktif olması, yüksek elektrik ve ısı iletkenliği, ömrünün uzunluğu, dış etkenlere ve değişik iklim koşullarına karşı dayanıklılığı, kolay şekillendirilebilmesi, düşük maliyeti alüminyumun önemli özellikleridir (30).

Alüminyumun tıpta da birçok alanda kullanılmaktadır. Alüminyum fosfat ve alüminyum hidroksit gibi alüminyum tuzları humoral immün yanıtı uyatarak antijene karşı antikor cevabını artırmaktadır (31). Alüminyum karbonat, alüminyum hidroksit içeren fosfor bağlayıcı ilaçların en sık kullanım alanı kısa süreli hiperfosfatemi tedavisidir (32). Alüminyum hidroksit içeren antiasitler, peptik ülseri olan hastaların tedavisinde de kullanılmaktadır (33). Hemodiyaliz solüsyonlarının içeriğinde alüminyum bulunmaktadır. Alüminyumun büyük bir kısmı özellikle kemik ve akciğer olmak üzere çeşitli dokularda depolanır, fazlası ise böbrek yolu ile atılır. Vücutta fazla miktarda bulunan alüminyum oksidatif strese neden olur. Alüminyumun beyin hücrelerinde birikimi alzheimer, parkinson, amiotrofik lateral sklerozis gibi nörodejeneratif hastalıklara neden olur. Uzun süreli alüminyum içeren antiasit kullanımı ise alüminyumun kemiklerde birikimine yol açarak dinamik kemik hastalığına ve hemoglobin sentezini inhibe ederek anemiye sebep olmaktadır. Alüminyum demir gibi transferrinle taşınıp, desferrioksaminle de şelasyona uğramaktadır (34). Alüminyum karaciğer ve bağırsaklarda demir depolarını azaltarak hemoglobin sentezini inhibe ederek anemiye neden olur ve hipokrom mikrositer anemi meydana gelir. Alüminyum birikimine bağlı ortaya çıkan aneminin tedavisinde desferrioksamine kullanılmaktadır.

2.3.1.3.7. Hiperparatiroidi

Paratiroid hormon (PTH) direkt veya indirekt olarak intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunu arttıran üremik bir toksindir ve nöropati, anemi, immundisfonksiyon, kardiyomiyopati, bozulmuş vasküler reaktivite, dislipidemi ve glukoz intoleransı gibi ciddi klinik sonuçlara neden olabilmektedir. Primer hiperparatiroidinin olası bir

komplikasyonu olarak anemi uzun süre önce tanımlanmış olup paratiroidektomi sonrası aneminin düzeldiği görülmüştür. Anemi ve paratiroid hormon arasındaki olası bağlantı kalsitriol eksikliği nedeniyle eritropoezde azalma ve PTH'nun doğrudan veya dolaylı etkileriyle EPO salınımının azalması, eritrosit üretimi, eritrosit ömrü ve eritrosit kaybı arasındaki ilişkiyle ilgilidir (35). KBH'da anemi varlığına PTH en az üç yolla katkıda bulunur. Bunlar; eritropoez inhibisyonu, eritrosit ömrünün kısalması ve kemik iliği fibrozisidir. Olası bir diğer mekanizma ise PTH'nin trombositler üzerine etkisidir. Normal böbrek fonksiyonu olanlarda hiperparatiroidi anemiye neden olabildiğine göre KB hastalığına sekonder hiperparatiroidi hastalarında çok daha yüksek saptanan paratiroid hormon seviyelerinin üremik hastalardaki anemi üzerinde daha olumsuz bir etkisinin olması beklenir. Gerçekten de KB hastalarında görülen eritropoetin direncinin olası nedenleri arasında hiperparatiroidi sıklıkla bulunur (36). Kemik iliğindeki eritropoetik hücreler kalsitriol reseptörleri bulundurur ve kalsitriol eritroid progenitor hücrelerin proliferasyonu ve maturasyonunu sağlar. Hiperparatiroidi sebeplerinden biri olan kalsitriol eksikliğinde eritropoez bozulabilir (37). Meytes ve arkadaşları parathormonun burst forming units-erythroid (BFU-E) inhibisyonu ile eritropoezi önlediğini fare kemik iliğinde in vitro olarak göstermiş ve uygun dozda EPO ile parathormonun bu inhibitör etkisinin düzeltilebileceğini belirtmiştir (38). Üremik hastalarda yapılan birçok çalışmada ciddi hiperparatiroidizmin major özelliklerinden olan kemik iliği fibrozisinin gösterilmiş olması eritropoez baskılanmasıyla hiperparatiroidi arasındaki ilişkiye dair hipotezi desteklemektedir (39). Anemi ile ilgili bir başka hipotez ise PTH ile endojen eritropoetin üretimi arasındaki olumsuz etkileşimdir. Uren ve arkadaşları cerrahi paratiroidektomiden 2 hafta sonra diyaliz hastalarında ortalama eritropoetin seviyelerinde önemli miktarda artış olduğunu göstermiştir (40). Bogin ve arkadaşları yüksek konsantrasyonlarda PTH ile insan eritrositlerini inkübe etmiş ve eritrosit osmotik frajilitesinde artış olduğunu saptamıştır (41). Wu ve arkadaşları diyaliz hastalarında intakt PTH kan düzeyi ile eritrosit frajilitesi arasında doğrudan ilişki olduğunu saptamıştır (42). Birçok araştırmada ciddi hiperparatiroidizmi olan diyaliz hastalarında öparatiroidik olanlara göre aneminin düzeltilmesi için daha yüksek dozda EPO ihtiyacı olduğu ya da hiperparatiroidinin medikal veya cerrahi düzeltilmesinden sonra anemide önemli düzelmeler olduğu bulunmuştur (43-46). Hiperparatiroidili hastalarda mukozal ülserlerden kaynaklanan

gastrointestinal sistem kanamalarındaki artış ile anemi mekanizmaları arasındaki ilişki olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir (47). Ayrıca hiperparatiroidili üremik hastaların gastrointestinal sistem kanamalarına eğilimlerinin daha fazla olduğu saptanmıştır. En azından teorik olarak yüksek PTH seviyelerinin trombosit agregasyonu üzerindeki olumsuz etkisinin kanamaya olan eğilimi artırdığı bildirilmiştir (48).

2.3.1.3.8. Folik Asit Eksikliği

Sağlıklı kişilerde diyetle alınan günlük 50-100 mcg folat folik yeterlidir. Folat dolaşıma 5-metiltetrahidrofolat olarak girer. Daha fazla metilasyon için kofaktör olarak vitamin B12 ve metil alıcısı olarak homosisteine ihtiyaç bulunmaktadır. Bu metilasyon reaksiyonu esnasında homosistein methionine dönüşür ve tetrahidrofolat meydana gelir. Bu reaksiyonun bozulması ile DNA sentezi için gereken tetrahidrofolat eksikliği ortaya çıkar. DNA sentezindeki azalma megaloblastik eritropoez ve makrositik anemiye neden olur (49). Folik asit eksikliği diyetteki alım eksikliği, emilim kusuru, ihtiyaç artışı ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişir. Vücutta folat rezervi az olduğundan nutrisyonel folat eksikliği erken ortaya çıkan bir tablodur. Gebelik, gelişme çağı, kronik hemolitik anemiler, myeloproliferatif hastalıklar, eksfoliyatif dermatit ve hipertiroidi durumlarında ihtiyaç artışına bağlı folat eksikliği gelişebilir. Bu hastalarda hızlı hücre proliferasyonu nedeniyle DNA sentezi artışı sonucu folik asit gereksinimi artar. Kronik hemolitik anemilerde folat eksikliği, anemiye olan kemik iliği yanıtına engel olabilir. Methotreksat, trimetoprim, difenilhidantoin, karbamazepin, primidon, fenobarbital, oral kontraseptifler, sulfasalazin, sikloserin, kolestiramin, triamteren gibi bazı ilaçların kullanımı ile birlikte serum folat düzeyleri azalmaktadır. İlaçlar, folat emilimini ve metabolizmasını etkileyerek folat seviyesinde eksikliğe neden olur. Alkoliklerde görülen megaloblastik anemi genellikle folat eksikliğinden kaynaklanır. Alkoliklerde folatın alımı, emilimi, karaciğerde depolanması azalır, enterohepatik dolaşımı bozulur ve idrarla folat kaybı artış gösterir. Tropikal sprue ve çölyak hastalığında da folat emilimi bozulur. Emilim kusuruna yol açan diğer barsak hastalıkları arasında rejyonel enterit, whipple hastalığı, barsak rezeksiyonları, amiloidoz, ince barsağın lösemik infiltrasyonu, skleroderma ve diabetes mellitus bulunmaktadır. Folat eksikliğinde tipik megaloblastik anemi görülür. Serum folat düzeyleri ve eritrosit folat düzeyleri normal seviyenin altındadır. Uzun dönemde folat eksikliğine rağmen tetkikten önceki birkaç

gün içinde folik asit alınmış ise serum folat seviyesi normal seviyede bulunabilir. Eritrosit folat düzeyleri ise 2-3 aylık süre ile ilgili eksikliği, serum folat düzeyine göre daha iyi gösterir. Bazen hızla gelişen folat eksikliğinde eritrosit folatı normal bulunabilir. Tedavide oral 1 mg/gün folik asit kullanılır. Malabsorbsiyonlu hastalarda günlük 5 mg folik asitin oral verilmesi ile sonuç alınabilmektedir. İki-üç haftalık tedavi ile folat depoları dolabilir. Ancak, gereksinim devam ediyor veya eksikliğe neden olan patoloji devamlı ise idame tedaviye ihtiyaç vardır. İdame dozu 0.25-0.50 mg/gün'dür (50). Folik asit suda eriyen bir vitamin olduğu için diyaliz sırasında vücuttan kaybı artar. Çalışmalar diyaliz hastalarında normal folat dengesini sağlamak için rutin folat replasmanına ihtiyaç olmadığını, diyalizde folat kaybının üriner atılıma göre daha fazla olmasına rağmen 60 gram/gün proteinli diyet alan bir hastada bu kaybın kolaylıkla karşılandığını bu nedenle belirgin folat eksikliği olan hastaların dışında folat replasmanının eritropoez üzerinde katkısı olmadığını bildirmiştir (36, 51-53). Ancak folat toksisitesinin olmaması ve desteğinin olası yararı göz önünde bulundurularak birçok diyaliz merkezi hemodiyaliz hastalarına rutin 1-5 mg/gün folik asit replasmanı yapmaktadır. Folat metabolizmasındaki bazı bozukluklar hemodiyaliz uygulanan KB hastalarına özgü gibi gözükmemektedir. Renal yetmezlikte folatın hücre içi transportunun değiştiği 1970'lerden beri bilinmektedir (54). Diyaliz hastalarında serum folat konsantrasyonunun doku folatına göre orantısız bir şekilde yükseldiği görülmüştür. Bu yüzden diyaliz hastalarında folat depolarının ölçülmesi önemlidir. Serum folatı diyetle alınan folat miktarını yansıtmakta olup doku folat depoları hakkında bilgi vermez. Eritrosit içi folat değerlendirildiği zaman diyaliz hastalarında folat eksikliğinin beklenenden daha sık olduğu görülmüştür (55).

2.3.2. Anemi ve Kardiyovasküler Sistem Etkileri

Anemi periferik vasküler direçte ve plazma vizkozitesinde düşüşe, venöz dönüşte ise artışa neden olur. Oksijen içeriği düşük hemoglobin kalp hızı ve vasküler tonüste artışa sebep olur. Bunların sonucunda kardiyak output artışı ve arteriyel volüm ve sol ventrikül kitle artışı meydana gelir. Bu olaylara bağlı olarak sonuçta sol ventrikül hipertrofisi, arteriyel hipertrofi ve aterosklerozis gelişir. Kalp yetersizliği ciddiyetinin artmasına paralel olarak anemi sıklığı ve ciddiyeti de artış göstermektedir. Ortalama hemoglobin düzeyi New York Heart Association (NYHA) sınıf II hastalarda 13.6 gr/dl

iken, sınıf IV hastalarda 10.9 gr/dl seviyesine düşmektedir (56). Hafif ve orta derecedeki aneminin normal kardiyovasküler sistem üzerinde önemli bir etkisi yoktur. Daha şiddetli anemi ise yüksek debiye bağlı kardiyak yapısal değişikliğe neden olur. Kalp debisinde artış, sistemik dirençte azalma, miyokard hipertrofisi ve fibrozis sıklıkla anemiye eşlik eder (57). Kronik kalp yetersizliğinde önemli bir morbidite nedeni olan egzersiz intoleransı anemi varlığında artmaktadır (58). Framingham çalışması aneminin semptomatik kalp yetersizliği için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (59). Hemoglobindeki her 1 gr/dl'lik düşüş kalp yetmezliği riskini % 25, ekokardiyografik olarak tespit edilmiş sol ventrikül hipertrofisini % 42 ve ölüm riskini % 14 arttırmaktadır (60-63). Aneminin EPO ile düzeltilmesi sol ventrikül kitle indeksinin % 10-30 oranında gerilemesine neden olur (64, 65). Egzersiz nedeniyle gelişen kardiyak iskemi de anemi tedavisi ile geriler (66).

2.3.3. Kronik Böbrek Hastalığında Eritropoetin Tedavisi

2007 yılında güncellenen The National Kidney Foundation (NKF) Dialysis Outcomes Ouality Initiative (DOQI) kılavuzu KB hastalarında hemoglobin hedefinin 11-12 gr/dL aralığında olmasını ve 13 gr/dL üzerine çıkılmamasını önermiştir (67). 2012 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ESA tedavi alan ve almayan KB hastalarında TSAT $\leq 30\%$ ve ferritin ≤ 500 ng/ml ise intravenöz demir replasmanı yapılmasını önermektedir. Eritropoetin stimüle edici ajanların prediyaliz KB hastalarında hemoglobin değeri 10 gr/dL üzerindeyse başlanmamasını, eğer hemoglobin değeri 10 gr/dL altındaysa ESA başlama kararının önceki demir tedavisine cevap, transfüzyon ihtiyacı riski, ESA ile ilişkili riskler ve semptomların varlığı gibi faktörlere göre bireyselleştirilerek verilmesini önermektedir. Diyaliz hastalarına ise hemoglobin değeri 10 g/dL altında iken ESA başlanması önerilmektedir (68).

