

T.C
ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PERİTONDİYALİZ VE HEMODİYALİZ HASTALARINDA
ATEROSKLEROZ, MALNUTRİSYON VE AKUT FAZ
REAKTANLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Muammer BİLİCİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Eyüp KÜLAH

ZONGULDAK
2010

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Peritondiyaliz ve Hemodiyaliz Hastalarında Ateroskleroz, Malnutrisyon ve Akut Faz Reaktanları Arasındaki İlişki

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Muammer BİLİCİ

Tez Savunma Tarihi: 06/09/2010

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Eyyüp KÜLAH

Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Hüseyin ENGİN
Üye

Doç. Dr. Eyyüp KÜLAH
Üye

Doç. Dr. Hasan ÜSTÜN
Üye

Yrd. Doç. Dr. Ayşe GÖKMEN AKÖZ
Üye

UYGUNDUR
06/09/2010

Prof. Dr. Ekmal KARGI
Dekan V.

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ'a, tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, anlayışını ve sabrını esirgemeyen tez danışmanım ve sevgili hocam Sayın Doç. Dr. Eyüp KÜLAH'a, eğitimim süresince verdikleri destek ve eğitime olan katkılarından dolayı tüm öğretim üyelerimize,

Tezimin hazırlanması sırasındaki destekleri için Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Vildan SÜMBÜLOĞLU'na ve özellikle tezime olan katkılarından dolayı öğretim görevlisi Sayın Fürüzan KÖKTÜRK'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca yardım ve gayretlerini benden esirgemeyen tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, saygı ve sevgi duyduğum değerli meslektaşlarım Dr. Sevil UYGUN İLİKHAN ve Dr. Mehmet SERT'e, yakın arkadaşım Dr. Güray CEYLAN'a,

Nefroloji kliniği, dahiliye servisi ve yoğun bakım ünitesinin çalışan hemşireleri ve fedakar personeline, diyalizin özverili hemşirelerine ve özellikle Özlem SATILMIŞ, Yıldız ÇETİNKAYA ve İlknur MANDIRACI DEMİR'e,

Beni yetiştiren hiçbir zaman desteğini esirgemeyen anne ve babama, sevgili kardeşlerime, ayrıca hayatımın her döneminde bütün varlığıyla hep yanımda olan sevgili ağabeyim Av. Mustafa BİLİCİ'ye,

Desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Dr. Hediye MADAK BİLİCİ'ye, içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Muammer BİLİCİ

Zonguldak, 2010

ÖZET

Bilici M. Peritondiyaliz ve hemodiyaliz hastalarında ateroskleroz, malnutrisyon ve akut faz reaktanları arasındaki ilişki. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Uzmanlık Tezi. Zonguldak, 2010.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbidite oranının sağlıklı bireylere göre belirgin biçimde arttığı bilinmektedir. Bu hasta grubunda malnutrisyon ve hızlanmış ateroskleroz gelişimi patogenezinde inflamasyon önemli bir rol oynamaktadır. Biz çalışmamızda son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz ve periton diyalizi uygulanan hastaları ayrı ayrı gruplandırarak ateroskleroza ve malnutrisyonu olan ve olmayan hasta gruplarında inflamasyon parametrelerinin (özellikle PRC ile CRP) yerinin araştırılmasını amaçladık.

Çalışmaya Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalında Mart 2009-Mart 2010 tarihleri arasında SDBY nedeniyle takipli, haftada 3 kez hemodiyaliz tedavisi uygulanan 14'ü kadın 22'si erkek ve periton diyalizi uygulayan 13'ü kadın 25'i erkek olmak üzere sırasıyla 36 HD ve 38 SAPD hastası dahil edildi. Hasta grubu seçiminde, bilinen bir malign hastalığı, akut veya kronik inflamatuvar bir hastalığı olmaması hedeflendi. SAPD ve HD hastalarında ateroskleroz saptanan grupta sağ/sol İMK ölçümleri anlamlı bir şekilde daha artmış ve $CRP \geq 10$ mg/dl olanlarda olmayanlara göre sağ/sol İMK ölçümleri daha yüksek olarak bulundu. Ayrıca gruplarda albumin düzeylerindeki azalma belirginleştikçe anlamlı bir şekilde ateroskleroz varlığı ile ilişki olduğunu tespit ettik. Ayrıca inflamasyon parametrelerinden prokalsitonin ile CRP düzeyleri arasında HD hastalarında kuvvetli bir korelasyon varken SAPD hasta grubunda benzer bir ilişki gözlenmedi.

HD grubunda inflamasyon belirteçlerinden CRP ve PRC ile malnutrisyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki vardı ancak SAPD hastalarında da malnutrisyon gelişen grupta ortalama düzeyleri daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. SAPD ve HD grupları karşılaştırıldığında prealbumin düzeylerinde SAPD grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ve bunun peritoneal albumin kaybının tetiklediği hepatik sentez artışına bağlı olabileceği düşünüldü. SAPD

grubunda ateroskleroz parametrelerinin HD grubuna göre nispeten daha iyi olduğu görüldü.

Sonuç olarak diyaliz hastalarında malnutrisyon, ateroskleroz ve inflamasyon birbirleriyle çok yakından ilişkili faktörlerdir. İnflamasyonun daha çok malnutrisyonla birlikte olduğu ve dolaylı yoldan ateroskleroza neden olabileceğı düşünülebilir. Akut faz reaktanlarının yüksek olduğu diyaliz hastaları, ateroskleroz ve malnutrisyon gelişme olasılığının yüksek olduğu bir gurubu oluşturmaktadır. İnflamasyon belirteçlerinden CRP ile PRC arasında HD grubunda kuvvetli pozitif bir korelasyon tespit edilmiş olup PRC ve CRP düzeylerin kombine edilmesi diyaliz hastalarında kronik inflamasyonun güvenilir bir belirteci olacaktır. Muhtemel peritoneal albumin kaybının stimüle ettiğı hepatik prealbumin sentezindeki artışa bağılı olarak SAPD ve HD hastalarındaki serum albumin ve prealbumin referans aralıklarının ve klinik hedef değerlerinin SAPD ve HD için ayrı ayrı ayarlanması uygun olacaktır. SDBY’inde malnutrisyon, inflamasyon ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi tam olarak aydınlatmak için ileri araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: İnflamasyon, malnutrisyon, ateroskleroz, prokalsitonin, C-Reaktif Protein

ABSTRACT

Bilici M. The relationship between malnutrition, atherosclerosis and acute phase reactants among the patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. Zonguldak Karaelmas University School of Medicine, Internal Medicine Thesis. Zonguldak, 2010.

It's well known that the patients with chronic renal failure are more prone to cardiovascular morbidity and mortality than the healthy subjects. In this patient population, inflammation is a key feature among the development of malnutrition and acceleration of atherosclerosis. We have planned to compare the patients on hemodialysis and peritoneal dialysis each other considering the parameters of inflammation (especially PCT and CRP), malnutrition and atherosclerosis.

Patients who were followed up in our center with the diagnosis of end stage renal disease were included. 14 female and 22 male patients on regular 3 times weekly hemodialysis and 13 female and 25 male patients on peritoneal dialysis were evaluated among the parameters of inflammation and malnutrition. Patients with risk known previous malign neoplasms, acute and chronic inflammatory diseases were excluded. Right and left carotid IMT were higher among the patients who had atherosclerosis and on any kind of dialysis therapy. Procalcitonin which is an inflammatory parameter was strongly correlated with CRP levels among the patients on hemodialysis but this was not observed among the patients on CAPD.

Considering the patients on hemodialysis, there were significant correlation between the inflammatory parameters CRP and PRC, and the development of malnutrition. However this significant correlation was not observed among the patients on CAPD despite they had increased levels of CRP and PRC. Prealbumin levels were significantly higher in the patients on CAPD compared with the patients on HD. This could be explained with the increased albumin synthesis stimulated with the peritoneal loss of albumin. Atherosclerotic parameters were mildly worse in the patients on HD compared with the patients on CAPD.

Malnutrition, atherosclerosis and inflammation are all closely related among the patients on dialysis therapy. Inflammation is usually goes together with malnutrition and indirectly related with atherosclerosis. The patients on dialysis who have

increased levels of acute phase reactants have also increased risk of developing malnutrition and atherosclerosis. Considering the patients who were on hemodialysis, there was a strong correlation between the levels of CRP and PRC. Combination of PRC and CRP is assumed to become a reliable marker of inflammation in this patient population. With regard to the stimulated hepatic prealbumin synthesis due to the peritoneal loss of albumin, reference and target levels of albumin and prealbumin considering the patients on HD or CAPD can be determined separately. Future studies needed to clarify the relationship between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in end stage renal disease.

Key words: Inflammation, malnutrition, atherosclerosis, procalcitonin, C-Reactive Protein

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
ŞEKİL DİZİNİ	xii
TABLO DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği.....	3
2.1.1. Kronik böbrek yetmezliği patogenezi	4
2.1.2. Kronik böbrek yetmezliği insidans ve prevalansı	5
2.1.3. Kronik böbrek yetmezliği etyoloji	7
2.1.4. Kronik böbrek yetmezliği klinik özellikleri.....	9
2.1.5. Kronik böbrek yetmezliği tedavisi	11
2.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Malnutrisyon.....	27
2.2.1. Antropometrik ölçümler.....	30
2.2.2. Diyetteki protein alımının takibi	30
2.2.3. Vücut kompozisyonunun analizi.....	31
2.2.4. Biyokimyasal parametreler	31
2.2.5. Subjektif global değerlendirme	33
2.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde İnflamasyon	34
2.4. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Ateroskleroz	38
2.4.1. Ateroskleroz değerlendirmesinde karotis intima media kalınlığı	41
2.5. Malnutrisyon, İnflamasyon ve Kardiyovasküler Hastalık Arasındaki İlişki...	42
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	43
3.1. Antropometrik Ölçümler	44
3.2. Biyokimyasal Ölçümler	45
3.3. Subjektif Global Değerlendirme (SGD).....	46
3.4. Karotis İntima- Media Kalınlığı.....	47

3.5. İstatistiksel Analiz.....	47
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA VE SONUÇ:	55
6. KAYNAKLAR	64
7. EKLER.....	84
Ek 1: Bilgilendirilmiş Olur Formu	84
Ek 2: Etik Kurul Onayı	85

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
APD	: Aletli Periton Diyalizi
ASAI0	: American Society for Artifical Internal Organs
BUN	: Kan-üre azotu
Ca	: Kalsiyum
Cr	: Kreatinin
CRP	: C-Reaktif Protein
DEXA	: Dual Energy X-Ray absorbsiometry
DM	: Diyabetes Mellitus
EDTA	: European Dialysis and Transplant Association
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
ELAM	: Endotel Orjinli Lökosit Adezyon Molekülü
EPO	: Eritropoietin
GF	: Büyüme Faktörü
GFR	: Glomeruler Filtrasyon Hızı
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı faktör
HD	: Hemodiyaliz
HT	: Hipertansiyon
HIV	: Human Immunodeficiency Virus /İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme faktörü
IL	: İnterlökin
ICAM	: İntersellüler Hücre Adezyon Molekülü
IMK	: İntima-Media Kalınlığı
IVSK	: İnterventriküler Septum Kalınlığı
K	: Potasyum
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcome
KIMK	: Karotis-İntima Media Kalınlığı
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği

KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
Mg	: Magnezyum
MIA	: Malnutrisyon, İnflamasyon ve Ateroskleroz
n	: Örneklem Sayısı
NHP	: Nottingham Health Profile
NKF	: National Kidney Foundation
NKFDOQI	: National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative
p	: Anlamlılık Düzeyi
P	: Fosfor
PCR	: Protein Katabolizma Oranı
PCT	: Prokalsitonin
PD	: Peritondiyaliz
PDGF	: Platelet Derive Edici Büyüme faktörü
PTH	: Parathormon
r	: Pearson Corelation
RAAS	: Renin Anjiotensin Aldosteron Aktivasyonu
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
SAA	: Serum Amiloid A
SAPD	: Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SGD	: Subjektif Global Değerlendirme
SVDSÇ	: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
SVK	: Sol Ventrikül Kitlesi
TDDK	: Trisepts Deri Kıvrım Kalınlığı
TGF	: Transforming Growth faktör
TNF	: Tümör Nekrosis Faktör
TND	: Türk Nefroloji Derneği
USRDS	: United States Renal Data System
ÜOKÇ	: Üst Orta Kol Çevresi
VA	: Vücut Ağırlığı
VCAM	: Vasküler Hücre Adezyon molekülü
VKI	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Hemodiyaliz Tedavisinin Yıllara Bağlı Değişimi	6
Şekil 2: Periton Diyalizi Tedavisinin Yıllara Bağlı Değişimi.....	6

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: National Kidney Foundation Kidney Disease Qutcome Quality Initiati ve (K/DOQI) Kronik Böbrek Yetmezliği Evrelemesi	3
Tablo 2: ABD, Japonya ve Avrupa Ülkelerinde Kronik Böbrek Yetmezligi Nedenleri (%).....	7
Tablo 3: Ülkemizde 2008 Yılındaki Mevcut Kby’li Hd Ve Pd Hastalarının Etiyolojik Dağılımları	8
Tablo 4: Kronik Böbrek Hastalığının Nedenleri	8
Tablo 5: KBY Ortaya Çıkışı ve SDBY İlerleyişine Etkili Faktörler	9
Tablo 6: Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) Tedavi Planı	12
Tablo 7: Tedavi Prensipleri.....	12
Tablo 8: Diyaliz Endikasyonları	15
Tablo 9: Hemodiyalizde Görülen Komplikasyonlar	16
Tablo 10: Diyaliz Solüsyonları	19
Tablo 11: PD Uygulanacak Hastalarda Bakılan Özellikler.....	20
Tablo 12: SAPD Tedavisi İçin Hasta Seçimi	21
Tablo 12.1: Öncelikle SAPD Düşünülmesi Gerekenler.....	21
Tablo 12.2: SAPD İçin Uygun Olanlar	21
Tablo 12.3: SAPD İçin Tartışmalı Olanlar	21
Tablo 12.4: SAPD Tercih Edilmediği Durumlar	21
Tablo 12.5: SAPD Kontrendike Durumlar.....	22
Tablo 13: Periton Diyalizinde Görülen Komplikasyonlar	22
Tablo 14: 2008 Yılında Ölen HD ve PD Hastalarının Ölüm Nedenleri, Tüm Ölümlere Oranı %.....	24
Tablo 15: Diyaliz Hastalarında Kalp Hastalığı Görülmesine Neden Olan Risk Faktörleri	26
Tablo 16: SDBY’de Malnutrisyonun Tipleri ve özellikleri.	29
Tablo 17: KBH Hastalarında İnflamasyonun Nedenleri	37
Tablo 18: HD ve SAPD Hastalarının Demografik, Antropometrik Ölçümler ve Laboratuar Özellikleri.....	48

Tablo 19: HD ve SAPD Hastalarının Etiyolojik Dağılımları	49
Tablo 20: Ateroskerozu Olan ve Olmayan HD ve SAPD Hastalarının Antropometrik ve Laboratuvar Parametreleri İle İnflamatuvar Belirteçlerin Karşılaştırılması.....	50
Tablo 21: Ateroskerozu Olan Hastaların Seçilme Kriterleri	51
Tablo 22: Malnutrisyonun HD ve SAPD Hastalarında İnflamasyon ve Ateroskleroz Parametreleri İlişkisi.....	52
Tablo 23: Kronik Böbrek Yetmezliğinde Malnutrisyonu Göstermede Kullanılan Kriterler	53
Tablo 24: CRP Değerleri <10 mg/dl ve ≥ 10 mg/dl Olan Hastaların Ateroskleroz Bulgularının Dağılımı.....	54
Tablo 25: CRP Değerleri <10 mg/dl ve ≥ 10 mg/dl Olan Hastaların Malnutrisyon Bulgularının Dağılımı.....	54
Tablo 26: CRP Değerleri <10 mg/dl ve ≥ 10 mg/dl Olan Hastaların Sağ ve Sol İMK İle İlişkisi	54

1. GİRİŞ

Diyaliz tedavisindeki son gelişmelere rağmen, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda mortalite ve morbidite oranı çok yüksek seyretmektedir. Üremik malnutrisyon, kronik inflamasyon ve aterosklerotik kalp damar hastalıkları kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yüksek oranda görülmektedir ve mortalite ile morbititeyi etkileyen önemli risk faktörleridir. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleri aterosklerotik damar hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar olup bunları enfeksiyonlar izlemektedir (1). Yine, Avrupa Böbrek Derneğinin verilerinde kaşeksi ölüm nedenlerinin 16-64 yaş arasında %3'ünü, 65 yaş üzerinde %10'unu oluşturmaktadır. Malnutrisyon ise De Lima ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada eşlik eden başka sistematik hastalığın olmadığı son dönem böbrek yetmezliği mortalitesinde en önemli risk faktörü olarak gösterilmiştir. Bir akut faz reaktanı olan, inflamasyon ve malnutrisyon varlığında yükselen C-reaktif protein (CRP) aynı zamanda ateroskleroz için de iyi bir göstergedir. Malnutrisyonun ve inflamasyonun önlenmesi ile CRP düzeyleri düşürülebilir (2, 3).

Malnutrisyon birçok faktörün etkili olduğu bir bulgudur. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda beslenme durumu, yetersiz diyaliz sıklığı, diyaliz kayıpları, hormonal değişiklikler, anemi v.s gibi nedenlerden etkilenmektedir (4, 5).

Akut faz reaktanları, proinflamatuvar sitokinlerin uyarımı ile karaciğerden sentezlenmektedir. Bu sitokinlerin kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda artmış mortalite riskinin ve düşük albumin düzeyinin bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Akut faz reaktanları, malnutrisyon gelişimini önceden işaret edebilecek bir parametre olarak değerlendirilmektedir (6, 7).

Sonuç olarak inflamasyon hemodiyaliz hastalarında malnutrisyonun patogenezinde rol almaktadır.

Hastanın beslenme durumu üç kategoride; biyokimyasal parametreler, antropometrik ölçümler, subjektif global değerlendirme (SGD) yapılarak değerlendirilecektir. Biyokimyasal parametreler; serum albümin, prealbümin, kolesterol, diyaliz giriş fosfor, potasyum düzeyi, kreatinin ve antropometrik parametreler ise beden kitle indeksi, üst orta kol çevresi, triseps deri kıvrım

kalınlığının ölçümünü kapsamaktadır (8). Hastalar SGD testi sonuçlarına göre beslenme durumu iyi ve orta-kötü olarak gruplandırıldı (9).

Hastaların inflamasyon belirteçleri olarak serum CRP, prokalsitonin, fibrinojen ve ferritin düzeylerinin ölçümü planlandı. Bu değerlerin son 6 aylık ortalamalarının alınması hedeflendi. Hasta grubunda aşikar ateroskleroz varlığının tespiti için ateroskleroz sorgulaması yapıldı ve radyolojik tetkikler gözden geçirildi. Ateroskleroz sorgulamasında hastaların anjina, geçirilmiş Myokard enfarktüsü ve/veya serebrovasküler olay, bypass veya perkütan koroner anjioplasti hikayesi alınması amaçlandı. Radyolojik parametrelerine göre posteroanterior akciğer grafisinde aterom plağı görüntüsü, elektrokardiografide iskemik değişiklikler, ekokardiyografide bölgesel duvar hareket bozukluğu, karotis arter doppler ultrasonografisinde aterom plağı saptanan ve/veya intima kalınlığı yüksek olan hastalar ateroskleroz grubuna dahil edildi.

Ateroskleroz riskinin azaltılması ile son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) tanısı ile takip edilen hastalarda gerek mortalite gerekse morbiditede önemli düzeyde azalma sağlanacaktır.

Tüm bu veriler doğrultusunda HD ve SAPD uygulanmakta olan hastaları ayrı ayrı gruplandırarak ateroskleroza ve malnutrisyonu olan ve olmayan hasta gruplarında inflamasyon parametrelerinin (özellikle PRC ile CRP) yerinin araştırılmasını amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), major bir halk sağlığı problemidir. KBH rutin laboratuvar tetkikleri ile erken evrelerde yakalanabilir ve ortaya çıkacak sonuçlardan erken teşhis ve tedavi ile korunulabilir (10). Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik, ilerleyici ve geri dönüşümsüz bozulma halidir (11). KBY temelde yatan böbrek hastalığının nedeninden bağımsız olarak en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının(GFH) 60 ml/dk/1,73 m²'nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır (12). KBH'nın tanımı ve evrelerine ilişkin kılavuz 2002 yılında National Kidney Foundation (NKF-KDOQI) tarafından yayınlamıştır. 2004 yılında da Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) Tartışma Konferansında modifiye edilmiştir. K/DOQI(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) kılavuzlarına göre KBY'nin evreleri ve bu evrelerdeki klinik yaklaşım Tablo 1'de özetlenmiştir (12, 13).

Tablo 1.National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiati ve (K/DOQI) Kronik Böbrek Yetmezliği Evrelemesi

EVRE	TANIM	ŞİDDET GFR(ml/dk)	SINIFLANDIRMA	KLİNİK YAKLAŞIM
1	Yüksek veya normal GFR'li böbrek hasarı	≥ 90	Albuminuri, proteinüri hematuri	Tarama KBY riskinin azaltılması İlerlemenin yavaşlatılması
2	Hafif düzeyde azalmış GFR'li böbrek hasarı	60-89	Albuminuri, proteinüri hematuri	İlerleme hızının tahmin edilmesi
3	Orta düzeyde azalmış GFR	30-59	Kronik renal yetmezlik	Komplikasyonların tanımlanması ve tedavisi
4	Şiddetli düzeyde azalmış GFR	15-29	Kronik renal yetmezlik Geç renal yetmezlik	Renal replasman tedavisi için hazırlık
5	Böbrek yetmezliği	<15	Renal yetmezlik, üremi, son dönem böbrek yetmezliği	Diyaliz veya transplantasyon

KBY çeşitli nedenlere bağlı olarak, fonksiyonel nefronların kronik, ilerleyici, geri dönüşümsüz kaybı sonucu ortaya çıkabilmektedir. Bu kayıp süresince homeostazın sürdürülebilmesi için fonksiyonel nefronlarda çeşitli değişiklikler meydana gelmektedir. Ancak bir noktadan sonra bu değişiklikler yetersiz kalmakta ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişmektedir (14). SDBY ise böbrek fonksiyonlarının geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize, hayatı tehdit eden üremiden korumak için hastaya renal replasman tedavisinin (RRT) uygulandığı klinik bir tablodur.

2.1.1. Kronik böbrek yetmezliği patogenezi

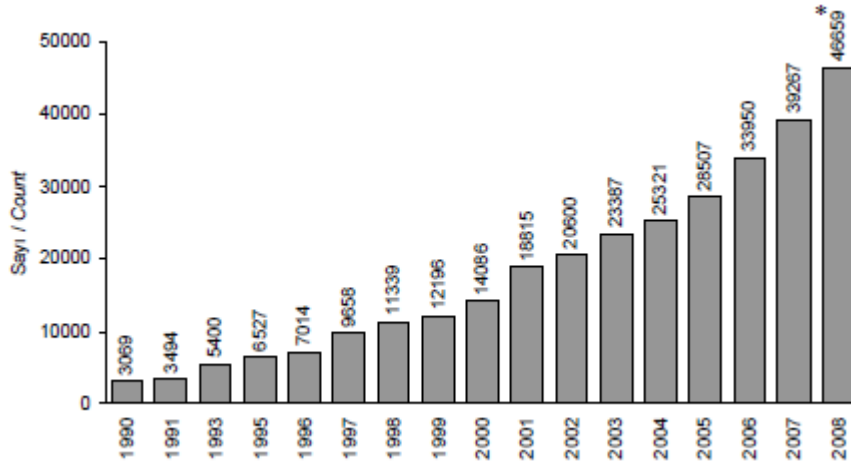
KBY fizyopatolojisi altta yatan primer hastalığa özgü başlatıcı mekanizmalar içerir (15), ancak belli bir noktadan sonra etiyoloji ne olursa olsun, asıl olay düzeltilse bile böbrek hasarı ilerlemektedir. Histolojik incelemede glomerüler skleroz, ekstrasellüler matriks artışı, periglomerüler ve interstisyel fibrozis, tübüler atrofi gözlenir; bu durum primer hastalıktan bağımsız olarak ilerleyici böbrek hasarında ortak mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir (13, 16). Hiperfiltrasyon teorisine göre böbrekte nefron kayıpları arttıkça platelet-derive edici growth faktör (PDGF), transforming growth faktör β ve α (TGF β ve α), insülin benzeri growth faktör-1 (IGF-1), growth hormon (GH), epidermal growth faktör (EGF), interlökin 1 ve 6, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve endotelin gibi çeşitli sitokinlerin aktivasyonu, ve vazoaaktif moleküller, büyüme faktörleri ile sağlam glomerüllerde mezenşial hücre ve matriks artışı olur, böylece glomerüler hipertrofi ve glomerül kapiller basıncı ile birlikte plazma akımının artması ile nefron başına düşen filtrasyon hızı artar. Sonuçta kısa süreli bu değişiklikler kalan sağlam nefronlarda glomerüler skleroza zemin hazırlayan maladaptif değişikliklere yol açar ki bu da altta yatan hastalığa göre değişmeksizin glomerüllerde skleroza yol açarak, yaşam süresini kısaltıp sürekli azalmasına neden olur (15, 17, 18). Çalışmalar glomerül sklerozunun gelişiminde belirli evrelerin varlığını göstermiştir. İlk evrede endotel hasarı ve inflamasyon oluşur; bunu ikinci evrede mezengial proliferasyon takip eder ve üçüncü evrede ise glomerül sklerozu ve fibrozisi meydana gelir (11). Sağlam kalan nefronların fonksiyonlarını azaltan bu patolojik yol, altta yatan hastalık aktivitesini yitirse bile devam eder. Bu fizyopatolojik mekanizmada renin-angiotensin-aldosteron sisteminin

(RAAS) aktivasyonu önemli rol oynar. İntrarenal RAS sistemi aktifleşerek hem başlangıçtaki adaptif hiperfiltrasyona hem de ardından gelişen maladaptif hipertrofi ve skleroza katkıda bulunur. RAAS aktivasyonunun uzun süreli bu maladaptif etkileri, kısmen TGF- β gibi büyüme faktörleri ile oluşturulur (15, 19). Proteinürinin böbrek hasarının ilerlemesinde önemli rolü olduğu da düşünülmektedir. Deneysel ve klinik çalışmalar proteinürinin azaltılması ile böbrek yetmezliğine gidiş hızının azaldığını göstermektedir (20). Burada proteinin glomerül kapiller duvarına direkt toksik etkide bulunduğu ve monosit ve makrofajların toplanmasına neden olarak doku hasarını artırdığı düşünülmektedir (17). Bunun yanısıra sistemik hipertansiyon, glomerüler hipertansiyon, hiperlipidemi, diyetle yüksek fosfor ve protein alınması, glomerül içi pıhtılaşma ve interstisyel nefrit varlığı böbrek yetmezliğinin ilerlemesinde rol oynar (16-17). İlerleyici böbrek parankim hastalığında olası komplikasyonları tahmin ederek önlem almak ve tedaviyi planlamak için “Evreleme” yöntemi kullanılır. Ulusal Böbrek Vakfının (NKF) önerdiği evreleme Tablo 1’de verilmiştir (10).

