TC. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

HEMODİYALİZE GİREN VE GİRMEYEN KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA SARKOPENİ VE İNFLAMASYON İLİŞKİSİ

Dr. Mert Ariç

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2024

TC. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

HEMODİYALİZE GİREN VE GİRMEYEN KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA SARKOPENİ VE İNFLAMASYON İLİŞKİSİ

Dr. Mert Ariç

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Selma Alagöz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2024

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimime başladığım günden itibaren engin bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan klinik şeflerim **Doç. Dr. Feray AKBAŞ**, **Doç. Dr. Hanife Usta ATMACA**, **Doç. Dr. Mehmet Emin PİŞKİNPAŞA**, **Uzm. Dr. Hayri POLAT, Uzm. Dr. Hasan Zerdali, Doç. Dr. Şennur KÖSE**'ye;

Tez çalışmam süresince birlikte çalıştığım için kendimi çok şanslı hissettiğim değerli tez danışmanım **Doç. Dr. Selma Alagöz**'e;

Tez yazım aşamasında desteklerini esirgemeyen, birlikte çalışabilmekten keyif aldığım **Uzm. Dr. Vahit Can Çavdar**'a;

Dört yıllık eğitim sürecimde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım bütün uzmanlarımıza;

Asistanlık hayatımda yoğun çalışma temposunda birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma;

Her zaman yanımda olan ve beni bu günlere getiren sevgili aileme;

Tez çalışması sürecinde yanımda olan, her anımda destekleyen, sevgi ve sabrı ile bana güç veren eşim **Dr. Emine Meltem'e** en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Mert Ariç

İstanbul / 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……...i
İÇİNDEKİLER……..……ii
KISALTMALAR……..…….....v
TABLOLAR LİSTESİ…….…….……...…vii
GRAFİKLER LİSTESİ……..……...…….viii
ŞEKİLLER LİSTESİ……..……...…… .ix
ÖZET……..……x
ABSTRACT…….....xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER..... 3
2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Epidemiyoloji 4
2.1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri 7
2.1.4. Sınıflama 9
2.1.4.1 GFR Temelinde Sınıflandırma 11
2.1.4.2 Albüminüriye Dayalı Sınıflandırma 11
2.1.4.3 KBH Nedeni Temelinde Sınıflandırma 12
2.1.5. Patofizyolojisi 12
2.1.6. Klinik Bulgular 13
2.1.6.1. Sıvı-Elektrolit ve Asit-Baz Bozuklukları 13
2.1.6.2. Kalsiyum ve Fosfat Metabolizması Bozuklukları 14
2.1.6.3. Kardiyovasküler Bozukluklar 15
2.1.6.4. Hematolojik Bozukluklar 16
2.1.6.5. Nöromüsküler Bozukluklar 16
2.1.6.6. Gastrointestinal ve Beslenme Bozuklukları 16
2.1.6.7. Endokrin-Metabolik Bozukluklar 17
2.1.6.8. Dermatolojik Bozukluklar 17
2.1.7. Tanı Kriterleri ve Yöntemler 17
2.1.7.1. Kronik Durumun Belirlenmesi 17
2.1.7.2. Glomerüler Filtrasyon Hızının Değerlendirilmesi 18
2.1.7.3. Proteinüri Değerlendirmesi 19
2.1.7.4. Böbrek Görüntüleme Yöntemleri 19
2.1.8. Tedavi 21

2.1.8.1. Yaşam Tarzı Faktörleri 21
2.1.8.2. Hipertansiyon Tedavisi 22
2.1.8.3. Diyabet Tedavisi 22
2.1.8.4. Dislipidemi Tedavisi 23
2.1.8.5. Proteinüri Tedavisi 24
2.1.8.6. Anemi Tedavisi 24
2.1.8.7. Renal Replasman Tedavisi 24
2.2. SARKOPENİ 26
2.2.1. Tanım 26
2.2.2. Epidemiyoloji 27
2.2.3. Risk Faktörleri 27
2.2.4. Mekanizma 28
2.2.5. Klinik Bulgular 28
2.2.6. Tanı Kriterleri ve Yöntemleri 29
2.2.6.1 Vaka Tespiti (SARC-F) 29
2.2.6.2 Kas Gücü 30
2.2.6.3 Kas Kütlesi 31
2.2.6.4 Fiziksel Performans 32
2.2.7. Sınıflama 34
2.2.8. Derecelendirilme 34
2.2.9. Tedavi 36
2.3. KBH, SARKOPENİ ve İNFLAMASYON 36
3.MATERYAL VE METOD 38
3.1. Çalışma Tasarımı 38
3.2. Dahil Edilme Kriterleri 38
3.3. Dışlama Kriterleri 38
3.4. Genel Değerlendirme ve Ölçümler 38
3.4.1 Laboratuvar Ölçümleri 39
3.4.2 Sarkopeni Tespiti 39
3.4.3 Kas Gücü Ölçümü 40
3.4.4 Kas Kütlesi Ölçümü 40
3.4.5 Fiziksel Performans Değerlendirmesi 41
3.5. Etik Kurul İzni 42
3.6. İstatistiksel Analiz 42
4. BULGULAR 43

5. TARTIŞMA 54
6. SONUÇ 58
7. KAYNAKÇA 59

KISALTMALAR

ACR: Albumin to Creatinine Ratio (Albümin ekskresyon oranı)

AER: Albumin Excretion Rate (Albümin kreatinin oranı)

ARB : Anjiyotensin II reseptör blokeri

ASL: Arterial Spin Labeling (Arteriyel spin etiketleme)

ASM: Appendicular Skeletal Muscle Mass (Apendiküler İskelet Kas Kütlesi)

BIA: Biyoelektrik İmpedans Analizi

BT: Bilgisayarlı tomografi

CKD-EPI: Kronik Böbrek Hastalığı–Epidemiyoloji İşbirliği

CREDIT: Chronic Renal Disease In Turkey
(Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması)

CRP: C- reaktif protein

CRIC: Kronik Böbrek Yetersizliği Kohortu Çalışması

DBH: Diyabetik Böbrek Hastalığı

DM: Diyabetes Mellitus

DXA: Dual X-ray Absorptiometry (Çift enerjili X-ışını Absorpsiyometrisi)

ECFV: Ekstraselüler Sıvı Hacmi

EPO: Eritropoetin

EWGSOP: European Working Group on Sarcopenia in Older People
(Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu)

FGF 23: Fibroblast Growth Factor 23 (Fibroblast büyüme faktörü 23)

GFR: Glomerular Filtration Rate (Glomerül Filtrasyon Hızı)

e-GFR: Tahmin edilen GFR

m-GFR: Ölçülen GFR

GN: Glomerülonefrit

GBD: Küresel Hastalık Yükü

GBSM: Gadolinyum Bazlı Kontrast Maddeler

HbA1c: Hemoglobin A1c

HD: Hemodiyaliz

HT: Hipertansiyon

HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

HL: Hiperlipidemi

HPLC: Boyut bazlı yüksek performanslı sıvı kromatografisi

IL-6: İnterlökin-6

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes
(Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçları İyileştirme)

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KIM-1: Böbrek Hasarı Molekülü 1

KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
(Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi)

LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

L-FABP: L-tipi yağ asidi bağlayıcı protein

MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

NGAL: Nötrofil jelatinazla ilişkili lipokalin

Non-HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein dışı kolesterol

PG: Prostaglandin

PTH: Parathormon

PGH: Primer Glomerüler Hastalık

RAAS: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

RI: Resistance Index (Direnç indeksi)

RRT: Renal replasman tedavisi

SARC-F: Strength, assistance with walking, rising from a chair, climbing stairs, and falls (Güç, Yürümede yardım, Sandalyeden kalkma, Merdiven çıkma ve Düşme)

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

SGLT2i: Sodyum Glukoz Kotransport 2 İnhibitörü

SMM: Skeletal Muscle Mass (İskelet kas kütlesi)

SPPB: Short Physical Performance Battery (Kısa fiziksel performans testi)

TNF-alfa: Tümör Nekroz Faktör-alfa

TUG: Timed Up and Go test (Zamanlanmış Kalk ve Git Testi)

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: KBH tanı kriterleri 3
Tablo 2: Toplum temelli epidemiyolojik çalışmalarda mikroalbüminüri ve KBH prevalansları 5
Tablo 3: Türkiye'de evre 5 KBH'nin etiyolojik dağılımı 9
Tablo 4: KBH'de GFR kategorileri 10
Tablo 5: KBH'de albüminüri kategorileri 10
Tablo 6: GFR ve albüminüri kategorilerine göre KBH Prognozu 11
Tablo 7: Klinik pratikte ve araştırmalarda sarkopeni vaka tespiti, kas gücü, kas kütlesi ve fiziksel performans ölçümü için araçların seçimi 29
Tablo 8: SARC-F anketi ve skorlaması 30
Tablo 9: Biyoempedans ile kas kütlesi ölçümünde kullanılan formüller 41
Tablo 10: Hastaların demografik ve klinik özellikleri 43
Tablo 11: Hastaların laboratuvar bulguları 44
Tablo 12: Hemodiyaliz alan ve almayan grupta laboratuvar bulgularının kıyaslanması 45
Tablo 13: Sarkopenisi olan ve olmayan hastalarda laboratuvar bulgularının kıyaslanması 46
Tablo 14: Hastaların el kavrama gücü, biyoempedans ölçümleri ve 3 farklı formül hesabıyla yapılan sarkopeni hesaplamaları 47
Tablo 15: Sarkopeni hesaplamasında kullanılan Sergi formülünün Kyle ve Rangel formülleri ile korelasyonu 48
Tablo 16: Sarkopeni hesaplamasında kullanılan Rangel ile Kyle formüllerin korelasyonu 48
Tablo 17: Hemodiyaliz alan ve almayan grupta sarkopeni ve şiddeti 48
Tablo 18: KBH evreleri ve sarkopeni ilişkisi 49
Tablo 19: Diyaliz, KBH evreleri ve sarkopeni ilişkisi 49
Tablo 20: Hemodiyaliz alan ve almayan grupta TNF-alfa sonuç ilişkisi 50
Tablo 21: Hemodiyaliz alan ve almayan grupta IL-6 sonuç ilişkisi 51
Tablo 22: TNF-alfa eşik değeri ve sarkopeni ilişkisi 52
Tablo 23: IL-6 eşik değeri ve sarkopeni ilişkisi 53

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: 2023 yılı itibariyle ABD'de KBH oranlarının yaş, cinsiyet ve etnik kökene göre dağılımı 6
Grafik 2: Hemodiyaliz alan ve almayan grupta TNF-alfa eşik değer ilişkisini gösteren ROC eğrisi 50
Grafik 3: Hemodiyaliz alan ve almayan grupta IL-6 eşik değer ilişkisini gösteren ROC eğrisi 51
Grafik 4: Hemodiyaliz alan ve almayan hastalarda TNF-alfa 150 ng/l eşik değerinde sarkopeni yüzdeleri 52
Grafik 5: Hemodiyaliz alan ve almayan hastalarda IL-6 110 ng/l eşik değerinde sarkopeni prevalansı 53

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Normal ve KBH'de görülen glomerüler yapılar 13
Şekil 2: Sarkopeninin majör risk faktörleri 28
Şekil 3: Sarkopeni tanı kriterleri 34
Şekil 4: Sarkopeni kavramsal tanımı ve derecelendirilmesi 35

ÖZET

Giriş:

Kronik böbrek hastalığında (KBH), özellikle son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda kas kaybı yaygın bir komplikasyondur. Sarkopeni genellikle yaşlılarda görülse de kronik hastalıklar sonucu genç hastalarda da fiziksel kısıtlılığa ve yaşam kalitesinde önemli bir düşüşe sebep olabilmektedir. Bu çalışmada, non-geriatrik KBH hastalarında sarkopeni prevalansını ve inflamasyon ile olan ilişkisini saptamak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot:

Bu prospektif kesitsel çalışma, dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre 18-65 yaş arası KBH hastalarını kapsamaktadır. Hemodiyaliz ihtiyacı olmayan KBH hastaları, glomerüler filtrasyon hızının (GFR) değerlerine göre üç gruba ayrılmıştır (1: GFR ≥ 60, 2: 30-59, 3: <30 ml/dk/1.73 m^2). Sarkopeni değerlendirmesi Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP2) önerileri doğrultusunda öncelikle SARC-F tarama testi yapılmıştır. Kas gücü el kavrama gücü testi ile, kas kütlesi biyoempedans cihazı ile, fiziksel performans ise 4 metre yürüme hızı testi ile ölçülmüştür. Tüm hastalarda hemoglobin, HbA1c, açlık glukoz, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit, albümin, üre, kreatinin, B12 vitamini, folik asit, D vitamini, çinko, CRP, IL-6 ve TNF-alfa düzeylerine bakıldı. Bulgular SPSS 27 programıyla analiz edildi.

Bulgular:

Çalışmaya 75'i kadın toplam 128 KBH hastası (60'ı hemodiyaliz tedavisi gören) dahil edilmiştir. Hastaların genel yaş ortalaması 52.7 ± 11.5'dir. Hastalarda sarkopeni oranı %21.9'dur. Hemodiyaliz hastalarında sarkopeni sıklığı diğer KBH hastalarına göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (%31.7 vs. %13.2). Sarkopeni ölçütlerinden olan apendiküler iskelet kas kütlesi (ASM) ile GFR arasında pozitif ilişki bulunmuştur. KBH evresi ilerledikçe sarkopeni sıklığı artmış ve sarkopeni ile inflamatuar belirteçlerinden özellikle IL-6 ve TNF-alfa arasında anlamlı

bir ilişki tespit edilmiştir. TNF-alfa ve IL-6 düzeyleri, diyaliz hastalarında belirgin şekilde yüksek bulunmuştur.

Sonuç:

Bu çalışma, geriatrik olmayan KBH hastalarında sarkopeni prevalansının yüksek olduğunu ve inflamasyonun sarkopeni gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu bulgular, KBH'li hastalarda yaştan bağımsız olarak sarkopeni taramasının önemini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, sarkopeni, inflamasyon, IL-6, TNF-alfa

ABSTRACT

Introduction:

Chronic kidney disease (CKD), particularly in patients with end-stage renal disease (ESRD), is commonly associated with muscle loss. Although sarcopenia is typically seen in the elderly, it can also lead to significant physical limitations and a marked reduction in quality of life in younger patients due to chronic illnesses. This study aims to determine the prevalence of sarcopenia and its relationship with inflammation in non-geriatric CKD patients.

Methods:

This prospective cross-sectional study included CKD patients aged 18-65, according to inclusion and exclusion criteria. CKD patients who did not require hemodialysis were divided into three groups based on their glomerular filtration rate (GFR) values (1: GFR ≥ 60, 2: 30-59, 3: <30 ml/min /1.73 m^2). Sarcopenia was assessed following the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2) recommendations, starting with the SARC-F screening test. Muscle strength was measured using a handgrip test, muscle mass with a bioimpedance device, and physical performance with a gait speed test. Hemoglobin, HbA1c, fasting glucose, HDL, LDL, total cholesterol, triglycerides, albumin, urea, creatinine, vitamin B12, folic acid, vitamin D, zinc, CRP, IL-6, and TNF-alpha levels were measured in all patients. Data were analyzed using SPSS 27.

Results:

A total of 128 CKD patients (75 females), including 60 undergoing hemodialysis, were included in the study. The mean age of the patients was 52.7 ± 11.5 years. The overall prevalence of sarcopenia in the patients was 21.9%. The prevalence of sarcopenia was significantly higher in hemodialysis patients compared to other CKD patients (31.7% vs. 13.2%). There was a positive correlation between appendicular skeletal muscle mass (ASM), a key measure of sarcopenia, and GFR. As CKD progressed, the prevalence of sarcopenia increased, and a significant relationship was found between sarcopenia and inflammatory markers, particularly

IL-6 and TNF-alpha. TNF-alpha and IL-6 levels were notably elevated in dialysis patients.

Conclusion:

This study demonstrates that the prevalence of sarcopenia is high in non-geriatric CKD patients and that inflammation plays a significant role in this process. These findings underscore the importance of screening for sarcopenia in CKD patients regardless of age. It is also concluded that, in addition to CRP, IL-6 and TNF-alpha cytokines should be investigated in patients suspected of having sarcopenia.

Key words: Chronic kidney disease, sarcopenia, inflammation, IL-6, TNF-alpha

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek hasarının varlığı veya glomerüler filtrasyon hızının (GFR) üç ay veya daha uzun süre boyunca, sebepten bağımsız olarak, azalmış olması ile tanımlanır. Böbrek hasarı, böbrek biyopsisi veya görüntüleme çalışmaları ile saptanan patolojik anormallikleri, idrar sediment anormallikleri veya idrar albümin atılım hızının artması gibi belirteçlerle gösterilebilir. Azalmış böbrek fonksiyonu ise genellikle serum kreatinin değerleri kullanılarak hesaplanan ve mevcut çeşitli formüllerle tahmin edilen azalmış glomerüler filtrasyon hızını ifade etmektedir. Sağlıklı insanlarda ve böbrek hastalığı olan kişilerde yapılan klirens ölçümlerine dayalı olarak, azalmış GFR'yi tanımlayan, kabul gören eşik değeri 60 ml/dk/1.73 m²'nin altındadır; son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ise GFR'nin <15 ml/dk/1.73 m² olması veya diyaliz tedavisi alması ile tanımlanır (1).

KBH'de, özellikle SDBY olanlarda kas kaybı yaygın bir komplikasyondur. Sarkopeni, iskelet kası kütlesi ve fonksiyonunun kaybı ile karakterize edilen bir durumdur. Genellikle yaşlılarda görülen bir hastalık olmasına rağmen, sarkopeninin gelişimi sadece yaşlılarda görülen durumlarla sınırlı değildir. Sarkopeni, ilerleyici ve yaygın iskelet kası kütlesi ve güç kaybı ile karakterize edilen bir sendromdur ve fiziksel engellilik, düşük yaşam kalitesi ve ölüm ile yakından ilişkilidir (2). Uzun yıllar boyunca sarkopeni, çoğunlukla yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan kas kütlesi kaybı olarak bilinmiştir ancak çalışmalar yaşam boyunca sadece kas miktarının değil, aynı zamanda kas gücü ve fiziksel performansın da azaldığını göstermiştir (3).

Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu'nun (EWGSOP2) sarkopeniyi etiyolojinin yaşlanma ile ilişkili olduğu durumlarda primer sarkopeni ve yaşlanma ile ilişkili olmayan diğer durumlar sonucunda gelişen sarkopeniyi ise sekonder sarkopeni olarak tanımlamıştır (4). Sekonder sarkopeni özellikle inflamatuar süreçleri tetikleyebilen sistemik bir hastalığa, örneğin malignite veya organ yetmezliğine bağlı olarak gelişebilir. Fiziksel inaktivite, sedanter yaşam tarzı,

hastalıktan veya engellilikten kaynaklanan hareketsizlik sarkopeninin gelişimine katkıda bulunur (5).

KBH'de kas kaybına yol açan kas bozukluklarının etiyolojik faktörleri çeşitlidir ve böbrek hastalığının kendisi, diyaliz süreci ve tipik olarak bulunan kronik düşük dereceli inflamasyon gibi birçok duruma bağlı olabilir. Bu faktörler birlikte protein yıkımını artırır, protein sentezini azaltır ve negatif protein dengesi oluşmasına neden olur (6, 7).

Yaşlanmaya bağlı sarkopeniyi kronik hastalık kaynaklı sarkopeniden ayırt etmek, bu fenomenin diğer duyarlı gruplarda, örneğin genç yetişkin KBH'de, taranması gerektiğine dikkat çekmek açısından önemlidir. Bu çalışmada, yaşa bağlı sarkopeniyi dışlamak amacıyla geriatrik olmayan popülasyonda KBH ile ilişkili sarkopeniyi taramayı amaçladık. Bu kapsamda, sekonder sarkopeniyi belirlemeyi hedefledik. Sarkopeninin etiyolojik faktörleri arasında hem inflamatuar hem de inflamatuar olmayan sebeplerin rolünü araştırdık. İnflamatuar olmayan nedenler arasında hastalığın derecesi ve şiddeti, hemodiyalize girme durumu, ve D vitamini eksikliği gibi faktörleri inceledik. İnflamatuar faktörler arasında ise inflamasyon belirteçleri olarak akut faz reaktanlarından CRP, ferritin, albümin; diğer inflamatuar belirteçlerden IL-6 ve TNF-alfa'nın rolünü araştırdık.

Hipotezimiz, KBH'si olan non-geriatrik hastalarda, KBH derecesi ile sarkopeni sıklığı ve şiddeti arasında pozitif bir ilişki bulunduğu ve bu ilişkinin inflamasyon ile bağlantılı olduğu yönündedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1. Tanım

KBH anormal böbrek fonksiyonu ve GFR'de ilerleyici bir düşüş ile ilişkili patofizyolojik süreçleri kapsar (8). KBH'nin tanımı ve sınıflandırılması zamanla değişmiştir, mevcut kılavuzlar bu durumu altta yatan nedene bakılmaksızın en az 3 ay süreyle GFR'nin 60 ml/dk/1.73 m²'nin altında olması, böbrek hasarının göstergeleri veya her ikisinin bir arada bulunması olarak tanımlar (9).