2.3.2. Kronik Böbrek Hastalığında Hemostaz Bozuklukları

KB hastalarında trombosit sayısı genellikle normaldir ama bazı hastalarda hafif trombositopeni görülebilir (69). Böbrek fonksiyon bozukluğu ile kanama arasındaki ilişki 200 yıldan daha uzun süredir bilinmektedir (70). Üremik kanamanın etyolojisi multifaktöriyeldir (71). En önemli faktör platelet fonksiyon bozukluğudur. Platelet fonksiyon bozukluğu hem azalmış platelet agregasyonu hem de bozulmuş platelet

adezyonu ile ilişkilidir. Platelet adezyonundaki bozulma fibrinojen ve von Willebrand faktörle etkileşime girerek platelet agregasyon ve adezyonun rol oynayan glikoprotein IIb/IIIa'da kısmi bozulmaya bağlı olabilir (72). Platelet agregasyonun inhibe eden nitrik oksit (NO) üretimi üremik plazmada artmaktadır (73). Üre major platelet toksini değildir ve kan üre nitrojeni ile kanama zamanı arasında korelasyon yoktur (74). Guanidosüksinik asit ve metilguanidin seviyelerinde artma platelet fonksiyonlarında bozulmaya katkıda bulunmaktadır (75). KB hastalarında görülen anemi, tromboksan A2 ile ADP seviyelerinde azalma ve dolaşımdaki NO ve siklik GMP seviyelerinde artmaya neden olarak platelet disfonksiyonuna katkıda bulunmaktadır (76). KB hastalarında von Willebrand faktör seviyeleri normaldir (77). KB hastalarında genellikle koagülasyon faktörleri normaldir ve eşlik eden koagulopati olmadıkça protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı normaldir (78). Adenozin difosfat (ADP) ve epinefrin ile induklenen agregasyon cevabı ve in vitro kanama zamanı gibi platelet fonksiyonunu yansıtan diğer testler KB hastalarında sıklıkla bozuktur (79). Ayrıca disfonksiyonel üremik plateletlerde anormal protein ekspresyonu da bulunmaktadır (80).

2.3.3. Kronik Böbrek Hastalığında Granulositler ve Monositler

Kronik böbrek yetmezliği enfeksiyona duyarlılıkta artış ile ilişkilidir. Birçok çalışma azalan hücre içi cGMP-cAMP oranına veya granülosit membran reseptörleri bloke edici bir plazma faktörüne ve lökosit kemotaksisinde dolaşan olasılıkla bir inhibitörüne bağlı lökosit kemotaksisinin üremide bozulduğunu gösterdi. Hemodiyaliz hastalarında granülositlerin kemotaktik aktivitesi düzelme yerine daha çok bozulur. Hemodiyaliz granülosit kinetikler üzerinde derin bir etkiye sahiptir. Hemodiyalizin ilk iki saatinde hastaların tamamında akciğerlerde granülositlerin sekestrasyonu ve diyaliz membranı üzerinde kompleman aktivasyonu aracılığıyla periferik nötropeni gelişir. Hemodiyalizin takip eden saatlerinde kemik iliğinde nötrofillerin salınımı ile de nötrofili gelişir. Biyouyumlu olmayan membranlarla hemodiyaliz sırasında pulmoner vasküler yatakta sekestrasyon ve hücre agregasyonuna yol açan fagosit adezyon reseptörlerinin yüzey ifadesinde hızlı bir artış vardır. Bu etkiler yeni biyouyumlu membranlar ile daha az derecede görülmektedir (81).

Monositler hemodiyaliz sırasında belirgin olarak aktive edilir. Hemodiyaliz sırasında monosit aktivasyonunun fonksiyonel sonuçları olasılıkla hipotansiyonu

tetikleyen sitokin salınımını, ateroskleroz ve infeksiyonlara duyarlılık artışını içerebilir. Antijenik değişikliklere de cevapta anormal T hücre proliferasyonu ile karakterize immun yetmezliğin edinilmiş bir formundan üremik hastaların yıllardır etkilendiği bilinmektedir. Bu durum monosit disfonksiyonunun bir sonucudur. Üreminin immun yetersizliği üzerindeki değişikliklerinin klinik etkisini açıklığa kavuşturmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (81).

2.4. Kronik Böbrek Hastalığında Asit-Baz Dengesi

2.4.1. Kronik Böbrek Hastalığında Metabolik Asidozun Patogenezi

Asit-baz dengesi normal koşullarda, günlük asit yükünün böbreklerden atılmasıyla korunur. Asit yükü yaklaşık 1 meq/kg/gündür ve çoğunlukla sülfür içeren amino asitlerin metabolizması sırasında ortaya çıkan sülfürik asitten türemektedir (82, 83).

Asit yükünün eliminasyonu, hidrojen iyonunun, titre edilebilen asidite ve amonyum olarak üriner yoldan atılmasıyla sağlanır (84). Asit yükü orta derecede arttığında dahi, net asit atılımı öncelikle artan amonyum üretimi ve atılımına bağlı olarak uygun miktarlarda yükseldiği için, normale yakın bir asit-baz dengesi korunur (85).

Metabolik asidoz non-volatil asit üretiminde artış, bikarbonat kaybında artış, asitlerin renal atılımında azalma gibi fizyopatolojik süreçlerin birine ya da birkaçına bağlı olarak gelişebilir (86).

Metabolik asidoz sıklıkla kronik böbrek hastalığı (KBH) ile ilişkilidir (87, 88). KBH’nda işlev gören nefron sayısı azaldığı için, asit atılımı başlangıçta nefron başına atılan amonyum miktarı artırılarak kontrol altında tutulur (82). Ancak, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 40-50 mL/dak’nın altına düştüğünde, total amonyum atılımı da düşmeye başlar (82, 83, 89). Böbrek fonksiyonları bu düzeyde iken, total GFH başına amonyum atılımı normalin 3-4 katıdır. Bu da, amonyum atılımındaki azalmanın, sağlam kalan nefronların fonksiyonunun azalmasına değil, fonksiyon gören nefron sayısının çok azalmasına bağlı olduğunu düşündürmektedir (82, 90).

Sonuçta KBH, hidrojen iyonlarının retansiyonuna yol açar (82, 87, 89, 91). Amonyum atılımındaki azalmaya ek olarak, titre edilebilir asitin azalan atılımı da,

ilerlemiş böbrek hastalığında metabolik asidozun patogenezinde rol oynuyor olabilir. Hiperfosfateminin önlenmesi amacıyla, diyetle fosfat kısıtlamasına ek olarak oral fosfat bağlayıcıların kullanılması, fosfat atılımının azaltılmasına katkı sağlayabilir.

Retansiyona uğrayan asit, ekstrasellüler sıvıdaki bikarbonat, doku tamponatları ve kemik tarafından tamponlanır (92). Ancak, böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesiyle ilerleyici metabolik asidoz ve asidemi gelişebilir. Bu nedenle, KBH'nın ileri evrelerinde metabolik asidoz ve asidemi daha sık görülür (93). KBH'nın 1. ve 2. evrelerinde, 22meq/L'nin altındaki bikarbonat konsantrasyonunun prevalansı % 5'in altındadır ve G5 evresindeki diyaliz gerekmeyen KBH olanlarda lineer olarak bu oran yaklaşık % 25'e kadar yükselir (94). Hasta son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) doğru ilerledikçe, plazma bikarbonat konsantrasyonu 12-20 meq/L arasında sabit hale gelme eğilimi gösterir (82, 89, 95). Retansiyona uğrayan hidrojen iyonlarının tamponlanması, plazma bikarbonat konsantrasyonunun progresif olarak düşmesini engellediğinden, 10 meq/L'nin altında bir düzey sıra dışı bir durumdur. Anyon açığı; fosfat, sülfat, ürat ve hippurat gibi anyonların retansiyonuna bağlı olarak büyüdüğü için, ileri evre KBH gelişene kadar normal düzeyde kalır (95, 96).

Renal replasman tedavisinin başlatılması, diyaliz solüsyonundaki ek baz yüklemesine bağlı olarak tipik biçimde metabolik asidozda düzelme sağlar. Öte yandan, net asit oluşumu yüksek olan, özellikle yüksek miktarda hayvansal protein tüketen hastalarda, metabolik asidoz inatçı bir seyir gösterebilir (97, 98).

İdame diyalizine giren bazı hastalarda yanıtıcı olarak plazma bikarbonat düzeyleri düşüktür. Eğer kan örnekleri, geç santrifüj edilirse, kan hücrelerinden laktik asit salımı artabilir ve bu da plazma bikarbonat konsantrasyonunu düşürebilir (99).

Buna karşılık, SDBY olan hastaların küçük bir bölümünde plazma bikarbonat konsantrasyonu ve anyon açığı normal düzeydedir (95). Kısıtlı protein alımına bağlı olarak günlük asit yükünün düşmesi (hem asit hem sülfat oluşumunu azaltır) ve/veya meyve tüketiminin artması (bikarbonata dönüşen sitratları sağlar) en olası açıklamalardır. SDBY olan plazma bikarbonat düzeyi ve anyon açığı normal olan hastaların çoğu ayrıca diyabetiktir (100).

Kusma ve diüretik tedavisi sonucu gelişen bir metabolik alkaloz, ileri evre böbrek yetmezliğinde plazma bikarbonat konsantrasyonunu normalleştiren diğer bir faktördür. Bu gibi durumlarda, anyon açığı hala yüksektir.

Böbrek nakli olan hastalarda (101), KBH'yla ilgili üriner asidifikasyon bozuklukları genellikle allograft implantasyonundan sonra düzeliyorsa da, sıklıkla hafif bir metabolik asidoz gözlenir (102). En geniş çaplı çalışmalardan birinde, 823 rasgele seçilmiş böbrek transplantlı hastada, ortalama serum bikarbonat konsantrasyonu 22 meq/L olarak bulunmuştur. Hastaların yaklaşık % 60'ında bu konsantrasyonun 24 meq/L'nin altında olduğu saptanmıştır (103). Azalmış böbrek fonksiyonları, artmış paratiroid hormon ve fosfat düzeyleri ve azalmış serum albümin ve kalsiyum düzeylerinin düşük bikarbonat düzeyleri ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.

Transplantasyon sonrası ortaya çıkan metabolik asidozdan sorumlu olası mekanizmalar arasında renal tübüler asidoz gelişimi (siklosporin ve takrolimus gibi kalsinörin inhibitörlerine bağlı), hiperpotasemi, hiperkalsemi, bozulmuş sitrat metabolizması ve diğer tübüler fonksiyon bozuklukları sayılabilir (104-108).

2.4.2. Kronik Böbrek Hastalığında Metabolik Asidozun Sonuçları

Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan kişilerde görülen kronik metabolik asidoz çok çeşitli fizyopatolojik değişikliklere yol açabilir.

Diyalize gerek duymayan KB hastalarında (126-129) ve son dönem böbrek hastalarında (130-132) birçok gözlemsel çalışma yapılmıştır ve metabolik asidoz ile mortalitenin yükselmesi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir.

Serum bikarbonat düzeyi 22 meq/L'nin altında olan ve diyalize gerek duymayan kronik böbrek hastası 1240 askerin katıldığı bir çalışmada, mortalite riskinin bikarbonat düzeyinin 26-29 meq/L olduğu hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (127).

Kronik Böbrek Yetmezliği Kohort Çalışması [Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC)]'na katılan 3939 Evre 2-4 KBH olan hastalarda 4 yıllık mortalite oranı, serum bikarbonat düzeyi 22 meq/L veya altında olanlarda 26 meq/L'nin üzerinde olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (yaklaşık %3'e karşılık %2) (129). Ancak, bu fark diğer risk faktörleri kontrol edildiğinde anlamlı bulunmamıştır.

56385 hemodiyaliz hastasının katıldığı bir çalışmada, 2 yıllık mortalite oranının, serum bikarbonat düzeyi 17-19 meq/L olanlarda en düşük düzeyde olduğu saptanmıştır (132). Ancak, yukarıda da değinildiği gibi, diyaliz hastalarının çoğunda serum bikarbonat düzeyi zaten düşüktür. Bikarbonat konsantrasyonunun normal olması genellikle protein alımının kısıtlanmasına ya da malnütrisyona işaret eder. Hastaların

analizleri beslenme yetersizliğinin göstergelerine göre kontrol edildiğinde, araştırmacılar serum bikarbonat düzeyi 22 meq/L'nin altında olanlarda bu düzeyin üzerinde olanlara göre mortalite riskinin belirgin olarak yüksek olduğunu saptamışlardır.

Diyalize gerek duymayan KBH olanlarda yapılan gözlemsel çalışmalar, düşük bikarbonat konsantrasyonlarının ilerleyici böbrek fonksiyonlarında daha yüksek kayıpla ilişkili olduğunu göstermiştir (127, 128, 133-136). Düşük serum bikarbonat düzeyleri, KBH olmayanlarda böbrek fonksiyonlarında ilerleyici kayıpla ilişkilidir (138, 139).

Bir tıp kliniğinde takip edilen 5422 hastada, serum bikarbonat düzeyi 22 ya da altında olanlar 25-26 meq/L olanlarda karşılaştırılmış ve ilk grupta bir böbrek hastalığı (eGFH'da %50 azalma ya da eGFH'nın 15mL/dak/1.73m²'nin altına düşmesi olarak tanımlanmıştır) gelişme riskinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir (133). AASK çalışmasına katılan 632 hastada, yükselmiş net endojen asit üretimi, ölçülen yıllık eGFH'ndaki düşüşün hızlanması ile ilişkili bulunmuştur (137).

Bir çalışmada, başlangıç eGFH'ı 60 mL/dak/1.73m² ya da üzerinde olan 5810 multi-etnik bir popülasyonda, serum bikarbonat düzeyi 21 meq/L'nin altında olanlarda, serum bikarbonat düzeyinin 23-24 meq/L arasında olduğu hastalara göre böbrek fonksiyonlarda hızlı düşüş riskinin anlamlı olarak artmış olduğu saptanmıştır (138).