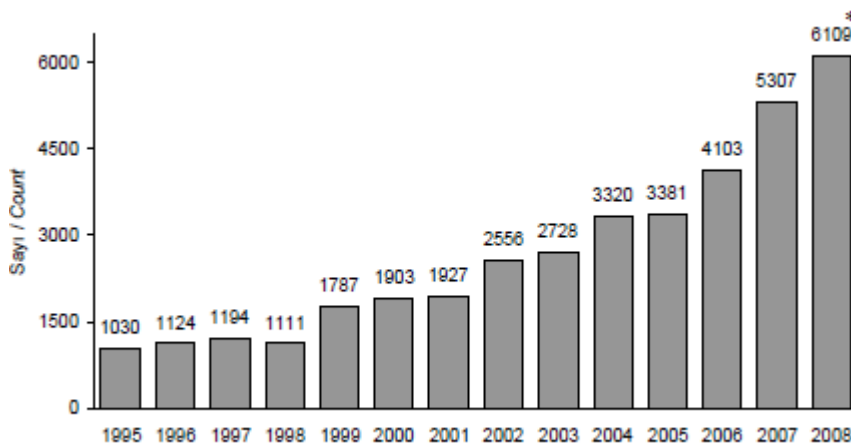
2.1.2. Kronik böbrek yetmezliği insidans ve prevalansı

KBY ve SDBY ülkemizde sık görülen bir sağlık sorunudur. SDBY tüm dünya üzerinde farklı insidans ve prevalanslar göstermektedir (21). RRT modelleri hakkında dünyanın değişik bölgelerinde veri toplayan kayıt kuruluşları vardır. Bunların en kapsamlıları 1970’lerden beri Avrupa’da European Dialysis and Transplant Association (EDTA), 1988’den beri Amerika Birleşik Devletleri’nde United States Renal Data System (USRDS)’dir. 1990 yılından beri de Türkiye’de bu veriler Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından toplanmakta ve her yıl kitapçık halinde yayınlanmaktadır. Son 20 yılda SDBY insidansında dramatik bir artış olmuştur. Türkiye’de SDBY ile ilgili en sağlıklı veriler TND tarafından düzenlenmiştir. TND 2008 kayıtlarına göre, son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle; 46659 hasta hemodiyalize girmekte, 6109 hastada sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) uygulamaktadır. Şekil 1 ve 2’de hemodiyaliz ve periton diyalizi tedavisinin yıllara bağlı değişimi gösterilmiştir (22). USRDS’nin verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri’nde 2003 yılı itibari ile renal replasman tedavisi almakta olan 441000 hasta mevcut olup, SDBY insidansı

milyonda 337,6 olarak tespit edilmiştir. Tedavi maliyetinin ise 2002’de yıllık 17 milyar dolara ulaştığı belirtilmektedir (23). Ülkemizde 2008 yılı verileri itibariyle primer RRT’si, hemodiyaliz (HD) (%74,5), bunu sırasıyla böbrek transplantasyonu (BTx) (% 14,5) ve periton diyalizi (PD) (% 10,7) izlemektedir. RRT tedavilerinin sosyoekonomik yükü sağlık sistemleri için büyük sorundur (22). Ülkemizde Türk Nefroloji Derneği’nin 2008 yılı verilerine göre Türkiye’de renal replasman tedavisi gerektiren son dönem kronik böbrek yetmezliği nokta prevalansı milyon nüfus başına 756 ve insidansı ise milyon nüfus başına 188 olarak saptanmıştır. Geçen yıla göre prevalansta artma dikkati çekmiştir (22).



Şekil 1:Hemodiyaliz Tedavisinin Yıllara Bağlı Değişimi



Şekil 2:Periton Diyalizi Tedavisinin Yıllara Bağlı Değişimi

2.1.3. Kronik böbrek yetmezliği etiyoloji

KBY çok farklı nedenlerle gelişebilmekte ve bu nedenlerin sıklığı ülkeden ülkeye, ırk ve cinsiyete bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Etiyolojik nedenlerin Türkiye’de ve dünyada benzer hastalıklara bağlı ve benzer oranlarda olduğu rapor edilmektedir. Bunun yanında KBY’nin etiyolojisinde ise göreceli bir değişim yaşanmıştır. Geçmişte KBY’ne götüren en sık sebebi glomerülonefritler alırken günümüzde ise toplumlara göre değişiklik göstermekle beraber en sık neden diyabetik ve hipertansif nefropatilerdir. İlerlemiş KBY hastalığı olan pek çok vakada ise etiyoloji tespit edilemez (15). Etiyolojideki bu değişikliğin nedeni glomerülonefritlerin daha etkin tedavisinin sağlanması veya özellikle diyabetli ve hipertansiyonlu hastalarda mortalitenin azalmış olmasıdır. Genel yaşam süresinin uzaması ve erken kardiovasküler mortalitenin azalması KBY’li hastaların ortalama yaşını arttırmıştır (15, 24, 25). Yaşlılarda KBY’nin en sık nedeni HT’dur (15). Amerika Birleşik devletleri (ABD)’nde son dönem böbrek yetmezliği nedenleri arasında diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon ilk sıralarda yer almaktadır (Tablo 2) (21, 26-27). Türkiye’de SDBY nedenleri ile ilgili en sağlıklı veriler Türk Nefroloji Derneği tarafından düzenlenmiştir. Türk Nefroloji Derneği’nin 2008 yılı verilerine göre ülkemizde toplam 60592 tane SDBY vardır. Ülkemizdeki 2008 yılındaki KBY’li HD ve PD hastalarının etiyolojileri Tablo 3’de gösterilmiştir (22).

Tablo 2: ABD, Japonya Ve Avrupa Ülkelerinde Kronik Böbrek Yetmezligi Nedenleri (%)

Etiyoloji	ABD	Avrupa	Japonya
Kronik glomerülonefrit	8,3	13,9	33,4
Diyabetes mellitus	44,4	20,1	35,7
Hipertansiyon	26,3	16,3	7,3
Ürolojik nedenler	1,6	-	-
Kistik hastalık	2,3	5,8	2,4
Kronik interstisyel nefrit	-	10,3	-
Digerleri (nedeni belli)	11,1	14,5	11,1
Nedeni belli olmayanlar	5,9	19	10,1

TABLO 3: Ülkemizde 2008 Yılındaki Mevcut KBY’li HD ve PD Hastalarının Etiyolojik Dağılımları

Etiyoloji	HD %	PD %
DM	27,9	22,3
HT	26,4	24,9
Glomerulonefrit	8,7	11,3
Polikistik böbrek hastalıkları	4,4	3,6
Piyelonefrit	4,2	4,9
Amiloidoz	2,1	3,0
Renal vasküler hastalık	1,2	0,7
Diğer nedenler	7,8	8,0
Etyolojisi bilinmeyenler	16,1	20,0
Bilgi yok	1,3	1,3

Böbrek yetmezliğinin nedeni mümkünse belirlenmelidir, çünkü bazı durumlar düzeltildiği zaman fonksiyonlarda kısmi de olsa düzelme sağlanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri’nde her yıl düzenli olarak kaydedilen verilere göre 1999 yılına kadar SDBY’ne yol açan 50 farklı neden bildirilmiştir (28). Böbrek hastalığına yol açan başlıca nedenler Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4: Kronik Böbrek Hastalığının Nedenleri

Glomerulopatiler	Hereditör Hastalıklar	Tubulointerstisiyal Nefrit
IgA Nefropatisi Fokal Segmental Glomeruloskleroz Membranoproliferatif Glomerulonefrit Membranöz Nefropati Diyabetik Nefropati Amiloidoz Postinfeksiyöz Glomerulonefrit HiV ilişkili Nefropati Kollajen Vasküler Hastalıklar Orak Hücreli Anemi Hafif Zincir Hastalığı Hemolitik Üremik Sendrom Obstruktif Nefropatiler Prostat Hastalıkları Nefrolitiasis Retroperitoneal Fibroz Konjenital Nedenler	Polikistik Böbrek Hastalığı Alport Sendromu Medüller Kistik Hastalık Nail Patella Sendromu Vasküler Hastalıklar Hipertansif Nefroskleroz Renal Arter Stenoza Ateroembolik Böbrek Hastalığı	Tubulointerstisiyal Nefrit İlaç Hipersensitivitesi Ağır Metaller Analjezik Nefropatisi Vezikoureteral Reflü Kronik Pyelonefrit Myelom Böbreği

Böbreğin parankim hastalıklarında KBY ortaya çıkışını ve SDBY'ne ilerlemesini kolaylaştıran bazı risk faktörleri vardır. Bunlar tablo 5'de gösterilmiştir (29). Son yapılan çalışmalarda obezitenin son dönem böbrek yetmezliği riskini arttırdığı belirtilmektedir. Düşük gelir ve eğitim seviyesi de böbrek yetmezliği oluşmasında potansiyel risk faktörlerindendir (10, 30, 31).

Tablo 5: KBY Ortaya Çıkışı ve SDBY'ne İlerleyişine Etkili Faktörler

İleri yaş	Kurşun ve diğer ağır metallere maruziyet
Etnik köken ve ırk	Oksidatif stres
Cinsiyet	Hiperlipidemi
Düşük sosyoekonomik düzey	İnsülin direnci
Sigara içmek	Anemi
Alkol alışkanlığı	Proteinuri
Aile öyküsü	Yüksek kan basıncı
Analjezik bağımlılığı	Tıbbi bakım yetersizliği
Uyuşturucu alışkanlığı	Yoksulluk

2.1.4. Kronik böbrek yetmezliği klinik özellikleri

Böbrek yetmezliği ilerledikçe hemen hemen tüm organ ve sistemleri etkilemeye başlar. Hastaların klinik semptom ve bulguları böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. Kronik böbrek yetmezliğinden etkilenmeyen organ veya sistem yok kabul edilebilir. Glomerüler filtrasyon değeri 35-50 ml/dakikanın altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir. Hastaların ilk semptomları noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir. Glomerüler filtrasyon değeri 20-25 ml/dakika olunca hastada üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar (13).

Sıvı-Elektrolit bozuklukları: Hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermagnezemi. Hastaların ilk bozulan fonksiyonlarından birisi idrarı konsantre etme yeteneğinin azalmasıdır; diurnal ritm bozulur ve hastalarda noktüri başlar (13). KBY'de plazma sodyum miktarı böbrek yetmezliğinin son devresine kadar normal düzeyde kalabilmektedir. Terminal döneme kadar potasyum normaldir. Terminal dönemde ise hipernatremi, hiperpotasemi ve hiperfosfatemi görülmektedir.

Hipernatremi ve hipoalbuminemiye bağılı olarak ödem gelişebilmektedir ve bu durumda da anüri veya oligüri oluşabilmektedir (32). Total protein turnoverında ve kas protein sentezinde düşme, kas protein katabolizmasında artma görülmektedir. Asit baz dengesinin bozulması ile metabolik asidoz gelişebilmektedir. GFR 10 mL/dk'nın altına düşerse, asidoz ağırlaşabilmektedir ve kussmaul solunum görülebilmektedir (32).

Sinir sistemi: Renal yetmezlikte görülen santral sinir sistemi komplikasyonları arasında diyaliz dengesizlik (disequilibrium) sendromu, diyaliz demansı, serebrovasküler hastalıklar, osmotik myelinozis, stupor, koma, konuşma bozuklukları, uyku bozuklukları, demans, konvülsiyon, polinöropati, karpal tünel sendromu, miyopati, başağrısı, sersemlik, irritabilite, kramp, konsantrasyon bozuklukları, yorgunluk, meningism, huzursuz bacak (restless leg) sendromu, tik, tremor, myoklonus, ter fonksiyonlarında bozulma, ruhsal bozukluklar, koma ile sonlanan üremik ensefolopati, fırsatçı enfeksiyonlar, maligniteler sayılabilir (13, 33).

Gastrointestinal sistem: Hıçkırık, parotit, gastrit, iştahsızlık, stomatit, pankreatit, ülser, bulantı, kusma, gastrointestinal kanama, kronik hepatit, motilite bozuklukları, özefajit (kandida, herpes...), intestinal obstrüksiyon, perforasyon, asit (13).

Hematoloji-İmmünoloji: Normokrom normositer anemi, eritrosit fragilitesinde artış, kanama, lenfopeni, enfeksiyonlara yatkınlık, immün hastalıkların yatışması, kanser, mikrositik anemi (alüminyuma bağılı), aşıyla sağlanan immünitede azalma, tüberkülin gibi tanısal testlerde bozulma (13).

Kardiyovasküler sistem: Renin sekresyonunun artması ve volüm fazlalığı nedeni ile sıklıkla hipertansiyon görülebilmektedir. Perikardit, ödem, hipertansiyon, kardiyomiyopati, hızlanmış ateroskleroz, aritmi, kapak hastalığı gelişebilmektedir (13, 32).

Pulmoner Sistem: Plevral sıvı, üremik akciğer, pulmoner ödem. Akciğer enfeksiyonları son evre böbrek yetmezliği hastalarında sık görülür. Bunun muhtemel sebebi salgıların iyi temizlenememesi ve zayıflamış konak savunmasıdır (13, 34).

Genitoüriner sistem: Kronik böbrek yetmezliği hastalarında üriner sistem hastalığı insidansı artmıştır. Bu, toplayıcı sistemindeki düşük idrar akışının neden

olduğu durgunluk ile ilgili olabilir. Bir süre diyaliz olan hastalarda böbreklerde kistik dejenerasyon ve renal karsinoma insidansı yüksektir.

Cilt: Kaşıntı, gecikmiş yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, ülserasyon, nekroz, hiperpigmentasyon, üremik döküntü. Cilt sarımsı renktedir. Bu durum, beta-melanosit stimulan hormon yüksekliğine bağlı melanogenez artışı ve ürokrom pigment retansiyonu ile ilgilidir (13, 35).

Metabolik-Endokrin sistem: Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, osteofibroza, osteoskleroz, osteoporoz, renal osteodistrofi, büyüme geriliği, hipogonadizm, impotans, libido azalması, hiperürisemi, malnutrisyon, hiperprolaktinemi (13, 32).

Kemik: Üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi, amiloidoz (beta 2 mikroglobulin), D vitamini metabolizması bozuklukları, artrit.

Diğer: Susuzluk, kilo kaybı, hipotermi, üremik ağız kokusu, yumuşak doku kalsifikasyonu, akkiz renal kistik hastalık, noktüri (13).

Kronik böbrek yetmezliği teşhisinden hemen sonra tedavi başlatılır. Komplikasyonların belirlenip ilaç ve diyet tedavisine başlanması tedavinin önemli bir bölümüdür (32).

2.1.5. Kronik böbrek yetmezliği tedavisi

Tedavi hastanın evresine göre değişir. SDBY öncesinde konservatif tedavi esastır. Burada amaç KBH'na neden olan birincil hastalığın özgün tedavisi ve eşlik eden bozuklukların tedavisi ile böbrek fonksiyon kaybını durdurmak ya da yavaşlatmak, kalp-damar bozukluklarını engellemek ve tedavi etmek, azalmış böbrek fonksiyonu ile ilgili hipertansiyon, anemi, asidoz, büyüme geriliği gibi komplikasyonları engellemek ve tedavi etmektir. SDBY'de ise konservatif tedaviye ek olarak yaşamın devamı için renal replasman tedavisi (RRT) olarak adlandırılan hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek naklinden birisi gerekmektedir.

2002 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde Ulusal Böbrek Vakfı (NKF) tarafından hazırlanan klavuzda önerilen tedavi planı aşağıdadır (10).(Tablo 6-7).

1-Altta yatan hastalığın tedavisi

2-Böbrek yetmezliğinin ilerlemesini hızlandıran faktörlerin kontrolü, böbrek yetmezliğinin yavaşlatılması

- 3-Böbrek fonksiyonlarında azalmanın yol açtığı sorunların önlenmesi ve tedavisi
4-Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda renal replasman tedavisi

a.Diyaliz

Hemodiyaliz ve periton diyalizi

b.Böbrek nakli

Tablo 6: Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) Tedavi Planı

Evre	Plan
-	Tarama, KBH risk azaltılması (Tablo 5)
1	Tanı ve tedavi, eşlik eden sorunların tedavisi, ilerlemenin yavaşlatılması, kardiyovasküler risk azaltılması
2	İlerleme hızının hesaplanması
3	Komplikasyonların değerlendirilmesi ve tedavisi, örneğin: anemi,malnutrisyon, üremik kemik hastalığı, nöropati, hipertansiyon, psikososyal sorunlar
4	Renal replasman tedavisi için hazırlık
5	Renal replasman tedavisi(üremi varsa)

Tablo 7: Tedavi Prensipleri

Uygun diyet
Uygun sıvı
Hipertansiyon tedavisi
Kardiyovasküler riskin azaltılması
Anemi tedavisi
Üremik kemik hastalığı önlenmesi ve tedavisi
Aşılama
Malnutrisyonun önlenmesi ve tedavisi, vitamin kullanımı
Ortaya çıkmış sorunların tedavisi
Nefrotoksik ilaçlardan kaçınma ve ilaç dozlarını böbrek yetmezliğinin derecesine göre ayarlanması
Egzersiz

2.1.5.1. Kronik böbrek yetmezliğinde renal replasman tedavileri

Hastalığın başlangıcında ilaç ve diyet tedavisi yeterli olsa da, böbrekler tümüyle görevini yapamaz duruma geldiğinde yani koruyucu tedavi ile üremik belirti ve bulguların kontrol edilemediği hastalarda RRT yapılmaktadır (14). SDBY, RRT'lerden birisi başlanmazsa hastayı hızla ölüme götürebilen bir hastalıktır. RRT'ler; HD, PD ve renal transplantasyondur (13, 36).

Diyaliz; kronik böbrek yetmezliği en son aşamaya gelmiş hastalarda diyet ve tıbbi tedavi sonuç vermediğinde yaşam kurtarıcı bir tedavi yöntemi olarak ortaya çıkmaktadır (37). Diyaliz tedavisinin amacı uygun sıvı ve solüt değişimini sağlamak, hastanın genel durumunu düzenlemek, hastanın normale yakın yaşama olasılığını arttırmak ve transplantasyona hazırlanmasını sağlamaktır (38, 39). Diyaliz, hasta kanı ile uygun diyaliz solüsyonu arasında yarı geçirgen bir membran aracılığıyla difüzyon yoluyla kanda yüksek yoğunlukta bulunan bazı zararlı maddelerin diyaliz sıvısına geçmesidir (13, 38). Sıvı ve solüt hareketi, genellikle hastanın kanından diyalizata doğrudur ve bu diyalizatın uzaklaştırılması ile hastada mevcut olan sıvı-solüt dengesizliği normal değere yaklaştırılmaktadır. Sıvı-solüt değişiminin difüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensibi vardır. Difüzyon, membranın iki yanındaki konsantrasyon farkı nedeni ile solütün konsantrasyonu yüksek olan taraftan düşük olan tarafa doğru hareketidir. Difüzyonu belirleyen başlıca parametreler; membranın iki yanındaki konsantrasyon farkı, solütün molekül ağırlığı ve membran direnci olarak sıralanabilmektedir (5, 13).

Diyaliz farklı iki membran aracılığı ile uygulanabilmektedir (13):

1. Sentetik bir membran aracılığı ile hemodiyaliz
2. Periton aracılığı ile periton diyalizi

National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative (NKFDOQI)'e göre diyaliz tedavisinin başlatılması için iki klinik kılavuz belirlenmiştir. Bunlardan birincisi rezidüel renal fonksiyona, ikincisi ise nutrisyonel göstergelere dayanmaktadır. Malnutrisyon bulguları ortaya çıktığında ve/veya haftalık renal Kt/Vüre<2,0 olduğunda diyalize başlanması önerilmektedir. Ancak haftalık renal Kt/Vüre<2,0 olup üremik semptomları olmayan hastalarda diyaliz tedavisine erken başlamanın mortaliteyi azalttığı saptanamamıştır. Malnutrisyonu

olan hastalarda ise mortalite ve morbiditenin arttığı ve erken başlanan diyaliz tedavisi ile komplikasyonların azaldığı gösterilmiştir (40, 41).

Hemodiyaliz: Hastadan alınan kanın bir membran aracılığı ve bir makine yardımı ile sıvı ve solüt içeriğinin yeniden düzenlenmesidir (13). Diyaliz kavramı ilk olarak 1854’de Thomas Graham tarafından ortaya atılmıştır. 1877’de Gegner periton diyalizini üremi tedavisinde denemiş, 1927’de H.F.Pierce selüloz membranı geliştirmiştir. Deneysel olarak ilk hemodiyaliz uygulaması 1913 yılında nefrektomize köpekler üzerinde yapılmıştır. 1944’te Hollandalı bir hekim olan William John Koff ilk suni böbrek cihazını geliştirmiş ve 15 hastada başarıyla uygulamıştır. Tarihçesi eski olmakla birlikte pratik uygulaması oldukça yeni sayılan diyaliz tedavisi hızla gelişmekte ve yaygınlaşmaktadır. ABD’de A.S.A.I.O.(American Society For Artificial Internal Organs) ve Avrupada EDTA (Europea Dialysis and Transplantation Association) kuruluşlarının bu gelişmelerde önemli rolleri vardır. Ülkemizde de ilk kez 1962 de Ankara Üniversitesi ve İstanbul Üniversitesinde akut böbrek yetmezliği olan hastalara hemodiyaliz tedavisi uygulanmaya başlanmıştır. Ülkemiz 1974 yılında EDTA’ya üye olmuştur (13, 42). Hemodiyalizde hastanın kanı vücut dışında diyaliz makinasının içinde dolaştırılır. Makina selazon denen yarı geçirgen bir maddeden yapılmış bir zarla ikiye ayrılmıştır. Zarın bir tarafında hastadan gelen kan diğer tarafında da özel bileşimli diyaliz sıvısı (diyalizat) bulunur. Hastanın kanı, diyalizer denilen yarı geçirgen bir zardan geçirilerek ve diyalizat denilen bir sıvı ile temas ettirilmekte ve daha sonra kan hastaya geri döndürülmektedir (36). Hemodiyaliz tedavisi hastanın böbrek fonksiyonları değerlendirilerek haftada 2-3 kez ve her bir seferde 4-5 saat süre ile uygulanmaktadır. Diyaliz tedavisi akut ve kronik olarak uygulanabilir. Akut diyaliz tedavisi bazı hastalarda hayat kurtarıcıdır. Akut diyaliz tedavisi gerektiren başlıca klinik endikasyonlar aşağıda özetlenmiştir (13, 41).(Tablo 8)

Tablo 8: Diyaliz Endikasyonları

Akut Diyaliz Endikasyonları	1. Akut böbrek yetmezliği 2. Kronik böbrek yetmezliği 3. Hiperpotasemi 4. Metabolik asidoz 5. Hipervolemi 6. Hiperürisemi 7. Hiperfosfatemi 8. Metabolik alkaloz 9. Hiperkalsemi 10. Hiponatremi 11. Yüksek doz ilaç alımı ve zehirlenmeler 12. Üremik perikardit 13. Üremik ensefalopati veya nöropati (konvülsiyon, oryantasyon, bozukluğu, konfüzyon, miyoklonüs) 14. Akut psikoz 15. Üremik kanamalar
Rölatif endikasyonları	1- Hafızada ve bilişsel fonksiyonlarda bozulmalar 2- Erken periferik nöropati 3- Diüretiklere yanıtızsız periferik ödem 4- İnatçı kaşıntı 5- Serum kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) düzeyinin iyi kontrol edilememesi 6- Eritropoietin (EPO) tedavisine dirençli anemi

KBY hastalarında kronik diyaliz programına geçilmesi gereken en önemli endikasyon malnutrisyondur. GFR'deki azalma ile birlikte hastalarda protein ve enerji alımı düşmektedir. Bu hastalarda renal fonksiyonun normal olduğu döneme göre kiloları, adale kitlesi, vücuttaki yağ kitlesi, idrar kreatinin, serum albümin, prealbumin, serum transferin, plazma kolesterol seviyeleri düşmeye başlamaktadır. Ayrıca, günde 0.8 g/kg'dan az protein alımı olmaktadır. Böylece protein ve enerji malnutrisyonu çok erken başlamaktadır. Ama belirgin hale gelmesi GFR 10 ml/dk altına inmesi ile başlamaktadır (13, 43). KBY'si olan hastalarda rölatif diyaliz endikasyonları ise iştahsızlık, ileri derecede halsizlik ve kuvvetsizlik, dikkat dağınıklığı, depresyon ve sosyal ilişkilerde bozukluk olarak sıralanmaktadır (41, 43). Hastalarda iştahsızlığın başlaması, tat alma duyusundaki bozukluk ve koku

alındığında belirginleşen bulantı hissi oral gıda alımının azalmasına neden olmaktadır, neticede yaşam kalitesinde azalma görülebilmektedir (13).

Hemodiyalizin komplikasyonları: SDBY nedeniyle hemodiyaliz tedavisi uygulanmakta olan hastalar aynı zamanda pek çok riskle karşılaşmakta ve bir çok komplikasyon gelişebilmektedir. Bunlardan sık karşılaşılan komplikasyonlar; hipotansiyon, kas krampları, bulantı, kusma, baş ağrısı, göğüs ve sırt ağrısı, hipoksemi ve seyrek ama daha ciddi karşılaşılan komplikasyonlar arasında ise; Disequilibrium sendromu, diyaliz reaksiyonları, aritmiler, kardiyak tamponat, intrakraniyal kanama, konvülsiyonlar, hemoliz, hava embolisi yer almaktadır (44). Kronik gelişen komplikasyonlar ise nörolojik bozukluklar, malnutrisyon, anemi, renal osteodistrofi olarak sayılabilir (13, 44). Hemodiyaliz tedavisi ile birlikte gelişebilen komplikasyonlar Tablo 9’da belirtilmiştir.