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2024 Klinik Pratik Kılavuzu'na göre KBH; sebep, GFR kategorisi (G1–G5) ve albüminüri kategorisi (A1–A3) temelinde sınıflandırılır. Bu 3 sınıflandırma bileşeni KBH'li bireylerin değerlendirilmesinde kritik öneme sahiptir ve hastalığın şiddeti ile riskinin belirlenmesine yardımcı olur. KBH tanımı, böbrek hasarının birçok farklı belirtecini içerir ve sadece azalmış GFR ve albümin/kreatinin oranı (ACR) >30 mg/g (>3 mg/mmol) ile sınırlı değildir. Ancak sınıflandırma sistemi GFR ve albüminüri derecesi boyutlarına dayanmaktadır (1). KBH sınıflandırma ve tanı kriterleri yazının ilerleyen bölümlerinde daha detaylı anlatılmıştır (bakınız; sınıflama). Tablo 1'de KBH tanımını açıklar şekilde tanı kriterleri verilmiştir.

Tablo 1: KBH tanı kriterleri

Böbrek hasarı belirteçleri (1 veya daha fazla)	-ACR** >30mg/g (>3 mg/mmol) -İdrar sedim anomalisi -Devamlı hematüri -Tübüler hasar sebepli elektrolit bozukluğu -Histolojik patoloji -Görüntüleme ile tespit edilmiş yapısal bozukluk -Böbrek transplantasyon öyküsü
Azalmış GFR*	GFR'nin 60 ml/dk/1.73 m²'nin altında olması

GFR*: Glomerüler filtrasyon hızı, ACR**: Albümin/kreatinin oranı
Kidney Disease Improving Global Outcomes 2024 Klinik Pratik Kılavuzu'ndan adapte edilmiştir (1).

Kronik böbrek yetmezliği terimi ise, nefron sayısındaki sürekli ve önemli geri dönüşümsüz azalma sürecini ifade eder ve genellikle KBH evreleri 3–5 ile ilişkilidir. Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) terimi, böbrekler tarafından normalde atılan toksinlerin, sıvıların ve elektrolitlerin birikimi sonucu üremik sendromun ortaya çıktığı KBH evresini temsil eder. Eğer diyaliz veya böbrek nakli gibi bir renal replasman tedavisi (RRT) uygulanmazsa, hastanın hayatı tehlikeye girer ve bu evre KBH 5. evresi olarak tanımlanır (10).

2.1.2. Epidemiyoloji

KBH'nin küresel yükü önem arz etmekte ve giderek artmaktadır. Dünya genelinde yaklaşık 700 milyon insanın yani dünya nüfusunun yaklaşık %10'unun KBH sahibi olduğu tahmin edilmektedir (11). Bu durum her yıl yaklaşık 1.2 milyon ölüme ve 28 milyon yaşam yılının kaybına yol açmaktadır (12). Küresel Hastalık Yükü (GBD) çalışmasına göre, KBH'nin küresel prevalansı 1990 ve 2017 yılları arasında %33 oranında artış göstermiştir (13). 2016 yılında KBH, dünya genelinde 16. en sık ölüm nedeni olarak kaydedilirken, 2040 yılı itibariyle bu hastalığın küresel ölçekte beşinci en yaygın ölüm nedeni haline gelmesi beklenmektedir. Bu durum başlıca ölüm nedenleri arasında öngörülen en büyük artışlardan biri olması demektir (14). CDC'ye göre, 2023 itibarıyla ABD'deki her 7 yetişkinden birinde (yaklaşık 35.5 milyon kişi ya da %14) KBH olduğu tahmin edilmektedir. KBH'li yetişkinlerin yaklaşık 10'da 9'u, bu hastalığa sahip olduklarının farkında değildir. Ciddi KBH'si olan her 3 yetişkinden yaklaşık 1'i ise bu hastalığa sahip olduğunu bilmemektedir. Semptomatik olan Evre III ve IV yani GFR <60 ml/dk/1.73 m² olan ciddi KBH hastalığına sahip kişi sayısı 2008 yılı Türkiye nüfusuna göre 2.3 milyon olarak öngörülmüştür. Bu veriler KBH'nin sadece dünya çapında değil, ülkemizde de ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir (15).

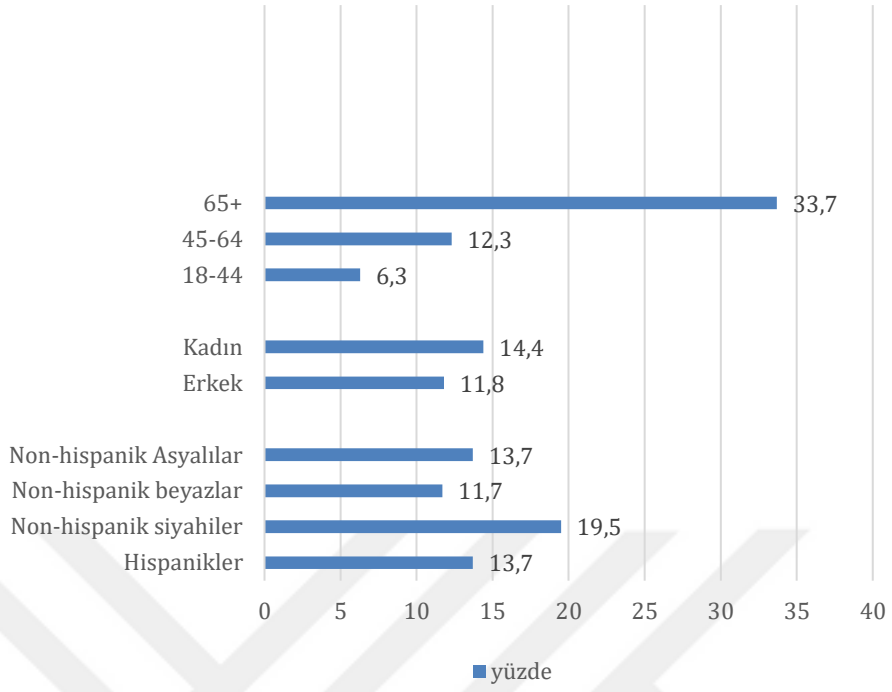
Türk Nefroloji Derneği tarafından derlenen farklı ülkelerde yapılan epidemiyoloji çalışmaları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Toplum temelli epidemiyolojik çalışmalarda mikroalbüminüri ve KBH prevalansları

Çalışma	Ülke	Tasarım	Olgu Sayısı	MA(%)	KBH(%)
NHANES III	ABD	KÇ/L	15.626	12	11
PREVEND	Hollanda	KÇ/L	40.000	7	-
NEOERICA	İngiltere	KÇ/	130.226	-	11(K), 6(E)
HUNT II	Norveç	KÇ	65.181	6	10
EPIC-Norfolk	İngiltere	KÇ	23.964	12	-
MONICA	Almanya	KÇ	2136	8	-
AusDiab	Avustralya	KÇ	11.247	6	10
TAIWAN	Tayvan	KÇ/L	462.293	-	12
BEIJİNG	Çin	KÇ	13.925	-	13
TAKAHATA	Japonya	KÇ	2321	14	-
CREDIT	Türkiye	KÇ/L	10.748	10.1	15.7

KÇ: Kesitsel Çalışma; L: Longitudinal Çalışma; MA: Mikroalbüminüri; KBH: Kronik Böbrek Hastalığı K: Kadın E: Erkek
TND 2019 kılavuzundan alıntılanmıştır (16).

KBH prevalansı yaş, cinsiyet ve etnik köken gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. CDC 2023 verilerine göre KBH 65 yaş ve üzerindeki kişilerde %34, 45–64 yaş arası %12 ve 18–44 yaş arası kişilerde %6 oranında görülür. Kadınlarda (%14) erkeklere (%12) kıyasla daha yaygındır. Etnik köken farklılıklarına bakıldığında ise Hispanik olmayan Siyahi yetişkinlerde (%20) Hispanik olmayan Asyalı yetişkinlere (%14) veya Hispanik olmayan Beyaz yetişkinlere (%12) kıyasla daha yaygındır. Hispanik yetişkinlerin yaklaşık %14'ünde KBH bulunmaktadır (17).



CDC 2023'ten adapte edilmiştir (17).

Grafik 1: 2023 yılı itibariyle ABD'de KBH oranlarının yaş, cinsiyet ve etnik kökene göre dağılımı

Türkiye'de KBH prevalansı popülasyon arasında farklılık göstermektedir. CREDIT çalışmasında 80 yaş üzerindeki KBH sıklığının %50'nin üzerine çıktığı gözlemlenmiştir. Ayrıca Türkiye'de KBH sıklığının kadınlarda (%18.4) erkeklere oranla (%12.8) daha fazla olduğu saptanmıştır. Kırsal bölgelerde yaşayanlarda ve Marmara ile Güneydoğu Anadolu gibi bazı coğrafi bölgelerde yaşayanlarda anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (18).

Dünyadaki SDBY prevalansına bakıldığında milyon nüfus başına ABD'de 2138, Kanada'da 1314, İsveç'te 961, Mısır'da 614 ve Bangladeş'te 119 olarak belirlenmiştir. Gelişmemiş ülkelerde ise hastaların çoğu RRT'ye ulaşamamaktadır. Günümüzde dünya genelinde 2 milyondan fazla kişi RRT tedavisi görmekte ve prevalans her yıl %5-6 oranında artmaktadır. Önümüzdeki 10 yıl içinde bu sayının iki katına çıkması ve tedavi maliyetinin 1.5 trilyon doları bulması öngörülmektedir. Bu durum KBH'yi önemli bir epidemiyolojik sorun haline getirmektedir (19). SDBY verileri genellikle RRT gören hastalara ait olup tedavi almayan/alamayan hasta grubu da hesaba katıldığında gerçek prevalans ve insidans verileri daha yüksek olacaktır. 2017 TND verilerine göre, Türkiye'de SDBY prevalansı milyonda 957, insidans ise

146 olarak raporlanmıştır. Türkiye'de dünya genelinde olduğu gibi, SDBY prevalansı giderek artmaktadır (19).

2.1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

KBH etiyolojisi farklı popülasyonlarda değişen küresel bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Gelişmiş ülkelerde diyabet, hipertansiyon, artmış vücut kitle indeksi ve sigara kullanımı bilinen risk faktörleri arasında yer alırken gelişmekte olan ülkelerde aynı zamanda enfeksiyöz glomerülonefrit ve interstisyel nefrit de sebep olmaktadır. Bunun yanı sıra, ürolitiyazis, polikistik böbrek hastalığı, renovasküler hastalık, uzun süreli ilaç kullanımı ve çevresel faktörler de hastalığın oluşumunda rol oynamaktadır (20).

Kuzey Amerika ve Avrupa'da KBH'nin en sık nedeni tip 2 DM'ye bağlı diyabetik nefropatidir. Diyabetli bireyler arasında KBH yaygın olup mortalite ve morbidite oranı yüksektir. IDF (Uluslararası Diyabet Fedarasyonu) Diyabet Atlası'na (2021) göre, 20-79 yaş aralığındaki yetişkin nüfusun %10.5'inde diyabet vardır ve bu kişilerin neredeyse yarısı hastalığının farkında değildir. 2045 yılına kadar IDF projeksiyonlarına göre, her 8 yetişkinden 1'inin yani yaklaşık 783 milyon kişinin diyabetle yaşayacağı ve bu oranın %46 oranında artacağı öngörülmektedir (21).

DM'li bireyler arasında KBH'nin prevalansı %25'in üzerindedir ve DM'li kişilerin %40'ının yaşamları boyunca KBH geliştirdiği tahmin edilmektedir (22). DM prevalansı arttıkça diyabete bağlı KBH'nin yaygınlığı da orantılı olarak artmıştır. DM dünya genelinde böbrek nakli veya diyaliz gerektiren böbrek yetmezliğinin en yaygın nedenidir. DM ve KBH birlikteliği diyabetik böbrek hastalığı olarak tanımlanmıştır. Diyabetik böbrek hastalığı (DBH), diyabetli bir kişide en az 3 ay süreyle devam eden yüksek idrar albümin atılımı (albümin-kreatinin oranı (ACR) ≥ 30 mg/g) ve/veya düşük GFR (GFR < 60 ml/dk/1.73 m²) ile KBH varlığı olarak tanımlanır (23). DBH yaşamları boyunca Tip 2 DM'li hastaların neredeyse yarısında ve Tip 1 DM'li hastaların üçte birinde gelişir (24).

Özellikle Tip 2 DM'li kişilerde KBH'nin diğer nedenleri sıklıkla mevcuttur, bunlar arasında hipertansiyon, dislipidemi, obezite, intra-renal vasküler hastalık, glomerüler ateroskleroz veya yaşa bağlı böbrek kaybı yer alır. Tip 1 DM'de KBH'nin daha düşük görülme sıklığı bu hastaların tanı anında daha genç, daha sağlıklı ve Tip 2 DM'li hastalara göre daha az ek hastalığa sahip olmalarıdır (25). Kronik

hiperglisemi diyabetik nefropatinin ana nedenidir ve çeşitli mekanizmalarla toksik etkiler oluşturur. Bu mekanizmalar arasında glomerüler hiperfiltrasyon, hiperglisemi, ileri glikozilasyon ürünleri ve sitokinler yer alır (26).

KBH'nin diğer önemli sebeplerinden biri hipertansiyondur. Yeni tanı alan KBH hastaları sıklıkla hipertansiyonla da birlikte başvurmaktadır. KBH'nin evresine ve nedenine bağlı olarak hipertansiyon prevalansı %60'tan %90'a kadar değişebilir. ABD'deki temsili bir yetişkin örneklemi üzerinde yapılan ulusal bir anketin verilerine göre, hipertansiyonun KBH olmayan bireylerde %23.3, evre 1 KBH'li hastalarda %35.8, evre 2 KBH'li hastalarda %48.1, evre 3 KBH'li hastalarda %59.9 ve evre 4-5 KBH'li hastalarda %84.1 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir (8). Ayrıca, hipertansiyon prevalansı KBH'nin nedenine bağlı olarak değişiklik gösterir; böbrek arter stenozu (93%), diyabetik nefropati (87%) ve polikistik böbrek hastalığı (74%) olan hastalarda hipertansiyon ile güçlü bir ilişki bildirilmiştir (27).

Böbrek, hipertansiyonun hedef organ hasarının başlıca lokalizasyonundan biridir ve son dönem böbrek yetmezliğinin birincil nedenleri arasında diyabetik nefropatiden sonra ikinci sıradadır. Hipertansiyon ve KBH birbirleriyle yakından ilişkili patofizyolojik durumlar olup sürekli hipertansiyon böbrek fonksiyonunun kötüleşmesine yol açar ve bunun tersine böbrek fonksiyonundaki ilerleyici azalma da kan basıncı kontrolünün kötüleşmesine neden olur. KBH'deki hipertansiyonun patofizyolojisi karmaşıktır ve birçok faktörün bir sonucudur. Bu faktörler arasında azalmış nefron kütlesi, artmış sodyum tutulumu ve ekstraselüler hacim genişlemesi, sempatik sinir sistemi aşırı aktivitesi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi gibi hormonların aktive olması ve endotel disfonksiyonu bulunmaktadır (28).

Obezite de önemli bir halk sağlığı sorunu olup, KBH ile ilişkisi geniş çapta kabul görmektedir. Obezite ve KBH ortak temel patofizyolojik mekanizmalara sahiptir. Ancak yüksek vücut kitle indeksinin yeni başlayan KBH riskini artırıp artırmadığı hala net bir şekilde tanımlanmamış olup bu durum tartışmalı olmaya devam etmektedir (29).

Hem Türkiye'de hem de dünya genelinde KBH ve SDBY önde gelen nedenlerinden biri de primer glomerüler hastalıklar (PGH)'dır. Türkiye, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nin verilerine göre PGH'ler diyabet ve hipertansiyondan sonra diyalize başlayan hastalarda SDBY'nin üçüncü en yaygın nedenidir. Türk

Nefroloji Derneği'nin 2017 yıllık raporuna göre, hemodiyaliz ve periton diyalizi başlayan hastalarda PGH'lerin görülme sıklığı sırasıyla %6.01 ve %12.27'dir (30). Glomerülonefritlerde böbrek hasarı inflamatuar veya noninflamatuar yollarla gerçekleşebilir. Minimal değişiklik hastalığı, fokal segmental glomerüloskleroz ve membranöz nefropati gibi podositopatiler noninflamatuar tip gruba girer. Patolojik incelemelerde inflamasyon görülmez ancak glomerüler geçirgenlik önemli ölçüde artmıştır. Poststreptokoksik glomerülonefrit, membranoproliferatif glomerülonefrit, lupus nefriti, hızlı ilerleyen glomerülonefrit, IgA nefropatisi, hemolitik üremik sendrom ve vaskülitler ise inflamatuar gruba örnek teşkil eder (26).

Tablo 3'te ülkemizdeki veriler doğrultusunda KBH'ye neden olan hastalıkların sıklıklarına göre dağılımı gösterilmektedir (31).

Tablo 3: Türkiye'de evre 5 KBH'nin etiyolojik dağılımı

KBH'nin nedenleri	**%**
Diyabetes Mellitus	28.8
Tip 1 DM	2.57
Tip 2 DM	26.2
Hipertansiyon	26.8
Glomerülonefrit	8.4
Polikistik Böbrek Hastalığı	3.3
Obstrüktif Nefropati	1.8
Tübülointerstisyel Nefrit	1.7
Renovasküler Hastalık	0.7
Amiloidoz	0.7
Diğer	9.8
Nedeni Bilinmeyen	18
Toplam	100

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, DM: Diyabetes Mellitus
Türk Nefroloji Derneği 2017, Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon'dan alınmıştır.

2.1.4. Sınıflama

KBH Ulusal Böbrek Vakfı'nın Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi (KDOQI) tarafından 2002 yılında yayınlanan kılavuza göre GFR ve böbrek hasarı belirtilerine (proteinüri, anormal idrar sedimenti, yapısal anormallikler, böbrek allogreft varlığı) dayalı olarak beş evreye ayrılmıştır (32). Bu evreleme sistemi 2012 yılında yayınlanan KDIGO uygulama kılavuzlarında GFR, albüminüri ve KBH nedeninin bağımsız katkılarını yansıtacak şekilde güncellenmiştir (33). KDIGO, KBH'yi Neden (**C**ause), GFR kategorisi (G1–G5) (**G**FR) ve **A**lbüminüri kategorisi (A1–A3) (**A**) temelinde sınıflandırmıştır; bu sistem kısaca CGA olarak adlandırılır.

Bu üç bileşen, KBH'li bireylerin değerlendirilmesinde kritik öneme sahiptir ve hastalığın şiddetini ve riskini belirlemeyi sağlar. Aşağıda her bir bileşeni tanımlayan referans tabloları yer almaktadır. KBH tanımının birçok farklı böbrek hasarı belirtecini içerdiğini ve yalnızca azalmış GFR ve albümin-kreatinin oranı (ACR) >30 mg/g [>3 mg/mmol] ile sınırlı olmadığı unutulmamalıdır. Ancak, sınıflandırma sistemi GFR ve albüminüri derecesi olmak üzere iki boyuta dayanmaktadır (Tablolar 4,5,6,) (34).

Tablo 4: KBH'de GFR kategorileri

GFR Kategorisi	GFR (60 ml/dk/1.73 m²)	Tanım
Evre 1	≥90	Normal veya yüksek
Evre 2	60-89	Hafif azalmış
Evre 3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
Evre 3b	30-44	Orta-Şiddetli derecede azalmış
Evre 4	15-29	Şiddetli azalmış
Evre 5	<15	Böbrek yetmezliği

KBH: Kronik böbrek yetmezliği, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı
KDİGO 2024'ten adapte edilmiştir.

Tablo 5: KBH'de albüminüri kategorileri

Kategori	AER (mg/24s)	ACR (mg/mmol)	ACR (mg/g)	Tanım
A1	<30	<3	<30	Normal-hafif derece artış
A2	30-300	3-30	30-300	Orta derece artış
A3	>300	>30	>300	Şiddetli artış

ACR: albümin/kreatinin oranı; AER: albümin atılım hızı
KDİGO 2024'ten adapte edilmiştir.

Tablo 6: GFR ve albüminüri kategorilerine göre KBH Prognozu

GFR Kategorileri (ml/dk/1,73 m2)			Persistan Albüminüri Kategorileri		
			A1	A2	A3
			Normal/ yüksek normal	Yüksek	Çok Yüksek
			<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
G1	Normal veya yüksek	≥90			
G2	Hafif azalmış	60-89			
G3a	Hafif-orta derecede azalmış	45-59			
G3B	Orta-şiddetli azalmış	30-44			
G4	Şiddetli azalmış	15-29			
G5	Böbrek Yetmezliği	<15			

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, KBH: Kronik böbrek hastalığı
KDİGO 2024 'ten adapte edilmiştir.