Metabolik asidoz ile KBH'nın hızlı ilerlemesi arasındaki ilişkinin mekanizması henüz aydınlatılamamıştır ve belki de arada bir nedensel ilişki yoktur. Eğer bir nedensel ilişki varsa, o da sağlam nefronların komşu nefronlardaki kayba karşı uyum sağlamak için bir tepki veriyor olması olabilir (140-146). Metabolik asidoz, kompleman sistemi ve renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu ve böbreklerde endotelin-1 üretiminin yükselmesi yoluyla nefronlardan amonyum atılımının artmasını sağlar. Bunların tümü de tübülointerstisyel enflamasyon ve böbreklerde kronik hasara yol açabilen faktörlerdir (147).

Endotelin-1, metabolik asidozla ilişkili nefrotoksisitede önemli bir rol oynuyor olabilir. Örneğin sıçanlarda, ya parsiyel nefrektomi ya da diyetle suplemasyon artışıyla oluşturulan metabolik asidoz renal endotelin-1'i uyarır ve böbrek fonksiyonlarında progresif bir kaybın oluşmasına yol açar (145, 148). Hem endotelin reseptör antagonistleri hem de bikarbonat suplemanları asidoza bağlı nefrotoksisiteyi düzeltir.

Ancak, bikarbonat suplemanlarının daha etkili olması, endotelin-1 dışındaki bazı faktörlerin de böbrek hasarına katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

Diğer önemli potansiyel mekanizma da renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonudur. Bu sistem idrar asidifikasyonu açısından önemlidir ancak, proteinüri (141), böbrek hasarı ve ilerleyici KBH ile sonuçlanabilir (141, 148).

2.4.3. Kronik Böbrek Hastalığında Metabolik Asidozun Tedavisi

Asidemi normal büyümeyi yavaşlattığından, çocuklarda asideminin bikarbonat ile tedavisi edilmesi gerekir (149). Geleneksel olarak, asemptomatik böbrek hastalığı olan erişkinlerde görülen hafif asidemide genellikle eksojen alkali kullanımına başvurulmaz. Erişkinlerin tedavisinde sodyum bikarbonat tedavisinden kaçınılmasının arkasında, sodyum alımındaki artışa bağlı olarak, kronik böbrek hastalığında (KBH) sık görülen hipervolemi ve hipertansiyonun şiddetleneyeceği ya da hipokalsemisi olan hastalarda pH'nın yükseltilmesinin tetaniye neden olabileceği ile ilgili kaygılar bulunabilir.

Ancak, sodyum bikarbonat, sodyum klorüre göre daha az sodyum retansiyonu ve kan basıncı artışına yol açar (150). Her ne kadar benzer bir fenomen böbrek fonksiyonları normal olan ama tuza duyarlı hipertansiyon hastalarında gösterilmişse de, karbonat ve klorür arasındaki bu farktan sorumlu faktörler tam olarak anlaşılamamıştır.

KBH ve metabolik asidozu olan hastalara, alkali tedavisi genellikle sodyum bikarbonat olarak serum bikarbonat düzeyini normal sınırlar (23-29 meq/L) içinde tutabilmek için uygulanmalıdır (151-153). Serum bikarbonat düzeyi ile mortalite arasındaki U-şeklinde bir korelasyon bulunmaktadır ve serum bikarbonat düzeyinin üst limiti alt limiti kadar kesin değildir (127).

Alkali tedavisi genellikle sodyum bikarbonat ya da sodyum sitrattan oluşur. Sitrata bikarbonata göre daha hızlı metabolize olur. Tipik doz 0.5-1 meq/kg/gün'dür. Alüminyum içeren antasitler kullanan hastalarda sodyum sitrat kullanılmamalıdır.

Metabolik asidoz ile mortalite ve KBH progresyonu arasındaki ilişkiyi gösteren gözlemsel çalışmalar ve alkali tedavinin KB hastalığında progresyon, kemik sağlığı, beslenme durumu konularında faydalarını gösteren randomize araştırmalar bu tedavi yaklaşımının önemini göstermiştir.

Eldeki verilere göre, bikarbonat destekleri KBH'nın ilerlemesini yavaşlatıyor gibi görünmektedir (154-158).

Aynı araştırmacı tarafından yapılan iki farklı çalışmada, metabolik asidozu olmayan (serum bikarbonat düzeyi 22-24 meq/L) hafif KBH olan hastalarda, alkali tedavisinin faydaları gösterilmiştir.

İlk çalışmada, ortalama eGFH 75mL/dak/1.73m² ve albümin-kreatinin oranı 300mg/g'dan büyük olan 120 hasta rasgele olarak üç gruba ayrılmıştır. Bir gruba plasebo verilirken, diğer gruplara sodyum bikarbonat ve sodyum klorür (her biri 0.5meq/kg/gün dozunda) verilmiştir (155). Beş yıl sonra, eGFH'nda yıllık düşüş oranı, sodyum bikarbonat grubunda plasebo ve sodyum klorür göre hafif ancak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

İkinci araştırmada, Evre G3 KBH olan 108 hasta (eGFH=30-59 mL/dak/1.73 m²) rasgele olarak üç gruba ayrılmıştır. Bir gruba standart tedavi uygulanırken, bir gruba sodyum bikarbonat suplemanı ile alkali tedavisi uygulanmış, diğer gruba alkali bir diyet oluşturan meyve ve sebze verilmiştir. Üç yıl sonra, yüksek alkali tedavisinin verildiği grupta eGFH'daki düşüş daha az olmuştur (158).

Erken evre KBH hastalarının dahil edildiği bu çalışmalarda, alkali tedavisinin, fonksiyon gösteren nefronlardaki azalmaya uyumu sağlayan böbrek yanıtı ile ilgili zarar verme potansiyeline sahip unsurları, dolayısıyla günlük asit yüküyle ilgili atılım kapasitesindeki azalmayı önlediği iddia edilmiştir.

Kemik tampon sisteminde aşırı miktarda hidrojen iyonlarının tamponlanması, kemikten kalsiyum ve fosfat salımıyla ilişkilidir (82, 152, 159). Hipokalsüri böbrek yetmezliğinin ilk bulgularından biridir. Bu yüzden, kemiklerden salınan kalsiyum muhtemelen dışkıyla atılmaktadır. Bu değişikliğin önüne geçmek, kalsiyum dengesinin negatifleşmesi olasılığını en aza indirebilir ve böylece hem osteopeninin hem de hiperparatiroidinin eşlik ettiği kemik hastalıkları önlenabilir ya da geciktirilebilir (92, 160-162).

21 hemodiyaliz hastasının katıldığı bir araştırmada, metabolik asidozun düzeltilmesinin metabolik kemik hastalığının da düzelmesini sağladığı ileri sürülmüştür. Hastalar rasgele olarak iki gruba (standart diyaliz çözeltisiyle tedavi ya da bir bikarbonat suplemanı eklenmiş çözelti ile tedavi) ayrılmıştır (160). Bu gruplarda diyaliz öncesi plazma bikarbonat düzeyleri sırasıyla 15.6 ve 24 meq/L olarak ölçülmüştür. 18

ay sonra yapılan değerlendirmede, kontrol grubunda osteoid ve osteoblastik yüzeylerin ve plazma PTH düzeylerinin arttığı ancak, asidozun düzeltildiği hastalarda değişmediği saptanmıştır. Bikarbonat tedavisiyle PTH kontrolünün iyileştirilmesi açısından benzer bir fayda, hafif ve orta derecede KBH olanların katıldığı randomize bir çalışmada da gözlenmiştir (161).

Asidozun dzaltılması, kısmen hiperparatiroidizme duyarlılığın azalmasıyla etkili oluyor olabilir (118). Bu mekanizma, 8 hemodiyaliz hastanın katıldığı bir çalışmada ileri sürülmüştür (118). Asidozun bikarbonat suplemanı eklenmiş diyalizat (40 meq/L) ile güçlendirilmiş tedavisi, paratiroid bezlerinin iyonize kalsiyuma duyarlılığının artmasını sağlamıştır.

Üremik asidoz, iskelet kaslarının yıkımını arttırarak ve albümin sentezini azaltarak kas atrofisine ve kaslarda güçsüzlüğe yol açabilir (163-167). Asidoz, kısmen kortizol salımını arttırarak, insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) (163-165, 168) ve insülin sinyalinin fosfoinositid 3-kinaz yoluyla inhibe ederek hiperkatabolik tabloya aracılık ediyor gibi görünmektedir (112). Bu durum yağsız vücut kitlesinde kayba ve kaslarda güçsüzlüğe neden olur (163). İlerleyici böbrek hasarını en aza indirmek amacıyla uygulanan diyetle protein kısıtlaması sonucunda kaslarda yıkım daha da artabilir (163).

Kas fonksiyonlarındaki ve/veya albümin metabolizmasındaki bu patolojiler, kronik olarak diyalize giren hastalardaki asidozun optimal olarak dzaltılması dahil, asidozu (165, 169) düzeltmek için uygulanan alkali tedavisiyle geri döndürülebilir (170, 171). Daha önce değinilen randomize çalışmada, bikarbonat, KBH olan prediyaliz hastalarında, diyetle protein alımını anlamlı bir biçimde iyileştirmiş ve protein katabolizmasını, serum albmininde ve yağsız vücut kitlesindeki artışa paralel olarak azaltmıştır (154).

Alkali tedavisi, asideminin büyüme geriliğine yol açtığı çocuklarda da yararlı olabilir (149, 166). Deneysel alışmalar, metabolik asidoz tarafından uyarılmış ve büyüme inhibisyonuna yol açan bir takım büyüme hormonu eksenin patolojileri tanımlamıştır. Bunlar arasında, pulsatil büyüme hormonu salgılanmasında azalma, (kısmen dolaşımdaki büyüme hormonuna hepatik yanıtın azalmasına bağlı olarak) IGF-I retim ve plazma düzeylerinde düşme ve büyüme hormonu reseptörüyle ilgili hepatik

mRNA'da azalma sayılabilir (168, 172-174). Erişkinlerde, büyüme hormonu duyarlılığında düzelme de tarif edilmiştir (175).

Alkali tedavisi, genellikle 0.5-1 meq/kg/gün doz aralığında verilen sodyum bikarbonat ve sodyum sitrattan oluşur. Sodyum sitrat hızla bikarbonata metabolize olur. Bikarbonat tedavisinde görülen gaz şikayetine sitrat yol açmaz . Ancak, sitrat (alüminyum sitrat oluşturmak suretiyle) alüminyumun çözünür kalmasını sağlar ve barsak lumeninde kalsiyumla kompleks oluşturur. Bunlara bağlı olarak, sitrat alüminyumun intestinal emilimini artırdığından, alüminyum içeren antasitlerle birlikte kullanılmamalıdır. Serbest kalsiyum konsantrasyonundaki kompleks oluşumu sonucu olan düşüş, barsak epitelindeki sıkı birleşme noktalarında geçirgenliği artırdığı için, alüminyumun pasif emiliminde belirgin bir artış olur (176, 177). Dolayısıyla, hiperfosfatemiyi kontrol altına almak için alüminyum içeren antasitler kullanan hastalarda, sodyum sitrat ile tedavi edildiklerinde, alüminyum entoksikasyonu riski ortaya çıkar (177, 178). Öte yandan, alüminyum bazlı fosfat bağlayıcılar nadir kullanılmaktadır.

Metabolik asidoz, kalsiyum sitrat, kalsiyum asetat ya da kalsiyum karbonat ile de tedavi edilebilir. Buna ek olarak, Evre G4 KBH olan normopotasemik hastaların değerlendirildiği küçük çaplı bir çalışmada, diyetin daha çok meyve ve sebze şeklinde değiştirilmesinin, bir başka deyişle alkali diyet verilmesinin serum bikarbonat düzeyini başlangıç değerine göre yükselttiği gösterilmiştir. Ancak bu yükseliş, sodyum bikarbonat suplemasyonunda olduğu kadar değildir (179). Bununla birlikte, bu tür diyetler aynı zamanda yüksek miktarda potasyum içerdiği için, metabolik asidozu olan KBH hastalarını bu yöntemle tedavi etmek risklidir (180). Tedavi yaklaşımı, hastanın tolerans, genel durum, mevcut diğer hastalıklar ve biyokimyasal profiline göre bireyselleştirilmelidir.

İdame diyalizindeki hastalarda, metabolik asidozu düzeltmekte kullanılan diğer bir seçenek de diyalizatta bikarbonat konsantrasyonunu arttırmaktır (160, 178). Diyaliz öncesi asidozu önlemek için hemodiyalizde 42 meq/L gibi yüksek düzeylere çıkmak gerekebilir. Doğru uygulandığında, bu yöntem genellikle iyi tolere edilir ve diyaliz sonrasında belirgin bir alkalozu yol açmaz (181). Ancak, yüksek miktarda asetat ya da sitrat gibi bikarbonat ekivalanları içeren hemodiyaliz solüsyonlarının, belirgin bir biçimde metabolik alkalozu neden olması mümkündür (182).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Çalışma tasarımı ve katılımcılar

Çalışmamız Kasım 2014 ile Mayıs 2015 tarihleri arasında Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Polikliniğinde takipli ve polikliniğe başvuran 111 prediyaliz dönemdeki kronik böbrek hastasının geriye dönük verileri taranarak gerçekleştirildi. Bu hastaların 82'sinin asidozu ($\text{pH} < 7,35$) mevcuttu. Bu 82 hastadan venöz kan gazı incelemesinde HCO_3 değeri 22 meq/L'nin altında olan ve oral sodyum bikarbonat tedavisi alan 62 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan bu hastaların başlangıçtaki ve 3 ay sonra yapılan kontrollerindeki hematolojik parametreleri değerlendirildi. Oral sodyum bikarbonat tedavisinden fayda gören (kan gazı incelemesinde HCO_3 değeri 22 meq/L'nin üzerinde olan) 25 hastanın da çalışma başlangıcı ve çalışma sonu kan değerlerinin karşılaştırılması yapıldı. Ayrıca tedaviye rağmen HCO_3 değeri 22 meq/L'nin altında olan 37 hasta çalışma grubuyla karşılaştırılmak üzere kontrol grubu olarak değerlendirildi. Grupların değerlendirilmesinde demografik özellikleri ve çalışma sonu hemogram parametrelerinin (WBC, RBC, hemoglobin, hematokrit, platelet) karşılaştırılması yapıldı.