Tablo 9: Hemodiyalizde Görülen Komplikasyonlar

Kardiyovasküler	Hipertansiyon Arterioskleroz, Aritmi Hipoksi, vasküler yol infeksiyonları ve tromboz, hava embolisi
Metabolik bozukluklar	CHO-Yağ metabolizması bozuklukları Protein enerji malnütrisiyonu
Enfeksiyon	Bakteriyel, tüberküloz, hepatit
Üremik komplikasyonlar	Periferik nöropati, metabolik kemik hastalığı metastatik kalsifikasyon, anemi kaşıntı, uykusuzluk ve kronik yorgunluk üremik ensefalopati, renal osteodistrofi alüminyum intoksikasyonu
Non-üremik komplikasyonlar	Hepatit, Serozit (perikardit, hemodiyaliz asiti) Büyüme ve gelişmede gerilik, malnutrisyon Edinsel kistik hastalık Hemodiyaliz amiloidi

Hemodiyaliz tedavisinin birçok avantajı bulunmaktadır. Bunlar hastanın diyaliz tedavisi ile haftada 2–3 kez 4–6 saat ilgilenmesi, diğer zamanlarda serbest olması, metabolik dengeyi daha az etkilediği için şişmanlığın daha az sorun olması, malnutrisyon ile daha az karşılaşılması, hastaneye yatma gereksiniminin daha az olması, karına ait komplikasyonların görülmemesidir (13). Bazı olumsuz yanları ise; bir merkeze bağımlı olması, her diyaliz seansında iğne ve antikoagülan kullanılması, bazı viral enfeksiyonların bulaşma riskinin olması, kan kaybıdır. Hastaların yaşam kalitesinin ve süresinin artması için diyaliz tedavisinin yeterli olması gerekmektedir.

Periton Diyalizi: PD günümüzde RRT’si arasında yerini almıştır. Periton boşluğuna ait ilk bilgilere Eski Mısırlılar döneminde rastlanmaktadır. Cunnigham, M.Ö.3000 yıllarında yazılan Ebers Papyrus’ta Mısırlıların periton boşluğunun mutlak bir boşluk olduğunu ve içinde barsakların bulunduğunu kaydettiklerini bildirmiştir. Antik dönemde Galen gladyatörlerin yaralarını tedavi ederken abdomenin ayrıntılı tanımlamalarını yapmıştır. Deneysel periton lavajı üstüne yapılan çalışmalar 1877 yılında Alman araştırmacı Wegner tarafından yapılmıştır. 1913’de Abel’in hayvanlardaki difüzyon raporu üzerine, 1923’de Putman ultrafiltrasyonu tanımlamasıyla periton diyaliz uygulaması başlamıştır. PD, Tenckhoff tarafından geliştirilen kateterlerin kullanılmaya başlanması ile ancak SDBY’de tedavi seçeneği olarak kabullenilmiştir (45). Periton; karın boşluğunu ve karın içi organlarını döşeyen bir zardır (46). PD, SDBY’de renal transplantasyon ve hemodiyalize alternatif bir tedavi yöntemidir (13). PD, periton boşluğuna doldurulan diyalizatın birkaç saatlik dengelenme süresinden sonra yenisi ile değiştirilmesi işlemidir (46-47). Periton zarı farklı büyüklükte porları olan heterojen yapıda yarı geçirgen bir zardır. Periton diyaliz uygulamasında toksik maddeler, difüzyon ve ultrafiltrasyon ile kandan ve çevre dokulardan diyaliz solüsyonlarına geçerek vucuttan uzaklaştırılması mümkün olur (47). PD’de işlemler, elle veya makine yardımıyla yapılabilir (36). PD işlemi teknik olarak üç unsura gereksinim duymaktadır:

a- Kateter: Periton boşluğuna ulaşımın sürekliliği için gereklidir, farklı çeşitleri vardır.

b-Uygun formüllerde diyaliz solüsyonları: Mezotelyal hücrelere ve periton yüzeyini nemlendiren yüzey aktif maddesine zarar vermeyecek özelliklere, plastik torbalar içinde kullanıma sunulan diyalizatların sahip olması gerekir.

c- Bağlantı setleri: Değişimler sırasında diyaliz solüsyonu içeren torba ve boşaltma torbası, bir ara set ile katetere bağlanmaktadır (45).

Sürekli ayakta periton diyalizi: SAPD bizzat hasta tarafından elle gerçekleştirilen bir diyaliz yöntemidir. Değişim sayısı ve solüsyon içeriği ve değişim süresi hastadan hastaya değişir. Diyaliz tekniği basit olup, belirli aralıklarla tekrarlanan değişim işlemlerinden oluşur. Bu işlem drenaj, dolum, bekletme aşamalarından ibarettir (48). Periton boşluğu içine diyaliz solüsyonu verilir. Periton kapillerleri, interstisyum, periton mezotelyumundan üremik toksinler periton boşluğuna diffüze olur ve oluşan osmotik gradiyente bağlı olarak kanın sıvı elementi hipertonic diyalizata geçer (ultrafiltrasyon). Sonuçta diyaliz solüsyonu peritondan boşaltıldığında üremik toksinler ve ultrafiltre olan sıvı dışarı atılmış olur (45, 46, 48). SAPD'nin, HD'den daha etkili şekilde temizlediği, bu yüzden kan değerlerinin daha iyi olduğu belirtilmektedir (36).

Aletli periton diyalizi: Her türlü makinayla yapılan periton diyalizi işlemine aletli periton diyalizi (APD) olarak adlandırılır. Diyaliz çözeltisi periton boşluğuna bir makine aracılığıyla verilir, bekletilir ve boşaltılır. Gece 3 ile 10 değişim yapılır. Peritonit insidansını azaltması, diyaliz gece olduğundan hastaların gündüz normal aktivitelerini gerçekleştirebilmesi, hastanın kendini psikososyal açıdan mutlu hissetmesi, kataterle ilgili komplikasyonları azaltması gibi avantajları vardır (45, 48).

Periton Diyaliz Solüsyonları: 1990'lı yılların başında periton diyalizinde yaygın olarak % 0.8 salin, % 5 dekstroze ve ringer laktat solüsyonları kullanılmaktaydı. Takip eden yıllarda yapılan çalışmalar yeterli ultrafiltrasyon sağlamak için diyaliz solüsyonlarının içeriğinin interstisyel sıvıya benzer ve plazmaya göre hipertonic olmasının gerektiği anlaşılmıştır. Diyaliz solüsyonlarının mezotelyal hücrelere ve periton yüzeyini nemlendiren yüzey aktif maddesine zarar vermeyecek özellikte olması gerekmektedir. Çok sayıda osmotik ajan yeterli ultrafiltrasyon sağlamak için denenmiş ve glukoz emniyetli ayrıca etkili bulunmuştur. Plastik torbalar içinde kullanıma sunulmuştur. Tablo 10'da diyaliz solüsyon içeriği gösterilmiştir (13, 45).

Tablo 10: Diyaliz Solüsyonları

	mmol/litre
Na	132-134
Ca	1.25-1.75
Mg	0.5-1.5
Cl	95-102
K	0-2
Laktat	35-40
pH	5,5
Glukoz(%)	1.36, 2.27, 3.86
Dektroz(%)	1.5, 2.3, 4.25
Ozmolarite(mOsm/L)	346,396,486
Diyaliz solusyonları	1-1,5-2-2,5-3 litre olabilir

PD sırasında diyalizatla protein, aminoasit kaybı, protein alımında yetersizlik ve glukoz emilimine bağlı iştahsızlık sonucu malnutrisyon gelişmektedir. Glukozu temel alan solüsyonların periton membranına zarar vermesini önlemek ve beslenmeye destek olması amacı ile yeni solüsyonlar geliştirilmiştir. Aminoasitli solüsyonlar, nutrisyonel suplementasyon için 4-6 saatlik değişim sonrası büyük oranda emildiklerinden kullanılmaktadırlar. Bu solüsyonlar osmotik olarak oldukça etkindir, glukoz içermezler, fakat bir miktar asidoza ve kan üresinde artışa neden olabildiklerinden günde sadece bir veya iki kez kullanılabilir (13, 49, 50). Malnutrisyonlu hastalarda aminoasit solüsyonlarının nutrisyonel durum üzerine etkisinin incelendiği çalışmaların çoğunda yararlı olduğu ve kan üre nitrojen düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir (50).

Aminoasit solüsyonları:

1. Extrarenal: %7,5 Icodekstrin içerirler. %3,86 glukoz içeren solüsyona alternatiftir. Glukoz içermez, ultrafiltrasyon amacıyla kullanılır.
2. Nutrineal: %1,1 aminoasit içerir. Beslenmeye destek amacıyla kullanılır.
3. Physioneal: Fizyolojik pH'ya sahip bikarbonat-laktat içeren bir solüsyondur.
4. Balance: Nötr pH'ya sahiptir, düşük glukoz parçalanma ürünü içeren bir solüsyondur (13, 45, 49).

Periton diyalizinde hasta seçim kriterleri: SDBY hastalarında SAPD uygulaması hastanın tedaviye aktif olarak katılımını gerektiren ve iş gücünü önemli oranda muhafaza eden bir tedavi seçeneğidir. PD hastaların seçim nedeni daha

kaliteli bir yaşam sağlayacağına duyulan inançtır. Fiziksel, psikolojik ve sosyal faktörler göz önüne alınarak uygun hasta seçimi ile hasta yaşam süresi hemodiyalizle eşit olmaktadır.

Hastaların PD uygulamasına kabul edilmeleri aşağıda belirtilen özelliklerine bakılarak yapılmaktadır (45).(Tablo 11)

Tablo 11: PD uygulanacak Hastalarda Bakılan Özellikler

Fiziksel	Okuryazar olmalı Görme problemi olmamalı Hijyen kurallarına uyması İletişimi engelleyecek işitme sorunu olmaması Yeterli protein alabilmeli
Psikolojik	İletişim sorunu olmaması. Psikiyatrik sorunu olmaması. Tedavinin getireceği sorumluluğu almaya hazır ve istekli olması. Ömür boyu sürececek bir tedavi olduğunu kabullenmesi PD-HD ve renal transplantasyon tedavilerinde geçişler olabileceğini bilmesi. Aile desteğine sahip olması
Sosyal	Yeterli protein alabilmesi Ev koşullarına uygun olması İşyeri koşulları uygun olması Sosyoekonomik üretken özelliklere sahip olması Herhangi bir sorun karşısında telefonla PD ekibine ulaşabilmesi

Dr Hamburger ve ark, 1991 yılında tedavi tipinin seçilmesinde tıbbi, demografik ve psikososyal faktörleri göz önünde bulundurarak periton diyalizi açısından hastaları beş gruba ayırmışlar. Tablo 12’de gösterilmiştir.

- 1-Özellikle tercih edilmesi gerekenler
- 2-Periton diyalizinin endike olduğu hastalar
- 3-Endikasyonun tartışmalı olduğu hastalar

4-PD'nin tercih edilmediği hastalar

5-PD'nin kontrendike oldukları

Tablo 12: SAPD tedavisi için hasta seçimi

Tablo 12.1: Öncelikle SAPD Düşünülmesi Gerekenler

Medikal	İnstabil kardiyovasküler hastalık varlığı Vasküler giriş yolu sorunlu olanlar Kan transfüzyonu ile ilgili zorlukları olan hastalar
Demografik	0-5 yaş grubu
Psikososyal	Hastanın tercihi HD merkezinin uzakta olmak Serbestiyet ve bağımsızlık arzusu

Tablo 12.2: SAPD İçin Uygun Olanlar

Medikal	Şeker hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar (aritmiler, kalp kapak hst, kapak replasmanları, anjina), kronik hastalıklar (HIV pozitif hastalar, pıhtılaşma bozuklukları, hepatit, hemofili, anemi)
Demografik	Her iki cinsiyet, bütün ırklar, her yaş
Psikososyal	Aktif yaşam biçimi, sürekli seyahat, sık enjeksiyondan korkmak, esnek diyet

Tablo 12.3: SAPD İçin Tartışmalı Olanlar

Medikal	Obezite, KOAH, polikistik böbrek hastalığı, fitiklar, SLE, skleroderma, geçirilmiş karın operasyonu, körlük, steroid kullanıyor olması, asit, divertikülit öyküsü, kronik pankreatit
Demografik	Huzur evinde yaşamak
Psikososyal	Madde bağımlıları, ciddi depresyon

Tablo 12.4: SAPD Tercih Edilmediği Durumlar

Medikal	Karın içi yapışıklıklar, ciddi hipertrigliseridemi, beslenme bozukluğu, reflü özefajit, gastroparezi
Demografik	Evsizler, 1 ay içinde böbrek nakli olacaklar
Psikososyal	Bunaklık, uyumsuzluk, kötü hijyen

Tablo 12.5: SAPD Kontrendike Durumlar

Medikal	Akut divertikülit, aktif iskemik barsak hastalığı, karın içi apseler, ciddi inflamatuvar bağırsak hastalığı olanlar ve üçüncü trimester gebelik
Demografik	
Psikososyal	Ciddi psikotik hastalık, algılamada yetersizlik

Periton diyalizine giren hastalarda görülen komplikasyonlar Tablo 13’de gösterilmiştir (13, 45, 51-52).

Tablo 13: Periton Diyalizinde Görülen Komplikasyonlar

Enfeksiyöz Komplikasyonlar	Mekanik ve Karın İçi Basınç Artışına Bağlı Komplikasyonlar	Metabolik Komplikasyonlar
Peritonit, sklerozan peritonit Katater çıkış yeri enfeksiyonu Katater tünel enfeksiyonu	Fıtık oluşumu, genital ödem, Volüm dengesizliği Karın duvarı ve katater çevresi sızıntısı, Solunum Komplikasyonları (Hidrotoraks),Sırt Ağrısı, Karın ağrısı, Kanama, Kaşıntı	Glikoz absorpsiyonu Lipid Anormallikleri- Obezite Protein kaybı, Beslenme ile ilgili sorunlar Hipo-hipernatremi Hipo-hiperkalsemi Hipo-hiperfosfatemi Yüksek serum laktat düzeyleri Hiperglisemi

Diyaliz yeterliliği: Hastanın iyilik halinin klinik açıdan belirlenmesi veya optimal bir mortalite ve morbidite beklenti düzeyi sağlayacak diyaliz dozu olarak tanımlanır. Diyaliz yeterliliğinin tespitinde klinik, biyokimyasal ve kinetik değerlendirme yapılır.

Klinik değerlendirme: Hastanın kendini iyi hissetmesi ve iyi görünmesi, üremik belirtilerin (bulantı, kusma, iştahsızlık, halsizlik, kaşıntı, uykusuzluk) olmaması, kan basıncının kontrol altında olması, kalp yetmezliğinin olmaması, aktivitelerin yeterli olması, hastaneye sık yatmaması, hastanın kuru ağırlığında olması gerekir.

Biyokimyasal Bulgular: Yeterli diyaliz olan hastalarda biyokimyasal olarak hematokrit değerin % 25'in üzerinde olması, kan üre azotu (BUN) düzeyinin 50-70 mg/dl olması, serum kreatinin düzeyinin 3.5 g/dl'nin üzerinde olması, serum kalsiyum düzeyinin 8,4-9,5 mg/dl civarında olması, alkalen fosfatazın normal veya üst sınırdan olması ve PTH normalin iki katı düzeyde olması hedeflenir.

Kinetik göstergeler: Matematiksel olarak hastaya uygulanması gereken diyaliz dozunu ve hastanın yeterli diyaliz olup olmadığını hesaplamalarda değerlendirmek. PET, KT/V, Kreatinin klerensi kullanılır (45). National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcome Initiatives (NKF-KDOQI) önerilerine göre; hemodiyaliz için KT/V'nin en az 1.2-1.3, SAPD için ise 1.7-2.0 olmasının yeterli diyaliz göstergesi olduğu belirtilmiştir (46, 48). Kt/V'nin ayda bir hesaplanması önerilmektedir. Üre, hem protein alımının hem de küçük üremik toksinlerin temizlenmesinin örneği olduğu için Kt/V'nin klirens belirteci olarak seçilmiştir. K: diyalizerin üre klerensi (ml/dk) t: diyalizin süresi (dk) V: üre dağılım volümüdür (ml). Watson formülüne göre üre dağılım volümü ise; $E: 2.447 + (0.3362 \times \text{Ağırlık}) + (0.1074 \times \text{Boy}) + (0.09516 \times \text{Yaş})$ ve $K: 2.097 + (0.2466 \times \text{Ağırlık}) + (0.1069 \times \text{Boy})$ ile hesaplanır.

SAPD tedavisinin avantajları:

- 1-Periton kütle (solüt) transferinin dengeli ve devamlı olması
- 2-Haftada 3 kez yapılan hemodiyalize kıyasla, orta ve büyük molekülü üremik toksinlerin haftalık klerenslerinin daha yüksek olması
- 3-Hemoglobin değerlerinde artış gözlenmesi
- 4- Hastaların daha hür olmaları
- 5-Daha esnek diyet ve sıvı tüketimi olmasına rağmen hipertansiyon kontrolünün daha iyi olması
- 6-Hepatit C bulaşma oranının daha az olması (13, 45).

SAPD olumsuz yanları ise enfeksiyon riski, günde 4-6 değişim yapma zorunluluğu, dislipidemi ve obezite riski, metabolik ve mekanik komplikasyonlar ve aletli periton diyalizinde gece makineye bağımlı olmaktır (13, 47, 52).

Kronik böbrek yetmezliğinde böbrek nakli: Böbrek yetmezliğinin en iyi ve başarılı tedavi yöntemi böbrek naklidir. İlk başarılı böbrek nakli 23 Aralık 1954'de Amerika Birleşik Devletleri'nin Boston şehrinde Peter Bent Brigham hastanesinde Joseph Murray ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir. Böbrek nakli canlı vericiden veya kadavradan olmak üzere iki kaynaktan yapılır. Gerek canlı vericiden, gerekse kadavradan yapılan başarılı böbrek transplantasyonlarında diyaliz tedavilerinde olduğu gibi böbrek fonksiyonlarından bazıları değil, tamamı yerine getirilir. Buna ek olarak, hem tüm böbrek fonksiyonları yerine getirildiğinden, hem de hastalar için sürekli diyaliz işlemlerinin oluşturduğu fiziksel ve psikolojik bozukluklar düzeldiğinden dolayı yaşam kalitesi daha iyidir. Ancak, takılan böbreğin vücutca reddi (Rejeksiyon) gibi ciddi bir sorunu da vardır. Gerekli şartlara uyulmazsa rejeksiyon, transplante böbrek için her zaman bir tehlikedir (53, 54).

Kronik HD ve PD hastalarında mortalite nedenleri: Türk Nefroloji Derneğinin registry 2008 verilerine göre HD ve PD uygulanan hastalarda ölüm nedenlerinin hastalıklara göre dağılımı aşağıda gösterilmiştir (Tablo 14).

Tablo 14: 2008 Yılında Ölen HD ve PD Hastalarının Ölüm Nedenleri, Tüm Ölümlere Oranı %

	HD(4141 ölü sayısı)	PD (364 ölü sayısı)
Kardiyovasküler	50.0	45.1
Malignite	11.0	4.1
Serebrovasküler aksidan	10.6	9.9
İnfeksiyon	7.7	18.1
GİS kanaması	1.5	1.4
Karaciğer yetmezliği	1.3	0.8
Akciğer embolisi	0.9	1.1
Diyalize girmeyi reddetme	0.6	0.8
Diğer	13.7	18.7
Nedeni bilinmeyen	2.8	-

SDBY'nin dünya genelinde insidans ve prevalansı artış göstermekle birlikte bu hastalarda mortalite dramatik bir şekilde yüksek bulunmaktadır. RRT uygulanmakta olan 64 yaş üstü erkek hastalar, kolon ve prostat kanseri olanlarla ve kadın hastalar da meme ve kolon kanseri olanlarla karşılaştırıldığında durum daha kötüdür (55). Kardiyovasküler hastalıklar renal replasman tedavisi altında olan hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni olup, tüm ölümlerin yaklaşık %50'sinden ve toplam yatışların %40'ından sorumludur. Günümüzde RRT'sindeki gelişmelere rağmen son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda, iskemik kardiyovasküler hastalık riski genel popülasyonla karşılaştırıldığında yaklaşık 10 ila 20 kat ve serebrovasküler hastalık 10 kat daha fazladır (56, 62). Bu bulguların hipertansiyon, sigara, diyabet, dislipidemi, inflamasyon, malnutrisyon, anemi, hiperhomosistinemi, hiperkoagülabilitate ve oksidatif stres gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir ancak mortalitenin açık ve gerçek sebebi tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir (61, 63, 65). Toplum geneli göz önüne alındığında KVH'ya bağlı ölüm sıklığı azalıyor olmasına rağmen benzer bir eğilim SDBY popülasyonunda gözlemlenmemektedir. Unutulmamalıdır ki, bu hasta grubunun % 40 kadarı diyabetik ve ortalama 60 yaşlarında olup, % 20'si ise zaten diyaliz başlangıcında da koroner arter hastalığı (KAH) ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) tanıları olan hastalardır (66). SDBY'deki en önemli kardiyovasküler anomaliler KKY, KAH, sol ventrikül hipertrofisi (SVH), HT ve periferik damar hastalığıdır (67). Foley ve çalışma grubunun düzenlediği prospektif bir çalışmada, 433 hasta RRT'nin başlangıcından itibaren yaklaşık 10 yıl izlenmiş, KVH prevalansının daha RRT'nin başlangıcında oldukça yüksek olduğu belirtilmiş; hastaların %14.1'inde KAH, %18.8'inde anjina pectoris, %30.8'inde KY, %7.4'ünde disritmi ve %8.4'ünde periferik vasküler hastalık saptanmıştır. Hastaların %43.9'unda bu klinik durumlardan en az birinin bulunduğu tespit edilmiştir (68). SDBY'li hastalarda diyaliz tedavisinin henüz başlangıcında KVH sıklığının bu kadar yüksek olması, bu hasta grubunda kardiyovasküler sisteme yönelik olumsuzlukların KBY'nin daha erken safhalarında başladığını düşündürmektedir (69). Levy ve çalışma grubu, Framingham Kalp Çalışması'na dahil edilmiş erişkin yaş grubundaki 6223 bireyi 15 yıl boyunca izlemiş, erkeklerin %9'unda, kadınlarında %8'inde, çalışma başlangıcında hafif derecede böbrek yetmezliği (kreatinin değeri erkeklerde

1.5-3 mg/dl, kadınlarda ise 1.4-3 mg/dl) olduğunu saptamışlardır. Çalışmada, hafif derecede böbrek yetmezliği olan grupta KVH prevalansının %20 olduğu ve bu kişilerin KVH için tanımlanmış geleneksel risk faktörlerine daha fazla sahip olduğuna dikkat çekilmiştir. KVH'nın ve risk faktörlerinin bu hasta grubundaki yüksek prevalansı, aynı risk faktörlerinin böbrek yetmezliğinin gelişmesi için de önemli olduğunu göstermektedir. Bu çalışmanın önemli sonuçlarından birisi de, KVH'nın gelişmesinin önlenbilmesinin, KBY'nin erken dönemlerinde risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu risk faktörlerinin kontrol altına alınması ile mümkün olduğudur (70).

KVH'sı olan böbrek hastalarında SDBY'e daha hızlı ilerleme olması da ortak risk faktörleri varlığının bir göstergesidir. KBH'da kardiyovasküler riskin belirleyicileri yaş, cinsiyet, aile hikayesi, HT, sigara, DM, dislipidemi gibi geleneksel risk faktörleri ile sınırlı değildir; KBH'nın neden olduğu üremiyle ilişkili geleneksel olmayan risk faktörleri (volüm yüküne bağlı hipertansiyon, anemi, Ca-P metabolizma bozuklukları, hiperkatabolizma, kronik inflammasyon ve oksidatif stres gibi) de bulunmaktadır (57, 71, 73). Tablo 15'de bu risk faktörleri özetle gösterilmiştir. Diyaliz ve transplantasyon tekniklerinin ilk uygulandığı dönemlerde dikkat edilen husus yaşam süresindeki uzama iken daha sonra yaşam kalitesi üzerine odaklanmaya başlanmıştır (74, 75).

Tablo 15: Diyaliz Hastalarında Kalp Hastalığı Görülmesine Neden Olan Risk Faktörleri

Geleneksel	Diyaliz veya üremiye bağlı
Yaş	Azalmış antioksidan mekanizma
Cinsiyet	Hiperparatiroidizm
Hipertansiyon	Yüksek lipoprotein (a)
Dislipidemi	Hiperhomosistinemi
Diabetes mellitus	İatrojenik demir yüklenmesi
Sol ventrikül hipertrofisi	Kronik inflamatuvar yanıt
Sigara	Hipoalbünemi
Anemi	Sıvı fazlalığı
Hareketsiz yaşam biçimi	Endotelial disfonksiyon
Obezite	Fosfat retansiyonu
Arteriovenöz fistül	
Koagülasyon defekti	

2.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Malnutrisyon

Malnutrisyon kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda önemli bir sorundur. Kronik böbrek hastalarında malnutrisyonun yaygın olduğu bilinmektedir (76). İlk olarak Shrinder ve ark. (77) 1960 yılında KBY'li hastalarda malnutrisyonun bir problem olabileceğini belirtmişlerdir. Vücut ağırlığında azalma, enerji depolarında boşalma, somatik protein kaybı ve serum albumin, transferin, prealbumin, diğer visseral proteinlerde azalma olmaktadır. Hastaların %40-70'inde görülür (78). Çok çeşitli çalışmalar hemodiyaliz hastalarında %23-76 ve periton diyalizi hastalarında %18-50 oranlarında malnutrisyon olduğunu göstermektedir (76, 79, 80). Malnutrisyondaki prevalansın değişkenliğine yaş, komorbid durumlar ve diyaliz kalitesi gibi etmenler etki ediyor olabilir. KBY hastalarında malnutrisyonun etyolojisi kompleks ve anoreksiye bağlı yetersiz beslenme, üremiye bağlı gelişen bulantı, kusma, hormonal değişiklikler, asidoz ve istirahat enerji kaybında artışını içeren birçok faktörü kapsamaktadır.