2.1.4.1 GFR Temelinde Sınıflandırma

Serum kreatinin GFR'nin tahmini için en yaygın kullanılan filtrasyon belirtecidir. Yaş, ırk ve cinsiyet ile birlikte kullanılan GFR tahmin denklemleri, KBH'li ve KBH'siz popülasyonlarda böbrek fonksiyonunun hassas ve doğru değerlendirmelerini sağlar. Kuzey Amerika'da, mevcut en iyi GFR tahmin denklemi Kronik Böbrek Hastalığı–Epidemiyoloji İşbirliği (CKD-EPI) tarafından geliştirilmiştir ve laboratuvar bu denklemi kullanarak tahmini GFR'yi otomatik olarak rapor etmektedir (35).

2.1.4.2 Albüminüriye Dayalı Sınıflandırma

İdrar albümin atılımını tahmin etmek için çeşitli teknikler mevcuttur. En yaygın yöntem yarı-kantitatif dipstick testi olup bunu spot idrar ve 24 saatlik idrar protein veya albümin atılımı değerlendirmeleri takip eder. KDIGO kılavuzları ilk tarama testi olarak tercihen erken sabah saatlerinde yapılan spot idrar koleksiyonunu önermektedir. İdrar albümini laboratuvar testi ve standardizasyonun üstünlüğü ile

prognozdaki göreceli önemi nedeniyle idrar protein değerlendirmesine tercih edilmiştir. Spot örnekler, 24 saatlik atılımı normalize etmek ve konsantrasyon farklılıklarını (örneğin, albümin-kreatinin oranı) dikkate almak için idrar kreatinini ile standartlaştırılır. GFR veya albüminürideki herhangi bir anormallik KBH tanımını karşılamak için 3 ay boyunca devam etmelidir (33).

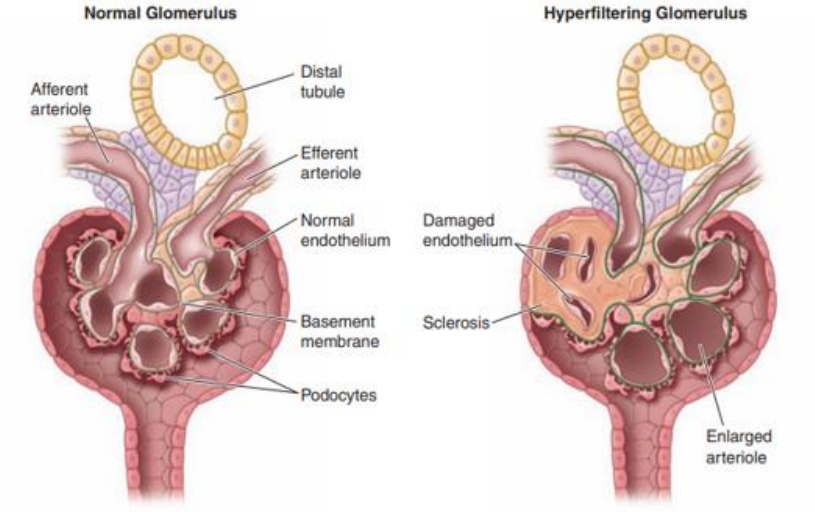
2.1.4.3 KBH Nedeni Temelinde Sınıflandırma

KDIGO sınıflandırması hastalığı altta yatan sistemik hastalıkların varlığı ve anormalliklerin yerleşim yeri temelinde sınıflandırır. Bu nedenle diyabetik nefropati glomerulusu etkileyen bir sistemik hastalık olarak; obstrüktif nefropati ise tübülo-interstisyumu etkileyen bir primer böbrek hastalığı olarak sınıflandırılabilir. Bu yaklaşımın sınırlamaları arasında böbrek anormalliklerinin patolojik yerleşim yerini değerlendirmek için altın standart olan ve nadir olarak kullanılan böbrek biyopsi yer almaktadır (33).

2.1.5. Patofizyolojisi

KBH'nin patofizyolojisi iki geniş mekanizma grubunu içerir. Bu mekanizmalardan ilki temel etiyolojiye özgü başlatıcı mekanizmalardır. Bunlar böbrek gelişimi veya bütünlüğündeki genetik anormallikler belirli glomerülonefrit türlerinde immün kompleks birikimi ve inflamasyon ya da böbrek tübülleri ve interstisyumda toksin maruziyetidir. Diğer mekanizma ise böbrek kütlesindeki uzun vadeli azalmayı takiben yaygın olarak görülen hiperfiltrasyon ve hayatta kalan nefronların hipertrofisidir.

Nefron sayısındaki azalmaya verilen yanıtlar vazoaktif hormonlar, sitokinler ve büyüme faktörleri aracılığıyla gerçekleşir. Bu kısa vadeli adaptasyonlar sonucu gelişen hipertrofi, hiperfiltrasyon ve artan basınç glomerüler yapının bozulmasına ve kalan nefronların skleroz ve kaybına yol açmasına sebep olur (Şekil 1).



Soldaki şema normal glomerüler yapıyı göstermektedir. Sağdaki şema ise "Nefron sayısındaki azalma ile ilişkilendirilen ikincil glomerüler değişiklikler, kılcal damarların lümenlerinde genişleme gibi durumları içerir. Bu değişikliklerin kalan nefronlarda meydana gelen kompensatuar hiperfiltrasyon ve hipertrofi sonucunda oluştuğu düşünülmektedir" (JR Ingelfinger: N Engl J Med 348:99, 2003).

Şekil 1: Normal ve KBH'de görülen glomerüler yapılar

Böbrek içindeki renin-anjiyotensin sisteminin artmış aktivitesi hem başlangıçtaki adaptif hiperfiltrasyona hem de hipertrofi ve skleroza katkıda bulunur. Bu süreç izole bir hasardan kaynaklanan böbrek kütlesindeki azalmanın yıllar boyunca böbrek fonksiyonunda kademeli bir düşüşe neden olmasını açıklar (10).

2.1.6. Klinik Bulgular

KBH'nin klinik prezantasyonu ve bulguları hastalığın evresine göre farklılık göstermektedir. Klinik prezantasyon ve komplikasyonlar hastalık süreci boyunca iç içe geçmiş durumdadır. Bu başlık altında başlıca; sıvı-elektrolit, asit-baz bozuklukları, kalsiyum-fosfat metabolizma bozuklukları, kardiyovasküler bozukluklar, hematolojik bozukluklar, nöromüsküler değişiklikler, gastrointestinal ve beslenme anormallikleri, endokrin-metabolik bozukluklar ve dermatolojik değişikliklerden bahsedilecektir (10).

2.1.6.1. Sıvı-Elektrolit ve Asit-Baz Bozuklukları

KBH'li çoğu hastada toplam vücut sodyum ve su içeriği klinik muayenede belirgin olmasa da hafifçe artmıştır. Normal böbrek fonksiyonu filtrelenen sodyum

ve suyun tübüler reabsorpsiyonunu ayarlayarak idrarla atılımın alımla uyumlu olmasını sağlar. Birçok böbrek hastalığı bu glomerülotübüler dengeyi bozarak diyetle alınan sodyumun idrarla atılımını aşmasına ve sonuçta sodyum tutulumu ile birlikte ekstraselüler sıvı hacminin (ECFV) artmasına yol açar. Bu artış hipertansiyona katkıda bulunur ve bu durum nefron hasarını hızlandırır. Hiponatremi, KBH'de yaygın olarak görülmez ancak var olduğunda su kısıtlamasına yanıt verir. Ekstrarenal bir sıvı kaybı (örn. diyare) olduğunda bu hastalar yetersiz sodyum geri alımı nedeniyle ECFV kaybına yatkın olabilirler. Bu durum perfüzyon yetersizliği sebebiyle böbrek fonksiyonunu azaltarak kronik üzerine akut böbrek hasarına yol açabilir (10).

KBH'de GFR'deki düşüş her zaman idrarla potasyum atılımında paralel bir azalma ile birlikte olmaz. Potasyum atılımı büyük ölçüde distal nefron segmentlerinde aldosteron bağımlı sekresyonla sağlanır. Potasyum tutulmasına karşı bir diğer savunma mekanizması ise gastrointestinal sistemde artan potasyum atılımıdır. Ancak artan potasyum alımı, protein katabolizması, hemoliz, kanama, kan transfüzyonu ve metabolik asidoz gibi durumlar hiperkalemiye yol açabilir. Hipokalemi yaygın değildir ve genellikle aşırı diüretik tedavi veya eşlik eden gastrointestinal kayıplarla birlikte belirgin şekilde azalmış potasyum alımını yansıtır (10).

Metabolik asidoz ileri evre KBH'de yaygın bir bozukluktur. Çoğu hasta idrarı asidifiye edebilir ancak daha az amonyak üretirler ve bu nedenle idrardaki tamponla birlikte normal miktarda hidrojen atamazlar. Hiperkalemi ve hiperkloremik metabolik asidoz kombinasyonu diyabetik nefropati, tübülointerstisyel hastalık veya obstrüktif üropati olan hastalarda KBH'nin erken evrelerinde (evre 1-3) bile sıklıkla görülür; bu durum non-anyon gap metabolik asidozdur. Böbrek fonksiyonu kötüleştikçe, günlük idrarla atılan net asit miktarı genellikle 30-40 mmol ile sınırlıdır ve biriken organik asitlerin anyonları anyon gap metabolik asidoza yol açabilir (10).

2.1.6.2. Kalsiyum ve Fosfat Metabolizması Bozuklukları

KBH'de kemik bozuklukları yüksek kemik dönüşümü ve düşük kemik dönüşümü olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır. Yüksek kemik dönüşümü, artmış parathormon (PTH) seviyeleri ile ilişkilidir ve osteitis fibroza sistika gibi hastalıklara

yol açabilir. Bu durumda kemik dokusunda fibrozis ve kist oluşumu görülür. Düşük kemik dönüşümü ise adinamik kemik hastalığı ve osteomalazi olarak bilinir. Bu hastalıklar düşük PTH seviyeleri ve yetersiz kemik mineralizasyonu ile karakterizedir. Kemik bozuklukları fosfat birikimi ve düşük kalsitriol seviyeleri nedeniyle gelişir, bu da hiperkalsemi ve vasküler kalsifikasyon riskini artırır. KBH'de kalsiyum ve fosfor metabolizmasındaki bozukluklar kardiyovasküler sistemi de etkiler. Hiperkalsemi ve hiperfosfatemi özellikle koroner arterler ve kalp kapakçıklarında vasküler kalsifikasyon ile ilişkilidir. Bu durum kardiyovasküler mortalite riskini artırabilir. Mineral metabolizmasındaki diğer bozukluklar arasında kalsifilaksi (kalsifik üremik arteriolopati) bulunur. Bu ciddi durum özellikle ileri evre KBH'de görülür ve ciltte livedo retikülaris ve iskemik nekroz ile karakterizedir (10).

2.1.6.3. Kardiyovasküler Bozukluklar

KBH'de kardiyovasküler hastalıklar en önemli ölüm ve hastalık nedenlerinden biridir. KBH'nin her evresinde kardiyovasküler risk yaş ve cinsiyete uygun genel popülasyona göre 10 ila 200 kat daha fazladır. Evre 5'e ulaşmadan önce hastaların çoğu ileri kardiyovasküler komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybeder, bu nedenle erken KBH aşamalarında kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi önemlidir.

İskemik vasküler hastalık KBH'li hastalarda koroner, serebrovasküler ve periferik damar hastalıklarını kapsar. Ayrıca sol ventrikül hipertrofisi ve mikrovasküler hastalık gibi anormallikler miyokardiyal iskemiyi artırabilir.

Kalp yetmezliği KBH'deki anormal kalp fonksiyonları, sol ventrikül hipertrofisi ve sıvı birikimi nedeniyle sık görülür. Hem diastolik hem de sistolik disfonksiyonlar kalp yetmezliğine yol açabilir. Özellikle ileri evre KBH'de düşük basınçlı pulmoner ödem görülebilir ve bu durum alveolar kapiller membranların artmış geçirgenliğinden kaynaklanabilir. Hipertansiyon ise KBH'nin yaygın bir komplikasyonudur ve genellikle sol ventrikül hipertrofisi ve böbrek fonksiyon kaybıyla ilişkilidir.

Perikardit KBH'nin ileri evrelerinde görülebilir ve genellikle göğüs ağrısı ve perikardiyal sürtünme sesi ile tanınır. Perikardiyal efüzyon ve tamponad nadir

görülür ancak perikardit genellikle tedavi edilmemiş veya yetersiz diyaliz gören hastalarda daha sık rastlanır (10).

2.1.6.4. Hematolojik Bozukluklar

Normositik-normokromik anemi, evre 3 KBH'de görülebilir ve evre 4'te çok yaygındır. Bu durumun nedeni hastalıklı böbreklerin yetersiz eritropoetin (EPO) üretimidir. Ek faktörler arasında demir eksikliği, akut ve kronik inflamasyon (demir kullanımında bozulma), şiddetli hiperparatiroidizm ve üremik ortamda eritrositlerin kısa ömrü yer alır. KBH'de anemi; doku oksijen taşıma ve kullanımında azalma, artmış kardiyak debi, ventriküler genişleme ve hipertrofi gibi olumsuz patofizyolojik sonuçlara yol açar. Klinik belirtiler arasında yorgunluk, egzersiz toleransında azalma, anjina, kalp yetmezliği, bilişsel düşüş ve enfeksiyonlara karşı savunma yeteneğinde bozulma bulunur (10).

2.1.6.5. Nöromüsküler Bozukluklar

Nöromüsküler komplikasyonlar arasında merkezi sinir sistemi, periferik ve otonom nöropati, ayrıca kas yapısı ve fonksiyonundaki bozukluklar bulunur. Bu komplikasyonlar genellikle azotlu metabolitler ve özellikle PTH'nin etkisiyle ortaya çıkar. Erken belirtiler arasında hafif bellek ve konsantrasyon bozuklukları, uyku problemleri, kas seğirmeleri ve kramp gibi nöromüsküler irritabilite yer alır. İleri evre KBH'de asteriksis, miyoklonus, nöbetler ve koma görülebilir. Periferik nöropati genellikle evre 4 KBH'de klinik olarak belirginleşir. Öncelikle duyusal sinirler etkilenir ve "huzursuz bacak sendromu" gelişebilir. Duyu anormallikleri tedavi edilmezse motor semptomlar da ortaya çıkar ve renal replasman tedavisi gerekebilir (10).

2.1.6.6. Gastrointestinal ve Beslenme Bozuklukları

Üremik hastalarda gastrit, peptik ülser ve mukozal ülserler görülebilir, bu da karın ağrısı, bulantı, kusma ve GI kanamalarına neden olabilir. Kabızlık yaygındır ve kalsiyum ile demir takviyeleri bu durumu kötüleştirebilir. İleri evre KBH'de protein-enerji malnütrisyonu yaygındır ve genellikle renal replasman tedavisi gerektirir (10).

2.1.6.7. Endokrin-Metabolik Bozukluklar

KBH'de glukoz metabolizması bozulur ancak açlık glukoz seviyeleri genellikle normal veya hafifçe yükselmiştir. Üremik hastalarda insülin seviyeleri genellikle hafif ile orta derecede yüksektir. Kadınlarda düşük östrojen seviyeleri, adet düzensizlikleri ve gebelikle ilgili sorunlar yaygındır. Erkeklerde düşük plazma testosteron seviyeleri ve cinsel işlev bozuklukları görülebilir (10).

2.1.6.8. Dermatolojik Bozukluklar

Deri anormallikleri yaygındır. Kaşıntı, üremik durumun en rahatsız edici belirtilerinden biridir ve ciltte renk değişiklikleri görülebilir. Nefrojenik fibrozan dermopati adı verilen özel bir cilt durumu, özellikle kollar ve bacaklarda subkutan endürasyon ile karakterizedir ve gadolinyum kontrast maddesine maruz kalan hastalarda görülür. KBH evre 2'de gadolinyum maruziyetinin azaltılması, evre 3–5'te ise mümkünse kaçınılması tavsiye edilir (10).

2.1.7. Tanı Kriterleri ve Yöntemler

KBH tanısı başlıca 3 basamakta tariflenebilir.

2.1.7.1. Kronik Durumun Belirlenmesi

GFR değerinin 60 ml/dk/1.73 m²'den düşük olması durumunda öncelikle akut ve kronik ayrımı için laboratuvar bulguları klinik geçmişle birlikte dikkatle değerlendirilmelidir. Kronikliği belirlemede yardımcı olabilecek başlıca tıbbi geçmiş bulguları; komorbiditeler, ailede böbrek hastalığı öyküsü, kullanılan ilaçlardır. Fizik muayene bulguları genellikle yardımcı değildir, ancak cilt pigmentasyonu, çizik izleri, sol ventrikül hipertrofisi ve hipertansif fundus değişiklikleri kronik bir durumu destekleyebilir. Böbrek yetmezliğine neden olabilecek akut hastalıklar (örneğin sistemik vaskülit veya multipl miyelom) dışlanmalıdır. KBH'de normokromik normositik anemi yaygındır ancak bu aynı zamanda akut sistemik hastalıkların bir özelliği olabilir ve bu nedenle ayırt edici değildir. Düşük serum kalsiyum ve yüksek fosfat seviyeleri de ayırt edici değer taşımaz ancak normal paratiroid hormon seviyeleri akut böbrek hasarı ile daha uyumludur. Eğer kan üre azotu 140 mg/dl'den yüksek, serum kreatinin 13.5 mg/dl'den fazla (>1200 μmol/l) veya kan üre 300

mg/dl'den fazla (>50 mmol/l) olmasına rağmen idrar miktarı normalse KBH'ye sahip olma olasılıkları ABH'den çok daha yüksektir (36).

2.1.7.2. Glomerüler Filtrasyon Hızının Değerlendirilmesi

Böbrek fonksiyon testleri ABH ve KBH ayrımının net olmadığı hastalarda başlangıçta azalmış GFR bulgusundan itibaren 2 hafta içinde tekrarlanmalıdır. Kreatinin hesaplamasının altın standardı inülin klirensinin ölçülmesidir. Ancak bu test yaygın olarak mevcut değildir bu nedenle, GFR'yi hesaplamak için kreatinin klirensi kullanılır (37).

ABH ve KBH için biyobelirteç olarak kullanılmak üzere incelenen birçok başka bileşik vardır; bunlar arasında sistatin C, böbrek hasarı molekülü 1 (KIM-1), çözünür ürokinaz tip plazminojen aktivatör reseptörü, idrar epitel büyüme faktörü, beta-2 mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein, serum nötrofil jelatinazla ilişkili lipokalin (NGAL), L-tipi yağ asidi bağlayıcı protein (L-FABP), fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) ve beta-iz protein yer alır (38). Ayrıca Kronik Böbrek Yetersizliği Kohortu Çalışması (CRIC), yüksek duyarlıklı troponin T ve amino-terminal pro-B tipi natriüretik peptitler (NT pro-BNP) gibi bazı kardiyak biyobelirteçler ve idrar NGAL gibi biyobelirteçlerin KBH ilerlemesiyle yüksek oranda ilişkili olduğunu göstermiştir (39).

Glomerüler filtrasyon, kanın glomerüler kapillerlerden geçerken bir ultrafiltrat oluşturma sürecidir. Prensipte GFR nefron sayısının ortalama tek nefron filtrasyon hızı ile çarpımının bir ürünüdür (40). GFR, sağlıklı ve hastalıklı durumlarda böbrek fonksiyonunun en iyi göstergesi olarak geniş çapta kabul görmektedir ve birçok klinik durumda optimal karar verme için doğru değerlere ihtiyaç vardır. Serum kreatinine dayalı tahmini GFR klinik laboratuvarlar tarafından yaygın olarak rapor edilmektedir ve böbrek fonksiyonunun "ilk basamak" testi olarak çoğu klinik muayenede mevcuttur (41).

Geniş bir kanıt grubuna dayanarak sağlıklı genç yetişkin beyaz bireylerde ortalama GFR'nin yaklaşık olarak 125 ml/dk/1.73 m^2 olduğu ve geniş bir aralık gösterdiği belirlenmiştir (42). GFR'yi vücut yüzey alanına endekslemek sağlıklı bireyler arasındaki varyasyonu azaltır ve normatif değerlerle karşılaştırma yapılmasını sağlar. Normal GFR seviyesinin etnik gruplar arasında farklılık gösterdiğine dair bazı kanıtlar mevcuttur. GFR birçok fizyolojik ve patolojik

durumdan etkilenir ve günün saati, diyet protein alımı, egzersiz, yaş, hamilelik, obezite, hiperglisemi, antihipertansif ilaç kullanımı, ekstraselüler sıvı fazlalığı veya eksikliği ve ABH ve KBH gibi faktörlere bağlı olarak değişir. İnsanlarda GFR'yi doğrudan ölçmek mümkün değildir; bu nedenle "gerçek" GFR kesin olarak bilinememektedir. GFR, dışarıdan verilen filtrasyon belirteçlerinin klirensi olarak dolaylı yoldan ölçülebilir veya serum düzeylerinden tahmin edilebilir, ancak hem ölçülen (mGFR) hem de tahmin edilen GFR (eGFR) değerlerinin belirlenmesinde hata payı vardır. Prensipte gerçek GFR, mGFR veya eGFR'nin tekrarlanan ölçümleri ve ölçüm hatasını içeren uygun istatistiksel teknikler kullanılarak tahmin edilebilir (43).