18 yaşından küçük ve 75 yaşından büyük olanlar, morbid obezler, akut böbrek hasarı şüphesi olanlar, eritropoez stimulan tedavi alanlar, renal replasman tedavisi alanlar, aktif enfeksiyonu olanlar, kronik karaciğer hastaları, gebelik durumu olanlar ve malignite tanısı olanlar, respiratuar asidozu olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri dosyalarından kaydedildi. Bunun yanı sıra, eşlik eden hastalıklar açısından diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar ile sigara ve ilaç kullanımları hasta dosyalarından kaydedildi. Katılımcıların kreatinin, üre, ferritin, PTH, CRP, tam kan sayımı, kan pH, kısmi karbondioksit basıncı (pCO_2), bikarbonat (HCO_3) değerleri geriye dönük olarak tarandı.

3.2. Kan örneklerinin çalışılması

Serum üre, kreatinin seviyeleri ticari olarak temin edilebilen kitler kullanılarak Beckman Coulter Synchron LX 20 (Massachusetts, USA) ile ölçülmüştü. Tam kan

sayımı florasan akım sitometri yöntemi ile Sysmex XE 2100i (Japan) kullanılarak analiz edilmişti. CRP ölçümünde immunitürbidimetrik yöntem kullanılmıştı. Kan HCO₃, pCO₂ ve pH ölçümü venöz kan örneklerinden 15 dakika içerisinde bir kan gazı cihazı (Roche cobas b 121 POC system) ile yapılmıştı. Hastaların PTH seviyeleri elektrokemilüminesans immunoassay yöntemi ile Abbott Architect i2000 analiz sistemi (Illinois, USA) kullanılarak ölçülmüştü. Hastaların ferritin seviyeleri elektrokemilüminesans immunoassay yöntemi ile Roche C-601 analiz cihazı (Japan) kullanılarak ölçülmüştü. Hastaların glomerüler filtrasyon hızı Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), vücut kitle indeksi vücut ağırlığı(kg)/boy(m²) yöntemiyle hesaplandı.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme Yöntemleri

İstatistiksel açıdan verilerin değerlendirilmesinde MedCalc 16.4.3 (MedCalc Belgium) istatistik paket programı kullanıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Demografik verilerin ve gruplar arasındaki sıklıkların karşılaştırılmasında ki-kare testi, iki gruba ait sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermemesine göre bağımsız gruplar t testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tüm sonuçların değerlendirilmesinde ise $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

3.4. Etik Kurul

Çalışma Adana Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 31.03.2016 tarih ve ANEAH EK 2016/61 sayılı onayı ile yürütüldü.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 62 hastanın başlangıç kan gazı incelemesinde $\text{pH} < 7,35$ idi ve HCO_3 değeri 22 meq/L'nin altında idi ve bu hastaların hepsi çalışma başlangıcında oral sodyum bikarbonat tedavisi almakta idi.

62 hastadan başlangıçtan 3 ay sonraki venöz kan gazı incelemesinde HCO_3 değeri 22 meq/L'nin altında olan 37 hasta kontrol grubuna, başlangıçtan 3 ay sonraki venöz kan gazı analizinde HCO_3 değeri 22 meq/L'nin üzerinde olan 25 hasta ise çalışma grubuna alındı.

Araştırma popülasyonun başlangıç demografik verilerine bakıldığında iki grup cinsiyet dağılımı açısından benzer bulundu ($p=0,963$), aynı şekilde gruplar yaş ortalaması açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,451$) Grupların vücut kitle indeksleri (VKİ) karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,073$) (Tablo 3).

Tablo 3. Grupların Demografik Verilerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Kontrol (n=37)	Çalışma (n=25)	p
Yaş (yıl)	55,8±17,2	58,9±13,4	0,451
Cinsiyet (kadın n, %)	19 (%51,4)	13 (%52)	0,963
VKİ (kg/m ²)	27,7±5,3	30,3±5,3	0,073

Oral sodyum bikarbonat tedavisi ile, 3 ay sonraki kan gazı incelemesinde HCO_3 değeri 22 meq/L'nin üzerinde olan 25 hastanın başlangıç ile 3. ay sonundaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırması tablo 4'tedir.

Çalışma grubundaki hastaların 3. ay sonundaki ortalama bikarbonat düzeyi (23,9±1,71 meq/L) çalışma başlangıcındaki ortalama bikarbonat düzeyine göre (19,6±2,5 meq/L) daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$).

Çalışma grubunda bulunan hastaların ortalama hemoglobin değerine bakıldığında çalışma başlangıcı (11,2±1,7 gr/dl) ve çalışma sonu (11,4±1,7 gr/dl)

değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,611$). Bu hastaların ayrıca çalışma başlangıcı ortalama platelet ($248692\pm74493/\text{mm}^3$) ve çalışma sonundaki ortalama platelet ($253500\pm81076/\text{mm}^3$) değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,840$). Aynı zamanda çalışma grubundaki hastaların 0. ay ortalama lökosit ($8788\pm2614/\text{mm}^3$) sayısı ve 3. ay sonundaki ortalama lökosit ($8528\pm2332/\text{mm}^3$) sayıları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,314$).

Çalışma grubunun 0. ay ve 3. ay sonundaki ortalama eGFH değerleri ve ortalama kreatinin değerleri kendi arasında karşılaştırıldığında hem ortalama eGFH ($p=0,910$, tablo 4) hem ortalama kreatinin ($p=0,657$) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Çalışma grubunda olan hastaların 0. ay ve 3. ay sonundaki ortalama PTH seviyeleri ve ortalama CRP seviyeleri kendi arasında karşılaştırıldığında hem ortalama PTH ($p=0,834$, tablo 4) hem ortalama CRP ($p=0,809$) seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4. NaHCO₃ tedavisinden fayda gören hastaların 0. ay ve 3. ay sonu laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	0. ay	3. ay	P
pH	$7,30\pm0,04$	$7,33\pm0,04$	0,012
HCO ₃ (meq/L)	$19,6\pm2,5$	$23,9\pm1,71$	<0,001
pCO ₂ (mm/Hg)	$42,3\pm6,8$	$42,9\pm5,3$	0,735
eGFH (ml/dk/1,73m ²)	$20,1\pm11,2$	$20,5\pm10,7$	0,910
Kreatinin (mg/dl)	$3,58\pm1,56$	$3,4\pm1,35$	0,657
Hgb (gr/dl)	$11,2\pm1,7$	$11,4\pm1,7$	0,611
Htc (%)	$34,1\pm5,4$	$34,9\pm5,0$	0,545
RBC (milyon/mm ³)	$3,74\pm0,57$	$3,82\pm0,57$	0,610
Platelet (/mm ³)	248692 ± 74493	253500 ± 81076	0,840
WBC (/mm ³)	8788 ± 2614	8528 ± 2332	0,314
Ferritin (ug/L)	$188,6\pm184,5$	$200,4\pm177,6$	0,376
PTH (pg/mL)	$233,7\pm172,4$	$223,3\pm171,0$	0,834
CRP (mg/L)	$0,74\pm0,74$	$1,11\pm0,89$	0,809

Sodyum bikarbonat tedavisi ile kan bikarbonat değeri düzelen ve düzelmeyen grupların almış olduğu tedavi dozu arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,075$). Sırasıyla tedavi dozları $2,8\pm1,0$ gr/gün, $3,2\pm0,8$ gr/gün idi (Tablo 5).

Grupların çalışma sonunda ortalama bikarbonat düzeylerine bakıldığında kontrol grubunun ortalama bikarbonat düzeyi ($19,5\pm2,0$ meq/L) çalışma grubunun ortalama bikarbonat düzeyine ($24,0\pm1,6$ meq/L) göre daha düşük idi ve iki grup karşılaştırıldığında bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$).

Grupların çalışma sonunda ortalama kısmi CO₂ basınçları (pCO₂) karşılaştırıldığında kontrol grubunun ortalama kısmi CO₂ basıncı (pCO₂) $41,7\pm6,3$ mmHg ve çalışma grubunun ortalama kısmi CO₂ basıncı (pCO₂) $43,0\pm5,4$ mmHg idi ve iki grup arasında bu yönden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,424$).

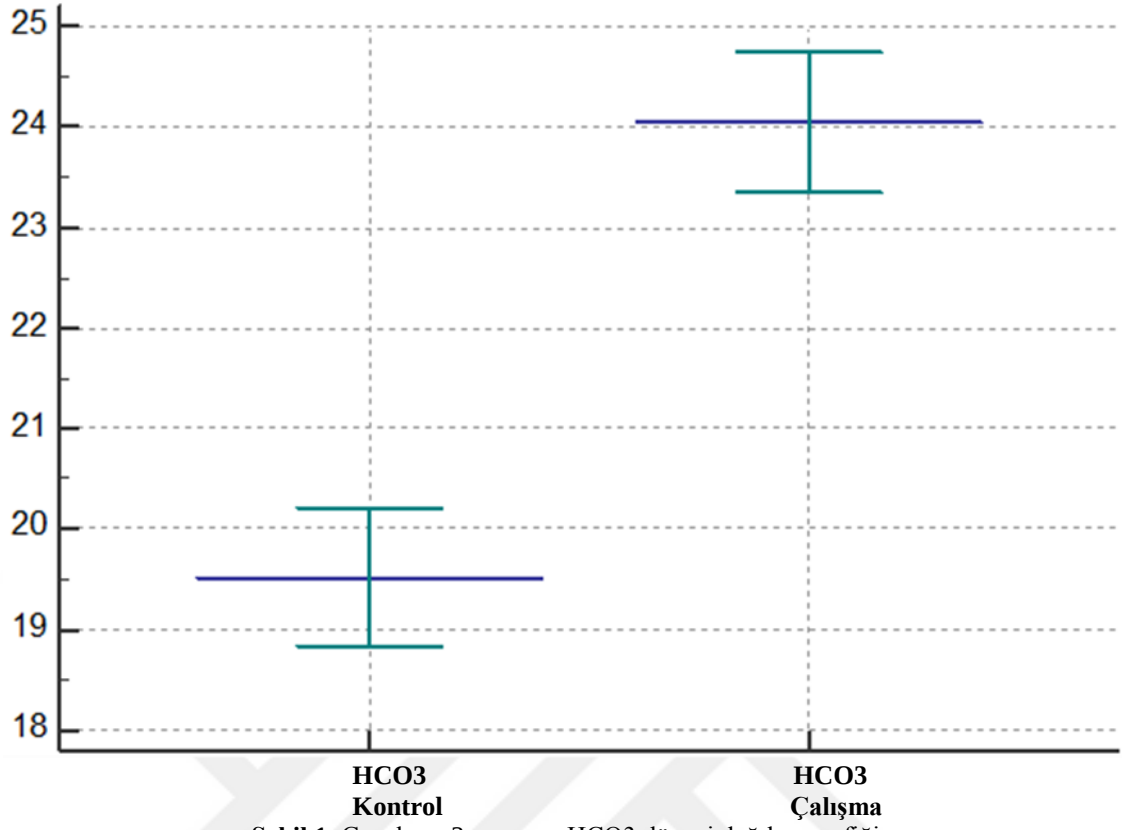
Grupların çalışma sonu ortalama venöz kan pH değerine bakıldığında çalışma grubunun ortalama kan pH'sının ($7,33\pm0,04$) kontrol grubunun ortalama kan pH'sına ($7,30\pm0,04$) göre daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,014$).

3. ay sonunda ortalama eGFH değerleri ve ortalama kreatinin değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında hem ortalama eGFH ($p=0,484$) hem ortalama kreatinin ($p=0,576$) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

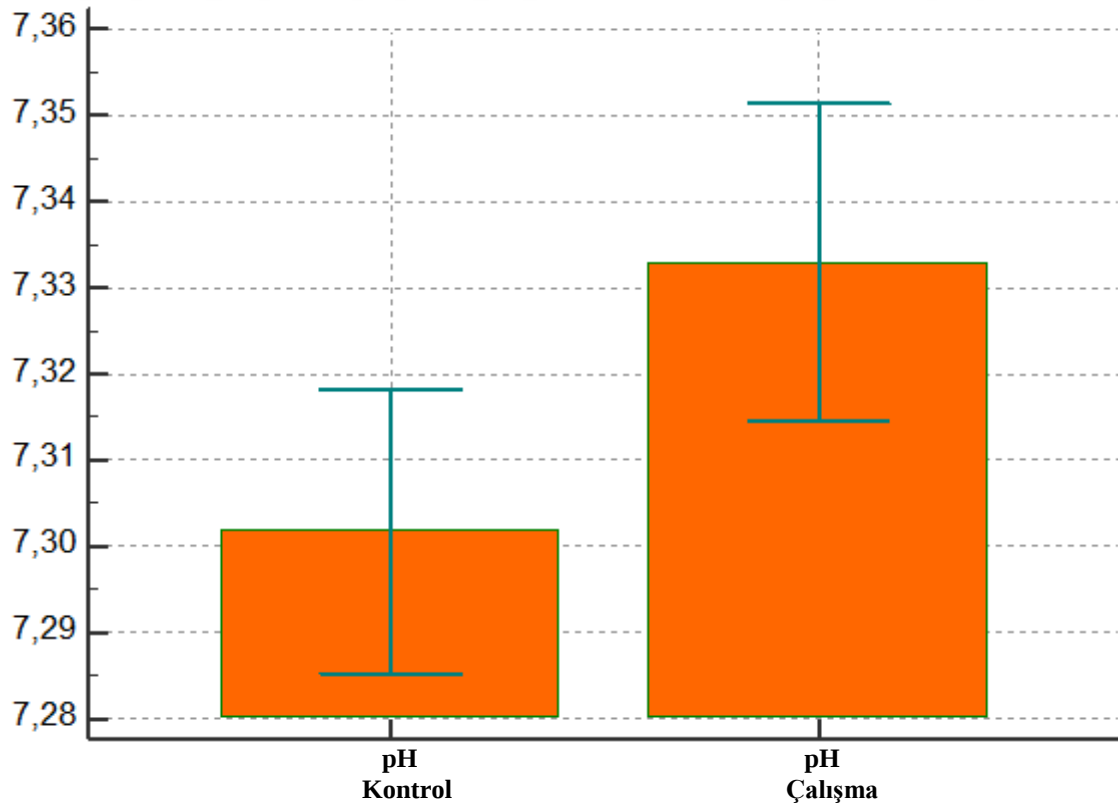
Çalışma sonunda ortalama PTH seviyeleri ve ortalama CRP seviyeleri gruplar arasında karşılaştırıldığında hem ortalama PTH ($p=0,541$) hem ortalama CRP ($p=0,779$) seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 5. Grupların 3. ay sonundaki kan gazı ve biyokimya verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Kontrol (n=37)	Çalışma (n=25)	p
Ph	$7,30\pm0,04$	$7,33\pm0,04$	0,014
HCO ₃ (meq/L)	$19,5\pm2,0$	$24,0\pm1,6$	<0,001
pCO ₂ (mm/Hg)	$41,7\pm6,3$	$43,0\pm5,4$	0,424
eGFH (ml/dk/1,73m ²)	$18,6\pm8,4$	$20,3\pm10,9$	0,484
Kreatinin (mg/dl)	$3,6\pm1,3$	$3,4\pm1,3$	0,576
Ferritin (ug/L)	$164,6\pm153,6$	$200,4\pm177,7$	0,221
PTH (pg/mL)	$249,5\pm143,6$	$223,3\pm171,0$	0,541
CRP (mg/L)	$0,87\pm0,68$	$1,11\pm0,89$	0,779
NaHCO ₃ gr/gün	$3,2\pm0,8$	$2,8\pm1,0$	0,075