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda beslenme bozukluğu ve katabolizmada artış nedeniyle dokulardan protein kaybı sık görülür. Böbrek hastalıklarında beslenme yetersizliği kardiyovasküler mortaliteyi arttırmaktadır (81). Glomerüler filtrasyon hızında düşme başladığında diyetle protein ve enerji alımı da azalır. Malnutrisyonun böbrek işlevleri üzerinde birçok olumsuz etkileri bulunmaktadır. Malnutrisyon renal hemodinamiyi etkilemekte, renal kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını azaltmaktadır. Protein katabolizma oranının (PCR) 0.8 g/kg/gün'den düşük olması, vücut ağırlığının ideal kilonun %80'inden düşük olması, serum albümin değerinin 4 g/dl'den düşük olması, rezidüsü olmayan hastalarda serum kreatinin ve üre düzeylerinin düşüklüğü diyaliz hastalarındaki malnutrisyon göstergeleridir (78, 82). Protein enerji malnutrisyonun prevalans ve prognostik özellikleri HD ve SAPD hastalarında benzerdir. SAPD hastalarının daha iyi rezidüel renal fonksiyona sahip olmasından dolayı birçok üremik semptom ve metabolik anomalilikler HD hastalarına göre daha az görülmektedir. Bununla birlikte tedaviyle birlikte protein kaybı SAPD hastalarında HD uygulananlara göre daha fazladır. Protein kayıplarının SAPD'de 10 gr/gün gün olduğu peritonit varlığında 15 gr/gün olabileceği hatta şiddetli peritonit olgularında 100 gr/güne ulaşabileceği

bildirilmiştir. APD uygulanan hastalarda SAPD uygulananlara göre protein kaybı biraz daha fazla bulunmuştur. Bu hastalarda amino asit içerikli diyalizat kullanılması önerilmektedir (83, 85). Protein ve aminoasit kaybındaki artış protein enerji kaybına ve mikronütrientlerde eksikliklere neden olmaktadır.

Malnutrisyonun SAPD ve HD uygulanan hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli belirleyicisi olduğu düşünülmektedir (86). Protein alımındaki ve vücut ağırlığındaki düşüklük hemodiyaliz hastalarında mortalitenin bir göstergesidir. Yapılan çalışmalarda serum albumin düzeyindeki 1 gr/dl'lik azalmanın kardiyovasküler mortalitede %39-66'lık bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir. 1411 hemodiyaliz hastası üzerinde yapılan HEMO çalışmasında düşük serum albumin düzeyine sahip olan hastalarda KVH prevalansının daha yüksek olduğu tespit edilmiş (87, 88). SDBY hastalarında malnutrisyon sıklıkla hipoalbuminemi ile sonuçlanmaktadır. Hipoalbumineminin başlıca nedenleri olarak azalmış albumin sentezi, metabolik asidozun varlığı ve eksojen kayıplar sayılabilir. HD hastaları için seans başına yaklaşık 8-12 g protein kaybı olabilmektedir (89). Albumin sentezini baskılayan en önemli üç faktör; metabolik asidozun varlığı, protein alımının azalması ve inflamasyonun varlığıdır (90).

Hipoalbuminemi ise tek başına HD ve PD hastalarında total mortalite için bağımsız bir göstergedir (91). Diğer taraftan normal insanlarda düşük albumin düzeyleri kardiyovasküler hastalık arasında ilişki bulunmamaktadır. Bundan başka Koch ve arkadaşları (92) sadece nütrisyonel statünün yalnız başına kardiyovasküler mortaliteyi göstermediğini bildirdiler ve Struijk(93) ve arkadaşları düşük albumin seviyelerinin diyaliz hastalarında sistemik bir hastalığın varlığını yansıttığını göstermiştir. Stenvinkel ve arkadaşları da HD hastalarında yapmış oldukları bir çalışmada malnutriyonlu hastalarda olmayanlara nispeten anlamlı derecede albumin düzeylerinde düşüş ve kardiyovasküler hastalık riskinde artış saptamışlardır. Marckmann(79), beslenme durumu bakımından 32 hemodiyaliz ve 16 SAPD hastasını değerlendirmiş ve hastaların %54'ünde malnutrisyon bulguları saptamıştır. Hemodiyaliz ve SAPD hastaları arasında ise önemli bir farklılık gözlenmemiştir.

KBY'de pek çok nedene bağlı olarak malnutrisyon gelişebilmektedir. Hastaların malnutrisyon derecelerine göre yaşam kaliteleri de bozulmaktadır. Malnutrisyon tedavi edildiğinde hastaların yaşam kalitesi iyileştirilebilmektedir.

Kronik böbrek yetmezliğinde malnutrisyonda bir çok faktör söz konusudur. Bunlar (94);

1. Üremiye bağlı anormal protein ve aminoasit metabolizması
2. Hücre enerji metabolizmasında bozukluk, asidoz, karbonhidrat intoleransı, lipid metabolizması bozuklukları
3. Yetersiz gıda alımı, anoreksi(Üremik toksinler, bozulmuş gastrik boşalma zamanı, inflamasyon ve/veya komorbidite, emosyonel ve/veya psikolojik nedenler.)
4. Araya giren hastalıkların (peritonit, peptik ülser, infeksiyonlar....) yol açtığı metabolik stres
5. Üremiye eşlik eden endokrin bozukluklar
6. Diyalizle kayıp (aminoasit, vitaminler, protein, küçük molekül ağırlıklı solütler)
7. Metabolik asidoz
8. Tetkik için sık sık kan alımı

Baltzan and Shoker (95)'a göre SDBY hastalarında malnutrisyonun Tip I ve II olmak üzere iki ayrı tipi vardır (87): Tip 1 malnutrisyonda gıda alımının azlığı malnutrisyonun temel nedenidir ve tedavisi tip II'ye göre daha kolay ve komorbid durum sıklığı daha azdır (87). Tip II malnutrisyonda ise inflamasyon malnutrisyonun temel nedenidir, tedavisi daha zordur ve komorbidite daha fazladır. Tablo 16'da SDBY'de görülen malnutrisyon tipleri ve özellikleri özetlenmiştir (87).

Tablo 16: SDBY'de Malnutrisyonun Tipleri ve Özellikleri.

	Tip I	Tip II (MIA Sendromu)
Serum albumin	Normal / düşük	Düşük
Komorbid durum	Az	Sık
Diyette protein alımı	Düşük	Normal / Düşük
Protein katabolizması	Azalmış	Artmış
Diyaliz ve nütisyonel destek ile düzelme	Evet	Hayır
İnflamasyonun varlığı	Hayır	Evet
Oksidatif stres	Artmış	Belirgin artmış
İstirahat enerji tüketimi	Normal	Artmış

Malnutrisyon birçok faktörün değişik derecelerde katkıda bulunduğu bir bulgu olduğu için kronik böbrek yetmezliği olan SAPD veya HD'e giren hastalarda hangi yöntemin malnutrisyonu en iyi şekilde gösterebileceğini bulmak için araştırmalar yapılmış bunların sonucunda basit ya da kompleks birçok yöntem geliştirilmiştir (96). Ancak bu testlerden hiçbiri günümüzde malnutrisyonu hatasız olarak göstermek için tek başına yeterli değildir ve bu konuda altın standart bir test yoktur. Bu nedenle hastaların beslenme durumlarını belirlemek için bu yöntemlerin birlikte kullanılmaları gerekmektedir (5, 96, 97). Biyokimyasal parametreler, antropometrik ölçümler, vücut kompozisyonu analizi, diyetteki protein alımının takibi ve Subjektif Global Değerlendirme(SGD) olmak üzere beş ana yer alan kriterler kabul edilmiştir.

2.2.1. Antropometrik ölçümler

Protein enerji malnutrisyonunu belirlemede antropometrik ölçümlerin serum proteinlerden daha duyarlı olduğu sonucuna varılmıştır (98). Ancak, antropometrik ölçümlerin ucuz ve kolay uygulanabilir olmasına rağmen pek çok kısıtlı yönleri de vardır. Kişilerin boy, ağırlık ve bu iki parametre kullanılarak hesaplanan vücut kitle indeksinin yanı sıra ekstremiteler uzunlukları, üst orta kol kas çevresi, triseps deri kıvrım kalınlığı antropometrik parametrelerdir. Antropometrik ölçümler malnutrisyonun geç dönem belirteçleri olduğu için erken tanıda pek faydalı değildir (99).

2.2.2. Diyetteki protein alımının takibi

Hastaların ileriye ya da geriye dönük 2, 3 ya da 7 günlük gıda alım kayıtlarının tutulması ile günlük enerji ve protein alımları hesap edilebileceği gibi stabil durumdaki hastalarda protein katabolizma hızları (PCR) hesap edilerek de günlük protein alım miktarları tayin edilebilir (99). SDBY olan hastalarda PCR'nin diyetteki protein alımının iyi bir göstergesi olduğu düşünülmektedir.

2.2.3. Vücut kompozisyonunun analizi

Vücut kompozisyonunun analizi beslenme durumunun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Prompt nötron aktivasyon analizi ile total vücut nitrojeni tayini, dual energy X-ray absorpsiometry (DEXA), biyoelektrik impedans önerilen güvenilir testlerdir (100).

2.2.4. Biyokimyasal parametreler

Hastaların klinik statülerinin ve malnutrisyon derecelerinin değerlendirilmesinde albumin, transferin ve prealbumin gibi serum protein konsantrasyonlarını gösteren laboratuvar ölçümleri oldukça yaygın kullanılmaktadır (101). Bu proteinler visseral proteinlerdir. Karaciğerden üretilirler dolayısıyla karaciğer yetmezliğinde üretimleri azalmaktadır. Yaygın olarak albumin çalışılmaktadır ve artmış mortalite ve komplikasyon risk açısından iyi bir prognostik index olmasının yanında yarılanma ömrünün uzun olması (20 gün) na bağlı olarak erken protein malnutrisyonu için zayıf bir göstergedir ve ayrıca böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, vücut sıvı durumu ve gastarointestinal kayıpları gibi nütrisyonel dışı etkilere bağlı serum değerleri değişmektedir. SAPD hastalarının serum albumin düzeyleri HD'e giren hastalarla karşılaştırıldığında; SAPD'de malnutrisyonun işareti olan hypoalbuminin önemine bakmaksızın SAPD hastalarındaki hypoalbuminin nedeni olarak başlangıç dönemlerindeki peritoneal sıvıdan (dializat) albumin kaybının daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır. Bu sebepten dolayıda SAPD hastalarında serum albuminin HD hastalarında olduğu gibi iyi bir nütrisyonel parametre olmadığı savunulmuştur (102). Transferin kısa yarılanma ömrüne sahiptir (8-10 gün) ancak vücut demir ve sıvı statüsü ile ilişkilidir. Prealbumin (veya transtretin) tiroid hormonları için transport ve retinol bağlayıcı protein için taşıyıcı proteindir. Prealbumin kısa yarı ömre sahiptir (2-3 gün), bundan dolayı özellikle protein enerji malnutrisyonun akut evrelerinde visseral protein durumu için kullanışlı bir göstergedir. Ayrıca bu belirteç böbrek hastalarında yanlış yükseklik ve karaciğer hastalarında yanlış azalma gösterebilmektedir. Retinol bağlayıcı proteinin yarılanma ömrü 12 saat olmasına rağmen nütrisyonel olmayan akut değişiklikler için duyarlı bir gösterge olmasından dolayı klinik uygulamada kullanılmamaktadır. Bütün visseral protein durumunu

gösteren belirteçlerin güvenilirliği sorgulanmakta ve tek başına nütrisyon yeterliğini gösteren bağımsız belirteç bulunmamaktadır (103). Nütrisyonel durum ne olursa olsun inflamatuvar sürece yanıt olarak serum visseral proteinleri seviyeleri düşer. İnflamasyon süresince karaciğer C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz proteinlerini üretmektedir. CRP inflamasyonun başlangıcından 24-48 saat içerisinde serumda ortaya çıkar. Prealbumin seviyeleri düşük kalmaktayken seri CRP düzeyleri çalışılması nütrisyon yeterliğini değerlendirmede yararlı olacaktır. İnflamatuvar süreç çözülmeye başlarken CRP düzeyleri düşmeye başlayacak ve prealbumin seviyeleri nütrisyonel alım yeterli kaldıkça artacaktır. Eğer prealbumin seviyeleri artmıyor, CRP düşüyorsa bu durum yetersiz beslenme ve stres yanıtına bağlı olacak ve hem enerji, protein alımındaki ihtiyaçdaki artışa işaret edecektir (104). Aksine CRP seviyelerinin geriye dönmesi ve prealbumin seviyelerindeki artış anabolik faza geçişi düşündürmelidir. Nütrisyonel dışı faktörlerin etkileşimin sonucu olarak immün sistemin belirteçleri olan geç hipersensitivite deri testi ve total lenfosit sayımı zayıf duyarlılıklarında dolayı nütrisyonel değerlendirmede sınırlı kullanıma sahiptir.

Nitrojen balans, üriner üre nitrojen ekskresyonu ölçümü için 24 saatlik idrar toplandığında kolayca hesaplanabilir. Nitrojen balans nitrojen alımından nitrojen kaybı çıkarılarak hesaplanır. Hastanede yatanlarda hedeflenen pozitif nitrojen balansı 2-4 g/24 saattir. Akut katabolik durumda pozitif balansı mümkün olmayabilmektedir bu durumda negatif balansı minimize etmek gerekir.

Nütrisyonel değerlendirmenin hastaların beslenme ölçülerini rutin olarak garanti etmiyor olmasına rağmen hastaların uzun dönem beslenme desteği ve klinik durumlarının kişisel beslenmeleri ile ilgili olarak klinisyenleri harekete geçirmektedir. Serum çinko, selenyum, bakır, retinol, C, D, E vitaminler gibi bazı elementler ölçülebilmektedir. Visseral protein statüsü, nütrisyonel dışı faktörlere bağlı gelişen nütrient düzeyleri değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Kreatinin yükseklik indeksi de 24 saatlik idrar toplanmasına bağlıdır. Kreatinin kaslarda kreatinin son metabolizma ürünüdür ve sabit salınma hızı vardır. 24 saatlik idrar kreatinin ekskresyonu ölçülür ve aynı cins ve ağırlıktakilerdeki beklenen değerlerle karşılaştırılır (105). Gerçek ve beklenen kreatinin ekskresyonu karşılaştırılması protein azalması derecesini belirler. Kreatinin ileri yaş, kas kaybına bağlı malnutrisyon, böbrek yetmezliği, rhabdomyoliz, yatak istirahati, katabolik

durumlar ve hayvansal proteinlerden zengin diyet alımına bağı olarak değişiklik göstermektedir (105). Zaman içinde kreatininde görülen değişiklikler kas kitlesinde değişiklikleri göstermektedir. Bu nedenle 24 saatlik idrar kreatininin ölçülmesi, vücudun total kreatinin miktarı ve dolayısı ile de vücut kas kitlesi hakkında bilgi vermektedir. Vücut ağırlığı ve diğer visseral protein depolarındaki değişikliklerle birlikte, malnutrisyonun göstergesi olarak değerlendirilmektedir (36).

Nütrisyonel durumu değerlendirmek için kullanılabilecek parametrelerden biriside kan üre azotudur. BUN düzeyini etkileyen başlıca faktörler diyetle alınan protein miktarı, rezidüel GFR ve diyaliz tedavisinin etkinliğidir. Kolesterol bütün dokulara dağılmış halde bulunur, safra asidi ve steroid hormonu kolesterolün ön maddesidir. En fazla beyin, sinir dokusu, adrenal bezlerde ve deride bulunmaktadır. Serum kolesterol düzeyinin düşük olması, yetersiz protein ve enerji alımına işaret etmektedir (36, 106).

2.2.5. Subjektif global değerlendirme

Malnutrisyonun varlığını değerlendirmede bu klinik metodla karar nütrisyonel kısıtlanmanın, besin alım azalması, maldigesyon ve malabsorsiyondan dolayı olduğuna veya malnutrisyonun organlar üzerine herhangi bir etkisinin olup olmadığı veya hastaların hastalık süreçlerinin besin içeriğini etkileyip etmediğini değerlendirilir (96). Anket 5 konu üzerine odaklanmıştır. Son altı ayda kilo kaybı yüzdesi, %5 altında hafif, %5-10 orta, %10 üzeri şiddetli olarak değerlendirilir. Diet alımı, yeterli besinsel içerikli olup olmadığına ve son zamanlardaki besin alımı değişikliklerine bakılarak normal, abnormal olarak sınıflandırılır. Ayrıca bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomların varlığına da bakılabilir. Hastaların fonksiyonel kapasiteleri yatağa bağımlı, orta derecede aktif ve tam kapasite olarak tanımlanır. Anketin son bölümü hastaların altta yatan hastalıklarına bağı metabolik ihtiyaçları ile ilgilidir. Fiziksel değerlendirmede subkütanöz yağ kaybı trisep deri katlantısı ve orta aksiler deri kıvrım kalınlığı ile ölçülmektedir. İkinci özellik temporal bölge, deltoidler ve quadrisepslerdeki kas kaybı palpe edilerel ton ve hacim kaybı değerlendirilir. Sakral bölgede ve ayak bileklerindeki ödem, asitte olduğu gibi varlığı not edilir. Hikaye ve fizik muayene bulgularına göre hastalar malnutrisyon olmayan, orta düzeyde malnutrisyon veya şiddetli

malnutrisyon olarak kategorize edilir (107). Bu işlem diyaliz hastalarında malnutrisyon varlığını belirlemede güvenilir kabul edildiğinden yaygın olarak malnutrisyon prevalansının miktarını belirlemede kullanılır. Amerike Birleşik Devletleri, İngiltere ve Avrupada yayınlanmış olan klavuzlar böbrek hastalarında malnutrisyon taramasında bu metodun kullanılmasını önermektedirler (97, 107, 109)

2.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde İnflamasyon

İnflamatuvar yanıt, vücudun infeksiyon, travma ve benzeri herhangi bir durumla karşılaştığında ani bir şekilde başlattığı fizyolojik değişikliklerdir. Bu süreçte düzeyi düşen plazma proteinlerine negatif, artanlara ise pozitif akut faz reaktanı denir. Böbrek yetmezliği de inflamatuvar yanıtta katkıda bulunabilir (110). Bazı çalışmalarda böbrek yetmezlikli hastalarda serum IL-6, IL-1, ve TNF- α düzeylerinde anlamlı olarak artış gösterilmiş ancak diyaliz ve prediyaliz hastaları arasında fark gözlenmemiş (111, 112). Ters olarak bazı çalışmalarda yeni diyalize başlayan hastalarda inflamatuvar belirteçlerde yükselme bulunmuştur (113). Çok sayıda akut faz reaktanı tanımlanmıştır. Sitokinler ve diğer ekstrasellüler sinyal molekülleri aracılığıyla akut faz proteinleri indüklenir. İnflamasyon bölgesindeki makrofaj ve monositler tarafından üretilen sitokinler hepatositleri aktive ederek akut faz proteinlerinin üretilmesini sağlarlar. Genel olarak bütün sitokinlerin ve akut faz reaktanlarının düzeyleri prediyaliz hastalarıyla karşılaştırıldığında diyaliz hastalarında anlamlı olarak büyük olduğu gözlenmiştir. SAA ve IL-6 her ikisinde düzeyleri pre-diyaliz ve diyaliz hastalarında kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında anlamlı artış göstermiştir. Böylece inflamasyon böbrek yetmezliğiyle ilişkilidir ve böbrek fonksiyonlarında ilerleyici azalmaya ve diyaliz hastalarında kötüye gidişe neden olur.

IL-6, IL-1 β , TNF- α , interferon- γ , transforming growth factor β (TGF- β) ve IL-8 çok sayıda sitokinlerden inflamasyonla ilişkili olanların başlıcalarıdır. Klinik çalışmalarda inflamasyon göstergesi olarak sıklıkla CRP düzeyi, IL-6, TNF- α ve amiloid A kullanılmaktadır (114).

İdeal inflamasyon belirtecinin, minimal invaziv teknikle elde ediliyor olması, inflamatuvar statüyü ve akut faz yanıtı yansıtması, infeksiyon hastalıkları ile

enfeksiyöz olmayan inflamasyon hastalıklarını ayırt ediyor olması ve n trisyonal parametrelerle korele olarak bir mortalite gösterge parametresi olması gerekmektedir.

SDBY hastalarında ağız boşluğu ve dişeti enfeksiyonları gibi persistan enfeksiyonların varlığı, sitokin klirensinde azalma, HD hastalarında greft ve fistül enfeksiyonları, biyouyumsuz diyalizat ve membran kullanımı inflamasyon nedeni olurken, PD hastalarında ise peritonitler, kontamine diyalizattan endotoksine maruz kalma inflamasyona yol açmaktadır (115, 116). IL-6 (117) ve IL-1  (118) plazma düzeylerinin diyaliz süresince arttığı ve diyalizin lenfositlerden IL-1 ve IL-2 (119) salınmasını başlattığı bulunmuştur.

SDBY  ncesi hastaların çoğunda inflamasyon kanıtları bulunmazken özellikle nütrisyon değerlendirmesinde kullanılan anormal sonuçları (düşük albumin düzeyleri, artmış SGD skoru) pozitif bulunanlarda inflamasyon bulguları bulunmaktadır.

Yüksek CRP düzeyleri ile HD hastalarında artmış ölüm riski arasında ilişki gözlenmiştir.

Zimmerman ve arkadaşları (120) CRP ve albuminin ikisinin HD hastalarında bütün ölüm nedenleri için bağımsız gösterge olduğunu bulmuştur. Ancak CRP (rölatif risk 1.11), düşük albumin (rölatif risk 0.39) düzeylerinden daha fazla ölüm riskine katkıda bulunmaktadır.

Yeun ve arkadaşları (121) CRP seviyeleri 11.5  g/ml den yüksek olan hastaların %80'inin 28 ay içerisinde öldüğünü buldu. Bologna ve arkadaşları (122) IL-6 düzeylerinde yükseklik olan hastaların 26 ay içerisinde %60 dan fazla mortaliteye sahip olduğunu bildirmiştir.

Albumin serum düzeyleri CRP ile ilişkiliyken, albumin değil ama CRP konsantrasyonları diyaliz hastalarında kardiyovasküler mortaliteyi göstermektedir (121). Ek olarak sitokin IL-6 (120, 122) da malnutrisyon ve karotis arter intima media kalınlığının (123)  l  lmesi ile birlikte vasküler hastalık progresyonu kadar kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir. IL-6, 20 kDa ağırlığında pek çok h crenden (fibroblast, adiposit, monosit ve endotelial hücre gibi) salgılanan bir polipeptid sitokindir (124). IL-6, CRP'e göre mortalite için daha iyi bir belirteç olabilir ancak pratikte rutin kullanım için uygun görünmemektedir (125). IL-6, HD hastaları için kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin güçlü bir predikt r d r (126).

IL-6 ile albumin düzeyi arasında ters orantılı bir ilişki mevcuttur (126). IL-6, IL-18, CRP, IL-1 β , TNF- α ve fibrinojen gibi proinflamatuvar sitokinler mortaliteyi öngörmeleri açısından incelendiğinde IL-6'nın en iyi belirteç olduğu istatistiksel olarak ortaya çıkmaktadır (127). Gözlemciler, inflamasyon mu vasküler hastalığı varlığını bildirmekte yoksa inflamasyon mu vasküler hasardan sorumlu olmaktadır sorusunu cevaplayamamaktadır ancak kuvvetli bir şekilde malnutrisyon değil ama inflamasyon ile kardiyovasküler hastalık arasında kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır.

Birçok gözlemci inflamasyonun vasküler hastalığa neden olduğu hipotezini desteklemektedir. Romatoid artrit, infeksiyonla ilişkisiz sistemik inflamatuvar yanıt bayanlarda osteoartritli hastalarla karşılaştırıldığında artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili bulunmuştur (128). Ek olarak romatoid artrit diğer bir vasküler hasar belirteci olan arteriyel elastisitede azalmayla da ilişkili bulunmuştur (129). Ayrıca kronik infeksiyonun bütün çeşitlerinde kardiyovasküler mortalite de olduğu gibi artmış inme ve kardiyovasküler (130) hastalık riski ile bağımsız ilişki vardır.

CRP ve inflamasyonun diğer belirteçleri genel popülasyonda da gelecekteki kardiyovasküler hastalık riskini göstermektedir (131). MONICA(Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) çalışması, CRP'nin orta yaşlı sağlıklı erkek bireylerde koroner arter hastalığı gelişme riski için gösterge olduğunu bildirmiştir. Genel popülasyonda CRP düzeyleri stabil kalmaktayken diyaliz hastalarında böyle olmamaktadır. CRP, diğer akut faz proteinleri ve IL-6 gibi sitokinler her zaman anlamlı değişkenlik göstermektedir (132, 133). Albumin düzeyleri eş zamanda bulunan CRP düzeyleri ve IL-6 ile ilişkilidir ve bu ikisi inflamasyonun hızlı değişen belirteçleri olup gelecekteki albumin seviyelerini göstermez (132, 133) çünkü CRP, IL-6 yarı ömürleri albuminle kıyaslandığında kısadır. Ancak seruloplasmin ve α 1-asid glikoprotein gibi uzun ömürlü akut faz proteinlerin konsantrasyonu gelecekteki albumin seviyelerini gösterebilir (133)

Yalnızca IL-6 seviyeleri yüksek olan hastalar IL-6 seviyeleri normal olanlarla karşılaştırıldığında karotis arter intima media kalınlığı ölçülerek yapılan vasküler hastalık progresyon takibinde anlamlı artış gözlenmiştir (123). Bu inflamasyonun sadece vasküler hastalıkla ilişkili olmadığını ayrıca progresyonuyla da bağlantılı olduğunu bildirmektedir (121). IL-6 ve CRP'nin vasküler kalsifikasyon ile olan ilişkisi de farklı çalışmalarda incelenmiştir; Krasniak ve arkadaşlarının yaptıkları

çalışmada 73 HD hastasında karotis intima media kalınlığı ve koroner arter kalsifikasyon skoru puanı ile hem IL-6 hem de CRP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu ortaya konmuştur (134).

Son zamanlarda prokalsitonin yeni bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır. Prokalsitonin(PCT) 116 aminoasitli (MW 13 kDa) bir polipeptiddir. PCT hakkında birçok şey bilinmezliğini korumakla birlikte karaciğer ve bronşial epiteldeki nöroendokrin hücreleri veya lökositlerde bulunduğu dair kanıtlar vardır (135). İlk olarak 1993 de Assicot ve arkadaşları tarafından sepsis nedeniyle takipli bir hasta serumunda yüksek düzeylerde PCT tanımlanmıştır (136). Bu ilk yayından sonra birçok çalışma PCT'nin enfeksiyon hastalıklarında kuvvetli bir inflamasyon belirteci olduğunu teyit etmiştir (137). PCT için hemodiyaliz hastalarında henüz yeteri kadar yaygın bir şekilde çalışmalar yapılmamıştır. Claude Level ve arkadaşları 62 hemodiyaliz hastasında PCT ve diğer geleneksel inflamasyon ve nutrisyon belirteçleri arasındaki korelasyonu çalışmışlar ve hemodiyaliz hastalarında PCT'nin güvenilir bir inflamasyon belirteci olduğunu göstermişlerdir. Ulrich ve arkadaşları herhangi bir sistemik bakteriyel enfeksiyon belirtisi göstermeyen hemodiyaliz hastalarında hafif PCT yüksek düzeyleri bulmuşlardır (138).