2.1.7.3. Proteinüri Değerlendirmesi

Toplam idrar proteini dipstick, çöktürme ve elektroforez yöntemleriyle değerlendirilebilir. Proteinüri ile giden çoğu böbrek hastalığında baskın olan idrar albümini albümin-spesifik dipstick, immünokimyasal teknikler ve boyut bazlı yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) kullanılarak değerlendirilebilir. İdrar albümini immünreaktif, immünreaktif olmayan, parçalanmış veya biyokimyasal olarak modifiye edilmiş olabilir ve laboratuvar teknikleri farklı albümin türlerini tespit etme yetenekleri açısından değişkenlik gösterebilir. Proteinüri değerlendirmesi için idrar örneği zamanlanmış bir toplama veya tek seferlik idrar örneğinden elde edilebilir. Rutin uygulamada tek seferlik idrar protein veya albümin-kreatinin oranları, 24 saatlik idrar örneğine tercih edilir. Diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarda proteinüri yerine albüminüri değerlendirilmesi klinik olarak daha anlamlıdır. Proteinüri ve albüminüri değerlendirmelerinin hem diyabetik olmayan böbrek hastalıklarında hem de genel popülasyon taramalarında bir rolü vardır (44).

2.1.7.4. Böbrek Görüntüleme Yöntemleri

KBH için spesifik bir görüntüleme özelliği bulunmamaktadır. Radyolojik incelemeler, özellikle ultrason, çoğu durumda etiyolojik araştırma (örneğin böbrek arter stenozu, polikistik böbrek hastalığı, hidronefroz) ve tedavi takibi için yapılır.

Ultrason: KBH’de intrarenal damarların doppler ultrasonu genellikle normal sonuçlanır. Uzun süreli ciddi KBH (özellikle evre 5) durumunda, tipik B-mod

bulguları arasında böbrek kortikal kalınlığının 6 mm'den az olması yer alır (45). Kortikal kalınlık hastalığın ciddiyetini belirlemede uzunluktan daha güvenilir bir parametre olarak öne çıkar (46). KBH'de artmış böbrek kortikal ekojenisitesi, böbrek piramitlerinin ve böbrek sinüsünün kötü görünürlüğü, marjinal düzensizlikler, papiller kalsifikasyonlar ve kistler görülebilir. Doppler ultrasonunda ise anormal bulgular arasında azalmış böbrek vaskülaritesi ve artmış direnç indeksleri (RI) değerleri bulunur; bu durum segmental ve interlobüler arterlerde yüksek direnç anlamına gelir (47).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI): Böbrek fonksiyonunun invazif olmayan değerlendirilmesi için güçlü bilgiler sunar. Arteriyel spin etiketleme (ASL), böbrek perfüzyonunu ölçmek için endojen kanı izleyici olarak kullanır. Kan oksijenasyon seviyesine bağlı (BOLD) MRI, deoksihemoglobinin paramanyetik özelliğinden yararlanarak böbrek oksijenasyon seviyesini araştırır (48). Böbrek fonksiyonel MRI, potansiyel olarak böbreklere zarar verebilecek kontrast maddelere ihtiyaç duymadan fibrozis ve doku hipoksisini nicel olarak değerlendiren invazif olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Doku içindeki su moleküllerinin hareketini değerlendirerek, difüzyon ağırlıklı MRI böbrek fibrozisini tespit edebilir. Difüzyon ağırlıklı MRI'da kortikal görünür difüzyon katsayısının (ADC) daha düşük seviyeleri daha fazla fibrozisi gösterebilir (49).

ABH veya evre 4-5 KBH'de diyaliz almayan hastalarda iyotlu kontrast maddeler için kısmi (ancak mutlak değil) bir kontrendikasyon söz konusudur. Ancak yaşamı tehdit eden durumların tanısı için gerekli olduğunda iyotlu kontrast maddelerin kullanımı geri çevrilmemelidir (50). Kontrast maddelerinin neden olduğu ABH'yi önlemek için eGFR'si 30 ml/dk/1.73 m²'nin altında olan ve diyaliz almayan hastalarda kontrendikasyon bulunmadığı sürece normal salin çözeltisi ile hidrasyon önerilmektedir (51). İyotlu kontrast maddelerin uygulanması temelinde böbrek fonksiyonuna bakılmaksızın diyaliz başlatma veya değiştirme gerekliliği bulunmamaktadır. Standart kontrast madde dozajı önerilmektedir, çünkü azaltılmış doz, optimal olmayan görüntülere neden olabilir (52).

Gadolinyum Bazlı Kontrast Maddeler (GBSM) ise nefrojenik sistemik fibrozis açısından risk teşkil eder. Nefrojenik sistemik fibrozis, GBCM'ye maruz kalma sonucu tetiklenen ve neredeyse tamamen ABH veya eGFR'si 30 ml/dk/1.73

m²'nin altında olan hastalarda görülen, deri ve diğer dokularda fibrozis ile karakterize edilen sistemik bir hastalıktır. Nefrojenik sistemik fibrozisin neredeyse tüm vakaları, şu anda nefrojenik sistemik fibrozis riski taşıyan hastalarda kullanımı kontrendike edilen Grup I ajanları ile ilişkilidir (53). Grup II GBCM'nin standart dozuyla nefrojenik sistemik fibrozis riski oldukça düşük olduğundan, ABH veya eGFR'si 30 ml/dk/1.73 m²'nin altında olan hastalarda bu kontrast maddelerin kullanımı için gecikme veya ertelemenin potansiyel zararı gerekli muayeneler için kullanımı sonrası olabilecek zarardan daha yüksek olabilir (53).

2.1.8. Tedavi

KBH tedavisinde asıl amaç altta yatan sebebi tedavi ederek hastalığın ilerlemesini durdurmaktır. Bunun yanı sıra komplikasyonları azaltmak ve semptomları yönetmek de tedavinin önemli bir parçasıdır. KBH'nin altta yatan patofizyolojisini hedef alarak ilerleme riskini azaltmak, hastalığın belirtileri ve sonuçları üzerinde olumlu etkiler yaratabilir (54).

2.1.8.1. Yaşam Tarzı Faktörleri

KBH'liler, kardiyovasküler sağlık, tolerans ve kırılganlık düzeyine uygun fiziksel aktivite yapmaları, optimal bir vücut kitle indeksine (VKİ) ulaşmaları ve tütün ürünleri kullanmamaları konusunda teşvik edilmelidir. Hastalar; psikologlar, onaylı beslenme uzmanları, fiziksel ve mesleki terapi uzmanları ve sigara bırakma programlarına yönlendirilmelidir (54).

Genel kabul gören öneriler arasında şunlar yer almaktadır:

-Diyabeti olan ve diyaliz tedavisi almayan KBH'lilerde, günlük protein alımının 0.8 g protein/kg (vücut ağırlığı) olacak şekilde tutulması önerilmektedir.

-Diyabeti olan ve KBH'si bulunan hastalarda, günlük sodyum alımının 2 gramdan (veya günlük 90 mmol sodyumdan ya da 5 gram sodyum klorürden) az olacak şekilde hedeflenmesi önerilmektedir.

-Diyabeti olan ve KBH'si bulunan hastalara, haftada en az 150 dakika boyunca orta yoğunlukta fiziksel aktivite yapmaları veya kardiyovasküler ve fiziksel toleranslarına uygun bir seviyeye ulaşmaları önerilmektedir (55).

2.1.8.2. Hipertansiyon Tedavisi

KDIGO kılavuzu, KBH'de hipertansiyonun yönetimi için öneriler sunmaktadır (56).

Bunlar arasında şunlar yer almaktadır:

-Hipertansiyonu, KBH'si ve ciddi derecede artmış albüminürisi (G1-G4, A3) olan ve diyabeti olmayan kişilerde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE-i) veya anjiyotensin II reseptör blokeri (ARB) başlanması önerilmektedir.

-Hipertansiyonu, KBH'si ve orta derecede artmış albüminürisi (G1-G4, A2) olan ve diyabeti olmayan kişilerde ACE-i veya ARB başlanması önerilmektedir.

-Hipertansiyonu, KBH'si ve orta ile ciddi derecede artmış albüminürisi (G1-G4, A2 ve A3) olan ve diyabeti olan kişilerde ACE-i veya ARB başlanması önerilmektedir.

-Yetişkin böbrek nakli alıcılarında ilk basamak antihipertansif ajan olarak dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri CCB veya ARB kullanılması önerilmektedir.

2.1.8.3. Diyabet Tedavisi

KDIGO kılavuzunun, KBH'lilerde hiperglisemi kontrolü ve tedavisi için bulunduğu öneriler aşağıda özetlenmiştir (57).

-DM ve KBH'liler, böbrek hastalığının ilerleme risklerini ve kardiyovasküler hastalıkları azaltmak için kapsamlı bir strateji ile tedavi edilmelidir.

-DM'li, albüminürisi olan normal kan basınçlı hastalarda, ACE-i veya ARB ile tedavi düşünülebilir.

-DM, hipertansiyon ve albüminürisi olan hastalarda, ACE-i veya ARB ile tedaviye başlanması ve bu ilaçların tolere edilebilen en yüksek onaylanmış dozuna kadar titrasyon yapılması önerilmektedir.

-ACE-i veya ARB tedavisine başlandıktan ya da doz artırıldıktan 2-4 hafta içinde kan basıncı, serum kreatinin ve serum potasyum seviyelerindeki değişiklikler izlenmelidir.

-Tedavi başlandıktan veya doz artırıldıktan sonraki 4 hafta içinde serum kreatinin %30'dan fazla artmadığı sürece ACE-i veya ARB tedavisine devam edilmelidir.

-ACE-i veya ARB tedavisi alan kadınlarda kontrasepsiyon önerilmeli ve hamile kalmayı düşünen veya hamile olan kadınlarda bu ajanlar kesilmelidir.

-ACE-i veya ARB kullanımına bağlı hiperkalemi, genellikle serum potasyum düzeylerini düşürmeye yönelik önlemlerle yönetilebilir, bu nedenle dozu azaltmak veya ilacı hemen kesmek yerine alternatif yollar düşünülmelidir.

-Tip 2 DM, KBH ve eGFR'si ≥20 ml/dk/1.73 m² olan hastaların sodyum glukoz kotransport 2 inhibitörü (SGLT2i) ile tedavi edilmesi önerilmektedir.

-SGLT2 inhibitörü önerisi, böbrek ve kardiyovasküler koruma amacı taşımaktadır ve SGLT2 inhibitörlerinin, Tip 2 DM olmayan KBH hastalarında bile güvenlik ve fayda sağladığı gösterilmiştir. Bu nedenle, hastalar halihazırda diğer glukoz düşürücü ajanlarla tedavi ediliyorsa, mevcut tedavi rejimine bir SGLT2 inhibitörü eklenebilir.

-DM'si ve KBH'si olan hastalarda glisemik kontrolü izlemek için HbA1c kullanılmalıdır.

2.1.8.4. Dislipidemi Tedavisi

Dislipidemiye yönelik yaklaşımlar aşağıda verilmiştir (58). Önemli klinik çalışmalardan elde edilen alt grup analizleri, statin tedavisinin evre 1-3 KBH'de kardiyovasküler olay riskini azalttığını göstermiştir.

-Mevcut lipid kılavuzlarına göre, evre 1-3 KBH'de statin tedavisine başlanmalıdır.

-Evre 1-3 KBH'lilerde, klinisyenlerin genel popülasyon için mevcut lipid kılavuzlarına göre statin dozunu ayarlamayı düşünmeleri gerekmektedir.

-Klinisyenlerin, evre 4 KBH'li hastalar için statin tedavisine başlamayı ve LDL kolesterol seviyesini <2.0 mmol/l ve toplam kolesterol/HDL kolesterol oranını <4 mmol/l hedeflemek üzere dozu ayarlamayı düşünmeleri gerekmektedir.

-Gemfibrozil (günde 1200 mg), HDL kolesterol seviyeleri düşük olan ve orta veya yüksek kardiyovasküler risk taşıyan evre 1-3 KBH'li hastalar için statin tedavisine alternatif olarak düşünülebilir.

2.1.8.5. Proteinüri Tedavisi

Proteinüri, böbrek hasarının bir göstergesi ve KBH'nin ilerlemesi ile kardiyovasküler morbidite ve mortalite için önemli bir risk faktörü olduğu için kılavuzlarda yer almaktadır. İki ardışık idrar örneğinde proteinüri varlığı herhangi bir GFR düzeyinde kalıcı proteinüriyi belirlemek için gereklidir (59).

-Diyabeti olan ve sürekli albüminürisi (erkeklerde albümin-kreatinin oranı >2.0 mg/mmol, kadınlarda >2.8 mg/mmol) bulunan yetişkinler, KBH'nin ilerlemesini geciktirmek için bir ACE inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokeri almalıdır.

-ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör brokerleri proteinüriyi azaltmak için tercih edilen ilaçlardır.

2.1.8.6. Anemi Tedavisi

Anemi, GFR'si 60 ml/dk/1.73 m²'den düşük olan hastalar arasında yaygındır. Anemi KBH'lilerde hastaneye yatış kardiyovasküler hastalık ve mortalite gibi olumsuz sonuçlarla ilişkilidir. Eritropoetin eksikliği bu popülasyonda aneminin iyi bilinen bir nedeni olsa da kılavuzlar diğer potansiyel anemi nedenlerinin (örneğin; demir eksikliği) araştırılmasını ve uygun şekilde tedavi edilmesini önermektedir. KBH'liler için 11 g/dl hedef hemoglobin seviyesi önerilmektedir (kabul edilebilir aralık 10–12 g/dl). Eritropoez uyarıcı ajanların kullanımının artmış kan basıncı ve trombotik komplikasyonlar gibi potansiyel olumsuz sonuçlarla ilişkilendirildiği belirtilmiştir. Demir tedavisi anemi yönetiminin önemli bir bileşenidir. Oral demir formunun intravenöz forma göre tercih edilmesi önerilmektedir (60).

2.1.8.7. Renal Replasman Tedavisi

Canlı vericiden yapılan böbrek nakli, renal replasman tedavisi gereksinimi duyan uygun hastalar için birinci tercih olarak teşvik edilmelidir. Kadavradan yapılan böbrek nakilleri de diyalize kıyasla önemli ölçüde daha iyi sonuçlar vermektedir. İlerlemiş KBH'si olan ve hemodiyaliz planları bulunan hastalar için son evre böbrek hastalığına hazırlık olarak vasküler erişim planlarının yapılması önemli bir bakım bileşenidir (58).

Sürekli böbrek replasman tedavisi (CRRT) akut böbrek hasarı yaşayan özellikle hemodinamik olarak stabil olmayan kritik hasta grubu için böbrek desteği sağlamak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (61). Daha sık veya sürdürülebilir diyaliz yöntemleri, örneğin gece diyalizi veya periton diyalizi, haftada 3 kez uygulanan konvansiyonel hemodiyalize alternatif olarak değerlendirilmelidir ve ihtiyaca ve mevcut duruma göre uygun hastalara sunulmalıdır (62).

GFR'si 20 ml/dk/1.73 m²'nin altında olan hastaların, aşağıdaki durumlardan herhangi birinin mevcut olması durumunda renal replasman tedavisi başlamaları gerekebilir:

1. Üremi Belirtileri: Diğer olası nedenler dışlandıktan sonra bulantı, kusma, yorgunluk veya mental durum değişikliği gibi belirtiler.
2. Yönetilemeyen Metabolik Komplikasyonlar:
   -Hiperpotasemi: Tedaviye yanıt vermeyen yüksek potasyum seviyeleri.
   -Asidoz: Diyet değişiklikleri veya ilaçlarla kontrol altına alınamayan ciddi metabolik asidoz.
3. Sıvı Yüklenmesi:
   -Diüretiklere veya diğer tedavilere rağmen düzelmeyen kalıcı ödem veya hipertansiyon.
4. Beslenme Durumundaki Düşüş:
   -Düşük serum albümin seviyeleri, kas kütlesi kaybı veya diyet değişiklikleri ile düzelmeyen malnütrisyon belirtileri.

Bu durumlarda RRT başlatmak, bu komplikasyonları ele almaya ve hastanın yaşam kalitesini artırmaya yardımcı olabilir.

2.2. SARKOPENİ

2.2.1. Tanım

Sarkopeni, Yunan kökenli "et yoksulluğu" ifadesinden türetilmiş bir terimdir. İlk olarak 1980'lerde yaşa bağlı olarak meydana gelen hareketliliği, beslenme durumunu ve bağımsızlığı etkileyen yağsız vücut kütlesindeki azalma olarak tanımlanmıştır (63).

Sarkopeni, kas kütlesi ve işlevinde hızlanmış kaybı içeren, ilerleyici ve yaygın bir iskelet kası bozukluğu olarak tanımlanmıştır. Sarkopeni; düşmeler, fonksiyonel gerileme, kırılganlık ve ölüm oranında artış gibi olumsuz sonuçlarla ilişkilidir (64).

Sarkopeni terimi ilk olarak yaşa bağlı kas kütlesi ve işlev kaybını ifade etmek için kullanılmıştır. Ancak yıllar boyunca bu terim, işlev kaybına atıfta bulunmadan sadece kas erimesini (düşük kas kütlesi) tanımlamak için kullanılmış ve bu kavram günümüzde hâlâ bazı kanser ve diğer hastalıklara bağlı sarkopeni araştırmalarında kullanılmaktadır. Bununla birlikte, sarkopeninin tanımında ilerlemeler ve güncellemeler yapılmıştır ve dünya genelinde uzman grupların yayınladığı uzlaşı tanımları artık sarkopeni kavramına kas fonksiyonunu da dahil etmektedir. Günümüzde en çok atıf yapılan tanım, Asya Sarkopeni Çalışma Grubu'nun (AWGS) desteklediği (65), Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu'nun (EWGSOP) önerdiği (66) ve Ocak 2019'da EWGSOP2 olarak güncellenmiş tanımdır (67).

Sarkopeni tanısı için hem düşük kas kütlesi hem de düşük kas fonksiyonunun (güç veya performans) varlığının kullanılmasını önerilmektedir. Bu nedenle, tanı koymak için kriter 1'in belgelenmesi ve kriter 2 veya kriter 3'ten birinin sağlanması gerekmektedir (67).

Sarkopeni tanısı için kriterleri;

1)Düşük kas kütlesi

2)Düşük kas gücü

3)Düşük fiziksel performans

2.2.2. Epidemiyoloji

Sarkopeninin prevalansı kullanılan tanımlar ve kriterlere göre farklı nüfuslarda değişiklik göstermektedir. 65 yaş üstü bireylerde prevalansın %3 ile %24 arasında olduğu bildirilmiştir (68). Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu'nun (66) belirlediği kriterlere göre, kas kütlesi ve kas fonksiyonunun (güç, yürüyüş hızı) kaybı birlikte değerlendirildiğinde prevalans %7.1'dir. Sadece kas kütlesi kaybı kriteri değerlendirildiğinde ise prevalans %11'dir.

Hem kas kütlesi hem de kas fonksiyonu (güç, yürüyüş hızı) bağımsız olarak mortalite ile ilişkilidir (69). Hem kas kütlesindeki hem de kas fonksiyonundaki azalmalar, mortalite riskini 3.7 kat, düşme riskini ise 2 kat artırmakla ilişkilidir. Ayrıca, bağımlılık riskinde de artışa neden olmaktadır (70). Sarkopeni, hastaneye yatış riskini %50 artırmakta, hastanede kalış süresini ortalama 20 gün uzatmakta ve hastane bakım maliyetlerinde %34 ila %58 arasında bir artışa neden olmaktadır (71).