Şekil 1. Grupların 3. ay sonu HCO₃ düzeyi dağılım grafiği

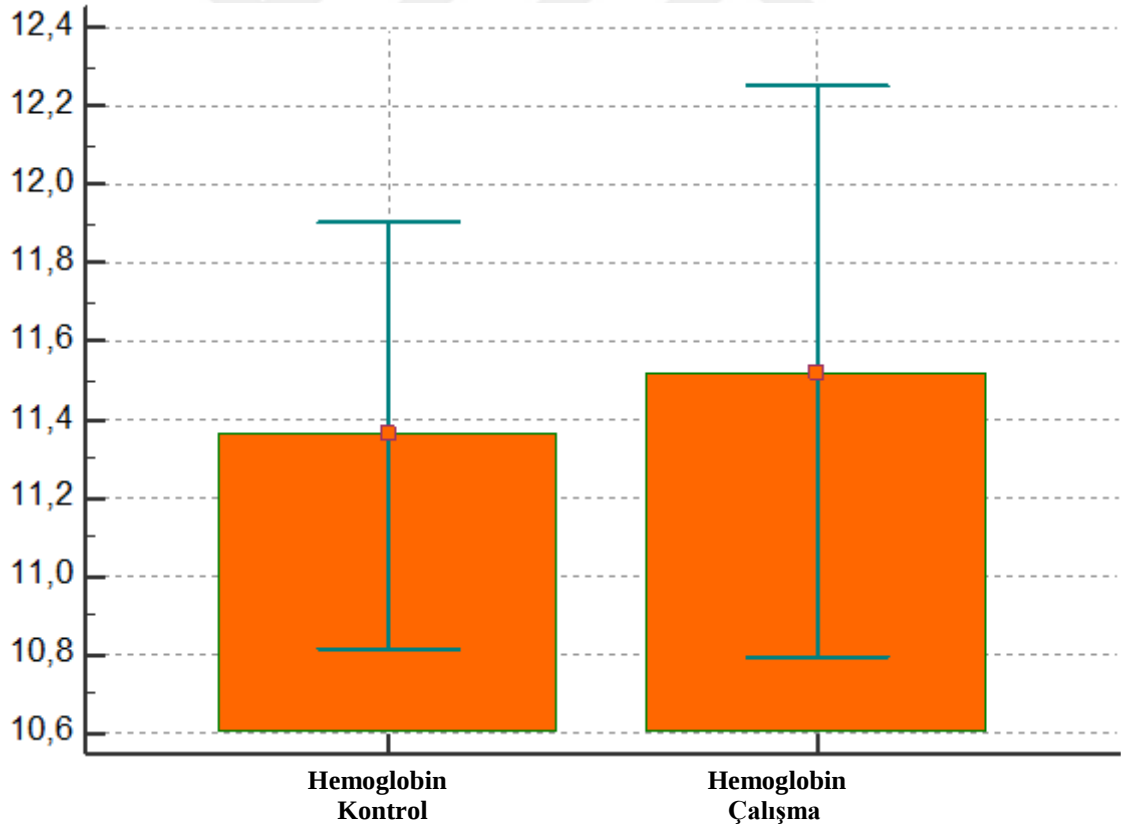


Şekil 2. Grupların 3. ay sonu kan pH değeri dağılım grafiği

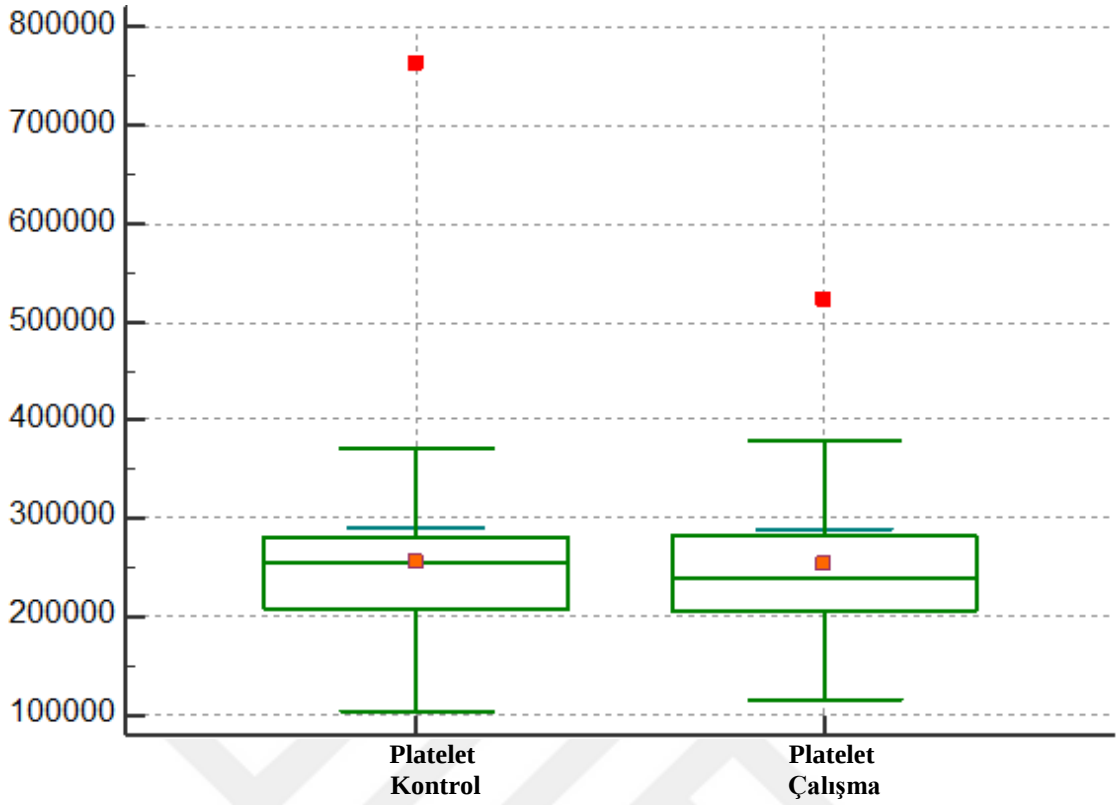
Çalışma ve kontrol grubunun çalışma sonu hemogram karşılaştırmaları yapıldığında her iki grubun hemogram parametreleri arasında anlamlı fark bulunamadı (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların çalışma sonu hemogram karşılaştırılması

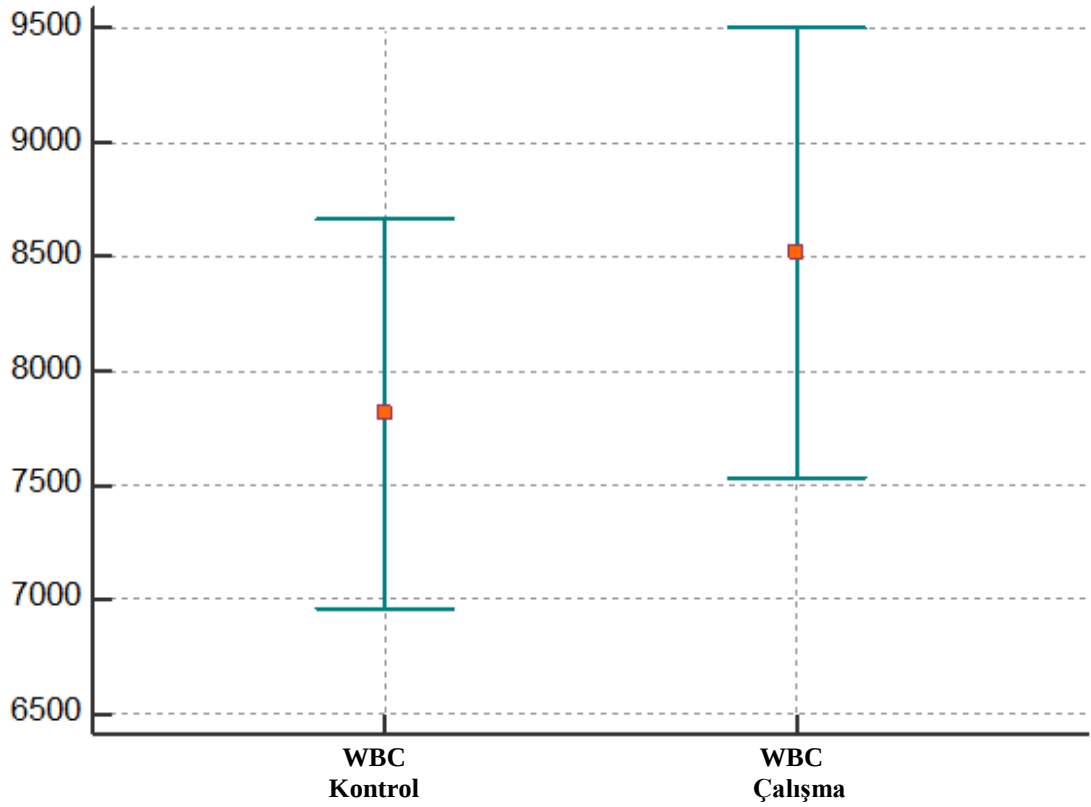
Değişkenler	Kontrol (n=37)	Çalışma (n=25)	p
Hgb (gr/dl)	11,3±1,6	11,5±1,7	0,713
Htc (%)	34,4±7,5	35,0±5,1	0,755
RBC (milyon/mm ³)	3,78±0,54	3,84±0,58	0,712
Platelet (/mm ³)	254810±107228	253760±82735	0,937
WBC	7812±2550	8517±2379	0,277



Şekil 3. Grupların 3. ay sonu hemoglobin değeri karşılaştırılması



Şekil 4. Grupların 3. ay sonu platelet değeri karşılaştırılması



Şekil 5. Grupların çalışma sonu WBC değeri karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda prediyaliz dönemdeki kronik böbrek hastalarında ortaya çıkan metabolik asidozun oral sodyum bikarbonat ile düzeltilmesinin hematolojik parametreler üzerine olan etkisini araştırdık. Çalışmamız sonunda oral sodyum bikarbonat tedavisi ile hastaların metabolik asidozunda düzelmenin sağlanmasının hematolojik parametreler üzerine iyileştirici bir etkisinin olmadığını gözlemledik.

Yapılan gözlemsel çalışmalar glomerüler filtrasyon hızının (GFH) normal değerlerin %25'inin altına düşmesi ile metabolik asidozun kronik böbrek hastalarının çoğunda ortaya çıktığını göstermiştir (87, 183, 184). Bizim çalışmamıza dahil edilen 62 hasta ileri evre kronik böbrek hastasıydı ve hepsinin tedavi başlangıcında metabolik asidozu bulunmaktaydı.

Literatürde kronik böbrek hastalığında görülen metabolik asidoza bağlı ortaya çıkabilecek patofizyolojik değişiklikleri araştıran birçok çalışma varken bu hastalarda ortaya çıkan metabolik asidozla hematolojik değişikliklerle ilişkisini inceleyen araştırma sayısı kısıtlıdır.

Anemi ile nutrisyonel durumun ilişkili olduğunu gösteren veriler literatürde mevcuttur. Bu konuyla ilgili Ramel A ve arkadaşları tarafından yapılan kesitsel bir çalışmada bozulmuş nutrisyonel durum ile anemi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (185). Kronik böbrek hastalarında da metabolik asidozun nutrisyonel duruma etkisini araştıran Soleymanian T ve arkadaşlarının 47 kronik böbrek hastası (KBH) ile yaptığı bir çalışmada serum bikarbonat seviyesi ile nutrisyonel durumun önemli bir biyokimyasal belirteci olan serum albümin seviyesi arasında ilişki bulunmuştur. Serum bikarbonat konsantrasyonu 22 meq/L'den daha az olan 17 hasta bikarbonat konsantrasyonu 22 meq/L'den yüksek olan hastalarla karşılaştırıldığında bikarbonat seviyesi düşük olanlarda daha düşük albümin seviyesi görülmüştür (186). Bu çalışmaların sonuçları metabolik asidozun kronik böbrek hastalarında nutrisyonel durumu etkileyerek anemi ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Brünger M ve arkadaşları metabolik asidozun tiroid bezinin hormon sekresyonunu azalttığını metabolik asidozda serbest T3 ve serbest T4 seviyelerinin serumda düştüğünü göstermiştir (187). Disthabanchong S ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ise kronik böbrek hastalarında oral sodyum

bikarbonat ile metabolik asidozun düzeltilmesinin tiroid fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (188). Tiroid fonksiyon bozukluğu ve anemi arasında ilişki olduğuna dair literatürde çalışmalar bulunmaktadır. Bu konuyla ilgili M'Rabet-Bensalah K ve arkadaşları tarafından 8791 katılımcı ile gerçekleştirilen bir çalışmada anemi prevalansının tiroid disfonksiyonu olanlarda ötiroid olanlardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (189). Kronik böbrek yetmezliğinde asidozun düzeltilmesi ile tiroid fonksiyonlarının düzeltilebileceğini gösteren çalışmaların varlığı, oral sodyum bikarbonat tedavisi ile indirek olarak aneminin de düzeltilebileceğini düşündürebilmektedir. Fakat bizim çalışmamızda sodyum bikarbonat tedavisinin hemoglobin üzerine böyle bir etkisini göremedik.