İnflamasyonda artan CRP, IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ateş, halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, malnutrisyon ve ateroskleroz gibi çeşitli sistemik etkileri mevcuttur.

KBH hastalarında inflamasyonu başlatan ve devam ettiren pek çok neden vardır (Tablo 17) (115).

Tablo 17: KBH Hastalarında İnflamasyonun Nedenleri

KBY'de	Hemodiyalizde	Periton diyalizinde
a- Sitokin klerensinde azalma b- Genetik faktörler c- Kronik kalp yetmezliği d- Ateroskleroz e- İnflamatuvar hastalıklar f- Persistan enfeksiyonlar g- Oksidatif stres h-AGE's (advanced glycation endproducts) birikimi	a- Graft ya da fistul enfeksiyonları b- Biyouyumsuz diyalizat ve membran kullanımı c- Kontamine diyalizat kaynaklı endotoksin maruziyeti	a- Peritonitler b- Biyouyumsuz diyalizat kullanımı c- Kontamine diyalizata bağlı endotoksin maruziyeti

2.4. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Ateroskleroz

Ateroskleroz temel olarak çocukluk çağında gelişmeye başlayan kronik inflamatuvar bir süreç (139) olup endotel disfonksiyonu ve okside olmuş LDL partiküllerinin endotele zarar vermesi sonucu gelişir (140). Hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, sigara yan ürünleri, bazı enfeksiyonlar gibi bazı etkenler endotel hücrelerinde bazı genleri aktive ederek bir inflamatuvar süreç başlatır. Endotel hücrelerinden bazı adezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM-1, endotel orijinli lökosit adezyon molekülü (ELAM-1) ve selektinler), büyüme faktörleri (trombosit orijinli büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (PGF, TGF, M-CSF, GM-CSF) ile sitokinlerden IL-1, TNF- α 'nın ekspresyonu artar. Bu salınan maddelerin etkisiyle, monositler endotele tutunduktan sonra subendoteliyal alana geçerek burada makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar, okside LDL partiküllerini fagosite edip parçalarlar ve kolesterol esterleri biçiminde depo ederler. Bu depolanma sonucu köpük hücreleri oluşur (141). Makrofaj köpük hücreleri, inflamatuvar sitokinler ve prokoagülan faktörler salgılar. Bunlar endotelde daha fazla hasar oluşturarak lokal vazokonstriksiyona, bu bölgenin trombositlerle ilişkiye girmesine, düz kas hücrelerinin aktivasyonuna ve hücre dışı matriks yapımına neden olur (142). Düz kas hücreleri aterosklerotik plağın gelişimi sırasında medial tabakadan intimaaya geçerek lezyonun fibroproliferatif sürecinde görev alır. Bu yüzden düz kas hücrelerinin intimada birikmesi ilerlemiş aterosklerotik lezyonun göstergesi kabul edilir (143). Buradaki düz kas hücreleri normalde kontraktıl özellik taşıması gerekirken sentezleyici özelliğe sahiptir. Sürekli artan bir ekstrasellüler matriks ve artan düz kas hücre ve lipid depolanması ile lezyon giderek büyür. Damar lümenini kısmen tıkamaya ve klinik olarak semptomların gelişmesine yol açmaya başlar. Asıl klinik olaylar bu aterosklerotik plağın rüptüre olması ile oluşur. Bir yandan düz kas hücreleri tarafından kollajen yapımı sürerken devam eden inflamatuvar süreç nedeniyle plak içi makrofajlar bazı matriks metaloproteinazlardan kollojenaz ve diğerleri plağın fibröz çatısını giderek yıpratırlar. Fibröz çatı ne kadar kalınsa plak o kadar stabil, fibröz çatı ne kadar inceyse, yırtılmaya o kadar yatkın ve dolayısıyla aterosklerotik plak da komplikasyonlara o kadar açıktır (140). Plağın üstündeki

endotel ayrılınca, subendotelial doku kan ile temasa geçer. Subendotelial doku, faktör VII ve lipoprotein (a) dan zengin olup trombojenik özelliktedir.

Bu şekilde trombüs oluşumu için bir uyarı ve trombüs gelişimi olur. Oluşan trombüsün damar lümenini parsiyel veya tam olarak tıkaması ile de akut koroner sendromlar meydana gelir.

Yaşamın erken dönemlerinde kronik inflamatuvar bir süreç olarak başlayan ateroskleroz çocukluk çağına da da kardiyovasküler mortalite riskinde artışa neden olmaktadır. Bu risk renal transplantasyon yapılan çocuklarda daha düşük bulunmuştur. Böbrek yetmezliği nedeniyle ölen 311 çocuk ve genç erişkin hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, kardiyovasküler mortalite renal transplantasyon hastalarında, diyaliz hastalarına göre belirgin oranda daha düşük (beyaz ırktaki transplantasyon hastalarında %9, hemodiyaliz hastalarında %25; siyah ırktaki transplantasyon hastalarında %11, diyaliz hastalarında %34) bulunmuştur. Yine bu çalışmada kardiyak nedenlere bağlı olarak gelişen ölüm, diyaliz hastalarında yılda yaklaşık 21/1000 iken, transplant hastalarında 1,7/1000 bulunmuştur (139).

Üremi ve diyalize bağlı olarak SDBY hastalarında proinflamatuvar sitokin ve diğer inflamatuvar faktörlerin yüksekliği ile ilişkili olarak ateroskleroz gelişimi ve endotel işlev bozukluğu olabileceği düşünülmektedir.

Yaş, cinsiyet, diyabetes mellitus, hipertansiyon, sigara içimi, obezite, hiperkolesterolemi ve aile öyküsü gibi klasik risk faktörlerinin yanı sıra üremik hastalarda hızlanmış ateroskleroz ile ilişkili olabilecek birçok risk faktörü tanımlanmıştır (144). Bunlar arasında lipoprotein(a), hiperhomosisteinemi, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol, oksidatif stres, inflamasyon ve yüksek trombojenik faktörler düzeyi ve kalsiyum/fosfat homeostazisi, sekonder hiperpratiroidi ve anemi gibi ek risk faktörleri bulunmaktadır (145, 146). Wanner ve arkadaşlarının 280 stabil HD hastasında yaptıkları bir çalışmada; 4 yıllık izlem sonunda hastaların %44'ünün öldüğünü, bu ölümlerin de %60'ının kardiyovasküler nedenlerden kaynaklandığını tespit etmişlerdir. Ayrıca bu hastalarda, CRP düzeyi ile ölüm arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (147). KBY hastalarında kardiyovasküler mortalite genel toplumun 10-20 katıdır (148). SDBY olup diyaliz tedavisi uygulananlarda yıllık ölüm oranı %20 civarındadır ve kardiyovasküler olaylar ölüm

nedenlerinin %40-50'sini oluşturur. Diğer taraftan KBY'de koroner arter hastalığı ve ilerlemiş damar hastalığının bir göstergesi olabilir (149).

Diyaliz hastalarının ardışık olarak kalp kateterizasyonu ile incelendiği bir çalışmada olguların %60'tan fazlasında en az bir major koroner arterde %75'ten fazla daralmaya yol açan anlamlı koroner arter hastalığı bulunmuş ve ortalama lezyon sayısının hasta başına 3.3 olduğu görülmüştür (150). Ayrıca inflamasyon ve geleneksel olmayan risk faktörleri kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda aterosklerotik hastalık riskini arttırmaktadır. Örneğin, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) çalışmasında yüksek C-reaktif protein düzeyinin (3.0mg/L veya üzeride) kardiyovasküler ölümün bağımsız bir öngördürücüsü olduğu belirlenmiştir (151). İnflamasyona ve aterosklerotik lezyonların gelişimine duyarlı olan CRP, kardiyovasküler hastalıklarda ve KBY'de morbidite ve mortalitede bağımsız bir belirleyici olarak kabul edilmektedir (152).

HD ve PD hastalarında yapılmış birçok çalışmada artmış CRP seviyelerinin malnutrisyon, hipoalbuminemi, eritropoetin direnci, yüksek lipoprotein(a), düşük HDL konsantrasyonu ve yüksek fibrinojen düzeyleri ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (120). CRP düzeyinin yetişkin KBY hastalarında birçok çalışmada sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde yüksek olduğu ve karotis intima-media kalınlığı ölçümleriyle pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (152, 153).

Son zamanlarda prokalsitonin yeni bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır. PCT için hemodiyaliz hastalarında henüz yeteri kadar yaygın bir şekilde çalışmalar yapılmamıştır. Claude Level ve arkadaşları 62 hemodiyaliz hastasında PCT ve diğer geleneksel inflamasyon ve nütrisyon belirteçleri arasındaki korelasyonu çalışmışlar ve hemodiyaliz hastalarında PCT'nin güvenilir bir inflamasyon belirteci olduğunu göstermişlerdir. Ulrich ve arkadaşları herhangi bir sistemik bakteriyel enfeksiyon belirtisi göstermeyen hemodiyaliz hastalarında hafif PCT yüksek düzeyleri bulmuşlardır (138). Diğer bir çalışmada 2 yıllık hasta takipleriyle birlikte yüksek CRP düzeyleri ve düşük PCT düzeylerinin artmış kardiyovasküler mortalite riski ile birlikte olduğu bildirilmiştir.

2.4.1. Ateroskleroz değerlendirmesinde karotis intima media kalınlığı

Semptomatik olmayan genel popölasyonda subklinik aterosklerozun değerlendirilmesinde karotis intima media kalınlığı (KİMK) ucuz ve non invaziv, güvenilir ve tekrarlanabilir bir yöntemdir (154). Ayrıca kronik böbrek hastalarında da KİMK ateroskleroz gelişimin erken tayininde bir gösterge olarak kullanılmaktadır (72, 155). Arteryal duvar değişiklikleri semptom vermeden uzun bir seyir gösteren bir süreç sonrasında gelişir ve yaygın intimal kalınlaşma ile başlar. İki boyutlu B-Mode ultrasonografi ile bu erken dönemdeki bu değişiklikler değerlendirilebilir. İntima-media kalınlığı (İMK) ilk olarak 1986 yılında pignoli tarafından B-mod ultrason ile ölçölmiş, postmortem cerrahi olarak çıkarılan aortların ve karotid arterlerin intima media kalınlıklarının birbirine yakın değerler olduğu bulunmuş (156) ve 1990'lı yıllardan itibaren İMK ölçümü için karotis arter tercih edilmeye başlanmış olup bu tarihten sonra KİMK aterosklerozu belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır (154, 156, 157). Karotis arterler, yüzeysel olmaları, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır. Ateroskleroz, karotid arterlerde özellikle internal karotid arterin proksimal kısmında görölmekte ve bifurkasyona yakın bölgelerde lezyonlar yoğunlaşmaktadır (158).

Otopsi çalışmalarında in vivo olarak ana karotis arterin B mod ultrasonografi ile İMK ölçölümünün, invitro olarak hem B mod ultrasonografi ile, hem de histolojik teknikle yapılan ölçölümlerle anlamlı korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (156). Toplumda İMK'nın ortalama değeri 0.4-1.0 mm arasında değişmektedir ve senelik 0.01-0.03 mm artış olmaktadır. KİMK ölçölümünde standart bir protokol halen belirlenememiştir. Tek ve sabit bir yerden görüntü alanlar veya birden fazla yerden ölçölüm yapanlar olduğu gibi bazı çalışmalarda sadece sağ karotis arter incelenirken, bazı çalışmalarda ise her ikisi de incelenmektedir (157).

Sigara, VKİ, fibrinojen, homosistein, diyabet, sol ventriköl hipertrofisi, kan basıncı, obezite gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile artmış KİMK arasında ilişki olduğu ve benzer ilişkinin inflamasyon belirteçleri olan fibrinojen, CRP, leptin, adezyon molekülü, growth faktör ile de olduğu bir çok çalışmada tespit edilmiştir. Öncesinde KVH öyküsü tanımlamayan yaşlı ve orta-yaşlı erişkinlerde yüksek KİMK değerlerinin artmış kalp krizi ve inme riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (159).

KİMK ölçülmesi sistemik ve koroner aterosklerozun güvenilir bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (154, 156, 160). Hem genel popülasyonda hem de SDBY olan hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin habercisi olduğu kabul edilmektedir. Diyaliz (161) ve prediyaliz hasta grupları böbrek tamsplantasyonu yapılmış olan grup gibi böbrek yetmezliği olmayan hastalarla karşılaştırıldığında KİMK’nda anlamlı bir artış gözlenmiştir, ancak Konings (162) ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada bu gözlemi teyit etmemişlerdir. Lisowska ve arkadaşları böbrek fonksiyonlarında bozukluk olan 231 hastada yapmış oldukları çalışmada KİMK ile ateroskleroz gelişimi arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir (163). Sonuç olarak, bu teknik subklinik aterosklerotik KVH için çok iyi bir gösterge olarak kabul edilmektedir (164).

2.5. Malnutrisyon, İnflamasyon ve Kardiyovasküler Hastalık Arasındaki İlişki

Hipoalbuminemi ve inflamasyonun diyaliz hastalarında mortalite için önemli göstergeler olması gösterilmiş olması ve malnutrisyon komplikasyonlarının diyaliz hastalarında mortalite nedenleri arasında o kadar yaygın olmaması durumu biraz kafa karıştırıcı gibi görünmektedir (165). Gerçekte diyaliz hastalarının en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklar uzak tutulduğunda böbrek yetmezlikli hastalarda malnutrisyon kaynaklı ölüm oranları %5’den azdır (166, 167). Bu nasıl açıklanabilir? Yenilerde yapılan çalışmalar kardiyovasküler hastalıklar ve inflamasyon arasındaki oluşan kuvvetli etkileşim gibi KBY hastalarında malnutrisyon parametreleri arasında da olduğunu bildirmektedir (61). Dolayısıyla malnutrisyon, inflamasyon ve aterosklerozun (MIA) içinde bulunduğu bir sendromun bazı böbrek hastalarında varlığı bildirilmektedir (168). Aslında inflamasyon malnutrisyonlu HD hastalarında oldukça yaygındır, İkizler ve arkadaşları (24), beslenme durumunun ve inflamatuvar yanıtın HD hastalarının hastanede yatış için bağımsız göstergeler olduğunu göstermiştir. Bundan başka malnutrisyon (169), inflamasyon (120) HD hastalarında yüksek mortalite oranı ile ilişkilidir. Eldeki kanıtlar birleştirildiğinde nütrisyonel ve inflamatuvar belirteçler KBY hastalarında kardiyovasküler hastalık arasında kuvvetli bağlantı vardır. Böylece pro-inflamatuvar sitokinlerin artmış düzeyleri, KBY hastalarında kardiyovasküler hastalık, malnutrisyon ve inflamasyonun artmış prevalansı ile muhtemelen bağlantılı olabileceği gözükmemektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalında Mart 2009-Mart 2010 tarihleri arasında SDBY nedeniyle takipli haftada 3 kez hemodiyaliz tedavisi uygulanan 14'ü kadın 22'si erkek ve periton diyalizi uygulayan 13'ü kadın 25'i erkek olmak üzere sırasıyla 36 HD ve 38 SAPD hastası toplamda 74 hasta çalışma kapsamına alındı. Hasta grubu bilinen malign hastalığı, akut veya kronik inflamatuvar hastalığı olmayan hastalardan oluşturuldu. Hastalar hemodiyaliz (n=36) ve periton diyalizi (n=38) almalarına göre 2 gruba ayrıldı. Hemodiyaliz grubunun yaş ortalaması $59,3 \pm 11,3$ yıl ve periton diyalizi grubunun yaş ortalaması $50,7 \pm 14,9$ yıl idi. Hastaların ortalama renal replasman tedavi süresi hemodiyaliz grubunda $20,2 \pm 18,2$ ay ve periton diyalizi grubunda $46,4 \pm 33,1$ ay idi. Hemodiyaliz tedavisi bikarbonatlı tamponlu diyaliz solüsyonu ve sentetik zarlar (1.4-1.8 m²) kullanılarak uygulandı. Diyaliz süresince hastaların kan akımı 300-350 ml/dakika olarak tutuldu ve diyaliz süresi 4 saat olarak standardize edildi. Hemodiyaliz seansının hastaların Kt/V değeri en az 1.2 olacak şekilde ayarlanması planlandı. Hastaların kan örnekleri hemodiyaliz hastaları için hafta ortası diyaliz günü işlem öncesi ve SAPD hastalarının kanları karın boşken sabah 8-10 arasında alındı.

Elde edilen veriler doğrultusunda HD ve SAPD uygulanmakta olan hastaları ayrı ayrı gruplandırarak ateroskleroza ve malnutrisyonu olan ve olmayan hasta gruplarında inflamasyon parametrelerinin (özellikle PRC ile CRP) yerinin araştırılması amaçlandı.

Hastalarından yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni durumu, hemodiyaliz alma süresi ve sıklığı bilgileri, periton diyaliz süresi ve değişim sayısı bilgileri hastalarla karşılıklı görüşme yoluyla elde edilmiştir. Hastalara ait klinik ve demografik özellikler Tablo 18'de gösterilmiştir.

Bütün hastalarda aşikar aterosklerotik hastalık varlığı anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile araştırıldı. Bunun için elektrokardiyografi, telekardiyografi, ekokardiyografi, daha önce yapılmış ise koroner anjiyografi ve karotis arter doppleri kullanıldı. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin önerdiği şekilde, sol ventrikül kitlesi ve kitle indeksi Devereux metoduna göre hesaplandı. Buna göre $SVK=1.04((İVSK+SVDSÇ+ADK)^3-SVDSÇ^3)-13.6$ (gr) ve $SVKI = SVK/$

vücut yüzey alanı (gr/m²) formülü kullanıldı. Sol ventrikül kitlesi vücut yüzey alanına bölünerek “sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ)” hesaplandı. Sol ventrikül kitle indeksinin üst sınırı erkeklerde 134g/m², kadınlarda 110g/m² olarak kabul edildi. Bu rakamların üzerine sahip kişilerde “sol ventrikül hipertrofisi” tanısı kondu (170). Hastalar, yapılan değerlendirme sonucunda ateroskleroz bulguları tespit edilenler ateroskleroz riski yüksek, olmayanlar ise ateroskleroz riski düşük olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ateroskleroz riski yüksek olan hastaların seçilme kriterleri Tablo 20’de gösterilmiştir.

Malnutrisyon sıklığını, buna eğilim yaratan faktörleri ve hastaların beslenme durumunun üç kategoride; antropometrik ölçümler, biyokimyasal parametreler ve SGD yapılarak değerlendirilmesi planlandı.

Hastaların inflamasyon belirteçleri olarak serum CRP, prokalsitonin, fibrinojen ve ferritin düzeylerinin ölçümü yapıldı ve bu değerlerin son 6 aylık ortalamalarının alınması amaçlandı.

3.1. Antropometrik Ölçümler

Antropometrik ölçüm olarak boy, kuru vücut ağırlığı (VA), vücut kitle indeksi (VKİ), üst orta kol çevresi (ÜOKÇ), triseps cilt kıvrım kalınlığı (TDKK) olarak belirlendi. HD ve SAPD hastaların vücut ağırlıkları $\pm 0,1$ kg hassasiyetindeki elektronik tartı ile ölçülmüştür. Hemodiyalize giren hastaların vücut ağırlığı olarak kuru ağırlık kullanılmıştır. Kuru ağırlık hastanın nefes darlığı veya vücudunda ödem olmadığı, kan basıncının normale düştüğü diyaliz çıkışındaki ağırlıktır. Hemodiyalize giren hastaların vücut ağırlıkları giysilerle ve ayakkabısız olarak hemodiyaliz çıkışında alınmış olup SAPD olan hastaların ise her gün diyaliz olduklarından ödem oluşmadığından kontrole geldiği gün aç karnına ölçülüp kaydedilmiştir. Boy uzunluğu ölçümü, boy ölçer baskülün uzunluk ölçme aleti ile yapılmıştır. Birey hazır ol durumda, başın üst kısmının en yüksek noktasına boy ölçerin sürgüsü getirilerek ölçüm alınmıştır. Vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığının boyun metre karesine bölümü ile elde edilmiştir.

Vücut Kitle İndeksi: Ağırlık (kg) /Boy (m²)

Bulunan sonuçlar şu şekilde değerlendirildi:

>30: obez

20-25: normal

18-19: kötü beslenmiş olma olasılığı

<18: malnutrisyon

Triseps deri kıvrım kalınlığı (TDKK) holtain marka kaliper kullanılarak fistül olmayan sol kol doksan derece bükülüp omuzda akromion ve dirsekte olekranon çıkıntıları arası nokta esnemeyen bir mezura ile ölçülüp bulunarak işaretlenip kol serbest bırakıldıktan sonra katman sol elin işaret ve başparmağı ile tutulup sağ elle kaliperle ölçüm yapılmıştır. Ölçüm esnasında kişi ayakta dik olarak durdu. Ölçümler üç kez tekrarlandı ve ortalama değer kabul edildi. Bulunan değerlerin erkeklerde 10 mm'den, kadınlarda 13 mm'den az olması beslenme yetersizliğini gösterir. Üst orta kol çevresi (ÜOKÇ) fistül olmayan koldan, kol dirsekten 90 derece bükülerek, omuzda akromion çıkıntısı ile ve dirsekte olekranon çıkıntısı arasındaki orta nokta işaretlenerek esnek olmayan mezür ile ölçülmüştür. Ölçüm esnasında kişi ayakta dik durur. Bulunan değerler erkeklerde 20 cm'nin, kadınlarda 18 cm'nin altında olduğunda patolojik kabul edilir (171).

3.2. Biyokimyasal Ölçümler

Hemodiyaliz hastaları için tedavisine girmeden kanları, hafta ortası diyaliz günü işlem öncesi ve SAPD hastalarının kanları karın boşken sabah 8-10 arasında alındı. Alınan venöz kan örneklerinde hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, trombosit, ferritin, fibrinojen, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PRC), paratiroid hormon (PTH), albumin, prealbumin, total protein, kreatinin (Cr), sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserid, kolesterol ölçüldü.

Çalışmamıza dahil edilen parametrelerin tayin yöntemi: Serum albümin, kreatinin ve kalsiyum düzeyleri kolorimetrik yöntemle, prealbümin düzeyi ise turbidimetrik yöntemle ölçüldü (ADVIA 2400 Chemistry Systems. Siemens Healthcare Diagnostic, Tarrytown, New York). Hemoglobin düzeyi, coulter STKS hücre analizörü ile ölçüldü. Fosfor düzeyi spektrofotometrik yöntemle tetkik edildi

(ADVIA 2400 Chemistry Systems. Siemens Healthcare Diagnostic, Tarrytown, New York). Potasyum iyon seçici elektrot (ISE) kullanılan indirekt potansiyometrik yöntemle tayin edildi (ADVIA 2400 Chemistry Systems. Siemens Healthcare Diagnostic, Tarrytown, New York). HDL, Trigliserit ve total kolesterol düzeyleri enzimatik kolorimetrik yöntemle ölçüldü (ADVIA 2400 Chemistry Systems. Siemens Healthcare Diagnostic, Tarrytown, New York). LDL Friedewald formülü ile hesaplandı. Ferritin ve parathormon düzeyleri kemiluminesans immunometrik ölçüm ile (Immulite 2000 Siemens Healthcare Diagnostics) değerlendirildi. Fibrinojen fotooptik yöntemle Sigma Diagnostik reaktifi ile AMAX 200 Amelung cihazında ölçüldü. Prokalsitonin enzim linked floresan assay (ELFA) yöntemi ile Vidas (Biomérieux, Fransa) cihazında tetkik edildi. CRP düzeyi turbidimetrix latex aglütinasyon metodu ile ölçüldü (Biosystems, SA, Spain).

3.3. Subjektif Global Değerlendirme (SGD)

SGD hastalar önerildiği şekilde sorgulanarak ve fizik muayene bulguları gözden geçirilerek değerlendirildi (107, 109). Anamnez bölümünde son altı ay içinde vücut ağırlığında değişiklikler, bulantı, kusma, iştahsızlık, diyare, konstipasyon gibi gastrointestinal semptomlar, fonksiyonel kapasite, eşlik eden hastalık varlığı, metabolik stresi, diyetle değişiklik sorgulanmıştır. Fizik muayenede ise ayak bileği ve sakral bölgede ödem ve asit varlığı, triseps, deltoid kaslarda yağ dokusu, hacim ve tonusa bakılarak kas kaybı hekim tarafından değerlendirilmiştir. Sonuçlar bu tespit edilen özelliklere göre hastaların beslenme durumunu gösterecek şekilde A, B, C olmak üzere (A: beslenme durumu iyi B: hafif ve orta derecede beslenme bozukluğu veya şüpheli beslenme bozukluğu C: ağır beslenme bozukluğu) sınıflandırıldı. Hastanın aldığı toplam A, B, C skorlarına bakılarak hangi beslenme durumuna uyduğuna karar verildi. Değerlendirme sonunda A grubuna dahil edilen hastalar beslenme durumu iyi, B ve C grubuna dahil edilenler ise beslenme durumu kötü olarak kabul edildi.