2.2.3. Risk Faktörleri

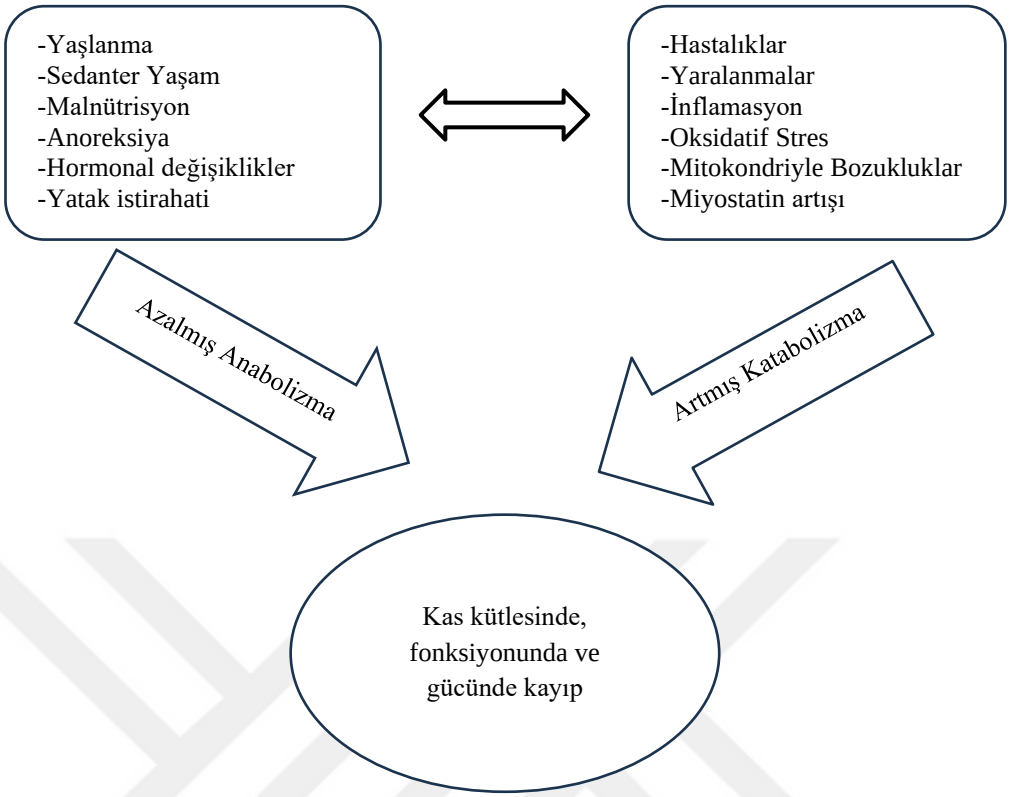
Sarkopeninin gelişimine katkı sağlayacak çeşitli risk faktörleri vardır (72). Sarkopeni gelişiminin risk faktörleri farklı kategorilere ayrılabilir:

Kişisel Faktörler: Yaş, cinsiyet, düşük doğum ağırlığı (73).

Hormonal Faktörler ve İnflamasyon: Yaşlanma ile ilişkili hormonal bozukluklar (örneğin testosteron, östrojenler, büyüme hormonu, insulin benzeri büyüme faktörü-1) kas kütlesinin azalmasıyla ilişkilidir. Kronik düşük dereceli inflamasyon yaşlanmanın bir işareti olarak sarkopeninin patogenezinde rol oynar. Ayrıca miyositlerdeki mitokondriyal disfonksiyonun yaşlanmayla birlikte kas kaybına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (74).

Yaşam Tarzı Alışkanlıkları: Beslenme seçimleri, özellikle protein alımındaki azalma, hareketsiz yaşam tarzı, alkol ve tütün kullanımı sarkopeni riskini artırır. Uzun süreli yatak istirahati ve hareketsizlik, yaşlı bireylerde dramatik kas kaybına neden olabilir (75).

Kronik Sağlık Koşulları: Bilişsel bozukluklar, ruh hali değişimleri, diyabet ve son dönem organ hastalıkları (kalp, akciğer, karaciğer, böbrek veya beyin) gibi uzun süreli sağlık koşulları, kas kütlesi ve gücünün hızla kaybıyla ilişkilidir (66).



EWGSOP 2'den adapte edilmiştir.

Şekil 2: Sarkopeninin majör risk faktörleri

2.2.4. Mekanizma

Sarkopeninin başlangıç ve ilerlemesinde yer alabilecek çeşitli mekanizmalar vardır. Bu mekanizmalar arasında protein sentezi, proteoliz, nöromüsküler bütünlük ve kas yağ içeriği bulunur. Sarkopeni olan bir bireyde birden fazla mekanizma etkili olabilir ve bu mekanizmaların katkıları zamanla değişebilir (66).

2.2.5. Klinik Bulgular

Klinik uygulamada, vaka tespiti, bir hastanın sarkopeni belirtilerini (örneğin düşme, zayıf hissetme, yavaş yürüyüş hızı, bir sandalyeden kalkmada zorluk çekme veya kilo kaybı/kas erimesi) bildirmesiyle başlar. Vaka tespiti sarkopeninin daha yüksek prevalansının beklenebileceği bakım ortamlarında özellikle önemlidir. SARC-F (Strength, assistance with walking, rising from a chair, climbing stairs, and falls) (Güç, yürümede yardım, sandalyeden kalkma, merdiven çıkma ve düşme),

kullanımını destekleyen kanıtları olan yaygın olarak tavsiye edilen bir vaka tespit aracıdır (67). SARC-F ölçeği ile ilgili detaylı bilgi, tanı kısmında verilecektir.

2.2.6. Tanı Kriterleri ve Yöntemleri

Tablo 7'de klinik uygulama ve araştırmalarda sarkopeniyi tanımlamak için mevcut olan geniş bir yelpazede geçerliliği kanıtlanmış testler ve araçlar mevcuttur.

Tablo 7: Klinik pratikte ve araştırmalarda sarkopeni vaka tespiti, kas gücü, kas kütlesi ve fiziksel performans ölçümü için araçların seçimi

Değişken	Klinik uygulama
Vaka tespiti	-SARC-F anketi
İskelet Kas Gücü	-Kavrama gücü -Sandalyeden kalkma testi
İskelet kası kütlesi veya kalitesi	-Çift enerjili X-ray absorpsiyometrisi (DXA) ile Apendiküler İskelet Kası Kütlesi (ASMM) ölçümü -Biyoelektrik empedans analizi (BIA) ile tahmin edilen tüm vücut iskelet kütlesi (SMM) veya ASMM - BT veya MRI ile lombar kas kesit alan ölçümü
Fiziksel Performans	-Yürüme hızı -Kısa Fiziksel Performans Ölçümü

SARC-F: Strength, assistance with walking, rising from a chair, climbing stairs, and falls (Güç, Yürümede yardım, Sandalyeden kalkma, Merdiven çıkma ve Düşme)
EWGSOP2'den adapte edilmiştir.

2.2.6.1 Vaka Tespiti (SARC-F)

EWGSOP2 sarkopeninin karakteristik belirtileri hakkında hastalardan öz bildirim almak için SARC-F anketinin kullanılmasını önermektedir. SARC-F hastalar tarafından doldurulan ve sarkopeni riskini tarayan 5 maddelik bir ankettir. Yanıtlar hastanın güç, yürüme yeteneği, sandalyeden kalkma, merdiven çıkma ve düşme deneyimindeki sınırlamaları konusundaki algısına dayanır. SARC-F ölçeği puanları 0 ile 10 arasında değişir (her bir bileşen için 0–2 puan; 0 = en iyi, 10 = en kötü) ve semptomatik (4+) ile sağlıklı (0–3) durumları temsil edecek şekilde ikiye ayrılmıştır. Bu tarama aracı, Afrika Amerikan Sağlık Çalışması, Baltimore Yaşlanma

Uzunlamasına Çalışması ve Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Çalışması gibi üç büyük popülasyonda (76) değerlendirilmiş ve Çinli erkek ve kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada (77) da kullanılmıştır. Bu popülasyonlarda, SARC-F sarkopeni ile ilişkili olumsuz sonuçlar riski taşıyan kişileri tanımlamada geçerli ve tutarlı bulunmuştur.

SARC-F düşük kas gücünü tahmin etmede düşük-orta seviye kadar bir hassasiyete ve çok yüksek bir özgüllüğe sahiptir (78).

Tablo 8: SARC-F anketi ve skorlaması

İçerik	Soru	Puan
Güç	5 kg'lik bir ağırlığı kaldırmak ve taşımakta zorlanıyor musunuz?	Hiç: 0 Biraz: 1 Çok zor veya Yapamıyorum: 2
Yürümede Yardım	Oda içinde yürümekte zorlanıyor musunuz?	Hiç: 0 Biraz: 1 Çok zor, destekle veya yapamıyorum: 2
Sandalyeden Kalkma	Sandalye veya yataktan kalkarken zorlanıyor musunuz?	Hiç: 0 Biraz: 1 Çok zor / yardımsız yapamıyorum: 2
Merdiven Çıkma	10 basamak merdiven çıkarken zorlanıyor musunuz?	Hiç: 0 Biraz: 1 Çok zor veya yapamıyorum: 2
Düşme	Son bir yıl içinde kaç kez düştünüz?	Hiç: 0 1-3 kez: 1 4 veya daha fazla: 2

2.2.6.2 Kas Gücü

Kavrama gücünü ölçmek basit ve pahalı olmayan bir yöntemdir. Düşük kavrama gücü hastaların hastanede daha uzun yatış süresi, artan fonksiyonel kısıtlılık, sağlıkla ilişkili kötü yaşam kalitesi ve ölüm gibi olumsuz sonuçlarla karşılaşma ihtimallerini güçlü bir şekilde öngörür (79).

Kavrama gücünün doğru ölçümü, kalibre edilmiş bir el dinamometresi kullanılarak, iyi tanımlanmış test koşulları altında yapılmalı ve uygun referans popülasyonlarından elde edilen yorumlama verileri ile desteklenmelidir (80). Kavrama gücü, vücudun diğer bölgelerindeki kas gücü ile orta derecede ilişkilidir, bu nedenle kol ve bacak gücünün daha karmaşık ölçümleri için güvenilir bir yedek ölçüm olarak kullanılır. Kullanım kolaylığı nedeniyle, kavrama gücünün hastane

pratiğinde, uzman klinik ortamlarda ve toplum sağlık hizmetlerinde rutin olarak kullanılması tavsiye edilmektedir (81). Jamar dinamometresi, kavrama gücünü ölçmek için geçerliliği kanıtlanmış ve yaygın olarak kullanılan bir araçtır, diğer markaların kullanımı da araştırılmaktadır (82). Eğer kavrama ölçümü mümkün değilse, (elde engel olması örneğin ileri düzeyde artrit veya inme nedeniyle), alt ekstremite gücünü ölçmek için izometrik tork yöntemleri kullanılabilir (83).

Sandalyede otur-kalk testi (diğer adıyla sandalyeden kalkma testi), bacak kaslarının (özellikle kuadriseps kas grubu) gücünü değerlendirmek için kullanılabilir. Bu test, bir kişinin kollarını kullanmadan oturur pozisyondan beş kez kalkıp oturması için gereken süreyi ölçer. Zamanlı sandalyeden kalkma testi ise bir kişinin 30 saniye içinde kaç kez kalkıp oturabileceğini sayar (84).

2.2.6.3 Kas Kütlesi

Kas miktarı veya kütlesi çeşitli tekniklerle tahmin edilebilir. Sonuçları, boy veya VKİ'ye göre ayarlamak için farklı yöntemler kullanılabilir. Kas miktarı toplam vücut iskelet kas kütlesi (SMM), apendiküler iskelet kas kütlesi (ASM) veya belirli kas gruplarının ya da vücut bölgelerinin kesitsel alanı olarak raporlanabilir.

MRI-BT: MRI ve BT kas miktarı veya kütlesinin non-invaziv olarak değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak, bu araçlar genellikle birincil sağlık hizmetlerinde kullanılmaz; çünkü yüksek ekipman maliyetleri, taşınabilirlik eksiklikleri ve ekipmanı kullanabilen yüksek eğitimli personel gereksinimleri gibi nedenlerle yaygın değildir. Ayrıca, bu ölçümler için düşük kas kütlesi sınır noktaları henüz net bir şekilde tanımlanmamıştır (85).

DXA: Çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DXA), kas miktarını (toplam vücut ince doku kütlesi veya apendiküler iskelet kas kütlesi) non-invaziv olarak belirlemek için daha yaygın olarak kullanılan bir araçtır. Ancak farklı DXA cihazı markaları tutarlı sonuçlar vermemektedir (86). Temelde, kas kütlesi vücut boyutu ile ilişkilidir; yani, daha büyük vücut boyutuna sahip bireyler genellikle daha büyük kas kütlesine sahiptir. Bu nedenle, kas kütlesini ölçerken, mutlak SMM veya ASM seviyeleri vücut boyutuna göre çeşitli şekillerde ayarlanabilir. Bu ayarlamalar, yükseklik kareye (ASM/yükseklik^2), ağırlık (ASM/ağırlık) veya vücut kitle indeksi (ASM/VKİ) kullanılarak yapılabilir (87). Tercih edilen ayarlama yöntemi ve bu

yöntemin tüm popülasyonlar için uygulanıp uygulanamayacağı konusunda devam eden bir tartışma bulunmaktadır. DXA'nın avantajı, aynı cihaz ve eşik noktaları kullanıldığında birkaç dakika içinde ASM'nin tekrarlanabilir bir tahminini sağlamasıdır. Dezavantajı ise DXA cihazının topluluk içinde kullanılacak şekilde taşınabilir olmaması; bu, yaşlıların evde bakımını tercih eden ülkelerde ihtiyaç duyulan bir özelliktir (64).

BIA: Biyoelektrik empedans analizi (BIA) (88) toplam veya apendiküler iskelet kas kütlesini (ASM) tahmin etmek için kullanılır. BIA ekipmanları kas kütlesini doğrudan ölçmez; bunun yerine, tüm vücudun elektriksel iletkenliğine dayalı olarak kas kütlesinin bir tahminini sağlar. BIA, belirli bir popülasyonda DXA ile ölçülen ince kütle referansına dayanan bir dönüşüm denklemi kullanır (89). BIA ekipmanları uygun fiyatlı, yaygın olarak bulunabilir ve taşınabilir. Farklı cihaz markaları ve referans popülasyonları kullanıldığında kas kütlesi tahminlerinin farklılık göstermesi nedeniyle, farklı cihazlarla elde edilen ham ölçümlerin kullanılması ve standartlaştırma için çapraz doğrulama yapılmış Sergi denkleminin tercih edilmesi önerilmektedir (90). BIA tahmin modelleri, türetildikleri popülasyonlar için en geçerli olanlardır ve Sergi denklemi, Avrupa popülasyonuna dayanmaktadır. Klinik uygulamalarda yaş, etnik köken ve bu popülasyonlarla hastalar arasındaki diğer farklılıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca BIA ve DXA ölçümleri hastanın hidrasyon durumundan etkilenebilir. Uygun fiyat ve taşınabilirlik açısından kas kütlesinin BIA ile belirlenmesi DXA'ya göre tercih edilebilir; ancak, belirli popülasyonlar için tahmin denklemlerinin doğruluğunu sağlamak amacıyla daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (91).

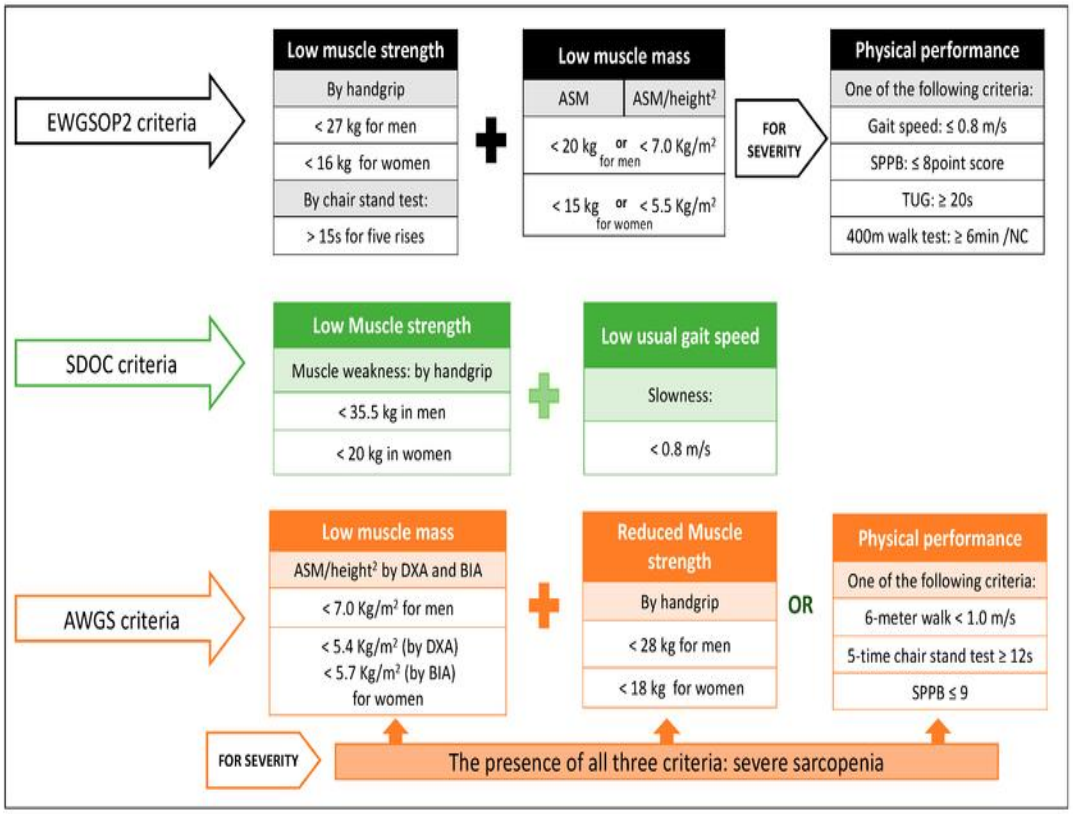
2.2.6.4 Fiziksel Performans

Fiziksel performans, hareketle ilgili olarak nesnel bir şekilde ölçülen tüm vücut fonksiyonu olarak tanımlanmıştır. Bu çok boyutlu kavram, sadece kasları değil, aynı zamanda denge de dahil olmak üzere merkezi ve periferik sinir sisteminin fonksiyonlarını da içerir (92). Fiziksel performans; yürüme hızı, kısa fiziksel performans testi (SPPB) ve zamanlanmış kalk ve git testi (TUG) gibi çeşitli testlerle ölçülebilir. Yürüme hızı, sarkopeni için hızlı, güvenli ve son derece güvenilir bir test olarak kabul edilir ve pratikte yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Yürüme hızının,

sarkopeni ile ilişkili olumsuz sonuçları; engellilik, bilişsel bozukluk, kurumsal bakıma ihtiyaç, düşmeler ve mortalite, tahmin etmede etkili olduğu gösterilmiştir (93).Yaygın olarak kullanılan bir yürüme hızı testi, 4 metre normal yürüme hızı testidir. Bu testte hız, ya bir kronometre ile manuel olarak ya da yürüme zamanını ölçen elektronik bir cihaz ile enstrümantasyon yardımıyla ölçülür (94). EWGSOP2 tarafından şiddetli sarkopeni göstergesi olarak ≤ 0.8 m/s hız sınırı önerilmektedir. SPPB, yürüme hızı değerlendirmesi, denge testi ve sandalye kalkma testi içeren bileşik bir testtir. Maksimum puan 12'dir ve ≤ 8 puan almak, düşük fiziksel performansı gösterir (64). TUG testi fiziksel fonksiyonu değerlendirir. Bu testte bireyler, standart bir sandalyeden kalkıp 3 metre uzaklıktaki bir işarete doğru yürümeleri, dönüp geri dönmeleri ve tekrar oturmaları istenir (95). 400 metre yürüyüş testi, yürüyüş yeteneğini ve dayanıklılığı değerlendirir. Bu testte katılımcılardan, her biri 20 metre olan 20 turu olabildiğince hızlı bir şekilde tamamlamaları istenir ve test sırasında iki dinlenme molasına kadar izin verilir. Bu fiziksel performans testlerinin her biri (yürüme hızı, SPPB, TUG, 400 metre yürüyüş) çoğu klinik ortamda uygulanabilir. Kullanım kolaylığı ve sarkopeni ile ilişkili sonuçları tahmin etme yeteneği açısından, EWGSOP2 fiziksel performans değerlendirmesi için yürüme hızını önermektedir. SPPB de sonuçları tahmin edebilir, ancak, testler en az 10 dakika sürdüğü için SPPB genellikle klinik değerlendirmede daha az, araştırmalarda ise daha sık kullanılmaktadır (96).

2.2.7. Sınıflama

Sarkopeni tanısı için üç farklı çalışma grubuna göre eşik değerleri Şekil 3'te listelenmiştir (64). Bu çalışmada EWGSOP2 kriterleri kullanılmıştır.