Sekonder hiperparatiroidizm kronik böbrek hastalarında hematolojik anormalliklere yol açabilmektedir (190). Metabolik asidozun parathormon üzerine etkilerini araştırmak için K A Graham ve arkadaşları hemodiyaliz hastaları ile yaptıkları bir çalışmada metabolik asidozun düzeltilmesinin paratiroid bezinin kalsiyuma olan duyarlılığını artırdığını ve sekonder hiperparatiroidizmi önleyerek parathormon (PTH) seviyesini azalttığını göstermiştir (191). Bizim çalışmamızda farklı olarak metabolik asidozun oral alkali tedavi ile düzeltilmesinin kronik böbrek hastalarında PTH seviyesi üzerine anlamlı etkisinin olmadığı görülmüştür. Çalışma periyodumuz 3 aylık süre olarak belirlenmişti bu süre PTH seviyesinin düzeltilmesi için yeterli bir süre olarak görülmemiştir.

Enflamasyon, sistemik demir kullanımındaki, eritrosit üretimi ve eritrosit yaşam süresindeki değişiklikler aracılığıyla anemi gelişimine neden olabilmektedir (192). Metabolik asidoz ile enflamasyon arasındaki ilişkiyi araştıran iki çalışmadan biri Pickering WP ve arkadaşları tarafından 8 periton diyalizi hastası ile gerçekleştirilmiş ve metabolik asidozun düzeltilmesinin anlamlı olarak düşük serum TNF α konsantrasyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür (193). İkinci bir çalışma ise Shih-Hua Lin ve arkadaşları tarafından plazma bikarbonat konsantrasyonuna göre üç gruba ayrılan kronik böbrek hastaları ile yapılmış ve gruplar arasında serum CRP ya da IL-6 seviyeleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (194). Bizim çalışmamız ikinci çalışmanın bulgularıyla uyumlu olarak metabolik asidozla serum CRP değerleri arasında ilişki olmadığını göstermiştir.

Prediyaliz döneminde olan KB hastalarında yapılan, düşük bikarbonat konsantrasyonlarının böbrek fonksiyonlarında daha fazla kayıpla ilişkili olduğunu gösteren gözlemsel çalışmalardan biri olan CRIC araştırmasına katılan 3939 hastada, düşük serum bikarbonat düzeyleri, SDBY ya da eGFH’nda %50 azalma riskinde yükselme ile ilişkili bulunmuştur (129). Disthabanchong S ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmanın sonuçları KB hastalarında metabolik asidozun 8-12 haftalık periyotta oral sodyum bikarbonat ile düzeltilmesinin daha yüksek ortalama eGFH değeri ile anlamlı ilişkili olduğunu göstermiştir (189). Yine Rustom R. ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen 134 evre G4 KB hastasının değerlendirildiği tek merkezli randomize kontrollü bir çalışmada ise metabolik asidozu oral sodyum bikarbonat tedavisi ile düzeltilen hastaların iki yıllık takip sonunda kreatinin klirensinde daha az bir ortalama düşüş görülmüştür (157). Bizim yaptığımız çalışmada da metabolik asidozu düzelen grubun çalışma başındaki ve sonundaki eGFH ya da kreatinin değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Literatürdeki bu yayınlarla benzer olarak çalışmamız metabolik asidozun düzeltilmesinin renal hasarın ilerlemesinin yavaşlatılması ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Daha önce yapılan bu çalışmaların verileri kronik böbrek hastalığında görülen metabolik asidozun gerek olası patofizyolojik etkileri aracılığıyla gerekse hastalığın ilerlemesine katkıda bulunarak KB hastalarında ortaya çıkan hematolojik değişikliklerle ilişkili olabileceğini ve alkali tedavi uygulamanın metabolik asidozun oluşturduğu istenmeyen fizyolojik değişiklikleri hafifleterek ve böbrek hasarının ilerlemesini yavaşlatarak bu hastalarda görülen hematolojik anormallikleri düzeltebileceğini düşündürmüştür.

Anemi kronik böbrek hastalığında ortaya çıkan hematolojik anormalliklerin en sık görülenlerindendir. McClellan ve arkadaşlarının ABD’de yaptığı 5222 hastayı kapsayan çok merkezli ve 12 gr/dl hemoglobin değerinin altının anemi olarak kabul edildiği kesitsel bir çalışmada kronik böbrek hastalığında anemi prevalansı %47,75 bulunurken, böbrek hasarının şiddeti arttıkça anemi prevalansının da arttığı ve evre 5 KBH’lılarda %75,5’e kadar yükseldiği görülmüştür (195). Valderrábano ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada prediyaliz hastalarda anemi prevalansı %68 gibi daha yüksek bir değer olarak görülmüştür. Bu durum çalışmada anemi tanımının 11mg/dl olarak kabul edilmesine bağlanmıştır (196). Bizim çalışmamızda ise çalışma

başında anemi prevalansı DSÖ'nün anemi tanımına göre %80'di. Bu durumun katılımcıların hepsinin ileri evre KB hastası olması ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Kronik böbrek hastalığında ortaya çıkan bir diğer hematolojik anormallik de koagülasyon defektleridir. Üremik hastalarda ile yapılan çalışmalarda platelet disfonksiyonu olduğu gösterilmiştir (72) ayrıca intrinsik platelet defektlerinin yanında anormal platelet-endotelial etkileşimin de bu hastalarda bulunduğu ortaya konmuştur (71).

Bazı üremik hastalarda hafif trombositopeni görülebileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (69). Akbar Dorgalaleh ve arkadaşları tarafından yapılan kesitsel bir çalışmada kronik böbrek hastalarında ortalama platelet sayısının sağlıklı insanlardakine göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (197). Dr. Sheth Nidhi V ve arkadaşları tarafından % 85'i evre G5 olan 100 kronik böbrek hastası ile yapılan başka bir kesitsel çalışmada ise hastaların ortalama platelet sayısı normal olarak bulunmuştur. Bu çalışmada aynı konuda yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak ortaya çıkan bu sonuç çalışma popülasyonunun genişliğine ve karakteristik özelliklerine bağlanmıştır (198). Bizim çalışmamızın sonuçlarında da bu çalışma ile uyumlu olarak grupların ortalama platelet değerleri normal aralıklarda bulundu.

Metabolik asidozun plateletler üzerine etkisini araştıran Martini WZ ve arkadaşları tarafından yürütülen bir hayvan çalışmasında HCL infuzyonu ile kan pH'sı asidotik duruma getirilen deneklerden kan örnekleri alınıp aynı deneklerin kan pH'ları bikarbonat infuzyonu ile nötralize edildikten sonra tekrar kan örnekleri alınmış. Asidotik kanda platelet sayısının düştüğü görülmüş. pH nötralizasyonundan sonra platelet sayısının düşük kalmaya devam ettiği görülmüştür (199). Bizim çalışmamızda bu hayvan çalışmasından farklı olarak metabolik asidozu bulunan hastaların ortalama platelet sayıları normaldi. Çalışmamız metabolik asidozun sodyum bikarbonat ile düzeltilmesinin ortalama platelet sayıları ile ilişkili olmadığı görüldü.

Kronik böbrek hastalığında ayrıca azalmış lökosit kemotaksisi, fagositozu ve bakterisidal aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Hücre aracılı immun defektler ve hipogamaglobulinemi de kronik böbrek hastalığında tanımlanmıştır (200).

Çalışmamızda hem kontrol grubunda hem çalışma grubunda ortalama lökosit sayısı normal sınırlardaydı. Ayrıca çalışma grubundaki hastaların da başlangıç ve 3. ay sonundaki ortalama lökosit sayıları da normaldi. Reza Afsar ve arkadaşlarının

54 hemodiyaliz hastası ve 46 prediyaliz dönemdeki toplam 100 kronik böbrek böbrek hastası ile yaptığı kesitsel bir çalışmada total lökosit sayısı her iki grupta da normal aralıkta bulunmuştur (201). Dr. Sheth Nidhi V ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka kesitsel çalışmada kronik böbrek hastalarında ortalama lökosit sayısı normal değerlerde görülmüştür (198). Literatürdeki bu çalışmalar bizim çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir.

Çalışmamıza dahil edilen oral sodyum bikarbonat tedavisi almakta olan hastaların çalışma sonu ortalama eGFH ve grupların çalışma süresince aldıkları ortalama sodyum bikarbonat tedavi dozu arasında anlamlı bir farklılık yokken gruplar arasında kan HCO₃ seviyelerinin farklı bulunması hastaların tedavi uyum durumlarında olabilecek olası farklılığa bağlandı.

Diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da bazı kısıtlılıklar vardı. Çalışmamızın retrospektif olarak planlanmış olması, çalışma periyodumuzun kısa olması ve çalışma popülasyonumuzun az olması çalışmamızın başlıca kısıtlılıklarıdır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Kronik böbrek hastalığına bağlı metabolik asidozu bulunan prediyaliz dönemdeki hastaların metabolik asidozunun oral sodyum bikarbonatla düzeltilmesinin bu hastalarda bulunan anemi üzerine anlamlı etkisi bulunmamaktadır.
2. Prediyaliz dönemdeki kronik böbrek hastalığında bulunan metabolik asidozun hastaların ortalama platelet ya da ortalama nötrofil sayıları ile arasında ilişki bulunmamaktadır.
3. Metabolik asidozu bulunan prediyaliz dönemdeki kronik böbrek hastalarında metabolik asidozun oral sodyum bikarbonat ile düzeltilmesinin serum CRP seviyeleri ve parathormon seviyeleri üzerine anlamlı etkisi bulunmamaktadır.
4. Prediyaliz dönemdeki kronik böbrek hastalarının metabolik asidozunun oral sodyum bikarbonat ile düzeltilmesi bu hastalardaki böbrek hasarının ilerlemesini azaltır.

Sonuç olarak oral sodyum bikarbonat tedavinin kronik böbrek hastalığına bağlı hematolojik anormallikleri kısa dönemde düzeltmede etkisi görülmeyebilir fakat bu hastalarda metabolik asidozun oral sodyum bikarbonat tedavisi ile düzeltilmesi uzun dönemde ilerleyici renal kaybı azaltarak hastalığın progresyonunu yavaşlatabilir ve diğer sistemler üzerine komplikasyonlarını azaltabilir.

KAYNAKLAR

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:5
2. National Kidney Foundation. K/DOQI kidney disease outcome quality initiative. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39(1):S1-266
3. U.S. Renal Data System. USRDS 2015 Annual Data Report. Erişim: (http://www.usrds.org/2015/view/v1_01.aspx) Erişim tarihi:01.05.2016
4. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(6):1862-1871
5. U.S. Renal Data System. USRDS 2015 Annual Data Report. Erişim: (http://www.usrds.org/2015/view/v2_01.aspx) Erişim tarihi:01.05.2016
6. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2014. Ankara: BAYT Bilimsel Arş. Basın Yayın Tanıtım Ltd. şti; 2015:3-34.
7. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 18th edition, New York: McGraw-Hill; 2012:2308-2310.
8. Papadais MA, Mcphee SJ, Rabow MW. *Current Medical Diagnosis and Treatment* 2014. 53th edition, New York: McGraw-Hill; 2014:879
9. Goldman L, Schaffer AI. *Goldman’s Cecil Medicine.* 24th edition, Philedelphia: Elsevier Saunders; 2012:812
10. Papadais MA, Mcphee SJ, Rabow MW. *Current Medical Diagnosis and Treatment* 2014. 53th edition, New York: McGraw-Hill; 2014:881
11. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Kronik Böbrek Hastalığı.* Keven K. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 17. Edition, İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri; 2013:1768
12. Evenepoel P, Kuypers DR. Dermatologic Manifestations of Chronic Kidney Disease. Floege J, Johson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology.* 4th Edition, United States of America: Elsevier Saunders; 2010:1001-1009
13. Çetin EROL. Nefroloji. Süleymanlar G. İç Hastalıkları. 1.Baskı, Ankara: MN Medikal ve Nobel Ltd şti; 2008:93
14. Clarkson MR, Magee CN, Brenner BM.. *Kronik Böbrek Hastalığının Kardiyovasküler Görünümü.* Atakan A. *The Kidney.* 8. baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2008:567-569
15. Tonelli M, Wiebe N, Cullem B, et. al. Chronic kidney disease and mortality risk: A systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:2034-2047
16. Snyder JJ, Collins AJ. Association of preventive health care with atherosclerotic heart disease and mortality in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1614.
17. World Health Organization. Database of Anaemia. Worldwide prevelance of anaemia 1993-2005. www.who.int/vmnis; 2012.