3.4. Karotis İntima-Media Kalınlığı

Çalışmaya katılan bütün bireylerde KİMK ultrasonografik ATL HDI 5000 marka ultrason ile 5-7,5 MHz lineer transducer kullanılarak ölçümler yapıldı. Ölçümler için bütün bireyler supin pozisyonda yatırılıp, başları ekstansiyona getirilerek ve bireyin başı ölçüm yapılan yandan 45° karşı tarafa dönmüş şekilde yapıldı. Bütün bireylerde hem sol hem sağ kommon karotis arterden anterolateral, posterolateral ve mediolateral olmak üzere üç yönde intima-media kalınlık (KİMK) ölçümleri yapıldı. Kalınlık ölçümleri her bir yanda (sol ve sağ) kommon karotis arter bifurkasyonunun 1 cm proksimalinden yapıldı. Her bir yanda üç ölçüm yapılarak ortalamaları alındı. Ortalama KİMK; sağ ve sol İMK ölçümlerinin aritmetik ortalaması olarak belirlendi. KİMK pignoli ve arkadaşlarının tanımına uygun şekilde, lümenin intimal iç yüzünü temsil eden içteki ekojenik çizgi ile kollojen içeren media-adventisia tabakasını temsil eden dış ekojenik çizgi arasındaki mesafe olarak tanımlandı. Bütün ölçümler karotis doppler ultrasonografik görüntüleme alanında uzman olan aynı radyolog tarafından yapıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS (Versiyon 13.0) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından grupların karşılaştırılması Ki-kare ve Fisher Kesin Ki-kare testi ile yapıldı. Parametrik test varsayımları sağlandığında sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki değişken arasındaki doğrusal ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelendi. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen HD grubunda 22 erkek ile 14 kadından oluşan 36 hasta ve SAPD grubunda 25 erkek ile 13 kadından oluşan 38 hasta mevcut olup hastaların gruplarına göre demografik, antropometrik ölçümler ve laboratuvar özellikleri Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18: HD ve SAPD Hastalarının Demografik, Antropometrik Ölçümler ve Laboratuvar Özellikleri

	HD (n=36) Ort±SS	SAPD (n=38) Ort±SS
Yaş (yıl)	59,3± 11,3	50,7± 14,9
Cinsiyet (E/K) %	61,1/38,9	65,7/34,3
VKİ (kg/m ²)	25,9± 4,3	27,2 ± 6,7
Diyaliz süresi (Ay)	20,2± 18,2	46,4± 33,1
Üst orta kol çevresi (cm)	25,1± 3,1	27,0± 3,9
Triseps deri kıvrım kalınlığı (cm)	13,3± 4,6	13,7± 3,9
Albumin (mg/dl)	3,6± 0,67	3,3± 0,59
Prealbumin (mg/dl)	30,8 ± 10,4	41,0± 15,0
Kreatinin (mg/dl)	7,3± 2,0	8,5± 2,8
Kolesterol (mg/dl)	163,6± 37,0	196,8± 51,1
Fosfor (mg/dl)	4,4± 1,4	4,3± 1,1
Kalsiyum (mg/dl)	8,9± 0,5	9,3± 0,8
Hemoglobin (g/dl)	10,7± 1,2	10,8± 1,4
CRP (mg/l)	13,3± 6,7	14,2± 8,1
Prokalsitonin (ng/mL)	0,18± 0,12	0,44± 0,82
Ferritin (ng/dl)	789,1± 419,3	670,0± 449,7
Fibrinojen (mg/dl)	420,8± 141,8	504,7± 134,3
PTH (pg/ml)	335,4± 357,7	279,6± 207,5
Sağ İMK (mm)	0,83± 0,24	0,73± 0,22
Sol İMK (mm)	0,88± 0,29	0,76± 0,21
oKİMK (mm)	0,85±0,25	0,75±0,19
Aterom plak (+/-)	25/11	22/16
SVKİ (gr/m2)	163,9± 36,5	156,0± 36,4
Sigara (+/-)	15/21	13/25
SGD (iyi/kötü) %	58.3/41.7	39.5/60.5

Kısaltmalar: VKİ: Vücut kitle indeksi, HD: Hemodiyaliz, SAPD: Sürekli ayaktan peritondiyalizi, SağİMK: Sağ karotis intima media kalınlığı, SolİMK: Sol karotis intima media kalınlığı, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, PTH: Paratiroid hormon, CRP: C reaktif protein, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi, E: Erkek, K: Kadın, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, oKİMK: Ortalama karotis intima media kalınlığı

HD ve SAPD gruplarında böbrek yetmezliğinin etiyolojik nedenlerinin dağılımı Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19: HD ve SAPD Hastalarının Etiyolojik Dağılımları

Etiyoloji	HD (n=36)	SAPD (n=38)
DM	18	11
HT	10	16
Glomerulonefrit	1	3
Polikistik böbrek hastalıkları	2	1
Piyelonefrit	0	1
Amiloidoz	2	4
Nefrotik sendrom	1	2
Gut	1	0
Nörojenik mesane	1	0

Kısaltmalar: DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, HD: Hemodiyaliz, SAPD: Sürekli ayakta peritondiyalizi

SAPD ve HD hastalarının karşılaştırılması: SGD’ye göre beslenme durumu bakımından HD hastalarında %41,7 ve SAPD’lilerde %60,5 ve bu grupların hastaları birlikte değerlendirildiğinde ise %51,4 oranında malnutrisyon bulguları saptanmıştır. HD ve SAPD grupları arasında yaş ($p=0,007$) ve diyaliz süreleri ($p<0,001$) bakımından istatistiksel olarak fark bulunmaktaydı. HD ve SAPD grupları, serum prealbumin ($p=0,001$) düzeyleri açısından karşılaştırıldığında SAPD hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu. HD hastalarında ortalama KİMK ($p=0,040$) ve sağ İMK ($p=0,044$) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu (Tablo 18).

ATEROSKLEROZ

Tüm hastalar (HD ve SAPD grupları), Tablo 21’deki kriterlere göre ateroskleroza olan ve olmayan olarak gruplandırıldı.

HD hastalarında ateroskleroza olan ve olmayan hasta gruplarında yaş, cinsiyet ve hemodiyaliz süresi yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı. Ateroskleroza olan grupta serum albumin ($p<0,001$) düzeyi anlamlı olarak düşük ve CRP ($p<0,001$), PRC ($p<0,001$) düzeyleri ile sağ İMK ($p<0,001$) ve sol İMK ($p<0,001$) ölçümlerinin anlamlı bir şekilde yüksek olduğu belirlendi (Tablo 20).

SAPD grubunda ateroskleroza olan ve olmayan hasta gruplarında yaş ($p=0,001$) ve cinsiyet ($p=0,024$) bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Ateroskleroza olan grupta serum albumin düzeyi anlamlı olarak düşük ($p<0,001$) ve CRP ($p=0,006$) düzeyi, sağ İMK ($p<0,001$) ile sol İMK ($p<0,001$), ölçümleri anlamlı olarak daha yüksekti. Ancak PRC ($p=0,319$) değerleri için anlamlı bir fark bulunmadığı görüldü (Tablo 20).

Tablo 20: Ateroskleroza Olan ve Olmayan HD ve SAPD Hastalarının Antropometrik ve Laboratuvar Parametreleri İle İnflamatuvar Belirteçlerin Karşılaştırılması

	HD (n=36)			SAPD (n=38)		
	Ateroskleroz (+) (n=28)	Ateroskleroz (-) (n=8)	p	Ateroskleroz (+) (n=27)	Ateroskleroz (-) (n=11)	p
Yaş (yıl)	60,8±9,8	54,1 ±15,1	0,140	55,6±12,0	38,6±14,9	0,001
Cinsiyet(E/K)%	64,3/35,7	50/50	0,683	77,8/22,2	36,4/63,6	0,024
Süre (ay)	21,1±18,8	16,8±16,4	0,563	46,9±33,2	45,2±34,4	0,889
VKİ (kg/m ²)	26,4±4,1	24,2±4,9	0,220	27,5±4,1	26,5±11,0	0,773
ÜOKÇ (cm)	25,4±3,3	24,2±2,4	0,342	27,6±2,3	25,4±6,3	0,281
TDKK (cm)	12,9±4,7	15,0±4,1	0,261	13,9±3,3	13,2±5,3	0,650
Albumin (mg/dl)	3,3±0,5	4,4±0,1	<0,001	3,1±0,4	3,7±0,7	0,018
Prealbumin(mg/dL)	30,2±8,0	33,2±16,9	0,480	39,1±12,8	45,8±19,3	0,224
Kreatinin(mg/dL)	7,1±1,8	7,8±2,5	0,429	8,5±3,1	8,5±2,1	0,944
P(mg/dL)	4,5±1,4	4,1±1,2	0,487	4,2±1,1	4,4±0,8	0,641
Kolesterol(mg/dL)	162,8±41,4	166,3±15,1	0,716	201,0±54,1	186,6±43,4	0,440
Kt/v	1,46±0,23	1,28±0,29	0,070	1,98±0,60	1,93±0,54	0,802
PTH(pg/ml)	341,3±360,0	314,7±373,1	0,856	330,0±226,1	221,9±145,8	0,281
Sağ İMK (mm)	0,90±0,24	0,62±0,08	<0,001	0,80±0,22	0,56±0,92	<0,001
Sol İMK (mm)	0,95±0,29	0,63±0,07	<0,001	0,82±0,21	0,60±0,08	<0,001
CRP (mg/L)	15,9±5,2	4,3±1,6	<0,001	16,4±7,6	8,6±6,8	0,006
PRC (ng/mL)	0,20±0,12	0,09±0,04	<0,001	0,45±0,95	0,42±0,47	0,319
Fibrinojen(mg/dl)	428,5±151,8	394,1±103,4	0,553	510,9±135,9	489,7±135,6	0,665
Ferritin (ng/dl)	799,2±421,0	754,0±440,2	0,792	640,9±432,0	741,5±505,0	0,539

Kısaltmalar: ÜOKÇ: Üst orta kol çevresi, TDKK: Triseps deri kıvrım kalınlığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, HD: Hemodiyaliz, SAPD: Sürekli ayaktan peritondiyalizi, SağİMK: Sağ karotis intima media kalınlığı, SolİMK: Sol karotis intima media kalınlığı, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid, PTH: Paratiroidhormon, E: Erkek, K: Kadın, PRC: prokalsitonin, CRP: C reaktif protein, HD: Hemodiyaliz, SAPD: Sürekli ayaktan peritondiyalizi

Tablo 21: Ateroskleroza Olan Hastaların Seçilme Kriterleri

1.Ateroskleroz sorgulamasında hastaların anjina,geçirilmiş miyokard enfarktüsü ve/veya serebrovasküler olay, bypass veya perkütan koroner anjioplasti hikayesi
2.Posteroanterior akciğer grafisinde arkus aortada kalsifik plak
3.Elektrokardiografide iskemik değişiklikler
4.Ekokardiografide bölgesel duvar hareket bozukluğu
5.Karotis doppler ultrasonografisinde aterom plağı saptanan ve/veya intima media kalınlığı (0,75 mm ve üstü)

MALNUTRİSYON

Tüm hastalar (HD ve SAPD grupları) Tablo 23'teki kriterlere göre malnutrisyon olan ve olmayan olarak gruplandırıldı.

HD hastalarında malnutrisyonu olan ve olmayan gruplarda yaş, cinsiyet ve diyaliz süresi bakımından istatistiksel fark yoktu. Malnutrisyonu olan grupta serum albumin ($p<0,001$) düzeyleri daha düşük ve inflamasyon belirteçlerinden CRP ($p<0,001$), PRC ($p=0,036$) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksekti. Yine malnutrisyonlu hastalarda, karotis doppler bulgusu olan ateromplak varlığı ($p=0,011$) daha yüksek oranda gözlemlendi (Tablo 22). HD grubunda karotid ateromplak var olanlarda serum albumin düzeyleri anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$).

HD hastalarında malnutrisyon–inflamasyon ilişkisini araştırmak üzere yapılan korelasyon analizinde prokalsitonin; ÜOKÇ ($p=0,014$ $r=-0,40$), TDKK ($p=0,014$, $r=-0,40$), ve albumin ($p=0,014$, $r=-0,40$) ile arasında negatif bir korelasyon mevcuttu. CRP ile serum albumin düzeyleri arasında da negatif yönlü kuvvetli bir korelasyon vardı ($p<0,001$, $r=-0,72$), diğer malnutrisyon parametreleri ile bir korelasyon gözlenmedi.

HD grubunda PRC ile CRP arasında kuvvetli pozitif bir korelasyon gözlemlendi ($p<0,001$, $r=0,62$).

SAPD'li malnutrisyonu olan ve olmayan hasta gruplarında yaş, cinsiyet ve diyaliz süresi yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu. Malnutrisyonu olan grupta serum albumin ($p<0,001$), fosfor ($p=0,034$), TDKK ($p=0,016$) değerleri anlamlı derecede daha düşüktü. İnflamasyon belirteçlerinden CRP ($p=0,728$) ve PRC ($p=0,414$) ortalama değerleri malnutrisyon olanlarda daha yüksek olmasına rağmen diğer grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Malnutrisyon olanlarda, karotis doppler bulgusu olan sol İMK ($p=0,026$), istatistiksel olarak

anlamlı bir şekilde yüksek bulundu (Tablo 22). SAPD grubunda karotid ateromplak var olanlarda serum albumin düzeyleri anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,017$).

SAPD hastalarında malnutrisyon–inflamasyon ilişkisini araştırmak üzere yapılan analizde PRC ve CRP ile diğer parametreler arasında bir ilişki gözlenmedi.

SAPD grubunda PRC ile CRP arasında ise korelasyon gözükmemekteydi ($p=0,362$, $r=-0,16$).

Tablo 22: Malnutrisyonun HD ve SAPD Hastalarında İnflamasyon ve Ateroskleroz Parametreleri İle İlişkisi

	HD (n=36)			SAPD (n=38)		
	Malnutrisyon (+) (n=15)	Malnutrisyon (-) (n=21)	p	Malnutrisyon (+) (n=23)	Malnutrisyon (-) (n=15)	p
CRP (mg/L)	17,8±4,6	10,2±6,2	<0,001	14,6±8,3	13,6±8,1	0,728
PRC (ng/mL)	0,23±0,11	0,14±0,11	0,036	0,54±1,0	0,30±0,16	0,414
Fibrinojen(mg/dl)	474,0±146,2	382,8±128,9	0,056	523,7±141,4	475,8±121,6	0,289
Ferritin (ng/dl)	814,3±396,0	771,2±444,0	0,766	715,0±498,9	601,1±367,2	0,453
SağİMK (mm)	0,89±0,27	0,80±0,22	0,275	0,77±0,23	0,67±0,18	0,155
SolİMK (mm)	0,94±0,33	0,83±0,25	0,311	0,81±0,24	0,68±0,11	0,026
Ateromplak (+/-)	14/1	11/10	0,011	15/8	7/8	0,426
VKİ (kg/m ²)	25,9±4,9	25,9±4,0	0,990	26,5±4,6	28,3±9,1	0,496
ÜOKÇ (cm)	24,3±3,4	25,6±2,8	0,293	26,4±3,5	28,0±4,4	0,235
TDKK (cm)	11,6±5,5	14,6±3,3	0,071	12,5±3,1	15,6±4,3	0,016
Kolesterol(mg/dl)	159,0±40,7	166,9±34,8	0,537	207,4±55,6	180,6±39,5	0,115
P (mg/dl)	4,4±1,4	4,4±1,4	0,987	4,0±1,1	4,7±0,9	0,034
Alb (mg/dl)	2,9±0,2	4,1±0,3	<0,001	2,9±0,3	3,9±0,3	<0,001
Pre-alb (mg/dl)	28,5±6,6	32,5±12,3	0,268	38,5±13,0	45,0±17,4	0,200
Yaş (yıl)	61,3±11,4	57,9±11,2	0,385	53,8±12,0	45,9±17,9	0,148
Cinsiyet (E/K)	9/6	13/8	1,00	16/7	9/6	0,797
Süre (ay)	23,3±23,2	18,0±13,7	0,394	43,5±32,5	51,0±34,7	0,504
Kt/v	1,54±0,26	1,34±0,22	0,057	2,0±0,5	1,7±0,6	0,138

Kısaltmalar: ÜOKÇ: Üst orta kol çevresi, TDKK: Triseps deri kıvrım kalınlığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, HD: Hemodiyaliz, SAPD: Sürekli ayaktan peritondiyalizi, SağİMK: Sağ karotis intima media kalınlığı, SolİMK: Sol karotis intima media kalınlığı, CRP: Creaktif protein, PRC: prokalsitonin

Tablo 23: Kronik Böbrek Yetmezliğinde Malnutrisyonu Göstermede Kullanılan Kriterler

- * Serum albumin düzeyi <4 g/dl
- * Kolesterol düzeyi <150 mg/dl
- * Transferrin <200 mg/dl
- * Vücut ağırlığı: ideal ağırlığın %80'inden az
- * Antropometrik ölçümlerde belirgin azalma (%15)
- * Rezidüel renal fonksiyonu olmayan hastalarda düşük serum kreatinin ve üre seviyeleri
- * IGF-1 <300 mcg/L
- * Protein katabolizma hızı <0.8 g/kg/gün
- * Tahmini kuru ağırlığın sürekli azalması
- * Prediyaliz düşük serum potasyumu (ve/veya fosforu)
- * Prealbumin <29 mg/dl
- * <35 kcal/kg/gün altında kalori alımı
- * Vücut kitle indeksi <20
- * Subjektif Global Değerlendirme

İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ

Bütün (HD ve SAPD) hastalar CRP değerine göre CRP <10 mg/dl ve CRP ≥10 mg/dl olmak üzere gruplandırıldığında yaş, cinsiyet ve diyaliz süresi yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu. CRP ≥10 mg/dl olanlarda ateroskleroz oranı %94 iken, CRP <10 mg/dl olan hastalarda bu oran %33,3 olarak saptandı (p<0,001) (Tablo 24). Yine CRP ≥10 mg/dl olan grupta malnutriyon oranı %60 iken, diğer grupta bu oran %33,3 idi ancak gruplar arasında malnutrisyon varlığı bakımından anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,057) (Tablo 25).

HD hastalarında, karotis doppler ultrasonografik ateroskleroz bulguları olan sağ/sol İMK ve ateromplak ile inflamatuvar belirteçlerden PRC, CRP arasındaki ilişki değerlendirildiğinde PRC ile bir ilişki bulunmazken, sadece ateromplak var olanlarda CRP düzeyleri istatistiksel anlamlı bir şekilde daha yüksekti (p=0,004).

HD hastaları CRP değerine göre CRP <10 mg/dl ve CRP ≥10 mg/dl olmak üzere gruplandırıldığında yaş, cinsiyet ve diyaliz süreleri itibarıyla fark yoktu. CRP ≥10 mg/dl olanlarda sağ İMK (p=0,002) ve sol İMK (p=0,001) ölçümleri diğer gruba göre istatistiksel anlamlı bir şekilde daha fazlaydı (Tablo 26).

SAPD hastalarında, sağ ve sol İMK, ateromplak ile PRC, CRP arasındaki ilişki değerlendirildiğinde PRC ile anlamlı bir ilişki yoktu. Ateromplak var olanlarda serum CRP düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,016).

SAPD hastalar kendi içinde CRP değerine göre CRP<10 mg/dl ve CRP≥10 mg/dl olmak üzere gruplandırıldığında yaş,cinsiyet ve diyaliz süreleri itibariyle fark yoktu. CRP≥10 mg/dl olanlarda sağİMK (p=0,020) ve solİMK (p=0,012) ölçümleri diğer gruba göre istatistiksel anlamlı bir şekilde daha fazlaydı (Tablo 26).

Tablo 24: CRP Değerleri <10 mg/dl ve ≥10 mg/dl Olan Hastaların Ateroskleroz Bulgularının Dağılımı

	Ateroskleroz (+) (n=55)		Ateroskleroz (-) (n=19)		p
	Sayı	%	Sayı	%	<0,001
CRP≥10 mg/dl	47	85	3	15	
CRP<10 mg/dl	8	15	16	85	

Tablo 25: CRP Değerleri <10 mg/dl ve >10 mg/dl Olan Hastaların Malnutrisyon Bulgularının Dağılımı

	Malnutrisyon (+) (n=38)		Malnutrisyon (-) (n=36)		p
	Sayı	%	Sayı	%	0,057
CRP≥10 mg/dl	30	79	20	56	
CRP<10 mg/dl	8	21	16	44	

Tablo 26: CRP Değerleri <10 mg/dl ve >10 mg/dl Olan Hastaların Sağ ve Sol İMK İle İlişkisi

	HD (n=36)				SAPD (n=38)			
	sağİMK	p	solİMK	p	sağİMK	p	solİMK	p
CRP≥10 mg/dl	0,91±0,24	0,002	0,96±0,30	0,001	0,79±0,22	0,020	0,82±0,22	0,012
CRP<10 mg/dl	0,67±0,16		0,69±0,12		0,62±0,15		0,64±0,13	

5. TARTIŞMA VE SONUÇ:

Tüm dünyada SDBY insidans ve prevalansındaki artış devam etmektedir. Diyaliz teknik ve hasta bakımındaki gelişmelere rağmen RRT'si gören hastalarda morbidite ve mortalite oranı halen yüksek seyretmektedir (167). Kardiyovasküler hastalık ve enfeksiyonlar en sık ölüm nedenlerinin başında gelmektedirler. Aterosklerotik kalp hastalığının ölümlerin yaklaşık % 55'inden sorumlu olduğu bilinmektedir (60, 61). Bu hastalarda mortalitenin azaltılması ve yaşam süresinin uzatılması giderek önem kazanmaktadır. Bunun için HD ve PD hastalarının mevcut durumunun değerlendirilmesi, geleceğini belirleyen risk faktörlerinin erken tanınması ve gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir.

Diabetes Mellitus, sigara, dislipidemi gibi geleneksel risk faktörleri ateroskleroz gelişiminden dolayı daha yüksek mortalite oranlarını açıklamak için yeterli değildir. İnflamasyon, anemi, asidoz gibi diğer risk faktörlerinin de daha yüksek kardiyovasküler mortalite oranlarına neden olduğu görülmektedir. Diyaliz hastalarının yüksek oranda malnutrisyona sahip oldukları, malnutrisyonla morbidite ve mortalite arasında güçlü bir ilişkinin var olduğu uzun süreden beri bilinmektedir. Özellikle inflamasyon, hem ateroskleroz riskinin hem de malnutrisyonun artmasında önemli bir rol oynar. Son çalışmalar kardiyovasküler hastalıklar ve inflamasyon arasındaki oluşan kuvvetli etkileşim gibi KBY hastalarında malnutrisyon parametreleri arasında da olduğunu bildirmektedir (61). Dolayısıyla malnutrisyon, inflamasyon ve aterosklerozun (MIA) içinde bulunduğu bir sendromun böbrek hastalarında varlığı bildirilmektedir (168).

Biz bu çalışmada HD ve SAPD uygulanmakta olan hastaları ayrı ayrı gruplandırarak ateroskleroza ve malnutrisyonu olan ve olmayan hasta gruplarında inflamasyon parametrelerinin (özellikle PRC ile CRP) yerinin araştırılmasını amaçladık.

SDBY hastalarında anorexia, düşük besin alımı, yetersiz diyaliz, diyaliz sırasındaki kayıp, komorbidite, üremiye bağlı endokrin ve hormonal bozukluklar, metabolik asidoz, bozulmuş mide boşaltımı ve intraperitoneal değişim gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişebilen malnutrisyon diyaliz hastalarında artmış morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Marckmann (79)'nın, beslenme durumu

bakımından 32 hemodiyaliz ve 16 SAPD hastasını değerlendirmiş ve hastaların %54'ünde malnutrisyon bulguları saptamıştır. HD ve SAPD hastaları arasında ise önemli bir farklılık gözlenmemiştir. Tonbul ve arkadaşları (172) yapmış oldukları çalışmada SAPD grubunda malnutrisyon prevalansı HD grubuna göre daha yüksek bulunmuş ancak istatistiksel bir fark gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda da benzer olarak SAPD grubunda malnutrisyon prevalansı yüksek olmakla birlikte iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Leawey ve arkadaşları düşük serum albumin düzeyinin visseral protein depolarındaki azalmayı ve protein malnutrisyonunu yansıttığını ve malnutrisyonun infeksiyon komplikasyonlarını tetikleyebildiğini belirtmişlerdir (173). TND 2008 yılı verilerine göre HD hastaların %11.7'sinde ve SAPD hastaların %25,1'inde serum albumin değeri <3.5 g/dl olarak saptanmıştır. DOPPS verilerine göre hastaların %20.5'inde serum albumin değeri <3.5 g/dl olarak saptanmıştır. Stenvinkel ve arkadaşları (61) da HD hastalarında yapmış oldukları bir çalışmada malnutrisyonlu hastalarda olmayanlara nispeten anlamlı derecede albumin düzeylerinde düşüş ve kardiyovasküler hastalık riskinde artış saptamışlardır. Bizim çalışmamızda HD ve SAPD hastalarında malnutrisyon saptananlarda serum albumin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüktü ve albumin düzeyleri ile ateroskleroz saptanan HD ve SAPD hastaları arasında anlamlı bir ilişki vardı.

HD ve SAPD'de düşük serum albumin düzeylerinin total ve kardiyovasküler mortalite için bağımsız kuvvetli bir belirteç olduğu kabul edilmektedir (91, 174). Diğer taraftan böbrek hastalığı olmayanlarda serum albumin düzeyi ile kardiyovasküler hastalık arasında ilişki olmaması düşük serum albumin düzeylerinin bizzatıhi kardiyovasküler mortaliteyi arttırmada gerekli olmadığını düşündürmektedir (175). Kock ve arkadaşları (92) beslenme durumunun tek başına tüm veya kardiyovasküler mortaliteyi göstermediğini yayınlamıştır, Struijk ve arkadaşları (93) düşük serum albuminin sadece diyaliz hastalarında sistemik bir hastalık varlığını yansıttığını göstermişlerdir.

Hipoalbumineminin KBY hastalarında primer nedeninin besin alımındaki azalma olduğu belirtilir. Ancak bu durum böbrek yetmezliği bulunmayan olgularda hipoalbuminemiye sıklıkla yol açmamaktadır. Malnutrisyon olmayan HD hastalarında da bazen albumin düzeyleri düşük olmakta ve malnutrisyon derecesine

göre azalmaktadır. Ayrıca malnutrisyon olan ve olmayan prediyaliz hastaları arasında serum albumin seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmamaktayken inflamasyon varlığında değişiklik göstermektedir (87). İnflamasyon bunu albumin sentezini baskılayarak ve damar dışına albumin transferini sağlayarak yapmaktadır ve böylece yetersiz protein alımı ile birlikte inflamasyon, serum albumin düzeyinde anlamlı bir azalmaya neden olmaktadır (176). Serum albumin düzeyi 3,5 g/dl'nin altında olan ve diyaliz dozu, protein katabolizma hızı arasında fark olmayan hasta gruplarında ise en önemli farkın serum akut faz proteinlerinde olduğu gösterilmiştir (177).

Bazı çalışmalarda böbrek yetmezlikli hastalarda serum IL-6, IL-1, ve TNF- α düzeylerinde anlamlı olarak artış gösterilmiş ancak diyaliz ve prediyaliz hastaları arasında fark gözlenmemişken (111, 112), bazı çalışmalarda yeni diyalize başlayan hastalarda inflamatuvar belirteçlerde yükselme bulunmuştur (113).