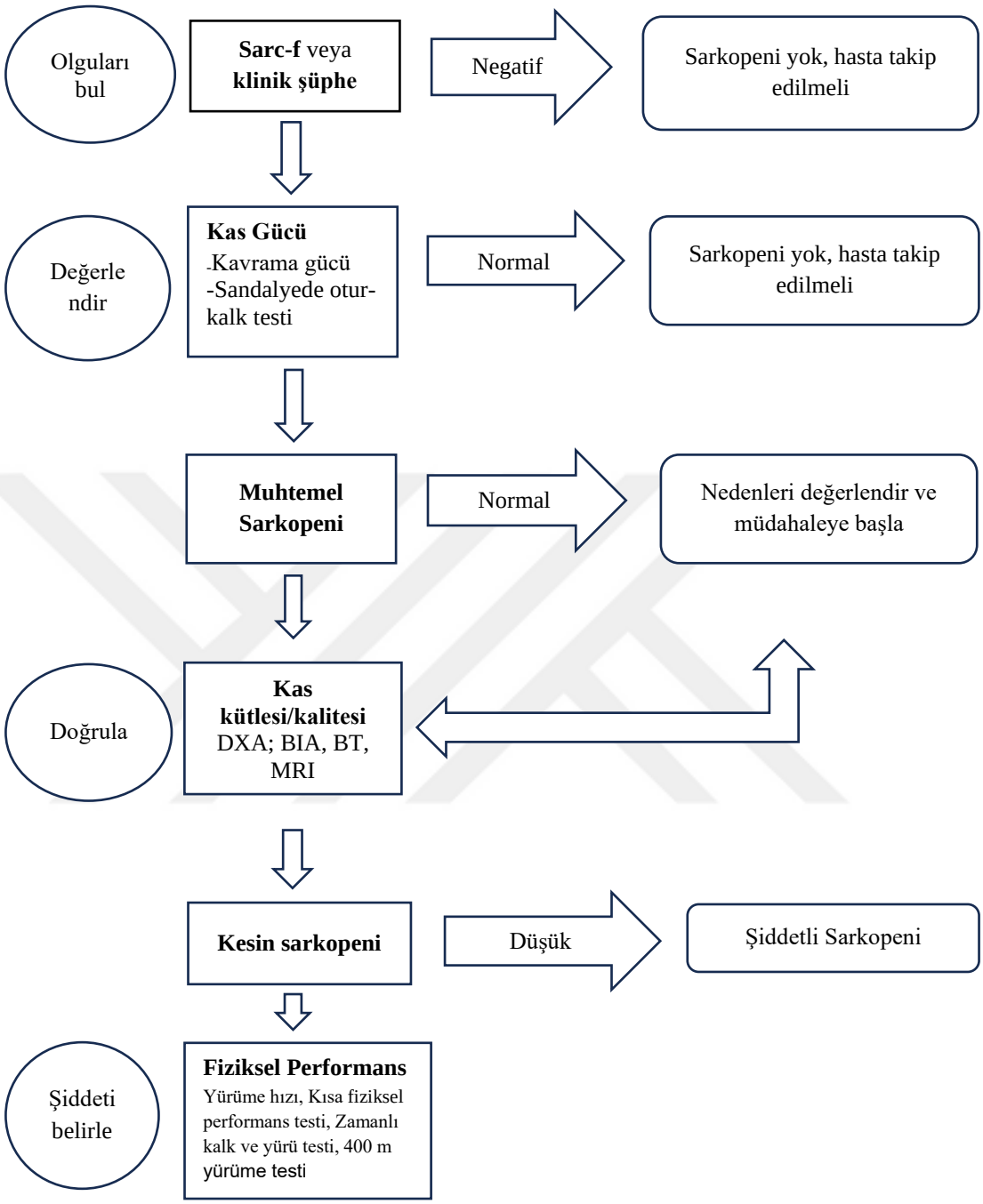


EWGSOP: Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu, SDOC: Sarkopeni Tanım ve Sonuçlar Konsorsiyumu, AWGS: Asya Sarkopeni Çalışma Grubu, ASM: Apendiküler iskelet kası kütlesi, SPPB: Kısa fiziksel performans testi, BIA: Biyoelektrik empedans, DXA: Çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi, TUG: zamanlanmış kalk ve git testi, EWGSOP2'den alınmıştır.

Şekil 3: Sarkopeni tanı kriterleri

2.2.8. Derecelendirilme

Özellikle, klinik uygulamalar ve araştırma çalışmaları için Find-Assess-Confirm-Severity (F-A-C-S; Şekil 4) adlı bir yol haritası önerilmektedir. Bu algoritmaya göre sarkopeni muhtemel, kesin ve şiddetli olarak derecelendirilmektedir (61).



DXA: Çift enerjili X-ray absorpsiyometrisi, BIA: Biyoelektrik empedans analizi, BT: Bilgisayarlı Tomografi, MRI: Manyetik rezonans görüntüleme
EWGSOP 2'den uyarlanmıştır.

Şekil 4: Sarkopeni kavramsal tanımı ve derecelendirilmesi

2.2.9. Tedavi

Sarkopeni tedavisi ağırlıklı olarak direnç egzersizlerine dayanmaktadır. Lösin esansiyel amino asitlerinin ve/veya β-hidroksibutiratın kullanımı net olarak belirlenmemiştir, ancak düşük protein alımı olan kişilerde yardımcı tedavi olarak görülebilir. Sarkopeni tedavi potansiyeline sahip ilaçlar arasında testosteron ve anabolik steroidler, miyostatin antikorları, aktivin reseptör antikorları ve ghrelin agonisti anamorelin bulunmaktadır (97).

2.3. KBH, SARKOPENİ ve İNFLAMASYON

Akut faz reaktanları inflamasyon sırasında serum konsantrasyonlarında belirgin değişiklikler gösteren inflamasyon belirteçleridir. Bu reaktanlar, akut ve kronik inflamasyon durumlarında karaciğerde üretilen önemli mediatörlerdir. Karaciğerde üretimi indükleyen başlıca sitokin IL-6 olup, IL-1, TNF-alfa ve IFN-gamma da akut faz reaktanlarının üretimini teşvik eder. Akut faz reaktanları bazı olumsuz etkiye yol açabilir. Bunlar arasında ateş, kronik hastalık anemisi, iştahsızlık, uyuklama, halsizlik, amiloidoz ve kaşeksi (yağ ve kas kaybı, iştahsızlık, zayıflık) bulunmaktadır (98).

Sarkopeninin KBH bağlamındaki temel mekanizmaları, kas kütlesinin kaybı etrafında dönmektedir. Bu durum, 'önce tavuk mu yumurta mı' gibi bir muammadır, çünkü azalmış fiziksel aktivitenin kas kaybına mı yol açtığı yoksa kas kaybının mı azalmış aktiviteye neden olduğu bilinmemektedir. Başlatıcı faktör ne olursa olsun, KBH'deki kas kütlesi kaybı, protein dengesinin negatif etkisi (artan katabolizma ve azalan kas sentezi) ile ilişkilendirilebilir. 'Normal' yaşlanmanın, kas iskelet sisteminin yeni miyofiberlerin uykuda olan satellit hücrelerinden oluşumunu etkilediği gösterilmiştir. KBH'de ise, kas yenilenmesinde bozulma (hücre aktivasyonunun ve miyojenik düzenleyici faktörlerin ifadesinin azalması) ile ilişkilidir. Kas yenilenmesi ve boyutu, kas kütlesinin negatif bir düzenleyicisi olan miyostatin tarafından etkilenmektedir (99).

Bozulmuş yenilenmenin yanı sıra, KBH'de artmış katabolizma da yaygındır ve üremik toksinlerin birikimi, kronik inflamasyon, insülin direnci, hormonal

dengesizlik, yetersiz beslenme, vitamin D eksikliği, oksidatif stres ve artmış ubiquitinasyon gibi bir dizi faktöre atfedilmektedir. KBH'de aktif inflamasyon ve oksidatif hasarın sarkopeni ile güçlü bir ilişkisi olduğu görülmektedir. Bu hastalarda CRP, tümör nekroz TNF-α ve IL-6 gibi inflamatuar belirteçler yüksek seviyelerde bulunur ve inflamasyon, hastalığın etiyolojisinde önemli bir rol oynar. Nükleer faktör kappa b (NFκB) yolunun aktivasyonu, insülin aracılı protein sentezinin inhibisyonu ve insülin/IGF-1(insülin benzeri büyüme faktörü) yolundaki sinyal değişikliklerinin ardından adenozin trifosfata (ATP) bağımlı ubikuitin-proteazom sistemini aktivasyonu ile kas kaybı meydana gelir. ATP'ye bağımlı proteoliz yoluyla kas kitlesinde azalma, KBH'de temel bir neden olarak kabul edilir ve bu yolun aktive edilmesinde inflamasyon ile metabolik asidoz kritik bir rol oynar. Metabolik asidoz, ubiquitin-proteazom sistemi (UPS) yolunu uyararak protein yıkımını artırır ve protein sentezini azaltarak kas protein kaybına ve kalori/protein kaybına neden olur. Araştırmalar, serum IL-6 ve CRP gibi belirteçlerin hemodiyaliz hastalarında kas kaybı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (100).

3.MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Tasarımı

Bu araştırma, prospektif ve kesitsel olarak 01.07.2023-01.07.2024 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Polikliniği'ne başvuran, hemodiyaliz ihtiyacı olmayan kronik böbrek hastaları ile aynı tarihler arasında hastanemizde hemodiyaliz tedavisi alan hastalar dâhil edilerek yapılmıştır. Dahil etme ve dışlama kriterlerine uygun olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hemodiyaliz tedavisi gören 60, hemodiyaliz tedavisi görmeyen 68 olmak üzere toplam 128 KBH hastası araştırmaya dahil edilmiştir.

3.2. Dahil Edilme Kriterleri

-18-65 yaş arası olmak
-KBH hastası olmak
-Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
-El kavrama gücü testini yapabilecek üst ekstremiteye sahip olmak

3.3. Dışlama Kriterleri

-65 yaş üzeri olmak
-Malignite tanısına sahip olmak
-Son 3 ay içerisinde hastanede 1 aydan fazla yatış öyküsünün olması
-İleri evre kalp yetmezliği, KOAH ve karaciğer sirozu olması
-Ekstremite ampütasyonu olması
-Kronik Hepatit B, C ve HIV enfeksiyonu olması
-Tekerlekli sandalye ve/veya sınırlı hareket kabiliyeti olması

3.4. Genel Değerlendirme ve Ölçümler

Hemodiyaliz hastaları, hastanemizde hemodiyaliz ünitesinde tedavi görenler arasından seçilmiş olup, ölçümler hemodiyaliz sonrasında gerçekleştirilmiştir. Hemodiyaliz ihtiyacı olmayan KBH'liler ise nefroloji polikliniğine başvuran ve dahil edilme/dışlanma kriterleri göz önüne alınarak uygun hastalar arasından seçilmiştir. Hemodiyaliz ihtiyacı olmayan KBH hastaları, GFR değerlerine göre üç gruba

ayrılmıştır: 1. grup; e-GFR ≥ 60 ml/dk/1.73 m² olanlar, 2. grup; e-GFR 30-59 ml/dk/1.73 m² olanlar ve 3. grup; e-GFR <30 ml/dk/1.73 m² olan hastalar. Analizler hem alt gruplarda hem de diyalize giren ve girmeyen hastalar şeklinde genel gruplandırma ile gerçekleştirilmiştir.

Gruplar arasında demografik (yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ, sigara alışkanlığı), klinik (komorbid hastalıklar, KBH süresi, diyaliz süresi), laboratuvar (HbA1c, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, albümin, AST, ALT, total kolesterol, trigliserit, LDL, HDL, D vitamini, B12, ferritin, parathormon, CRP, TNF-alfa, IL-6) ve sarkopeni ölçümü (biyoempedans, el kavrama gücü, yürüme testi, SARC-F sarkopeni tarama testi) bulguları açısından farklılıklar değerlendirilmiştir. Kilo (kg) ve boy (cm) ayakkabısız olarak ve hafif giysiler ile ölçülmüştür. VKİ ise vücut kilosun boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile elde edilmiştir (kg/m^2).

3.4.1 Laboratuvar Ölçümleri

Hastaların üre, kreatinin, albümin, GFR, CRP, ferritin, açlık glukozu, HbA1c, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, albümin, sodyum, kalsiyum, fosfor, PTH, CRP, çinko, B12, folik asit, D vitamini, hemogram değerleri sistemden kaydedildi.

Hastalardan alınan kan örnekleri, Sarstedt S-Monovette® vakutainer tüplerinde (Sarstedt AG & Co., Almanya, Lot no: 2034725) toplandı ve 1500 × g'de 10 dakika santrifüj edildi. Serum, laboratuvar analizi için −80°C'de saklandı.

İnsan Tümör Nekroz Faktörü Alfa (TNF-A) seviyeleri (ng/L), insan TNF-A kiti (Bioassay Technology Laboratory (BT Lab), Çin, Katalog No: E0082Hu) kullanılarak sandwich ELISA yöntemiyle ölçüldü.

İnsan interlökin 6 (IL-6) seviyeleri (ng/l), insan IL-6 kiti (Bioassay Technology Laboratory (BT Lab), Çin, Katalog No: E0090Hu) kullanılarak sandwich ELISA yöntemiyle ölçüldü.

3.4.2 Sarkopeni Tespiti

Çalışmamızda sarkopeni taraması amacıyla öncelikle Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP2) tarafından önerilen SARC-F anketi kullanılmıştır (Tablo 8). Daha önce giriş kısmında daha detaylı belirtildiği gibi, SARC-F, hastalar tarafından doldurulan ve sarkopeni riskini tarayan 5 maddelik

(güç, yürüme yeteneği, sandalyeden kalkma, merdiven çıkma ve düşme) bir ankettir. SARC-F ölçeği puanları 0 ile 10 arasında değişir ve semptomatik (4+) ile sağlıklı (0–3) durumları temsil edecek şekilde ikiye ayrılmıştır. Bu ankete göre, sarkopeni şüphesi olan hastalarda öncelikle kas gücü taraması (el kavrama gücü testi), sonrasında da kas kütlesi analizi (biyoempedans testi) yapılmıştır. Son olarak, fiziksel performans testi (yürüme testi) yapılarak sarkopeni değerlendirilmesi EWGSOP2 önerilerine uygun olarak tamamlanmıştır (Şekil 3).

3.4.3 Kas Gücü Ölçümü

Bu çalışmada kas gücü değerlendirmesi, el kavrama testi aracıyla gerçekleştirilmiştir. El kavrama gücü, Jamar el dinamometresi kullanılarak hastaların dominant eli ile ölçülmüştür. Katılımcılar, düz bir zemin üzerinde dik oturarak, diz ve kalça 90 derece fleksiyonda, dirsek 90 derece fleksiyonda, önkol nötral konumda, el bileği ise 0-30 derece ekstansiyon ve 0-5 derece ulnar deviasyon pozisyonunda yerleştirildi. Dinamometrenin kavrama kolu, her katılımcının el uzunluğuna göre ayarlandı. Ölçüm sırasında katılımcılardan dinamometreyi güçlü bir şekilde sıkmaları ve bu pozisyonda 3 saniye tutmaları istendi. Ölçümler, ardışık olarak aynı el ile 3 kez yapılmış olup en yüksek değer kaydedilmiştir. EWGSOP2 algoritmasının önerdiği gibi, eşik değeri kadınlarda 16.0 kg, erkeklerde 27.0 kg olarak alınmıştır. Bu değerlerin altı, ‘düşük kavrama gücü’ olarak değerlendirilmiştir.

3.4.4 Kas Kütlesi Ölçümü

Bu çalışmada, uygun fiyatlı, yaygın olarak bulunabilir ve taşınabilir olduğundan, kas kütlesi ölçümleri tek frekanslı biyoempedans cihazı ile yapılmıştır. Çalışmamızda kullandığımız Biodynamics BIA 450, biyoempedans analizörü, taşınabilir, pille çalışan bir biyoempedans (BIA) analiz cihazıdır. Hasta değerlendirmeleri için sağ elin ve sağ bileğin dorsal tarafına iki elektrot, sağ ayağın ve sağ ayak bileğinin dorsal tarafına ise iki elektrot bağlandı. Bağlantılar, standart elektrokardiyografi sensör ped elektrotları aracılığıyla yapıldı. Cihaz aracılığıyla vücuttan direnç ve reaktans, yani empedansın iki bileşenini doğrudan ölçüldü.

BIA ölçümleri, hastanın hidrasyon durumundan etkilenebildiğinden, hemodiyaliz hasta grubunda ölçümler tüm hastalarda diyaliz sonrası

gerçekleştirilmiştir. Tüm hastalarda BIA ölçümü, en az 4 saat açlık durumunda ve istirahat halinde yapılmıştır. BIA cihazından elde edilen veriler ile Sergi (90), Kyle (89) ve Rangel (101) formülleri kullanılarak ASM (kg) ve ASM/H² verileri hesaplanmıştır (Tablo 9). EWGSOP2, belirtilen formüllerden Sergi formülünü kullanmakta ve önermektedir. Ancak Sergi formülü, yaşlı popülasyonda valide edilmiştir ve genç popülasyon için bir önerisi bulunmamaktadır. Bu sebeple, non-geriatrik popülasyona sahip bu çalışmada 3 formül ile de hesaplama yapılıp, birbirleriyle olan uyum analizleri gerçekleştirilmiştir. Sonuçların birbirleriyle uyumlu ve korele çıkması sonucunda, bu çalışmada genellikle EWGSOP2 genel önerisi olan Sergi formülü analizlerde kullanılmıştır. EWGSOP2'nin önerdiği eşik değerleri, kadınlarda ASM <15 kg veya ASM/H² <5.5 kg/m², erkeklerde ise ASM <20 kg veya ASM/H² <7.0 kg/m² olarak kullanılmıştır.

Tablo 9: Biyoempedans ile kas kütlesi ölçümünde kullanılan formüller

Referans	**Formül**
Sergi et al. (90) ASM (kg):	3.964+(0.227 × RI) + (0.095 × ağırlık) + (1.384 × cinsiyet) + (0.064 × Xc)
Kyle et al. (89) ASM (kg):	−4.211 + (0.267 × RI) + (0.095 × ağırlık) + (1.909 × cinsiyet) + (−0.012 × yaş) + (0.058 × Xc)
Rangel et al. (101) ASM (kg):	−0.05376 + (0.2394 × RI) + (2.708 × cinsiyet) + (0.065 × ağırlık)

ASM: Apendiküler iskelet kas kütlesi, R = direnç, RI = direnç indeksi (direnç / yükseklik²), Xc = Reaktans; Cinsiyet değişkeni: Kadın için 0, erkek için 1

3.4.5 Fiziksel Performans Değerlendirmesi

Bu çalışmada fiziksel performans, yürüme hızı testi ile değerlendirilmiştir. Yürüme hızı, sarkopeni için hızlı, güvenli ve son derece güvenilir bir test olarak kabul edilir ve pratikte yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Araştırmamızda, hastalardan 4 metreyi yürümesi istenmiş ve geçen süre saniye olarak kaydedilmiştir. EWGSOP2 tanı algoritmasına göre, 0.8 m/sn'den yavaş yürüme 'düşük yürüme hızı' olarak değerlendirilmiştir.

3.5. Etik Kurul İzni

Araştırmamız Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygun olup, 25.11.2022 tarihinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Etik kurul karar no:373).

3.6. İstatistiksel Analiz

Örneklem büyüklüğü; ki-kare testi için yüksek etki büyüklüğü değeri olan 0,5 (Cohen'in tablosundan) hesaba katılarak, hata payı 0,05 ve istatistiksel güç 0,95 öngörülerek G-power programında toplamda minimum 39 hesaplanmıştır. Bu ölçümler ışığında 01.07.2023-01.07.2024 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Polikliniği'ne başvuran dahil etme ve dışlama kriterlerine uygun olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hemodiyaliz tedavisi gören 60, hemodiyaliz tedavisi görmeyen 68 olmak üzere toplam 128 KBH hastası araştırmaya dahil edilmiştir.

Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov, shapiro-wilk test ile ölçüldü. Dağılımı normal olan nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test kullanıldı. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Etki düzey ve biyobelirteç değeri ROC eğrisi ile araştırıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 58'i kadın (%45.3) toplam 128 KBH'li dahil edilmiştir. 60 hasta (%46.9) hemodiyaliz tedavisi görürken, 68 hasta (%53.1) ise diyaliz almayan KBH hastasıdır. Diyaliz almayan hasta grubu, kendi içerisinde GFR değerine göre 3 gruba ayrıldığında; GFR <30 ml/dk/1.73 m² olan 11 (%8.6), GFR 30-59 ml/dk/1.73 m² olan 37 (%28.9) ve GFR ≥ 60 ml/dk/1.73 m² olan 20 hasta (%15.6) bulunmaktadır. Hastaların yaş ortalaması 52.7 ± 11.5'dir. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 10'da laboratuvar bulguları ise Tablo 11'da verilmiştir.