18. Astor BC, Muntner P, Levin A ve ark. Association of kidney function with anemia: the third national health and nutrition examination survey (1988– 1994). Arch Intern Med 2002;162:1401–1408.
19. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S ve ark. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. Am J Kidney Dis 2001;38:803.
20. Macdoughall IC, Eckardt KU. Haematological disorders. Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG(eds). Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford Medical Publications, Oxford 1998, pp 1935-1954.
21. Winearls C.G. Historical review on the use of recombinant human erythropoietin in chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 1995;10 (suppl 2):3-9.
22. Christina E. Lankhorst, Jay B. Wish. Anemia in renal disease: Diagnosis and management. Blood Reviews 2010; 24: 39–47.
23. Lawrence T. Goodnough, Barry Skikne, Carlo Brugnara. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. Blood 2000 96:823-833.
24. Corea, AL, Ohanian, N, Anderson, M, Holloway, M: Hemodialysis procedure in Clinical Dialysis , 1990, edited by Nissenson AR, Fine RN, Gentile DE, Norwalk and San Mateo, Appleton and Lange, pp 147–160.
25. Fried, W: Hematologic aspects of uremia, in Clinical Dialysis, 1990, edited by Nissenson AR, Fine RN, Gentile DE, Norwalk and San Mateo, Appleton and Lange, pp 391–408.
26. Geerlings W, Morris RW, Brunner FP, et al. Factors influencing anaemia in dialysis patients. A special survey by the EDTA-ERA registry. Nephrol Dial Transplant 1993; 8 :585–9.
27. Katzarski KS, Charra B, Luik AJ, et al. Fluid state and blood pressure control in patients treated with long and short dialysis. Nephrol Dial Transplant 1999; 14 :369–75.
28. A medical Education Institute/ Life Options Publication. Getting Enough Dialysis. Control 2004; 1,3:1.
29. Bakar C, Baba A, Metaller ve İnsan Sağlığı: Yirminci Yüzyıldan Bugüne ve Geleceğe Miras Kalan Çevre Sağlığı Sorunu. 1. Tıbbi Jeoloji Çalıştayı. 2009.
30. Kimya Teknolojisi "Metaller 1". Mesleki ve Öğretim Sisteminin Güçlendirilmesi Projesi, T.C. M.E.B. Ankara 2008.
31. Yurdakök K, İnce T. Aşı Adjuvanları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2008; 51: 225-39.
32. Akpolat T, Utaş C (Ed.). Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı, 2.baskı, Anadolu Yayıncılık, Kayseri; 2001: 218-38.
33. Onur E. Alüminyum Toksisitesinin Kalite Kontrol Açısından Değerlendirilmesi. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. 1997; 74-9.
34. Akpolat T, Arık N, Sayal A Eritropoietine Bağlı Demir Tüketiminin Serum Alüminyum Düzeyine Etkisi. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. 1994; 3(2); 56-8.
35. Nephrol Dial Transplant (2002) 17 [Suppl 5]:28-31.
36. European Best Practice Guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 1999; 14 [Suppl 5]:1-50.

37. Carozzi S, Ramello A, Nasini MG et al. Ca⁺⁺ and 1,25 (OH)₂D₃ regulate in vitro and in vivo the response to human recombinant erythropoietin in CAPD patients. *Adv Perit Dial* 1990;6:312-315.
38. Meytes D, Bogin E, Ma A, Dukes PP, Massry SG. Effect of parathyroid hormone on erythropoiesis. *J Clin Invest* 1981;67:1263-1269.
39. Zingraff J, Drueke T, Marie P, Man NK, Jungers P, Bordier P. Anemia and secondary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1650-1652.
40. Ureña P, Eckardt KU, Sarfati E et al. Serum erythropoietin and erythropoiesis in primary and secondary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy. *Nephron* 1991; 59:384-393.
41. Bogin E, Massry SG, Levi J, Djaldeti M, Bristol G, Smith J. Effect of parathyroid hormone on osmotic fragility of human erythrocytes. *J Clin Invest* 1982; 69: 1017-1025.
42. Wu SG, Jeng FR, Wie SY et al. Red blood cell osmotic fragility in chronically hemodialyzed patients. *Nephron* 1998; 78:28-32.
43. Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 1993; 328: 171–175.
44. Hörl WH, Jacobs C, Macdougall IC et al. European best practice guidelines 14–16: inadequate response to epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 43–50.
45. Goicoechea M, Gomez-Campdera F, Polo JR et al. Secondary hyperparathyroidism as cause of resistance to treatment with erythropoietin: effect of parathyroidectomy. *Clin Nephrol* 1996;45:420–421.
46. Tonelli M, Blake PG, Muirhead N. Predictors of erythropoietin responsiveness in chronic hemodialysis patients. *ASAIO J* 2001; 47:82-85
47. Boxer M, Ellman L, Geller R, Wang CA. Anemia in primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med* 1977; 137: 588–593.
48. Massry SG. Pathogenesis of the anemia of uremia: role of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1983; 16 [Suppl]: S204–S207.
49. Roland M, Schaefer, Marcus Teschner, Marcus Kosch. Folate metabolism in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* (2002) 17 [Suppl5]: 24-27.
50. Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B₁₂ and folate. *Clin Chem*. 2000 Aug;46(8 Pt 2):1277-83.
51. Westhuyzen J, Matherson K, Tracey R, Seming SJ. Effect of withdrawal of folic acid supplementation in maintenance haemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1993; 40: 96-99.
52. Ono K, Hisasue Y Is folat supplementation necessary in haemodialysis patients on erythropoietin therapy. *Clin Nephrol* 1992; 38: 290-292.
53. Westhuyzen J. Folat supplementation in the dialysis patient –fragmentary evidence and tentative recommendation. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2748-2750.
54. Jeanette JC, Goldman ID. Inhibition of the membrane transport of folates by anions retained in uremia. *J Lab Clin Med* 1975; 86: 834-843.
55. Lee EY, Kim JS, Lee HJ et al. Do dialysis patients need extra folat supplementation? *Adv Perit Dial* 1999; 15: 247-250.

56. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1737-44.
57. Givertz MM, Colucci WS, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure: Pulmonary edema, high-output failure. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. *Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 7th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2005. p. 539-56.
58. Kalra PR, Bolger AP, Francis DP, Genth-Zotz S, Sharma R, Ponikowski PP, et al. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure in men. *Am J Cardiol* 2003;91:888-91.
59. Kannel WB. Epidemiology and prevention of cardiac failure: Framingham Study insights. *Eur Heart J* 1987; 8 Suppl F:23-6.
60. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? *J Nephrol* 2004;17:749-61.
61. Metivier, Pathophysiology of anemia and focus on the heart and blood vessels. *Nephrology Dialysis and transplant*. 2000;15(suppl 3) 14-18.
62. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000;35:250-6.
63. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, et al. Effect of hemoglobin level in hemodialysis with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2000;58:1325-35.
64. NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. National Kidney Foundation- Dialysis Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 1997;30(suppl 3):S192-240.
65. Harnett JD, Kent GM, Foley RN, Parfrey PS. Cardiac function and hematocrit level. *Am J Kidney Dis* 1995;25:S3.
66. Zehnder C, Zuber M, Sulzer M, et al. Influence of long-term amelioration of anemia and blood pressure control on left ventricular hypertrophy in hemodialyzed patients. *Nephron* 1992;61:21.
67. KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007; 50:471.
68. KDIGO Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 279-335.
69. Eknoyan G, Wacksman SJ, Glueck HI, Will JJ. Platelet function in renal failure. *N Engl J Med* 1969; 280:677.
70. Morgagni GB. *Opera Omnia. Ex Typographia Remondiniana*. Venezia, Italy, 1764.
71. Weigert AL, Schafer AI. Uremic bleeding: pathogenesis and therapy. *Am J Med Sci* 1998; 316:94.
72. Benigni A, Boccardo P, Galbusera M, et al. Reversible activation defect of the platelet glycoprotein IIb-IIIa complex in patients with uremia. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:668.
73. Remuzzi G, Perico N, Zoja C, et al. Role of endothelium-derived nitric oxide in the bleeding tendency of uremia. *J Clin Invest* 1990; 86:1768.

74. Steiner RW, Coggins C, Carvalho AC. Bleeding time in uremia: a useful test to assess clinical bleeding. *Am J Hematol* 1979; 7:107.
75. Maejima M, Takahashi S, Hatano M. [Platelet aggregation in chronic renal failure--whole blood aggregation and effect of guanidino compounds]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1991; 33:201.
76. Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS, et al. Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3:138.
77. Warrell RP Jr, Hultin MB, Collier BS. Increased factor VIII/von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor activity in renal failure. *Am J Med* 1979; 66:226.
78. Galbusera M, Remuzzi G, Boccardo P. Treatment of bleeding in dialysis patients. *Semin Dial* 2009; 22:279.
79. Waki K, Hayashi A, Ikeda S, et al. Measuring platelet aggregation in dialysis patients with a whole blood aggregometer by the screen filtration pressure method. *Ther Apher Dial* 2011; 15:203.
80. Marques M, Sacristán D, Mateos-Cáceres PJ, et al. Different protein expression in normal and dysfunctional platelets from uremic patients. *J Nephrol* 2010; 23:90.
81. Clarkson MR, Magee CN, Brenner BM. Böbrek Hastalığının Hematolojik Sonuçları ve Eritropoietin Tedavisi. Atakan A. *The Kidney*. 8. baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2008;599-600
82. Warnock DG. Uremic acidosis. *Kidney Int* 1988; 34:278.
83. Bailey JL. Metabolic acidosis: an unrecognized cause of morbidity in the patient with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005; :S15.
84. Moe OW, Rector FC, Alpern RJ. Renal regulation of acid-base metabolism. In: Maxwell and Kleeman's *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*, 5th ed, Narins RG. (Ed), McGraw-Hill, Inc., New York 1994. p.203.
85. Garibotto G, Sofia A, Robaudo C, et al. Kidney protein dynamics and ammoniogenesis in humans with chronic metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1606.
86. GOODMAN AD, LEMANN J Jr, LENNON EJ, RELMAN AS. PRODUCTION, EXCRETION, AND NET BALANCE OF FIXED ACID IN PATIENTS WITH RENAL ACIDOSIS. *J Clin Invest* 1965; 44:495.
87. Kraut JA, Kurtz I. Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:978.
88. Kopple JD, Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R. Risks of chronic metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005; :S21.
89. Widmer B, Gerhardt RE, Harrington JT, Cohen JJ. Serum electrolyte and acid base composition. The influence of graded degrees of chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1979; 139:1099.
90. Welbourne T, Weber M, Bank N. The effect of glutamine administration on urinary ammonium excretion in normal subjects and patients with renal disease. *J Clin Invest* 1972; 51:1852.
91. Uribarri J, Douyon H, Oh MS. A re-evaluation of the urinary parameters of acid production and excretion in patients with chronic renal acidosis. *Kidney Int* 1995; 47:624.

92. Lemann J Jr, Litzow JR, Lennon EJ. The effects of chronic acid loads in normal man: further evidence for the participation of bone mineral in the defense against chronic metabolic acidosis. *J Clin Invest* 1966; 45:1608.
93. Eustace JA, Astor B, Muntner PM, et al. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65:1031.
94. Kovesdy CP. Metabolic acidosis and kidney disease: does bicarbonate therapy slow the progression of CKD? *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:3056.
95. Wallia R, Greenberg A, Piraino B, et al. Serum electrolyte patterns in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1986; 8:98.
96. Hakim RM, Lazarus JM. Biochemical parameters in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1988; 11:238.
97. Kurtz I, Maher T, Hulter HN, et al. Effect of diet on plasma acid-base composition in normal humans. *Kidney Int* 1983; 24:670.
98. Uribarri J, Levin NW, Delmez J, et al. Association of acidosis and nutritional parameters in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:493.
99. Kirschbaum B. Spurious metabolic acidosis in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:1068.
100. Caravaca F, Arrobas M, Pizarro JL, Espárrago JF. Metabolic acidosis in advanced renal failure: differences between diabetic and nondiabetic patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:892.
101. Ambühl PM. Posttransplant metabolic acidosis: a neglected factor in renal transplantation? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16:379.
102. Better OS, Chaimowitz C, Alroy GG, Sisman I. Spontaneous remission of the defect in urinary acidification after cadaver kidney homotransplantation. *Lancet* 1970; 1:110.
103. Yakupoglu HY, Corsenca A, Wahl P, et al. Posttransplant acidosis and associated disorders of mineral metabolism in patients with a renal graft. *Transplantation* 2007; 84:1151.
104. Massry SG, Preuss HG, Maher JF, Schreiner GE. Renal tubular acidosis after cadaver kidney homotransplantation. Studies on mechanism. *Am J Med* 1967; 42:284.
105. Better OS, Chaimowitz C, Naveh Y, et al. Syndrome of incomplete renal tubular acidosis after cadaver kidney transplantation. *Ann Intern Med* 1969; 71:39.
106. Györy AZ, Stewart JH, George CR, et al. Renal tubular acidosis, acidosis due to hyperkalaemia, hypercalcaemia, disordered citrate metabolism and other tubular dysfunctions following human renal transplantation. *Q J Med* 1969; 38:231.
107. Schwarz C, Benesch T, Kodras K, et al. Complete renal tubular acidosis late after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:2615.
108. Better OS. Tubular dysfunction following kidney transplantation. *Nephron* 1980; 25:209.
109. Green J, Kleeman CR. Role of bone in regulation of systemic acid-base balance. *Kidney Int* 1991; 39:9.
110. Krieger NS, Frick KK, Bushinsky DA. Mechanism of acid-induced bone resorption. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13:423.