Pro-inflamatuvar sitokinler; IL-1, IL-6, TNF ve CRP'nin KBY hastalarında yüksek olduğu birçok yayında bildirilmiştir (178). Pro-inflamatuvar sitokinler kas zayıflığına ubiquitin-proteasom yolağı üzerinden protein katabolizmasını uyararak, albumin sentezini azaltarak ve iştahı inhibe ederek neden olmaktadır. Ayrıca IL-1, TNF ve endotoksinler dallı zincirli amino asit oksidasyonunun artmasına neden olan dallı zincirli ketoasid dehidrojenazı stimüle ederek net kas protein katabolizmasını arttırabilirler (179). Sonuç olarak plazma pro-inflamatuvar sitokin artışı hipoalbumineminin ve mortalitenin diyaliz hastalarında bir belirticidir.

Bologa ve arkadaşlarının HD hastalarında yaptığı bir çalışmada artmış sitokin seviyesinin düşük albumin ile korele olduğu ve hasta sağ kalım oranını etkilediği vurgulanmıştır (122). Bergström ve arkadaşları ise HD tedavisinin ilk yılında olan hastalarda, CRP'nin serum albumin düzeyini en iyi gösteren parametre olduğunu ve mortalite riskini albumin düzeyinden daha iyi öngördüğünü belirtmişlerdir (6). Stenvinkel ve arkadaşları (61), yapmış oldukları çalışmada malnutrisyonlu hastalarda inflamatuvar bir sürece işaret eden, anlamlı bir şekilde yüksek CRP düzeyleri tespit etmişlerdir. Zimmerman ve arkadaşları (120), CRP ve albuminin ikisinin HD hastalarında bütün ölüm nedenleri için bağımsız gösterge olduğunu bulmuştur.

Bergström ve arkadaşlarının (6), CRP yüksekliğiyle beraber artmış mortalite arasındaki ilişkiyi gösterir yayınından sonra Visvardis (180) ve arkadaşları, 120 HD

hastasında yeni bir inflamasyon belirteci olan PRC ile diğer belirteçlerin ilişkisini göstermek için yaptıkları çalışmada PRC ile IL-6 ve CRP arasında kuvvetli bir pozitif korelasyon varken prealbumin arasında negatif korelasyon izlenmiş. Level ve arkadaşları (181), 62 hemodiyaliz hastasında plasma PRC düzeylerini ölçerek malnutrisyon ve inflamasyon belirteci olarak kullanılan albumin, prealbumin, CRP, IL-6, fibrinojen ile korelasyonunu çalışmışlar. PRC düzeyleri ile CRP, IL-6 ve fibrinojen arasında pozitif korelasyon varken albumin ile negatif korelasyon bulmuşlar. Ancak PCT düzeyleri ile prealbumin arasında ve diğer malnutrisyon parametreleri arasında bir ilişki bulmamışlar ve hemodiyaliz hastalarında PCT'nin güvenilir bir inflamasyon belirteci olduğunu göstermişlerdir. Chauveau ve arkadaşları (182), HD hastalarında yapmış oldukları bir çalışmada beraber artmış CRP ve PRC düzeylerini malnutrisyonla ilişkili bulmuşlar. Benzer olarak Schmidt ve arkadaşları HD hastalarında sistemik infeksiyon bulgusu olmadığı halde kronik mikroinflamasyonun bir göstergesi olarak PRC düzeylerinde artış göstermişler (183).

Bizim çalışmamızda HD grubunda malnutrisyon tespit edilenlerde CRP ile PRC arasında pozitif bir korelasyon gözlenmekteydi. PRC ve CRP düzeyleri ile serum albumin arasında negatif bir korelasyon vardı ancak prealbumin ile arasında bir ilişki yoktu. Bu bulgular Level ve Visvardis ile arkadaşlarının çalışmalarına benzerdi. Ayrıca HD grubunda PRC ile ÜOKÇ, TDKK arasında negatif bir ilişki gözlemlendi. SAPD hasta grubunda ise CRP ve PRC arasında anlamlı bir ilişki gözlemedik. Hemodiyaliz hastalarında PRC ve CRP düzeylerin kombine edilmesinin serum albumin düzeyini daha iyi gösteren bir parametre olacağını düşünmekteyiz.

Malnutrisyon ve ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki kronik böbrek yetmezliği hasta grubunda son yıllarda üzerinde durulan bir araştırma konusudur. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda serum albumin düzeyi düşmektedir ve albumin düzeyindeki bu azalmanın önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu bilinmektedir. KBY hastalarında düşük serum albumin seviyeleri ile ateroskleroz arasında güçlü pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir. Albümin düzeylerindeki düşme ile kardiyovasküler mortalitedeki artış arasındaki ilişkinin açıklanmasında; albüminin inflamasyon ve infeksiyon varlığı ile güçlü ilişkisi, fibrinoliz ve hemostaz faktörleriyle ilişkisi, trombosit agregasyonu ile olası ilişkisi, altta yatan hastalıklara bağlı olarak artmış damar geçirgenliğinin bir belirteci oluşu, beslenme durumu ile ilişkisi ve önemli bir antioksidan oluşu sayılabilir (184-185). İseki ve arkadaşlarının (186) 1243 kronik hemodiyaliz

hastasında yaptığı çalışmaya göre serum albumin düzeyi <4 g/dl olduğunda ölüm riski artmaya başlamakta, <3.5 g/dl olduğunda ise yaklaşık on kat artmaktadır. Serum albumin düzeyi ortalama 3.0 g/dl'nin altında kardiyovasküler mortalite, pulmoner ödem ve tromboz gibi risk faktörlerinde anlamlı artış olmaktadır (187). Bizim çalışmamızda HD ve SAPD grubunda ateroskleroz saptananlarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde serum albumin düzeyleri düşük saptandı.

Ateroskleroz temel olarak çocukluk çağında gelişmeye başlayan kronik inflamatuvar bir süreç (139) olup endotel disfonksiyonu ve okside olmuş LDL partiküllerinin endotele zarar vermesi sonucu gelişir (140). Üremi ve diyalize bağlı olarak SDBY hastalarında proinflamatuvar sitokin ve diğer inflamatuvar faktörlerin yüksekliği ile ilişkili olarak ateroskleroz gelişimi ve endotel işlev bozukluğu olabileceği düşünülmektedir.

Cinsiyet ve yaş faktörleri eşitlendiğinde KBY olan hastalarda normal popülasyona göre ateroskleroz gelişiminin daha hızlı olduğu gösterilmiştir (187). KBY'de ateroskleroza etkileyen faktörler araştırıldığında yaş ve cinsiyet gibi iki risk faktörü eşitlendiğinde CRP yüksekliğinin ateroskleroz riski için bağımsız olarak etkili bir faktör olduğu belirlenmiştir (61).

Wanner ve arkadaşlarının 280 stabil HD hastasında yaptıkları bir çalışmada; 4 yıllık izlem sonunda hastaların %44'ünün öldüğünü, bu ölümlerin de %60'ının kardiyovasküler nedenlerden kaynaklandığını tespit etmişlerdir. Ayrıca bu hastalarda, CRP düzeyi ile ölüm arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (147). KBY hastalarında kardiyovasküler mortalite genel toplumun 10-20 katıdır dolayısıyla KBY; koroner arter hastalığı ve ilerlemiş damar hastalığının bir göstergesi olabilir. Ayrıca inflamasyon ve geleneksel olmayan risk faktörleri kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda aterosklerotik hastalık riskini arttırmaktadır. Örneğin, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) çalışmasında yüksek C-reaktif protein düzeyinin (3.0mg/L veya üzerinde) kardiyovasküler ölümün bağımsız bir öngördürücüsü olduğu bildirilmiştir (151). Ducloux ve arkadaşları (188) tarafından SAPD'li hastalarda yapmış oldukları çalışmada CRP düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. İnflamasyona ve aterosklerotik lezyonların gelişimine duyarlı olan CRP, kardiyovasküler hastalıklarda ve KBY'de morbidite ve mortalitede bağımsız bir belirleyici olarak kabul edilmektedir (152). CRP dışında IL-6, TNF- α ,

fibrinojen dışındaki diğer akut faz belirteci veya sitokinlerin de lipid profil bozukluğu ve ateroskleroz gelişiminde rol oynayabileceği gösterilmiştir (61). Angela ve arkadaşları (189) tarafından SAPD hastalarında CRP'nin HD hastalarında olduğu gibi kardiyovasküler moraliye ile kuvvetli ilişkisi olup olmadığını çalışmışlar ve SAPD hastalarında da anlamlı olarak bağımsız prognostik değer ifade ettiğini göstermişlerdir. Çalışmamızda da literatürdekine benzer şekilde HD ve SAPD hastalarında ateroskleroz saptananlarda CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Ayrıca ateroskleroz saptanan hastaların %85'inde CRP 10 mg/dl üzerinde bulunmaktaydı.

Son zamanlarda prokalsitonin yeni bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır. PCT hakkında birçok şey bilinmezliğini korumaktadır (135). Ulrich ve arkadaşları herhangi bir sistemik bakteriyel enfeksiyon belirtisi göstermeyen hemodiyaliz hastalarında hafif PCT yüksek düzeyleri bulmuşlardır (138). Visvardis (180) ve arkadaşları HD hastalarında yeni bir inflamasyon belirteci olan PRC ile IL-6 ve CRP arasında kuvvetli bir pozitif korelasyon saptamışlardır. Sylvie ve arkadaşları (183) PD hastalarında yaş, cinsiyet eşleştirmesi yapılan sağlıklı gönüllülerle karşılaştırmalı yapmış oldukları çalışmada serum PRC düzeylerinde hastalarda herhangi bir enfeksiyon belirtisi olmamasına rağmen kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı derecede serum PRC düzeylerini yüksek bulmuşlar ve inflamasyon için bir belirteç olan CRP ile bir korelasyon olduğunu gözlemlemişler. Güz ve arkadaşları (190) SAPD hastalarında PRC'nin CRP ve diğer geleneksel inflamasyon belirteçleriyle ilişkisini göstermek için 51 SAPD, 74 HD ve 34 non üremik hasta ile yapmış oldukları çalışmada SADP hastalarında PRC düzeylerinin non üremik gruba göre yüksek olmasına rağmen HD grubu ile aralarında anlamlı bir fark gözlemlememişler ve inflamasyonun belirlenmesinde, takibinde CRP gibi belirteçlere yardımcı olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da HD grubunda inflamatuvar belirteçlerden CRP ve PRC aterosklerozu olanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu. SAPD hastalarında aterosklerozu olanlarda CRP düzeylerinde anlamlı bir yükseklik vardı ama beraberinde PRC'nin ortalama değreleri yüksek olduğu halde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bu durum belki bu grupta yaş ve cinsiyet eşitsizliğine bağlı olabilir.

1993'te Assicot tarafından sepsis ve enfeksiyonlarda yüksek PRC düzeyleri göstermesinden beri inflamasyon belirteci olarak SDBY'li hastalarda geniş kapsamlı çok sayıda çalışma yapılmamıştır. Literatürde HD hastalarında PRC ile CRP ve diğer inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkiyi gösterir çalışmalar bulunmakla birlikte SAPD grubunda yeterli sayıda yayın bulunmamaktadır. Visvardis ve Level ile arkadaşları HD hastalarında serum PRC ve CRP değerlerinde yakın bir korelasyon varlığını göstermişler (180,181). Sylvie ve arkadaşları da SAPD hastalarında benzer bir sonuç bulmuşlar. Bizim çalışmamızda ise literatürdekine benzer bir şekilde HD grubunda PRC ile CRP arasında kuvvetli pozitif bir korelasyon gözlemlerken SAPD grubunda ise böyle bir ilişki bulamadık. Bu çalışmanın küçük ölçekte yapılmış olmasından kaynaklanıyor olabilir. HD hastalarında kronik inflamasyonu değerlendirmede PRC ve CRP birlikte kullanımının ayrı ayrı kullanımlarından daha duyarlı olabileceği söylenebilir. Bu bulguları destekleyecek geniş kapsamlı ileri çalışmalara ihtiyaç olacaktır.

Çalışmamızda ilginç bir sonuç olarak SAPD hastalarında serum prealbumin düzeylerinin aslında peritoneal kayıp (50-110 mg/gün) ve normal günlük sentez miktarı (500-650 mg/gün) göz önüne alındığında daha düşük seviyelerde olması beklenirken HD hastalarına göre anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit ettik. Bu durumun dağılım hacminin azalması, sentez hızının artması ve/veya katabolik klerens hızının HD'ye göre azalması, peritoneal albumin kaybı sonucu gelişen hipoalbumineminin hepatik prealbumin sentezini tetiklemekte olduğu gibi nedenlere bağlı olabileceği varsayılmaktadır (191, 192).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, KİMK'nın HD hastalarında kardiyovasküler mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğunu ortaya koymaktadır (193). KİMK, SDBY hastalarında, sağlıklı kişilere göre daha yüksektir (194). Yetişkin KBY hastalarında birçok çalışmada sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında CRP düzeyinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu ve karotis intima-media kalınlığı ölçümleriyle pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (152, 153). Stenvinkel ve arkadaşları (61), tarafından yapılan bir çalışmada CRP düzeyleri yüksek prediyaliz böbrek yetmezlikli hastalarda CRP düzeyi normal hastalara göre karotid arter intimasında ve karotid plak sıklığında belirgin bir artışın olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da tüm HD ve SAPD hastalarında karotid ateromplak tespit edilenlerde

serum CRP düzeyleri anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu. Ayrıca $CRP \geq 10$ mg/dl olanlarda sol/sağ İMK ölçümleri anlamlı olarak daha fazlaydı.

Altıntepe ve arkadaşlarının 25 HD ve 28 SAPD hasta grubunda yapmış oldukları çalışmada HD grubunda İMK ile homosistein düzeyi arasında pozitif ilişki saptamışlarken SAPD hastalarında ise böyle bir ilişki tespit etmemişler. İMK ile diğer tüm parametreler arasında herhangi bir ilişki tespit etmemişler. Bir başka çalışmada Damjanovic ve arkadaşları (195), kardiyovasküler hastalık bulgusu olmayan 30 HD, 15 SAPD ve 20 sağlıklı kontrol hastasını değerlendirdikleri çalışmada, İMK'nın kontrol grubuna göre diyaliz hastalarında anlamlı olarak arttığını saptamışlar. İMK, SAPD hastalarında, HD hastalarıyla karşılaştırıldığında, anlamlı olarak arttığını saptamışlar. SAPD hastalarında İMK ile total ve LDL kolesterol ilişkili iken, HD hastalarında ise düşük kan basıncı, VKİ ve sigara arasında ilişki saptanmış. İMK'ni etkileyen risk faktörleri olarak, SAPD hastalarında lipid anormallikleri, HD hastalarında ise hipertansiyon, obezite ve sigara içme olarak bildirmişler. Yine Tonbul ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada SADP grubunda HD hastalarına göre daha yüksek fibrinojen seviyeleri ve aterosjenik lipid profili ve daha düşük ortalama KİMK olmasına karşın HD grubunda homosistein düzeyleri yüksek bulunmuş ve benzer olarak Zoccali (153) ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada da HD grubunda daha yüksek ortalama KİMK, düşük fibrinojen düzeylerine rağmen yüksek homosistein seviyeleri saptanmıştır.

Çalışma verilerine göre HD hastalarında ortalama KİMK değerleri SAPD hastalarına göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğunu saptadık. Bu bulgu aslında günümüze değin yapılmış olan çoğu çalışma ile uyum göstermektedir. HD ve SAPD gruplarında ateroskleroz saptananlarda CRP düzeylerinde anlamlı bir şekilde yükseklik vardı. Tüm HD ve SAPD hastalarda sağ/sol İMK ölçümleri ile CRP yüksekliği arasındaki ilişki irdelendiğinde, $CRP > 10$ mg/dl olanlarda anlamlı bir yükseklik mevcuttu. HD hastalarımızda ortalama KİMK'nın SAPD grubuna göre daha fazla olmasını birkaç yolla açıklamak mümkün olabilir. Periton diyalizi uygulayan hastaların rezidüel renal fonksiyonlarının daha iyi korunuyor olması bu farklılıkta rol oynayan önemli bir faktör olabilir. Bilindiği üzere rezidüel renal fonksiyon kardiyovasküler olaylar için bir belirteç olup SAPD hastalarında HD hastalarına oranla daha iyi korunmaktadır. Yine HD hastalarında var olan greft ve

fistül enfeksiyonları başta olmak üzere pek çok nedene bağlı olarak artmış inflamasyon varlığı ve inflamasyonun ateroskleroza tetikleyici özelliği HD hastalarındaki yüksek KİMK nedenlerinden olabilir. Her ne kadar VKİ değerleri HD ve SAPD hastalarında benzer olsada ortalama VKİ değerleri HD hastalarında SAPD hastalarından biraz daha düşük olup bu durum HD popülasyonunun malnutrisyona artmış eğiliminin bir göstergesi olabilir. Malnutrisyon ise ateroskleroz ile ilişkili bir durumdur. HD hastalarındaki KİMK'daki artışın inflamasyon belirteçleri ile ilişkili olabileceği kanaatindeyiz. Sonuçta SAPD tedavisi ateroskleroz gelişimi açısından daha avantajlı bir tedavi seçeneği olabilir.

Sonuç olarak diyaliz hastalarında malnutrisyon, ateroskleroz ve inflamasyon birbirleriyle çok yakından ilişkili faktörlerdir. İnflamasyonun daha çok malnutrisyonla birlikte olduğu ve dolaylı yoldan ateroskleroza neden olabileceği düşünülebilir. Akut faz reaktanlarının yüksek olduğu diyaliz hastaları, ateroskleroz ve malnutrisyon gelişme olasılığının yüksek olduğu bir gruba oluşturmaktadır. İnflamasyon belirteçlerinden CRP ile PRC arasında HD grubunda kuvvetli pozitif bir korelasyon tespit edilmiş olup PRC ve CRP düzeylerin kombine edilmesi diyaliz hastalarında kronik inflamasyonun güvenilir bir belirteci olacaktır. Muhtemel peritoneal albumin kaybının stimüle ettiği hepatik prealbumin sentezindeki artışa bağlı olarak SAPD ve HD hastalarındaki serum albumin ve prealbumin referans aralıklarının ve klinik hedef değerlerinin SAPD ve HD için ayrı ayrı ayarlanması uygun olacaktır. Karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçümü, SDBY hastalarında aterosklerozun değerlendirilmesinde ucuz, non invaziv, güvenilir ve tekrarlanabilir bir yöntemdir. Mevcut veriler doğrultusunda ateroskleroz gelişimi açısından SAPD tedavisi daha avantajlı bir tedavi seçeneği olabilir.

SDBY'inde malnutrisyon, inflamasyon, sitokinler, oksidatif stres, endotelial disfonksiyon ve kalp hastalıkları arasındaki ilişkiyi tam olarak aydınlatmak için birçok araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Patojenezin daha iyi anlaşılmasıyla SDBY hastalarındaki kabul edilemez derecede yüksek olan morbidite ve mortalite oranlarının azalmasını ümit etmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Sezer S, Ozdemir FN, Arat Z, Turan M, Haberal M. Triad of malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in hemodialysis patients. *Nephron*. 2002 Jul;91(3):456-62.
2. Dessi M, Noce A, Agnoli A, De Angelis S, Fuiano L, Tozzo C, et al. The usefulness of the prognostic inflammatory and nutritional index (PINI) in a haemodialysis population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009 Dec;19(11):811-5.
3. Panichi V, Taccola D, Rizza GM, Consani C, Migliori M, Filippi C, et al. Ceruloplasmin and acute phase protein levels are associated with cardiovascular disease in chronic dialysis patients. *J Nephrol*. 2004 Sep-Oct;17(5):715-20.
4. Hakim RM, Levin N. Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1993 Feb;21(2):125-37.
5. Lazarus JM. Nutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1993 Jan;21(1):99-105.
6. Bergström JHO, Heimbürger O, Lindholm B, Qureshi Ar. Elevated serum c reactive protein is a strong predictor of increased mortality and low serum albumin in hemodialysis (HD) patients. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:573.
7. Lobbodez T, Pujo M, el Haggan W, Hurault de Ligny B,Levaltier B, Ryckelynck JP. Prevention of malnutrition in peritoneal dialysis patients. *Nephrologie*. 2003;24(7):387-9.
8. Pekcan G. Malnütrition, Hastaların Antropometrik Yönden Değerlendirilmesi ve İzlenmesi (Derleyen Başoğlu S, Karaoğlu N ve Ark.) Enteral ve Total Parenteral Beslenme, Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını, Ankara,1995.
9. Enia G, Sicuso C, Alati G, Zoccali C. Subjective global assessment of nutrition in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1993;8(10):1094-8.
10. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation,classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002.

11. El Nahas M. Chronic renal failure and the uremic syndrome. Progression of chronic renal failure. Johnson Rj, Freehally J (8eds). In: Comprehensive Clinical Nephrology. Mosby (Elsevier limited) 2nd edition Philadelphia, Pennsylvania, USA: 843-856.
12. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2005 Jun;67(6):2089-100.
13. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı. 4. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. 2007, İstanbul; Konu 13:283-323,14A:324-339,14B340-348.
14. Kadayıfçı, M.ve Karaaslan, A.(1998). Nefroloji. İç Hastalıkları El Kitabı (2.bs).(s.293-335). Ankara:Hekimler Yayın Birliği.
15. Lazarus JM, Brenner BM . Chronic renal failure. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds), Harrison's Principles of Internal Medicine.14 th edition. The McGraw-Hill Companies, Inc USA 1998: S:1513-1520.
16. Jacobson HR. Chronic renal failure: pathophysiology. Lancet. 1991 Aug 17;338(8764):419-23.
17. Vogt BA, Avner ED. Renal Failure. In Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia, Saunders; 2004, p.1771-1773.
18. Luycks yA, Brenner BM. The renal consequences of progressive nephron loss. in Seldin DW, Giebisah G, eds. The Kidney: Physiology and Pathophysiology 3rd edition. Philadelphia: Lww Comp Pres; 2000: 2411-2435.
19. Burnier M, Zanchi A. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: a key therapeutic strategy to reduce renal and cardiovascular events in patients with diabetes. J Hypertens. 2006 Jan;24(1):11-25.

20. Fukui M, Nakamura T, Ebihara I, Nagaoka I, Tomino Y, Koide H. Low-protein diet attenuates increased gene expression of platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta in experimental glomerular sclerosis. *J Lab Clin Med.* 1993 Feb;121(2):224-34.
21. United States Renal Data System 2003 Annual Data Report *Am J Kidney Dis* 2003.
22. Türk Nefroloji Derneği registry raporu 2008.
23. United States Renal Data System. USRDS 2005 Annual data report.
24. Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, Shyr Y, Hakim RM. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int.* 1999 May;55(5):1945-51.
25. Oishi K, Nagake Y, Yamasaki H, Fukuda S, Ichikawa H, Ota K, et al. The significance of atherogenic indices in patients on hemodialysis. *Am J Nephrol.* 2000 Mar-Apr;20(2):107-15.
26. Wakai K, Nakai S, Kikuchi K, Iseki K, Miwa N, Masakane I, et al. Trends in incidence of end-stage renal disease in Japan, 1983-2000: age-adjusted and age-specific rates by gender and cause. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Aug;19(8):2044-52.
27. Stengel B, Billon S, Van Dijk PC, Jager KJ, Dekker FW, Simpson K, et al. Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990-1999. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Sep;18(9):1824-33.
28. Stack AG, Port FK. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarının demografisi. In: Süleymanlar edit. *Diyaliz Tedavisi*, Nissenson. Ankara 2004: 1- 6.
29. McClellan WM, Flanders WD. Risk factors for progressive chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Jul;14(7 Suppl 2):S65-70.
30. Iseki K, Ikemiya Y, Fukiyama K. Risk factors of end-stage renal disease and serum creatinine in a community-based mass screening. *Kidney Int.* 1997 Mar;51(3):850-4.

31. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, Inoue T, Iseki C, Takishita S. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int.* 2004 May;65(5):1870-6.
32. Baysal,A., Bozkurt, N., Pekcan, G.,Aksoy, M., Merdol, T.K., Besler, T ve diğ erleri. (1999). Böbrek Hastalıklarında Beslenme.Diyet El Kitabı (3 bs.)(s.175-211).Ankara:Hatiboğ lu Yayınevi.
33. Galassi G, Ferrari S, Cobelli M, Rizzuto N. Neuromuscular complications of kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13 Suppl 7:41-7.
34. Kaupje, C.J., Vazını, N.D. (1994) Lungs and pleura. *Handbook of Dialysis*, Boston: Little Brown. p:598-603
35. Baysal A, Bozkurt N, Pekcan G, Aksoy M, Merdol TK, Besler T, Keçecioglu S, Mercanlıgil SM. Diyet el kitabı. Hatipoglu yayınları, Ankara, 2002.
36. Levy, J., Morgan, J. ve Browb, E.(2004). (İ.Uslan,Çev.). Oxford Diyaliz El Kitabı.İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri.
37. Sever, M.Ş. (1997). Son Dönem Böbrek Yetmezliğinde Tedavi Seçenekleri. İstanbul:Türk Böbrek Vakfı Hasta Eğitim Yayınları.
38. Haberal, M.(1994).Diyaliz Hastaları Kitapçığı.Ankara:Başkent Üniversitesi Yayınları.
39. Jungers,P. ve Zingraff, J. (1995). Hemodiyalizin Esasları (I.Bakioğ lu,Çev.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
40. Dursun,B.(2004). Diyaliz Tedavisi Başlatılması. Ereğ, E. ve Süleymanlar, G.(Ed.). Diyaliz Tedavisi (3. bs.) (s.130-134). Ankara:Güneş Kitabevi.
41. Utaş C, Tokgöz B. Diyaliz endikasyonları. Eds: Akpolat T, Utaş C. Diyaliz hekimi el kitabı. Anadolu yayıncılık Kayseri 2001; 23-5.
42. Nas,M.A.:Diyalizde Temel Kavramlar,Eğ em Tıbbi Yayıncılık,İzmir,1995.