Tablo 10: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

		Min-Maks	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş		22.0 - 65.0	55.0	52.7 ± 11.5
Cinsiyet	Kadın			58 45.3%
	Erkek			70 54.7%
Boy (cm)		112.0 - 187.0	165.0	164.8 ± 9.5
Kilo (kg)		39.0 - 120.0	74.0	76.2 ± 17.8
VKİ (kg/m^2)		15.6 - 45.7	27.3	27.9 ± 5.9
Ek Hastalık				
HT				71 55.5%
HTGL				55 43.0%
HL				39 30.5%
KAH				9 7.0%
DM				42 32.8%
Sigara Kullanımı	(+)			73 57.0%
	(-)			55 43.0%
KBH Sınıfı	Diyaliz+			60 46.9%
	GFR <30 ml/dk/1.73 m^2 (Diyaliz-)			11 8.6%
	GFR 30-59 ml/dk/1.73 m^2			37 28.9%
	GFR ≥ 60 ml/dk/1.73 m^2			20 15.6%
GFR (ml/dk/1.73 m^2)		7.1 - 82.0	48.9	48.7 ± 17.4
Diyaliz süresi (ay)		2.0 - 360.0	60.0	79.1 ± 79.9
KBH süresi (ay)		8.0 - 360.0	60.0	85.3 ± 74.2
Diyaliz	(-)			68 53.1%
	(+)			60 46.9%

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, HT: Hipertansiyon, HTGL: Hipertrigliseridemi, HL: Hiperlipidemi, KAH: Koroner Arter Hastalığı, DM: Diyabetes Mellitus, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

Tablo 11: Hastaların laboratuvar bulguları

	Min-Mak			Medyan	Ort.±ss/n-%		
Total kolesterol (mg/dl)	82.0	-	312.0	167.5	176.4	±	51.6
Trigliserit (mg/dl)	50.0	-	470.0	151.5	168.2	±	80.1
HDL (mg/dl)	13.0	-	236.0	43.0	45.0	±	21.8
LDL (mg/dl)	11.0	-	272.0	98.0	103.9	±	44.8
Üre (mg/dl)	22.7	-	224.9	80.9	86.4	±	44.7
Kreatinin (mg/dl)	0.9	-	15.9	2.8	4.9	±	4.1
Albümin (gr/l)	26.1	-	57.5	42.3	41.9	±	4.5
Glukoz (mg/dl)	61.0	-	425.0	112.0	138.0	±	70.8
Kalsiyum (mg/dl)	5.8	-	10.8	9.2	9.0	±	1.1
Fosfor (mg/dl)	1.5	-	12.7	4.2	4.6	±	1.7
Hemoglobin (gr/dl)	5.3	-	41.1	11.8	12.0	±	3.4
Ferritin (µg/l)	4.4	-	1290.0	116.0	231.1	±	251.8
PTH (ng/l)	1.2	-	3591.0	129.4	329.8	±	496.3
CRP (mg/l)	0.4	-	268.0	4.3	9.7	±	25.9
Çinko (µmol/l)	44.0	-	111.0	74.0	74.3	±	10.9
B12 (ng/l)	95.0	-	2000.0	307.5	391.3	±	309.1
Folat (µg/l)	1.7	-	23.4	9.2	11.0	±	6.1
D Vitamini (µg/l)	2.5	-	100.0	12.5	15.8	±	12.4
TNF-alfa (ng/l)	0.2	-	582.2	119.8	159.6	±	123.0
IL-6 (ng/l)	6.3	-	320.0	82.9	114.3	±	80.7

Hemodiyaliz tedavisi gören hastaların yaşı (46.8 ± 12.5), hemodiyaliz tedavisi görmeyen gruptan (57.9 ± 7.5) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktür. Hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda, erkek hastaların oranı (%70, n: 42), hemodiyaliz tedavisi almayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksektir.

Hemodiyaliz tedavisi gören ve görmeyen hastalarda laboratuvar değerleri arasındaki farklılıklar karşılaştırıldığında, diyaliz tedavisi alan grupta total kolesterol, HDL, LDL, albümin, glukoz, kalsiyum, hemoglobin ve D vitamini değerleri, diyaliz tedavisi almayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşük bulunmuştur. Bu durumun tam tersi olarak, diyaliz alan grupta üre, kreatinin, fosfor, ferritin, PTH, CRP, B12, folat, TNF-alfa ve IL-6 değerleri, diyaliz almayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 12).

Tablo 12: Hemodiyaliz alan ve almayan grupta laboratuvar bulgularının kıyaslanması

	Diyaliz (+) (n=60)		Diyaliz (-) (n=68)		p	
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan		
Total kolesterol (mg/dl)	154.3 ± 36.1	153.0	195.9 ± 55.5	196.5	***0.000***	t
Trigliserit (mg/dl)	167.9 ± 81.5	152.5	168.4 ± 79.5	150.5	0.896	m
HDL (mg/dl)	40.1 ± 28.5	34.0	49.2 ± 12.1	51.5	***0.000***	m
LDL (mg/dl)	86.3 ± 31.6	83.0	119.3 ± 49.1	114.5	***0.000***	m
Üre (mg/dl)	122.7 ± 35.3	124.0	54.4 ± 21.5	49.7	***0.000***	m
Kreatinin (mg/dl)	8.8 ± 2.8	8.6	1.6 ± 0.8	1.4	***0.000***	m
Albümin (gr/l)	40.8 ± 4.0	41.1	42.9 ± 4.8	43.5	***0.003***	m
Glukoz (mg/dl)	131.1 ± 72.9	103.0	144.1 ± 68.9	114.0	***0.026***	m
Kalsiyum (mg/dl)	8.2 ± 1.0	8.2	9.7 ± 0.6	9.7	***0.000***	t
Fosfor (mg/dl)	5.4 ± 1.6	5.3	3.9 ± 1.3	3.8	***0.000***	m
Hemoglobin (gr/dl)	10.8 ± 2.0	10.9	13.0 ± 4.0	12.5	***0.000***	m
Ferritin (µg/l)	422.5 ± 249.7	416.3	62.3 ± 59.7	43.3	***0.000***	m
PTH (ng/l)	604.7 ± 617.7	411.5	87.2 ± 58.6	74.8	***0.000***	m
CRP (mg/l)	14.2 ± 36.2	6.0	5.8 ± 8.9	3.3	***0.013***	m
Çinko (µmol/l)	74.2 ± 12.5	73.0	74.3 ± 9.3	74.0	0.830	m
B12 (ng/l)	558.9 ± 379.9	438.0	243.4 ± 81.6	230.0	***0.000***	m
Folat (µg/l)	13.7 ± 7.2	19.6	8.6 ± 3.7	8.0	***0.001***	m
D Vitamini (µg/l)	14.2 ± 14.4	9.8	17.3 ± 10.3	14.5	***0.003***	m
TNF-alfa (ng/l)	194.5 ± 150.2	145.2	128.9 ± 82.3	114.4	***0.029***	m
IL-6 (ng/l)	145.3 ± 97.2	113.3	86.9 ± 49.0	78.3	***0.002***	m

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test

Sarkopeni ve laboratuvar değerleri arasındaki analizlere göre, hemoglobin, açlık glukoz şekeri, HbA1c, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, kalsiyum, fosfor, folat ve çinko değerleri ile sarkopeni varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Sarkopenik hastalarda D vitamini (medyan: 14.1 vs 12.3) ve B12 değerleri (medyan: 399 vs 275), sarkopenik olmayan KBH hastalarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 13).

Sarkopenik hastalarda üre, kreatinin, ferritin, parathormon değerleri daha yüksekken albümin değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13: Sarkopenisi olan ve olmayan hastalarda laboratuvar bulgularının kıyaslanması

	Sarkopeni (+)		Sarkopeni (-)		p	
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan		
Total kolesterol (mg/dl)	170.57 ± 44.727	162.0	178.03 ± 53.46	171.5	*0.820*	t
Trigliserit (mg/dl)	154.14 ± 73.26	141.5	172.10 ± 81.85	156.0	0.830	m
HDL (mg/dl)	45.63 ± 16.07	44.5	44.76 ± 16.07	44.5	*0.540*	m
LDL (mg/dl)	98.18 ± 51.41	84.5	105.46 ± 42.96	99.0	*0.360*	m
Üre (mg/dl)	106.97 ± 47.57	102.6	80.68 ± 42.30	64.2	***0.040***	m
Kreatinin (mg/dl)	6.53 ± 4.23	7.6	4.49 ± 3.98	2.08	***0.020***	m
Albümin (gr/l)	40.91 ± 3.47	41.8	42.16 ± 4.75	42.5	***0.003***	m
Glukoz (mg/dl)	139.64 ± 74.55	119.0	137.52 ± 70.13	109.0	*0.780*	m
Kalsiyum (mg/dl)	8.93 ± 1.25	9.02	8.99 ± 1.08	9.2	*0.340*	t
Fosfor (mg/dl)	5.07 ± 1.56	4.9	4.47 ± 1.65	4.1	*0.070*	m
Hemoglobin (gr/dl)	11.48 ± 2.10	11.5	12.13 ± 3.65	11.8	*0.100*	m
Ferritin (µg/l)	359.07 ± 331.36	348.0	195.31 ± 213.24	96.8	***0.005***	m
PTH (ng/l)	580.36 ± 617.7	240.3	259.63 ± 357.30	98.0	***0.007***	m
CRP (mg/l)	9.58 ± 13.49	5.55	9.75 ± 28.44	3.95	*0.100*	m
Çinko (µmol/l)	72.78 ± 12.00	73.5	74.67 ± 10.57	74.0	0.210	m
B12 (ng/l)	431.39 ± 218.18	399.5	380.06 ± 330.12	275.5	***0.002***	m
Folat (µg/l)	11.44 ± 6.98	10.2	10.88 ± 5.92	9.0	*0.080*	m
D Vitamini (µg/l)	15.64 ± 10.27	14.1	15.89 ± 13.01	12.3	***0.048***	m
HbA1c (%)	7.283 ± 0.9948	7	8.137 ± 2.155	7.5	*0.270*	m

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test

Hastaların sarkopeni ölçümleri ile ilgili veriler Tablo 14'de özetlenmiştir. Bu verilere göre, Sergi formülüne göre toplamda 28 hasta (%21.9), Kyle formülüne göre 19 hasta (%14.8) ve Rangel formülüne göre de 30 hastada (%23.4) sarkopeni saptanmıştır.

Tablo 14: Hastaların el kavrama gücü, biyoempedans ölçümleri ve 3 farklı formül hesabıyla yapılan sarkopeni hesaplamaları

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
SARC-F skoru		0.0 - 10.0	4.0	3.9 ± 2.4
El kavrama gücü (kg)		7.1 - 52.8	25.2	25.7 ± 9.1
Açı (°)		3.4 - 19.6	6.8	7.7 ± 3.5
Kapasitans (pf)		266.0 - 2854.0	691.0	808.4 ± 422.6
Direnç (ohms)		305.7 - 891.0	543.4	546.7 ± 102.6
Reaktans (ohms)		27.4 - 505.0	66.3	76.7 ± 50.2
4 metre yürüme hızı testi (sn)		4.0 - 20.0	8.0	8.8 ± 2.9
Sergi ASM (kg)		10.5 - 50.5	19.8	20.7 ± 5.3
Sergi ASM / b^2 (kg/m^2)		4.7 - 16.5	7.3	7.6 ± 1.7
Sergi sarkopeni	(+)			28 21.9%
	(-)			100 78.1%
Sergi şiddetli sarkopeni	(+)			21 16.4%
	(-)			107 83.6%
Kyle ASM (kg)		10.4 - 49.3	21.1	21.7 ± 5.6
Kyle ASM / b^2 (kg/m^2)		4.6 - 16.1	7.7	7.9 ± 1.7
Kyle sarkopeni	(+)			19 14.8%
	(-)			109 85.2%
Kyle şiddetli sarkopeni	(+)			15 11.7%
	(-)			113 88.3%
Rangel ASM (kg)		9.0 - 31.3	18.7	18.8 ± 4.6
Rangel ASM / b^2 (kg/m^2)		4.0 - 11.4	6.7	6.9 ± 1.3
Rangel sarkopeni	(+)			30 23.4%
	(-)			98 76.6%
Rangel şiddetli sarkopeni	(+)			21 16.4%
	(-)			107 83.6%

ASM: Apendiküler İskelet Kas Kütlesi, b: Boy

Sarkopeni değerlendirmesinde kullanılan 3 formül olan ‘Sergi, Kyle ve Rangel’ birbirleriyle korelasyon göstermektedir. Kyle ve Sergi formülleri arasında sarkopenik hastaları ayırmada uyum %93.0, Rangel ve Sergi arasında %93.8, Rangel ve Kyle arasında ise %91.4’tür (Tablo 15 ve 16).

Tablo 15: Sarkopeni hesaplamasında kullanılan Sergi formülünün Kyle ve Rangel formülleri ile korelasyonu

		Sergi sarkopeni (+)	Sergi sarkopeni (-)	Uyum	p
Kyle sarkopeni	(+)	19	0	93.0%	***0.000***
	(-)	9	100		
Rangel sarkopeni	(+)	25	5	93.8%	***0.000***
	(-)	3	95		

Tablo 16: Sarkopeni hesaplamasında kullanılan Rangel ile Kyle formüllerin korelasyonu

		Kyle sarkopeni (+)	Kyle sarkopeni (-)	Uyum	p
Rangel sarkopeni	(+)	19	11	91.4%	***0.000***
	(-)	0	98		

Diyaliz grubunda sarkopeni oranı, diğer hastalara oranla anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur (%31.7 vs %13.2). Şiddetli sarkopeni oranı da benzer şekilde diyaliz grubunda daha yüksek bulunmuştur (%20 vs %13.2) (Tablo 17).

Tablo 17: Hemodiyaliz alan ve almayan grupta sarkopeni ve şiddeti

		Diyaliz (+) (n=60)			Diyaliz (-) (n=68)			p	
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan		
Sergi ASM (kg)		19.1 ± 4.1		18.9	22.1 ± 5.8		21.2	***0.002***	m
Sergi ASM/b^2 (kg/m^2)		6.8 ± 1.0		6.7	8.3 ± 1.8		8.0	***0.000***	m
Sergi sarkopeni	(+)	19	31.7%		9	13.2%		***0.012***	X^2
	(-)	41	68.3%		59	86.8%			
Sergi şiddetli sarkopeni	(+)	12	20.0%		9	13.2%		0.302	X^2
	(-)	48	80.0%		59	86.8%			

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test / [X^2] Ki-kare test
ASM: Apendiküler İskelet Kas Kütlesi, b: Boy

KBH evrelerinde sarkopeni oranı farklılık göstermektedir. Sarkopeni oranı KBH evre 1-2 grubunda %10.5 evre 3-4 grubunda %15.2 ve evre 5 grubunda en yüksek olarak %30.2 ölçülmüştür. KBH evresi arttıkça sarkopeni oranı da istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmaktadır (p: <0.05) (Tablo 18).

Tablo 18: KBH evreleri ve sarkopeni ilişkisi

KBH evresi	Sarkopeni		P değeri
	Evet	Hayır	
Evre 1-2	%10.5	%89.5	<0.05
Evre 3-4	%15.2	%84.8	
Evre 5	%30.2	%69.8	

Farklı GFR düzeylerinde sarkopeni oranları değişiklikler göstermektedir. Diyalize girmeyen KBH hastalarında GFR düzeyi düştükçe sarkopeni oranı artmaktadır. Diyaliz hastalarında ise sarkopeni oranı(%31.7) diğer tüm GFR evrelerinden yüksek bulunmuştur (p: >0.05) (Tablo 19).

Tablo 19: Diyaliz, KBH evreleri ve sarkopeni ilişkisi

GFR	Sarkopeni		P değeri
	Evet	Hayır	
Diyaliz +	%31.7	%68.3	0.07
GFR <30 ml/dk/1.73 m^2 (diyaliz -)	%18.2	%81.8	
GFR 30-59 ml/dk/1.73 m^2	%13.5	%86.5	
GFR ≥ 60 ml/dk/1.73 m^2	%10.5	%89.5	

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

Sarkopeni ölçütlerinden olan apendiküler iskelet kas kütlesi (ASM) ile GFR arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Buna göre, GFR değerinde her 1 ml/dk/1.73 m^2 azalma, kas kütlesinde 0.06 ± 0.074 kg azalma ile ilişkilidir ($p < 0.001$).

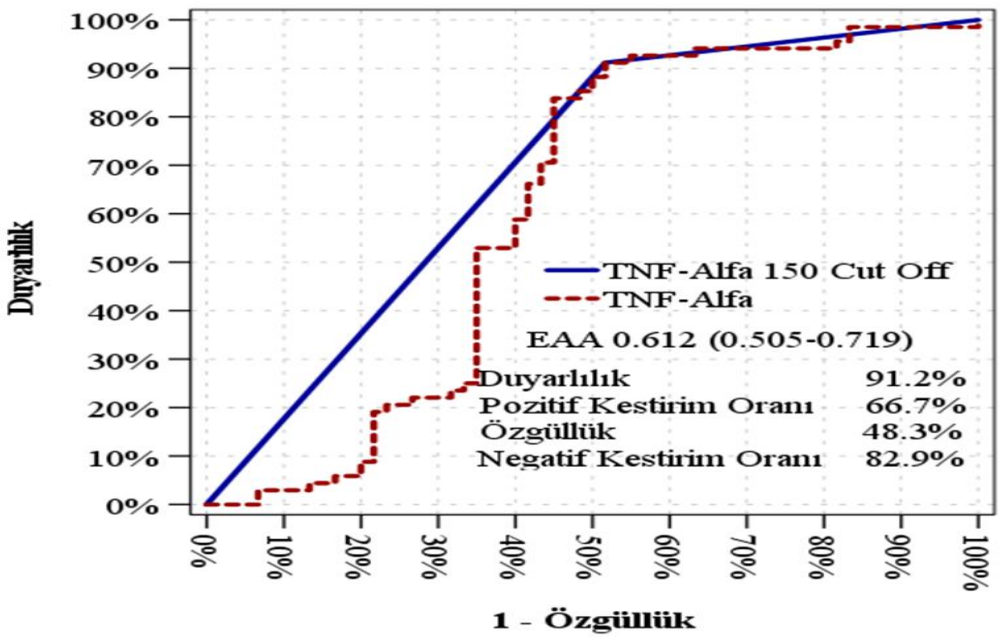
Bir diğer sarkopeni değerlendirme ölçütü olan el kavrama testi sonuçları cinsiyet ile farklılık göstermiştir. Kadınlarda ortalama el kavrama gücü 20.7 kg iken, erkeklerde ortalama 29.7 kg'dır (p <0.001).

KBH, sarkopeni ve inflamasyon ilişkisi değerlendirildiğinde, CRP diyaliz tedavisi gören hastalarda, diğer KBH hastalarına göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (medyan 6 vs. 3.3) (p <0.05). Sarkopenik hastalarda medyan CRP değeri 5.5 iken, diğer hastalarda 3.95 bulunmuştur; ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p> 0.05).

İnflamasyon belirteçlerinden IL-6 ve TNF-alfa ile KBH grupları ve sarkopeni arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre, diyaliz tedavisi alan ve almayan hastaların ayrımında TNF-alfa değerinin anlamlı [eğri altı alan 0.612 (0.505-0.719)] etkinliği gözlenmiştir. İki grup arasında TNF-alfa, 150 ng/l eşik değerini anlamlı [eğri altı alan 0.698 (0.604-0.791)] olarak bulunmuştur. TNF-alfa, 150 ng/l eşik değerinde diyaliz alan ve almayan hastaları ayırmada duyarlılık %91.2, pozitif kestirim %66.7, özgüllük %48.3 ve negatif kestirim %82.9'dur (Tablo 20)

Tablo 20: Hemodiyaliz alan ve almayan grupta TNF-alfa sonuç ilişkisi

		Eğri Altı Alan		% 95 Güven Aralığı		p
TNF-Alfa (ng/l)		0.612		0.505 - 0.719		***0.029***
TNF-Alfa 150 ng/l eşik değeri		0.698		0.604 - 0.791		***0.000***
		Diyaliz (+)	Diyaliz (-)			%
TNF-Alfa (ng/l)	≤ 150	31	62	Duyarlılık		91.2%
	> 150	29	6	Pozitif Kestirim Oranı		66.7%
				Özgüllük		48.3%
				Negatif Kestirim Oranı		82.9%

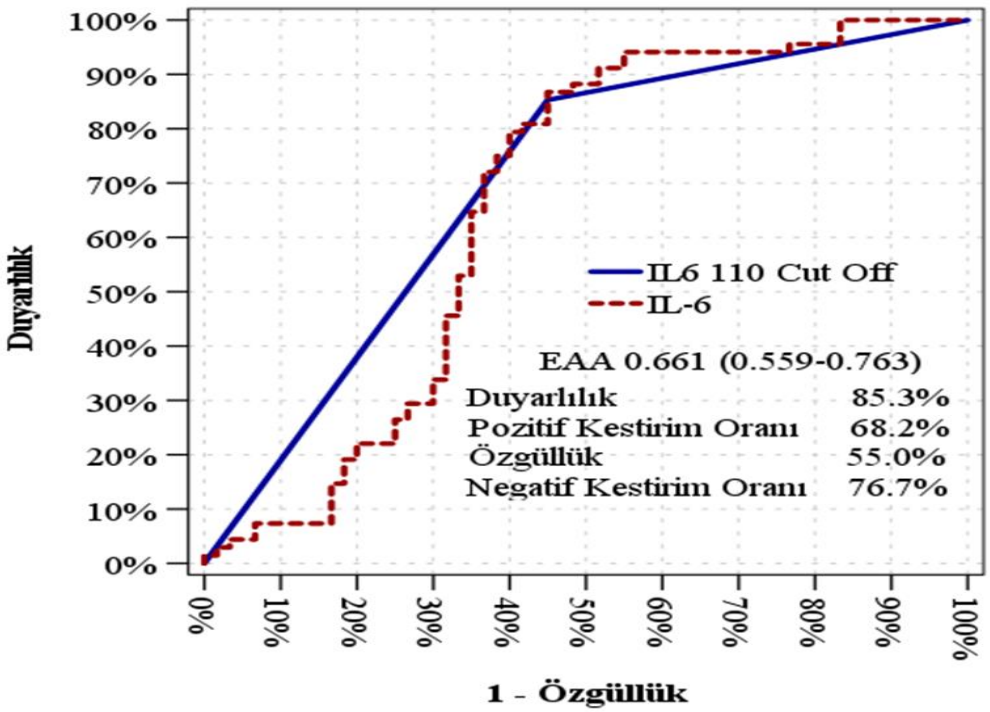


Grafik 2: Hemodiyaliz alan ve almayan grupta TNF-alfa eşik değer ilişkisini gösteren ROC eğrisi

Diyaliz alan ve almayan hastaların ayrımında IL-6, 110 ng/l eşik değerinin anlamlı [eğri altı alan 0.701 (0.609-0.794)] etkinliği gözlenmiştir. IL-6, 110 ng/l eşik değerinde diyaliz alan ve almayan hastaları ayırmada duyarlılık %85.3, pozitif kestirim %68.2, özgüllük %55 ve negatif kestirim %76.7'dir (Tablo 21).