111. Bushinsky DA, Ori Y. Effects of metabolic and respiratory acidosis on bone. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2:588.
112. Franch HA, Raissi S, Wang X, et al. Acidosis impairs insulin receptor substrate-1-associated phosphoinositide 3-kinase signaling in muscle cells: consequences on proteolysis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287:F700.
113. Mitch WE. Influence of metabolic acidosis on nutrition. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:xlvi.
114. Franch HA, Mitch WE. Catabolism in uremia: the impact of metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:S78.
115. Graham KA, Reaich D, Channon SM, et al. Correction of acidosis in hemodialysis decreases whole-body protein degradation. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:632.
116. May RC, Masud T, Logue B, et al. Metabolic acidosis accelerates whole body protein degradation and leucine oxidation by a glucocorticoid-dependent mechanism. *Miner Electrolyte Metab* 1992; 18:245.
117. Greenberg AJ, McNamara H, McCrory WW. Metabolic balance studies in primary renal tubular acidosis: effects of acidosis on external calcium and phosphorus balances. *J Pediatr* 1966; 69:610.
118. Graham KA, Hoenich NA, Tarbit M, et al. Correction of acidosis in hemodialysis patients increases the sensitivity of the parathyroid glands to calcium. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:627.
119. Tuso PJ, Nissenson AR, Danovitch GM. Electrolyte disorders in chronic renal failure. In: Maxwell and Kleeman's *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*, 5th ed, Narins RG. (Ed), McGraw-Hill, Inc., New York City 1994. p.1195.
120. Levin ML, Rector FC Jr, Seldin DW. The effects of chronic hypokalaemia, hyponatraemia, and acid-base alterations on erythrocyte sodium transport. *Clin Sci* 1972; 43:251.
121. Brown RH Jr, Cohen I, Noble D. The interactions of protons, calcium and potassium ions on cardiac Purkinje fibres. *J Physiol* 1978; 282:345.
122. Mitchell JH, Wildenthal K, Johnson RL Jr. The effects of acid-base disturbances on cardiovascular and pulmonary function. *Kidney Int* 1972; 1:375.
123. Ordóñez FA, Santos F, Martínez V, et al. Resistance to growth hormone and insulin-like growth factor-I in acidotic rats. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:720.
124. Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R, Fouque D, Kopple JD. Metabolic acidosis and malnutrition-inflammation complex syndrome in chronic renal failure. *Semin Dial* 2004; 17:455.
125. Bellocq A, Suberville S, Philippe C, et al. Low environmental pH is responsible for the induction of nitric-oxide synthase in macrophages. Evidence for involvement of nuclear factor-kappaB activation. *J Biol Chem* 1998; 273:5086.
126. Raphael KL, Zhang Y, Wei G, et al. Serum bicarbonate and mortality in adults in NHANES III. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:1207.
127. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:1232.
128. Raphael KL, Wei G, Baird BC, et al. Higher serum bicarbonate levels within the normal range are associated with better survival and renal outcomes in African Americans. *Kidney Int* 2011; 79:356.

129. Dobre M, Yang W, Chen J, et al. Association of serum bicarbonate with risk of renal and cardiovascular outcomes in CKD: a report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis* 2013; 62:670.
130. Bommer J, Locatelli F, Satayathum S, et al. Association of predialysis serum bicarbonate levels with risk of mortality and hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004; 44:661.
131. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15:458.
132. Wu DY, Shinaberger CS, Regidor DL, et al. Association between serum bicarbonate and death in hemodialysis patients: is it better to be acidotic or alkalotic? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:70.
133. Shah SN, Abramowitz M, Hostetter TH, Melamed ML. Serum bicarbonate levels and the progression of kidney disease: a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:270.
134. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, et al. The effect of metabolic acidosis on the rate of decline of glomerular filtration rate in patients with stage 4 chronic kidney disease. *Nephrology* 2005; 10 (Suppl):A248 (abstr).
135. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Oral bicarbonate: renoprotective in CKD? *Nat Rev Nephrol* 2010; 6:15.
136. Menon V, Tighiouart H, Vaughn NS, et al. Serum bicarbonate and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2010; 56:907.
137. Scialla JJ, Appel LJ, Astor BC, et al. Net endogenous acid production is associated with a faster decline in GFR in African Americans. *Kidney Int* 2012; 82:106.
138. Driver TH, Shlipak MG, Katz R, et al. Low serum bicarbonate and kidney function decline: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis* 2014; 64:534.
139. Goldenstein L, Driver TH, Fried LF, et al. Serum bicarbonate concentrations and kidney disease progression in community-living elders: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Kidney Dis* 2014; 64:542.
140. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J Clin Invest* 1985; 76:667.
141. Ng HY, Chen HC, Tsai YC, et al. Activation of intrarenal renin-angiotensin system during metabolic acidosis. *Am J Nephrol* 2011; 34:55.
142. Halperin ML, Ethier JH, Kamel KS. Ammonium excretion in chronic metabolic acidosis: benefits and risks. *Am J Kidney Dis* 1989; 14:267.
143. Torres VE, Mujwid DK, Wilson DM, Holley KH. Renal cystic disease and ammoniogenesis in Han:SPRD rats. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5:1193.
144. Wesson DE. Regulation of kidney acid excretion by endothelins. *Kidney Int* 2006; 70:2066.
145. Wesson DE, Nathan T, Rose T, et al. Dietary protein induces endothelin-mediated kidney injury through enhanced intrinsic acid production. *Kidney Int* 2007; 71:210.
146. Wesson DE, Simoni J. Increased tissue acid mediates a progressive decline in the glomerular filtration rate of animals with reduced nephron mass. *Kidney Int* 2009; 75:929.

147. Frassetto LA, Hsu CY. Metabolic acidosis and progression of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1869.
148. Wesson DE, Simoni J. Acid retention during kidney failure induces endothelin and aldosterone production which lead to progressive GFR decline, a situation ameliorated by alkali diet. *Kidney Int* 2010; 78:1128.
149. McSherry E, Morris RC Jr. Attainment and maintenance of normal stature with alkali therapy in infants and children with classic renal tubular acidosis. *J Clin Invest* 1978; 61:509.
150. Husted FC, Nolph KD, Maher JF. NaHCO_3 and NaCl tolerance in chronic renal failure. *J Clin Invest* 1975; 56:414.
151. KDIGO. Chapter 3: Management of progression and complications of CKD. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:73.
http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
152. Alpern RJ, Sakhaee K. The clinical spectrum of chronic metabolic acidosis: homeostatic mechanisms produce significant morbidity. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:291.
153. Mitch WE. Dietary protein restriction in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1991; 40:326.
154. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2075.
155. Mahajan A, Simoni J, Sheather SJ, et al. Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney Int* 2010; 78:303.
156. Phisitkul S, Khanna A, Simoni J, et al. Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. *Kidney Int* 2010; 77:617.
157. Rustom R, Grime JS, Costigan M, et al. Oral sodium bicarbonate reduces proximal renal tubular peptide catabolism, ammoniogenesis, and tubular damage in renal patients. *Ren Fail* 1998; 20:371.
158. Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. Treatment of metabolic acidosis in patients with stage 3 chronic kidney disease with fruits and vegetables or oral bicarbonate reduces urine angiotensinogen and preserves glomerular filtration rate. *Kidney Int* 2014; 86:1031.
159. Bushinsky DA. The contribution of acidosis to renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1995; 47:1816.
160. Lefebvre A, de Vernejoul MC, Gueris J, et al. Optimal correction of acidosis changes progression of dialysis osteodystrophy. *Kidney Int* 1989; 36:1112.
161. Mathur RP, Dash SC, Gupta N, et al. Effects of correction of metabolic acidosis on blood urea and bone metabolism in patients with mild to moderate chronic kidney disease: a prospective randomized single blind controlled trial. *Ren Fail* 2006; 28:1.
162. Starke A, Corsenca A, Kohler T, et al. Correction of metabolic acidosis with potassium citrate in renal transplant patients and its effect on bone quality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:1461.
163. Williams B, Hattersley J, Layward E, Walls J. Metabolic acidosis and skeletal muscle adaptation to low protein diets in chronic uremia. *Kidney Int* 1991; 40:779.
164. Garibotto G, Russo R, Sofia A, et al. Skeletal muscle protein synthesis and degradation in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1994; 45:1432.

165. Bailey JL, Wang X, England BK, et al. The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding proteins of the ATP-dependent ubiquitin-proteasome pathway. *J Clin Invest* 1996; 97:1447.
166. Boirie Y, Broyer M, Gagnadoux MF, et al. Alterations of protein metabolism by metabolic acidosis in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2000; 58:236.
167. Löfberg E, Gutierrez A, Anderstam B, et al. Effect of bicarbonate on muscle protein in patients receiving hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:419.
168. Ballmer PE, McNurlan MA, Hulter HN, et al. Chronic metabolic acidosis decreases albumin synthesis and induces negative nitrogen balance in humans. *J Clin Invest* 1995; 95:39.
169. Abramowitz MK, Melamed ML, Bauer C, et al. Effects of oral sodium bicarbonate in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:714.
170. Graham KA, Reaich D, Channon SM, et al. Correction of acidosis in CAPD decreases whole body protein degradation. *Kidney Int* 1996; 49:1396.
171. Movilli E, Zani R, Carli O, et al. Correction of metabolic acidosis increases serum albumin concentrations and decreases kinetically evaluated protein intake in haemodialysis patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1719.
172. Challa A, Krieg RJ Jr, Thabet MA, et al. Metabolic acidosis inhibits growth hormone secretion in rats: mechanism of growth retardation. *Am J Physiol* 1993; 265:E547.
173. Challa A, Chan W, Krieg RJ Jr, et al. Effect of metabolic acidosis on the expression of insulin-like growth factor and growth hormone receptor. *Kidney Int* 1993; 44:1224.
174. Brüngger M, Hulter HN, Krapf R. Effect of chronic metabolic acidosis on the growth hormone/IGF-1 endocrine axis: new cause of growth hormone insensitivity in humans. *Kidney Int* 1997; 51:216.
175. Wiederkehr MR, Kalogiros J, Krapf R. Correction of metabolic acidosis improves thyroid and growth hormone axes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1190.
176. Molitoris BA, Froment DH, Mackenzie TA, et al. Citrate: a major factor in the toxicity of orally administered aluminum compounds. *Kidney Int* 1989; 36:949.
177. Nolan CR, Califano JR, Butzin CA. Influence of calcium acetate or calcium citrate on intestinal aluminum absorption. *Kidney Int* 1990; 38:937.
178. Walker JA, Sherman RA, Cody RP. The effect of oral bases on enteral aluminum absorption. *Arch Intern Med* 1990; 150:2037.
179. Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. A comparison of treating metabolic acidosis in CKD stage 4 hypertensive kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:371.
180. Yaqoob MM. Treatment of acidosis in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:342.
181. Oettinger CW, Oliver JC. Normalization of uremic acidosis in hemodialysis patients with a high bicarbonate dialysate. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3:1804.
182. Dialysate Concentrates Used in Hemodialysis: Safety Communication - Alkali Dosing Errors. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm305630.htm> (Accessed on February 08, 2013).

183. Hakim RM, Lazarus JM. Biochemical parameters in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1988;11:238–247.
184. Hsu CY, Chertow GM. Elevations of serum phosphorus and potassium in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:1419–1425.
185. Ramel A, Jonsson PV, Bjornsson S, Thorsdottir I. Anemia, nutritional status, and inflammation in hospitalized elderly. *Nutrition*. 2008 Nov-Dec;24(11-12):1116-22.
186. Soleymanian T, Ghods A. The deleterious effect of metabolic acidosis on nutritional status of hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011 Nov;22(6):1149-54.
187. Brünger M, Hulter HN, Krapf R. Effect of chronic metabolic acidosis on thyroid hormone homeostasis in humans. *Am J Physiol*. 1997 May;272(5 Pt 2):F648-53.
188. Disthabanchong S, Treeruttanawanich A. Oral sodium bicarbonate improves thyroid function in predialysis chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2010;32(6):549-56.
189. M'Rabet-Bensalah K, Aubert CE, Coslovsky M, Collet TH, Baumgartner C, den Elzen WP, Luben R, Angelillo-Scherrer A, Aujesky D, Khaw KT, Rodondi N. Thyroid dysfunction and anaemia in a large population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Apr;84(4):627-31.
190. Goodman WG. The consequences of uncontrolled secondary hyperparathyroidism and its treatment in chronic kidney disease. *Semin Dial*. 2004 May-Jun;17(3):209-16.
191. K A Graham, N A Hoenich, M Tarbit, M K Ward and T H Goodship. Correction of acidosis in hemodialysis patients increases the sensitivity of the parathyroid glands to calcium. *JASN* April 1, 1997 vol. 8 no. 4 627-631.
192. Cindy N. Roy. Anemia of Inflammation. *ASH Education Book* December 4, 2010 vol. 2010 no. 1 276-280.
193. Pickering WP1, Price SR, Bircher G, Marinovic AC, Mitch WE, Walls J. Nutrition in CAPD: serum bicarbonate and the ubiquitin-proteasome system in muscle. *Kidney Int*. 2002 Apr;61(4):1286-92.
194. Lin SH, Lin YF, Chin HM, Wu CC. Must metabolic acidosis be associated with malnutrition in haemodialysed patients? *Nephrol Dial Transplant*. 2002 Nov;17(11):2006-10.
195. McClellan W1, Aronoff SL, Bolton WK, Hood S, Lorber DL, Tang KL, Tse TF, Wasserman B, Leiserowitz M. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin*. 2004 Sep;20(9):1501-10.
196. Valderrábano F, Hörl WH, Macdougall IC, Rossert J, Rutkowski B, Wauters JP. PRE-dialysis survey on anaemia management. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Jan;18(1):89-100.
197. Akbar Dorgalaleh, Mohammad Mahmudi, Shadi Tabibian, Zahra Kashani Khatib, Gholam Hossein Tamaddon, Esmaeil Sanei Moghaddam, Taregh Bamedi, Shaban Alizadeh and Eshagh Moradi. Anemia and Thrombocytopenia in Acute and Chronic Renal Failure. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2013; 7(4): 34–39.
198. Dr. Sheth Nidhi V, Dr. Shah Shaila N. Clinico-Hematological Study of Chronic Kidney Disease. *International Journal of Science and Research (IJSR) ISSN (Online): 2319-7064 Index Copernicus Value (2013): 6.14 | Impact Factor (2014): 5.611*.
199. Martini WZ1, Dubick MA, Pusateri AE, Park MS, Ryan KL, Holcomb JB. Does bicarbonate correct coagulation function impaired by acidosis in swine? *J Trauma*. 2006 Jul;61(1):99-106.

200. Schiller GJ1, Berkman SA. Hematologic aspects of renal insufficiency. *Blood Rev.* 1989 Sep;3(3):141-6.
201. Afshar R, Sanavi S, Salimi J, Ahmadzadeh M. Hematological profile of chronic kidney disease (CKD) patients in Iran, in pre-dialysis stages and after initiation of hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010 Mar;21(2):368-71.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Serkan DUMAN
Doğum Tarihi ve Yeri : 15.12.1986, Mersin
Medeni durumu : Bekar
Adres : Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği
Telefon : 05349225562
E. Posta : nakresnamud@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Hacettepe Üniversitesi
Görev Yerleri : Şefaatli Devlet Hastanesi, Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği
Yabancı Dil(ler) : İngilizce