43. Ricanati,E.(2004). Diyaliz Endikasyonları (G.Gürkancı,Çev.) . J.R.Sedar (Ed.). Nefroloji Sırları (2.bs.)(s.25-27) . İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi.
44. Ecder ST, Bozfakıoğlu S, Ark E. Hemodiyalizde komplikasyonlar. Aktüel Tıp Dergisi 2(4): 212-217.
45. Ertürk J,Korkmaz R,Şentürk S.;Periton Diyalizi El Kitabı,2. Baskı,2009.
46. Weiss,M.F.(2004). Periton Diyaliz Teknik Yönleri (G. Kazancı,Çev.). J.R.Sedar ve R.T.Miller (Ed.). Nefroloji Sırları Kitabı (2.bs.) (s.190-201).İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi.
47. Dialysis in the treatment of renal failure. In: Fauci AS, et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. United States of America: The McGraw-Hill Companies Inc.; 2008.
48. Şen,A., Sever,A., Karakoç,A., ve diğerleri. (2005). Periton Diyaliz Uygulamaları. İstanbul:Eczacıbaşı Baxter Yayınları.
49. Bakkaloğlu,S.A.(2001).Yeni Periton Diyaliz Solüsyonları.Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi,10(3),134-139.
50. Jones M, Hagen T, Boyle CA, Vonesh E, Hamburger R, Charytan C, et al. Treatment of malnutrition with 1.1% amino acid peritoneal dialysis solution: results of a multicenter outpatient study. Am J Kidney Dis. 1998 Nov;32(5):761-9.
51. Bargman,J.M.(2003). Periton Diyalizin Mekanik ve Metabolik Komplikasyonları. (S.Şahin,Çev.) J.Daurgirdas, S.Bozfakıoğlu (Ed.). Diyaliz El Kitabı(3.bs.)(s.399-409).Ankara:Güneş Kitabevi.
52. Daurgirdas, J.T.,Ing, T.S.ve diğerleri. (1997).Hemodiyaliz Sırasında Oluşan Komplikasyonlar.(R.Koç.Çev.) S.Bozfakıoğlu ve T. Ecder (Ed.). Diyaliz El Kitabı (s.149-169) İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri.
53. Starzl TE. History of clinical transplantation. World J Surg. 2000 Jul;24(7):759-82.

54. Morris PJ. Transplantation--a medical miracle of the 20th century. *N Engl J Med*. 2004 Dec 23;351(26):2678-80.
55. USRDS, Annual Data Report 5. Patient mortality and survival. *Am J Kidney Dis*. 1998;32: 69-80.
56. Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Am J Med Sci*. 2003 Apr;325(4):163-7.
57. Paparello J, Kshirsagar A, Battle D. Comorbidity and cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2002 Nov;22(6):494-506.
58. Foley RN, Parfrey PS. Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J Nephrol*. 1998 Sep-Oct;11(5):239-45.
59. Locatelli F, Pozzoni P, Tentori F, del Vecchio L. Epidemiology of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Aug;18 Suppl 7:vii2-9.
60. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A, et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int*. 2004 Jun;65(6):2380-9.
61. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1999 May;55(5):1899-911.
62. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, D'Amico M, Del Vecchio L, Limido A, et al. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues. *Registro Lombardo Dialisi e Trapianto. Nephrol Dial Transplant*. 2000;15 Suppl 5:69-80.
63. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Jan;15 Suppl 1:S77-80.
64. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, Levey AS, Fink NE, Martin A, et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Jul;13(7):1918-27.

65. Eikelboom JW, Hankey GJ. Associations of homocysteine, C-reactive protein and cardiovascular disease in patients with renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001 May;10(3):377-83.
66. USRDS (United States Renal Data System) 1998 Annual Data Report.
67. Prichard SS. Comorbidities and their impact on outcome in patients with end stage renal disease. *Kidney int*, 2000; 57 (suppl 74): 100-4.
68. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int*. 1995 Jan;47(1):186-92.
69. Drueke TB. Aspects of cardiovascular burden in pre-dialysis patients. *Nephron*. 2000;85 Suppl 1:9-14.
70. Türk Nefroloji Dernegi registry raporu 2003.
71. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int*. 1995 Mar;47(3):884-90.
72. Horl WH. [Atherosclerosis and uremia: signifance of non-traditional risk factors]. *Wien Klin Wochenschr*. 2003 Apr 30;115(7-8):220-34.
73. Rattazzi M, Puato M, Faggini E, Bertipaglia B, Grego F, Pauletto P. New markers of accelerated atherosclerosis in end-stage renal disease. *J Nephrol*. 2003 Jan-Feb;16(1):11-20.
74. Merkus MP, Krediet R. Quality of life and functional status in chronic hemodialysis and peritoneal dialysis. *Complications of dialysis*. 2000; 497-515.
75. Nissenson AR. Quality of life elderly and diabetic patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 1996;16 Suppl 1:S406-9.
76. Cianciaruso B, Brunori G, Kopple JD, Traverso G, Panarello G, Enia G, et al. Cross-sectional comparison of malnutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1995 Sep;26(3):475-86.

77. Scribner BH, Buri R, Caner JE, Hegstrom R, Burnell JM. The treatment of chronic uremia by means of intermittent hemodialysis: a preliminary report. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1960 Apr 10-11;6:114-22.
78. National Kidney Foundation, Kidney disease outcomes quality initiative. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. I. Adult guidelines. A. maintenance dialysis, *Am J Kidney Dis* 35 (2) (2000), pp. S17–S55.
79. Marckmann P. Nutritional status of patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Clin Nephrol*. 1988 Feb;29(2):75-8.
80. Bergstrom J, Lindholm B. Nutrition and adequacy of dialysis. How do hemodialysis and CAPD compare? *Kidney Int Suppl*. 1993 Feb;40:S39-50.
81. Herselman M, Moosa MR, Kotze TJ, Kritzing M, Wuister S, Mostert D. Protein-energy malnutrition as a risk factor for increased morbidity in long-term hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2000 Jan;10(1):7-15.
82. Aparicio M, Cano N, Chauveau P, Azar R, Canaud B, Flory A, et al. Nutritional status of haemodialysis patients: a French national cooperative study. French Study Group for Nutrition in Dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 Jul;14(7):1679-86.
83. B. Lindholm and J. Bergström, Nutritional management of patients undergoing peritoneal dialysis. In: K.D. Nolph, Editor, *Peritoneal dialysis*, Kluwer Academic Publishers, Boston (1989), pp. 230–260.
84. Westra WM, Kopple JD, Krediet RT, Appell M, Mehrotra R. Dietary protein requirements and dialysate protein losses in chronic peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2007 Mar-Apr;27(2):192-5.
85. Tjiong HL, van den Berg JW, Wattimena JL, Rietveld T, van Dijk LJ, van der Wiel AM, et al. Dialysate as food: combined amino acid and glucose dialysate improves protein anabolism in renal failure patients on automated peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2005 May;16(5):1486-93.
86. Jeejeebhoy KN. Hospital malnutrition: is a disease or lack of food? *Clin Nutr*. 2003 Jun;22(3):219-20.

87. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Jul;15(7):953-60.
88. Ng YH, Meyer KB, Kusek JW, Yan G, Rocco MV, Kimmel PL, et al. Hemodialysis timing, survival, and cardiovascular outcomes in the Hemodialysis (HEMO) Study. *Am J Kidney Dis*. 2006 Apr;47(4):614-24.
89. Ikizler TA, Wingard RL, Sun M, Harvell J, Parker RA, Hakim RM. Increased energy expenditure in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1996 Dec;7(12):2646-53.
90. Kaysen GA. Biological basis of hypoalbuminemia in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 1998 Dec;9(12):2368-76.
91. 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 May;15(5):458-82.
92. Koch M, Kutkuhn B, Grabensee B, Ritz E. Apolipoprotein A, fibrinogen, age, and history of stroke are predictors of death in dialysed diabetic patients: a prospective study in 412 subjects. *Nephrol Dial Transplant*. 1997 Dec;12(12):2603-11.
93. Struijk DG, Krediet RT, Koomen GC, Boeschoten EW, Arisz L. The effect of serum albumin at the start of continuous ambulatory peritoneal dialysis treatment on patient survival. *Perit Dial Int*. 1994;14(2):121-6.
94. Özener İÇ, Akoğlu E. Malnütrisyon ve Beslenme. Ed: Akpolat T, Utaş C. *Diyaliz hekimi el kitabı*. Anadolu yayıncılık Kayseri 2001; 153-61.
95. Baltzan MA, Sr., Shoker AS. Malnutrition and dialysis. *Kidney Int*. 1998 Sep;54(3):999.
96. Pupim LB, Ikizler TA. Assessment and monitoring of uremic malnutrition. *J Ren Nutr*. 2004 Jan;14(1):6-19.

97. Locatelli F, Fouque D, Heimbürger O, Drueke TB, Cannata-Andia JB, Horl WH, et al. Nutritional status in dialysis patients: a European consensus. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 Apr;17(4):563-72.
98. Rimpene, V., Kontoraviciene, D. ve diğerleri. (1997). Malnutrition in the groups of different age patients on hemodialysis patients. (abstracts). 36. Congress of the European Renal Association European Dialysis and Transplant Association European Dialysis and Transplant Association, 21-24 September 1997.
99. Mutluay R, Derici UB. Hemodiyaliz hastalarında malnutrisyon ve tedavi yöntemleri. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 13: 189-194, 2004.
100. Pollock CA, Ibels LS, Allen BJ, Ayass W, Caterson RJ, Waugh DA, et al. Total body nitrogen as a prognostic marker in maintenance dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1995 Jul;6(1):82-8.
101. American Dietetics Association. Nutrition assessment of adults. In *Manual of Clinical Dietetics*. 6th edn. Chicago, IL: American Dietetic Association, 2000, pp. 3–38.
102. Heimbürger O, Bergström J, Lindholm B. Albumin and amino acid levels as markers of adequacy in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 1994;14 Suppl 3:S123-32.
103. Seres DS. Surrogate nutrition markers, malnutrition, and adequacy of nutrition support. *Nutr Clin Pract*. 2005 Jun;20(3):308-13.
104. Ferard G, Gaudias J, Bourguignat A, Ingenbleek Y. C-reactive protein to transthyretin ratio for the early diagnosis and follow-up of postoperative infection. *Clin Chem Lab Med*. 2002 Dec;40(12):1334-8.
105. McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *BMJ*. 1994 Apr 9;308(6934):945-8.

106. Johansen KL, Kaysen GA, Young BS, Hung AM, da Silva M, Chertow GM. Longitudinal study of nutritional status, body composition, and physical function in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr*. 2003 Apr;77(4):842-6.
107. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1987 Jan-Feb;11(1):8-13.
108. National Kidney Foundation, K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure, *Am J Kidney Dis* 35 (2000) (suppl 2), p. S1.
109. Sezer S, Ozdemir FN, Afsar B, Colak T, Kizay U, Haberal M. Subjective global assessment is a useful method to detect malnutrition in renal transplant patients. *Transplant Proc*. 2006 Mar;38(2):517-20.
110. Kaysen GA, Eiserich JP. Characteristics and effects of inflammation in end-stage renal disease. *Semin Dial*. 2003 Nov-Dec;16(6):438-46.
111. Herbelin A, Urena P, Nguyen AT, Zingraff J, Descamps-Latscha B. Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure. *Kidney Int*. 1991 May;39(5):954-60.
112. Pereira BJ, Shapiro L, King AJ, Falagas ME, Strom JA, Dinarello CA. Plasma levels of IL-1 beta, TNF alpha and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1994 Mar;45(3):890-6.
113. Pereira BJ, Poutsika DD, King AJ, Strom JA, Narayan G, Levey AS, et al. In vitro production of interleukin-1 receptor antagonist in chronic renal failure, CAPD and HD. *Kidney Int*. 1992 Dec;42(6):1419-24.
114. Speidl WS, Graf S, Hornykewycz S, Nikfardjam M, Niessner A, Zorn G, et al. High-sensitivity C-reactive protein in the prediction of coronary events in patients with premature coronary artery disease. *Am Heart J*. 2002 Sep;144(3):449-55.
115. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16 Suppl 7:36-40.
116. Demir M, Tonbul HZ. Son donem bobrek yetmezlikli hastalarda malnutrisyon-inflamasyon-ateroskleroz (MIA Sendromu). *Turk Nefroloji Diyaliz ve*

Transplantasyon Dergisi 14: 160-165, 2005.

117. Memoli B, Libetta C, Rampino T, Dal Canton A, Conte G, Scala G, et al. Hemodialysis related induction of interleukin-6 production by peripheral blood mononuclear cells. *Kidney Int.* 1992 Aug;42(2):320-6.

118. Honkanen E, Gronhagen-Riska C, Teppo AM, Maury CP, Meri S. Acute-phase proteins during hemodialysis: correlations with serum interleukin-1 beta levels and different dialysis membranes. *Nephron.* 1991;57(3):283-7.

119. Donati D, Degiannis D, Combates N, Raskova J, Raska K, Jr. Effects of hemodialysis on activation of lymphocytes: analysis by an in vitro dialysis model. *J Am Soc Nephrol.* 1992 Apr;2(10):1490-7.

120. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999 Feb;55(2):648-58.

121. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2000 Mar;35(3):469-76.

122. Bologa RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Serur D, Stenzel KH, et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1998 Jul;32(1):107-14.

123. Stenvinkel P, Heimbürger O, Jørgenström T. Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: association with *Chlamydia pneumoniae* seropositivity. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2):274-82.

124. Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Semin Dial.* 2002 Sep-Oct;15(5):329-37.

125. Panichi V, Maggiore U, Taccola D, Migliori M, Rizza GM, Consani C, et al. Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 May;19(5):1154-60.

126. Rao M, Guo D, Perianayagam MC, Tighiouart H, Jaber BL, Pereira BJ, et al. Plasma interleukin-6 predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005 Feb;45(2):324-33.
127. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Inflammatory proteins as predictors of cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Aug;19 Suppl 5:V67-72.
128. Dessein PH, Stanwix AE, Joffe BI. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002;4(5):R5.
129. Wong M, Toh L, Wilson A, Rowley K, Karschikus C, Prior D, et al. Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation. *Arthritis Rheum*. 2003 Jan;48(1):81-9.
130. Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C, Rippin G, Hafner G, Prellwitz W, et al. Impact of viral and bacterial infectious burden on long-term prognosis in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001 Jul 3;104(1):25-31.
131. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA*. 1998 May 13;279(18):1477-82.
132. Kaysen GA, Dubin JA, Muller HG, Rosales LM, Levin NW. The acute-phase response varies with time and predicts serum albumin levels in hemodialysis patients. The HEMO Study Group. *Kidney Int*. 2000 Jul;58(1):346-52.
133. Kaysen GA, Dubin JA, Muller HG, Mitch WE, Levin NW. Levels of alpha1 acid glycoprotein and ceruloplasmin predict future albumin levels in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2001 Dec;60(6):2360-6.
134. Krasniak A, Drozd M, Pasowicz M, Chmiel G, Michalek M, Szumilak D, et al. Factors involved in vascular calcification and atherosclerosis in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Feb;22(2):515-21.

135. Bossink AW, Groeneveld AB, Thijs LG. Prediction of microbial infection and mortality in medical patients with fever: plasma procalcitonin, neutrophilic elastase-alpha1-antitrypsin, and lactoferrin compared with clinical variables. *Clin Infect Dis*. 1999 Aug;29(2):398-407.
136. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993 Feb 27;341(8844):515-8.
137. Schwenger V, Sis J, Breitbart A, Andrassy K. CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection*. 1998 Sep-Oct;26(5):274-6.
138. Ulrich C, Keil K, Hermann W, Kuhlmann M et al. Procalcitonin: a further acute phase parameter in patients undergoing haemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 501A.
139. Papayianni A, Alexopoulos E, Giamalis P, Gionanlis L, Belechri AM, Koukoudis P, et al. Circulating levels of ICAM-1, VCAM-1, and MCP-1 are increased in haemodialysis patients: association with inflammation, dyslipidaemia, and vascular events. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 Mar;17(3):435-41.
140. Salonen JT, Yla-Herttuala S, Yamamoto R, Butler S, Korpela H, Salonen R, et al. Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet*. 1992 Apr 11;339(8798):883-7.
141. Faruqi RM, DiCorleto PE. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *Br Heart J*. 1993 Jan;69(1 Suppl):S19-29.
142. Özgen Z. Aterosklerozun patogenezi. Koroner kalp hastalığı, primer ve sekonder korunma (Editör) Kültürsay H, Istanbul. Argos iletişim hizmetleri. 48-49,2001.
143. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *N Engl J Med*. 1986 Feb 20;314(8):488-500.

144. Valente AJ, Rozek MM, Sprague EA, Schwartz CJ. Mechanisms in intimal monocyte-macrophage recruitment. A special role for monocyte chemotactic protein-1. *Circulation*. 1992 Dec;86(6 Suppl):III20-5.
145. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis*. 2000 Apr;35(4 Suppl 1):S117-31.
146. London GM, Fabiani F, Marchais SJ, de Vernejoul MC, Guerin AP, Safar ME, et al. Uremic cardiomyopathy: an inadequate left ventricular hypertrophy. *Kidney Int*. 1987 Apr;31(4):973-80.
147. Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S, Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int Suppl*. 2002 May(80):99-102.
148. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis*. 1998 Nov;32(5):853-906.
149. Best PJM, Holmes DR. Chronic kidney disease 12. Garg AX, Clark WF, Haynes RB, House AA. as a cardiovascular risk factor. *Am Heart J* 2003;145:383-6.
150. Joki N, Hase H, Nakamura R, Yamaguchi T. Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1997 Apr;12(4):718-23.
151. Menon V, Greene T, Wang X, Pereira AA, Marcovina SM, Beck GJ, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2005 Aug;68(2):766-72.
152. Arici M, Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int*. 2001 Feb;59(2):407-14.
153. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Fermo I, Foca A, et al. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. Creed Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. *J Hypertens*. 2000 Sep;18(9):1207-13.

154. Mayet J, Stanton AV, Chapman N, Foale RA, Hughes AD, Thom SA. Is carotid artery intima-media thickening a reliable marker of early atherosclerosis? *J Cardiovasc Risk*. 2002 Apr;9(2):77-81.
155. Barth JD. An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. *Am J Cardiol*. 2002 Feb 21;89(4A):32B-8B; discussion 8B-9B.
156. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986 Dec;74(6):1399-406.
157. Ökçün B, Küçükoğlu S. Karotis intima-media kalınlığı. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji* 2003;16(6):532-540.
158. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetiere P, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension*. 1997 Dec;30(6):1410-5.
159. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999 Jan 7;340(1):14-22.
160. Nishizawa Y, Shoji T, Maekawa K, Nagasue K, Okuno S, Kim M, et al. Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003 Mar;41(3 Suppl 1):S76-9.
161. Nasri H, Baradaran A. Association of serum lipoprotein(a) with ultrasonographically determined early atherosclerotic changes in the carotid and femoral arteries in kidney transplanted patients. *Transplant Proc*. 2004 Nov;36(9):2683-6.
162. Konings CJ, Dammers R, Rensma PL, Kooman JP, Hoeks AP, Kornet L, et al. Arterial wall properties in patients with renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2002 Jun;39(6):1206-12.
163. Lisowska A, Musial WJ, Lisowski P, Knapp M, Malyszko J, Dobrzycki S. Intima-media thickness is a useful marker of the extent of coronary artery disease in patients with impaired renal function. *Atherosclerosis*. 2009 Feb;202(2):470-5.

164. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med.* 1998 Feb 15;128(4):262-9.
165. Bergstrom J, Lindholm B. Malnutrition, cardiac disease, and mortality: an integrated point of view. *Am J Kidney Dis.* 1998 Nov;32(5):834-41.
166. EDTA/ERA Registry Report. Demography of dialysis and transplantation in Europe 1984. *Nephrol Dial Transplant*1986; 1: 1–8.
167. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998 Nov;32(5 Suppl 3):S112-9.
168. Stenvinkel P, Heimbürger O, Wang T, Elinder C-G, Bergström J, Lindholm B. A syndrome of malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA) is associated with elevated serum hyaluronan and increased mortality in chronic renal failure (CRF). *J Am Soc Nephrol*1999; 10: 182A
169. Keane WF, Collins AJ. Influence of co-morbidity on mortality and morbidity in patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 1994 Dec;24(6):1010-8.
170. Devereux RB. Method of recognition and assesment of left ventricular hypertrophy. *Medicographia* 1995;17:12. .
171. Kılıçturgay S: Beslenme eksikliklerinin değerlendirilmesi ve uygulama endikasyonları. *T Klin j Surgey* 1998:81-93.
172. Tonbul HZ, Demir M, Altintepe L, Guney I, Yeter E, Turk S, et al. Malnutrition-inflammation-atherosclerosis (MIA) syndrome components in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Ren Fail.* 2006;28(4):287-94.
173. Leavey SF, Strawderman RL, Jones CA, Port FK, Held PJ. Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1998 Jun;31(6):997-1006.
174. Avram MM, Goldwasser P, Erroa M, Fein PA. Predictors of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: the importance of prealbumin and other nutritional and metabolic markers. *Am J Kidney Dis.* 1994 Jan;23(1):91-8.

175. Folsom AR, Ma J, Eckfeldt JH, Nieto FJ, Metcalf PA, Barnes RW. Low serum albumin. Association with diabetes mellitus and other cardiovascular risk factors but not with prevalent cardiovascular disease or carotid artery intima-media thickness. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Ann Epidemiol.* 1995 May;5(3):186-91.
176. Kaysen GA, Stevenson FT, Depner TA. Determinants of albumin concentration in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1997 May;29(5):658-68.
177. Kaysen GA, Rathore V, Shearer GC, Depner TA. Mechanisms of hypoalbuminemia in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1995 Aug;48(2):510-6.
178. Plata-Salaman CR. Cytokines and anorexia: a brief overview. *Semin Oncol.* 1998 Feb;25(1 Suppl 1):64-72.
179. Nawabi MD, Block KP, Chakrabarti MC, Buse MG. Administration of endotoxin, tumor necrosis factor, or interleukin 1 to rats activates skeletal muscle branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase. *J Clin Invest.* 1990 Jan;85(1):256-63.
180. Visvardis G, Griveas I, Fleva A, Giannakou A, Papadopoulou D, Mitsopoulos E, et al. Relevance of procalcitonin levels in comparison to other markers of inflammation in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2005;27(4):429-34.
181. Level C, Chauveau P, Delmas Y, Lasseur C, Pelle G, Peuchant E, et al. Procalcitonin: a new marker of inflammation in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant.* 2001 May;16(5):980-6.
182. Chauveau P, Level C, Lasseur C, Bonarek H, Peuchant E, Montaudon D, et al. C-reactive protein and procalcitonin as markers of mortality in hemodialysis patients: a 2-year prospective study. *J Ren Nutr.* 2003 Apr;13(2):137-43.
183. Opatrna S, Klaboch J, Opatrny K, Jr., Holubec L, Tomsu M, Sefrna F, et al. Procalcitonin levels in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2005 Sep-Oct;25(5):470-2.
184. Beddhu S, Kaysen GA, Yan G, Sarnak M, Agodoa L, Ornt D, et al. Association of serum albumin and atherosclerosis in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002 Oct;40(4):721-7.

185. Gunnell J, Yeun JY, Depner TA, Kaysen GA. Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1999 Jan;33(1):63-72.
186. Iseki K, Kawazoe N, Fukiyama K. Serum albumin is a strong predictor of death in chronic dialysis patients. *Kidney Int.* 1993 Jul;44(1):115-9.
187. Wanner C, Zimmermann J, Quaschnig T, Galle J. Inflammation, dyslipidemia and vascular risk factors in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl.* 1997 Nov;62:S53-5.
188. Ducloux D, Bresson-Vautrin C, Kribs M, Abdelfatah A, Chalopin JM. C-reactive protein and cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2002 Oct;62(4):1417-22.
189. Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Sea MM, Lui SF, et al. Is a single time point C-reactive protein predictive of outcome in peritoneal dialysis patients? *J Am Soc Nephrol.* 2003 Jul;14(7):1871-9.
190. Guz G, Colak B, Hizel K, Reis KA, Erten Y, Bali M, et al. Procalcitonin and conventional markers of inflammation in peritoneal dialysis patients and peritonitis. *Perit Dial Int.* 2006 Mar-Apr;26(2):240-8.
191. Young GA, Brownjohn AM, Parsons FM. Protein losses in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron.* 1987;45(3):196-201.
192. Goldwasser P, Feldman JG, Barth RH. Serum prealbumin is higher in peritoneal dialysis than in hemodialysis: a meta-analysis. *Kidney Int.* 2002 Jul;62(1):276-81.
193. Kato A, Takita T, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida A. Impact of carotid atherosclerosis on long-term mortality in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2003 Oct;64(4):1472-9.
194. Preston E, Ellis MR, Kulinskaya E, Davies AH, Brown EA. Association between carotid artery intima-media thickness and cardiovascular risk factors in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2005 Nov;46(5):856-62.

195. Damjanovic T, Dimkovic N. [Dialysis as a risk factor for development of atherosclerosis]. Med Pregl. 2003 Jan-Feb;56(1-2):17-21.

7. EKLER

Ek 1: Bilgilendirilmiş Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı Peritondiyaliz ve Hemodiyaliz Hastalarında ateroskleroz, malnutrisyon ve akut faz reaktanları arasındaki ilişki 'dir.

Bu araştırmanın amacı: Biz çalışmamızda son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz ve periton diyalizi uygulanan hastaları ayrı ayrı gruplandırarak aterosklerozu ve malnutrisyonu olan ve olmayan hasta gruplarında inflamasyon parametrelerinin (özellikle PRC ve CRP) yerinin araştırılmasını amaçladık. Bu çalışmada size biyokimyasal parametreler, antropometrik parametreler (beden kitle indeksi ve triseps deri kıvrım kalınlığının ölçümünü kapsamaktadır. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre 1 yıl olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 50 'dir.

Bu araştırma ile ilgili olarak rutin tetkiklerinizi yaptırmak ve kontrollerinize düzenli gelmek sizin sorumluluklarıdır.

Bu çalışmada sizin için herhangi bir risk ve rahatsızlıklar söz konusu değildir ancak sizin için beklenen yararlar ateroskleroz ve malnutrisyonla ilgili parametreler incelenip erken önlem alınması planlanmaktadır.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar kliniğimiz tarafından karşılanacaktır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05387220925 no.lu telefondan Dr. Muammer BİLİCİ'ye başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Çalışmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayımlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve çalışmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanıdı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu çalışmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Ek 2: Etik Kurul Onayı



**T.C.
ZONGULDAK KARAEELMAS ÜNİVERSİTESİ
Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu**

TOPLANTI TARİHİ :29.06.2009
TOPLANTI NO : 2009/09

KARARLAR :

17- İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığının “Periton ve Hemodiyaliz Hastalarında Ateroskleroz, Malnutrisyon ve Akut Faz Reaktanları Arasındaki İlişki” konulu çalışma başlığının “ Peritondiyaliz ve Hemodiyaliz Hastalarında Ateroskleroz, Malnutrisyon ve Akut Faz Reaktanları Arasındaki İlişki” olarak değiştirilmesi talebinin uygun olduğuna,

Oy Birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R


Doç.Dr. Banu D. GÜN
Hastane Etik Kurulu Başkanı