Tablo 21: Hemodiyaliz alan ve almayan grupta IL-6 sonuç ilişkisi

		Eğri Altı Alan		% 95 Güven Aralığı		p
IL-6 ng/l		0.661		0.559 - 0.763		***0.002***
IL-6 110 ng/l eşik değeri		0.701		0.609 - 0.794		***0.000***
		Diyaliz (+) hasta sayısı	Diyaliz (-) hasta sayısı			%
IL-6 (ng/l)	< 110	33	10	Duyarlılık		85.3%
	≥ 110	27	58	Pozitif Kestirim Oranı		68.2%
				Özgüllük		55.0%
				Negatif Kestirim Oranı		76.7%



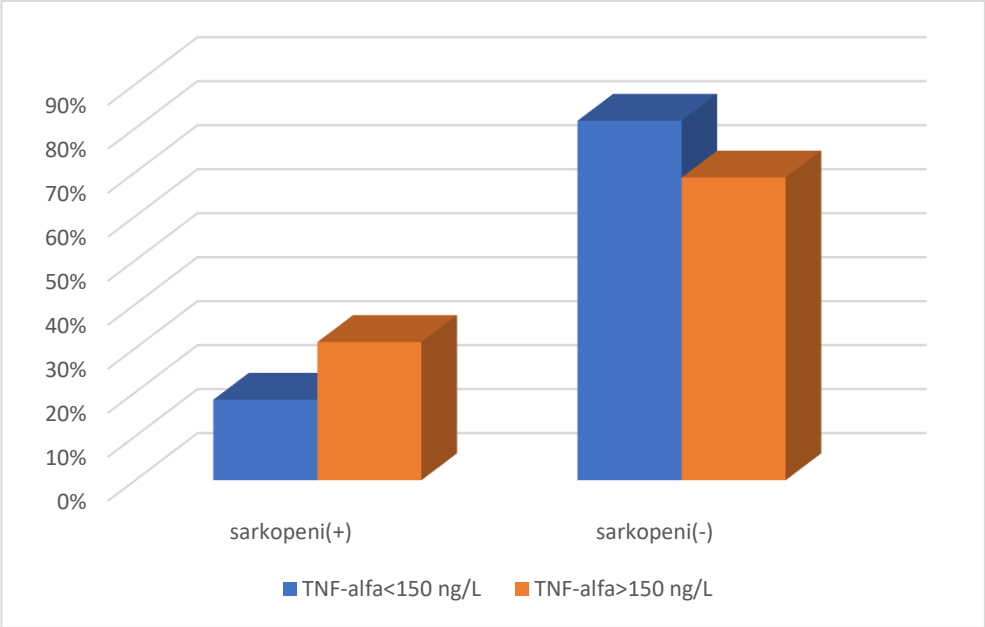
Grafik 3: Hemodiyaliz alan ve almayan grupta IL-6 eşik değer ilişkisini gösteren ROC eğrisi

TNF-alfa ≤ 150 ng/l ve > 150 ng/l olan gruplar arasında Sergi formülüne göre ASM/b² değeri, TNF-alfa > 150 ng/l olan grupta anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşük bulunmuştur (Tablo 22). Diğer sarkopeni verileri ile TNF 150 ng/l eşik değeri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Kyle formülüne göre yapılan sarkopeni değerlendirmesinde ise, TNF-alfa > 150 ng/l olan grupta Kyle sarkopeni oranı, TNF-alfa ≤ 150 ng/l olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 22).

Tablo 22: TNF-alfa eşik değeri ve sarkopeni ilişkisi

		TNF-Alfa ≤ 150 ng/l (n=93)		TNF-Alfa> 150 ng/l (n=35)		p	
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan		
Sergi ASM/b2 (kg/m2)		7.8 ± 1.7	7.4	6.9 ± 1.5	6.7	***0.004***	m
Sergi sarkopeni	(+)	17 18.3%		11 31.4%		0.109	X²
	(-)	76 81.7%		24 68.6%			
Kyle ASM/b2 (kg/m2)		8.2 ± 1.7	7.7	7.3 ± 1.6	7.1	***0.025***	m
Kyle sarkopeni	(+)	10 10.8%		9 25.7%		***0.034***	X²
	(-)	83 89.2%		26 74.3%			

m Mann-whitney u test / X² Ki-kare test ASM: Apendiküler İskelet Kas Kütlesi, b: Boy

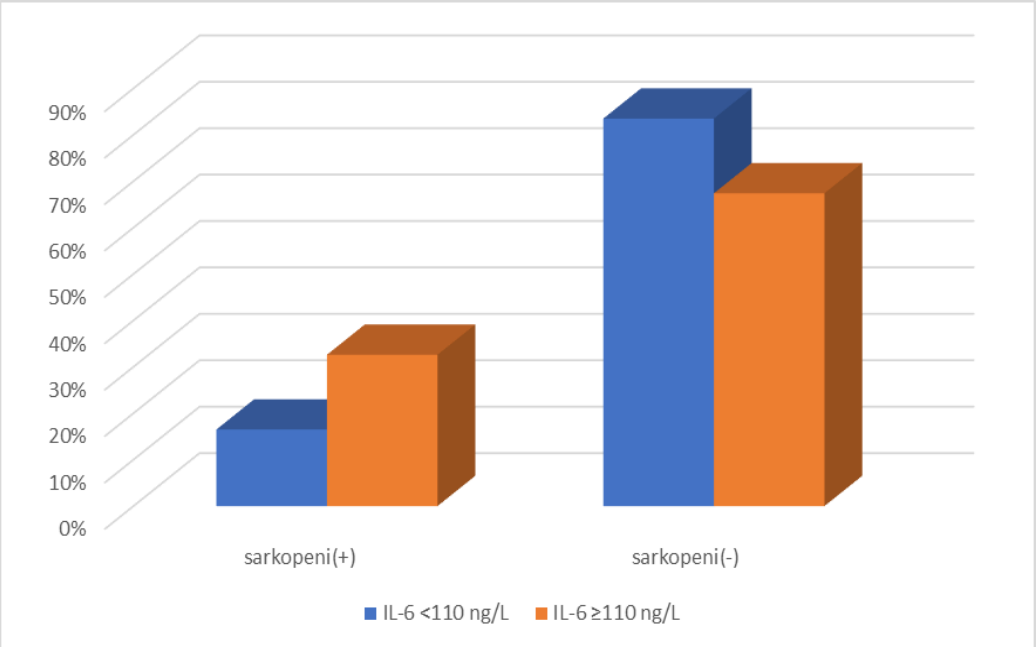


Grafik 4: Hemodiyaliz alan ve almayan hastalarda TNF-alfa 150 ng/l eşik değerinde sarkopeni yüzdeleri

IL-6 ≥ 110 ng/l olan grupta, sarkopeni oranı, IL-6 <110 ng/l olan gruptan anlamlı (p <0.05) olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 23).

Tablo 23: IL-6 eşik değeri ve sarkopeni ilişkisi

		IL-6 <110 ng/l (n=85)			IL-6 ≥ 110 ng/l (n=43)			p	
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan		
Sergi sarkopeni	(+)	14	16.5%		14	32.6%		***0.038***	X^2
	(-)	71	83.5%		29	67.4%			
Kyle sarkopeni	(+)	8	9.4%		11	25.6%		***0.015***	X^2
	(-)	77	90.6%		32	74.4%			



Grafik 5: Hemodiyaliz alan ve almayan hastalarda IL-6 110 ng/l eşik değerinde sarkopeni prevalansı

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, 60'ı hemodiyaliz tedavisi gören toplam 128 KBH hastasıyla yapılmıştır. Amacımız, yaşa bağlı sarkopeniyi dışlayarak non-geriatrik popülasyonda KBH ile ilişkili sarkopeniyi taramak ve bu durumun inflamasyon ile ilişkisini belirlemektir.

KBH küresel yükü önem arz etmekte ve giderek artmaktadır. Dünya nüfusunun yaklaşık %10'unun KBH'ye sahip olduğu tahmin edilmektedir (11). KBH'li bireylerde kas kaybı, SDBY olanlarda yaygın bir komplikasyondur. KBH'de kas kaybına yol açan kas bozukluklarının etiyolojik faktörleri çeşitlidir ve böbrek hastalığının kendisi, diyaliz süreci ve KBH'lilerde tipik olarak bulunan kronik düşük dereceli inflamasyon gibi birçok duruma bağlı olduğu bilinmektedir. Bu faktörler birlikte protein yıkımını artırır, protein sentezini azaltır ve negatif protein dengesi oluşmasına neden olur (6).

Sarkopeni prevalansı ise farklı nüfuslarda ve kullanılan tanımlara bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Özellikle 65 yaş üstü bireylerde yaşa bağlı primer sarkopeni daha yüksek oranlarda görülmektedir. Sekonder sarkopeni, inflamatuar süreçleri tetikleyebilen sistemik bir hastalığa, örneğin malignite veya organ yetmezliğine bağlı olarak gelişmektedir (5). KBH'li bireylerde aktif inflamasyon ve oksidatif hasarın sarkopeni ile güçlü bir ilişkisi olduğu görülmektedir. Bu hastalarda CRP, TNF-α ve IL-6 gibi inflamatuar belirteçler yüksek seviyelerde bulunur ve inflamasyon, hastalığın etiyolojisinde önemli bir rol oynar (100).

Yaşlanmaya bağlı sarkopeniyi kronik hastalık kaynaklı sarkopeniden ayırt etmek, bu fenomenin diğer duyarlı gruplarda, örneğin genç yetişkin KBH hastalarında, taranması gerektiğine dikkat çekmek açısından önemlidir. Bu bağlamda çalışmamız, şu ana kadar yapılan çalışmalar arasında genç KBH popülasyonunda yapılan sarkopeni ve inflamasyon ilişkisini araştıran ilk çalışmalardan biridir.

Yapılan son çalışmalara göre KBH hastalarında sarkopeni oranı, kullanılan metodlarla farklılık göstermekle birlikte %4-49 arasında değişkenlik göstermektedir. Bu bulgular, klinik uygulamalar ve bilimsel amaçlar açısından, KBH ve diyaliz hastalarında sarkopeni tanısında hangi kriterlerin uygulanacağı konusunda henüz bir uzlaşı olmadığını göstermektedir (3).

Yapılan çoğu çalışmada, sarkopeni prevalansının yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, çeşitli değerlendirme yöntemleri ve farklı etnik gruplarda yapılan gözlemler, 20'li ve 30'lu yaşlardaki sağlıklı genç yetişkinlerin %10'undan fazlasında sarkopeni olduğunu ortaya koymuştur (102).

KBH'de sarkopeni prevalansı, kullanılan tanım, incelenen popülasyon ve KBH evresine göre %4 ile %42 arasında değişiklik göstermektedir. Daha spesifik olarak, EWGSOP kriterlerine göre replasman tedavisi uygulanmayan KBH hastalarında sarkopeni prevalansı %5.9 ile %14 arasında değişirken, periton diyalizi hastalarında da benzer şekilde %4 ile %15.5 arasında bulunmuştur. KBH hastalarında yapılan sarkopeni çalışmalarını derleyen bir araştırma verisine göre, hemodiyaliz hastalarında daha yüksek bir prevalans saptanmış olup, %13.7 ile %42.2 arasında değişiklik göstermektedir (103)

Çalışmamızda, ortalama yaşı 52.7 ± 11.5 olan hastalarda sarkopeni oranı %21.9 bulunmuştur. Literatürde genellikle yaşlı KBH hastalarında yapılan sarkopeni çalışmaları bulunduğundan, bu oranları net bir şekilde karşılaştıramasak da aynı yaş grubundaki genel popülasyona kıyasla sarkopeni oranının daha yüksek olduğunu söyleyebiliriz. Hemodiyaliz hastalarında ise, ortalama yaşın 57.9 ± 7.5 olduğu grupta sarkopeni oranı %31.7'ye kadar çıkmaktadır. Isoyama ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı bir çalışmada, literatürdeki diğer çalışmalara kıyasla kısmen daha genç bir popülasyon üzerinde (>18, <75 yaş aralığı) yapılan incelemede, ortalama yaşı 53 ± 13 olan hemodiyaliz hastalarında %20 oranında sarkopeni saptanmıştır (104).

Çalışmamızda diyaliz tedavisi gören hastalar, diğer KBH hastalarına göre sarkopeni açısından istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek orana sahiptir (%31.7 vs %13.2) (Tablo 17). Sarkopeni oranı, KBH evre 1-2 grubunda %10.5, evre 3-4 grubunda %15.2, evre 5 diyaliz almayan grupta %18.2, diyaliz alan hastalarda ise 31.7 ölçülmüştür. KBH evresi arttıkça sarkopeni oranı da istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmaktadır (p: 0.02) (Tablo: 18, 19)

Literatürde, diyaliz alan ve almayan gruplar arasında sarkopeni oranını karşılaştıran çalışma olmamakla birlikte, KBH evrelerine göre sarkopeni ilişkisini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Ishikawa ve arkadaşlarının 2018 çalışmasında, ileri evre KBH hastalarında daha yüksek sarkopeni oranları bildirilmiş, ancak bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Evre 3'te %17-20, evre 4'te %29,

evre 5'te ise %38 oranında sarkopeni saptanmıştır (106). Souza ve arkadaşlarının 2017 çalışmasında da benzer şekilde, ileri evre KBH hastalarında sarkopeni oranlarının anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (evre 3b-5: %65.5 vs. evre 2-3a: %34.5) (107).

Çalışmamızda, klinik pratikte yaygın olarak kullanılan inflamasyon belirteçlerinden CRP ile KBH evreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Diyaliz hastalarında CRP seviyeleri anlamlı şekilde daha yüksek bulunurken, sarkopenik hastalarda CRP seviyeleri daha yüksek olsa da istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Vettoretti ve arkadaşları, ileri evre KBH hastalarında sarkopeni ile CRP arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır (108). Ancak, Japonya'da hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada, sarkopenik hastalarda CRP seviyeleri anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (109).

Daha az yaygın kullanılan inflamasyon belirteçlerinden sitokinler IL-6 ve TNF-alfa çalışmamızda incelenmiştir. Bu sitokinler ile KBH evreleri ve sarkopeni arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. TNF-alfa için 150 ng/l eşik değeri, diyaliz alan ve almayan hastaları ayırmada %91.2 duyarlılık ve %48.3 özgüllük göstermiştir. Benzer şekilde, IL-6 için 110 ng/l eşik değeri %85.3 duyarlılık ve %55.0 özgüllükle diyaliz alan ve almayan hastaları ayırmada anlamlı etkinlik göstermiştir.

TNF-alfa ≤150 ng/l ve >150 ng/l grupları arasında sarkopeni ile doğrudan anlamlı bir ilişki bulunmamakla birlikte, TNF-alfa >150 ng/l olan grupta sarkopeninin önemli göstergelerinden biri olan ASM/b^2 değeri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$). IL-6 ≥110 ng/l olan grupta sarkopeni oranı ise IL-6 <110 ng/l olan gruptan anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Literatürde, IL-6 ve TNF-alfa ile sarkopeni arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcuttur. Bian ve arkadaşları, sarkopeni grubundaki IL-6 ve TNF-alfa seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmiştir ($P<0.05$) (110). Periton diyalizi gören hastalar üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise, sarkopenik grupta IL-6 seviyeleri anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (111).

Çalışmamızda ASM ile GFR arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Çalışmamızda, GFR'deki her 1 ml/dk/1.73 m² azalma kas kütlesinde 0.06 ± 0.074 kg azalma ile ilişkilendirilmiştir ($p<0.001$). Zhou ve arkadaşları, son dönem böbrek

yetmezliği hastalarında benzer şekilde, GFR'deki her 1 ml/dk/1.73 m² azalma ile kas kütlesinde 0.15 ± 0.04 kg azalma arasında bir ilişki bulmuştur (112).

Çalışmamızda el kavrama gücü testinde ise, sonuçlar cinsiyete göre farklılık göstermiştir. Kadınlarda ortalama el kavrama gücü erkeklere göre daha düşük bulunmuştur. Erkeklerde düşük el kavrama gücü ve düşük ASM oranları eşit oranda görülürken, kadınlarda düşük el kavrama gücü oranı düşük ASM oranından daha yüksektir. Bu bulgular, düşük ASM'nin sarkopeni tespitinde daha önemli bir gösterge olduğunu ortaya koymaktadır. Bataille ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı çalışmada da, düşük el kavrama gücü olanların %56.8'inin normal kas kütlesine sahip olduğu ve düşük kas kütlesinin sarkopeni için daha iyi bir öngörücü olduğu bildirilmiştir (113). Bizim çalışmamızda düşük el kavrama gücü olanların %40'ının normal kas kütlesinde olduğu belirlenmiştir.

Vitamin B12 ve D vitamini ile sarkopeni arasındaki ilişki literatürde net değildir. Bazı çalışmalar, sarkopenik hastalarda daha düşük D vitamini seviyeleri bulurken (115), bazı çalışmalar ise bu ilişkiyi göstermemiştir (114). Çalışmamızda sarkopenik hastalarda diğer hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek D vitamini ve B12 seviyeleri bulunmuştur. Bunun, sarkopenik hastaların büyük kısmının (%67.8) diyaliz tedavisi gören grupta olmasından ve bu hastaların vitamin replasmanı açısından daha sıkı takip edilmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Kuzey Amerika ve Avrupa'da KBH'nin en sık nedeni, tip 2 diyabetin yol açtığı diyabetik nefropatidir. Çalışmamızda diyabet prevalansı %32,8 (n:42) olarak saptanmıştır. Literatürde, bu oran demografik faktörlere (yaş, cinsiyet gibi) göre değişiklik gösterse de %38 (105) ile %71 arasında rapor edilmiştir (104). Çalışmamızda diyabet oranının diğer çalışmalara göre daha düşük olmasının, non-geriatrik bir popülasyon üzerinde çalışıyor olmamızdan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Diyabet ve sarkopeni arasındaki ilişkiye baktığımızda, çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

Çalışmamızın tek merkezli olması, sarkopeni tespiti için yapılan ölçümlerin zaman alması, KBH'lilerde dışlama kriterlerimizde bulunan komorbiditelerin yaygın olması sebebiyle örneklem sayısının az olması ve KBH evrelerine göre hasta sayısı dağılımının homojen olmayışı çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

6. SONUÇ

Bu çalışma, non-geriatrik KBH popülasyonunda sarkopeni prevalansını ve inflamasyonla olan ilişkisini araştıran ilk çalışmalardan biridir. Elde edilen sonuçlar, KBH hastalarında sarkopeni prevalansının genel popülasyona göre daha yüksek olduğunu, özellikle hemodiyaliz hastalarında bu oranın anlamlı derecede arttığını göstermektedir. Çalışmamızda, KBH evresi ilerledikçe sarkopeni oranlarının arttığı ve inflamasyon belirteçlerinden rutin kullanılan CRP ile anlamlı ilişki saptanmazken ileri laboratuvar ölçümlerinden IL-6 ve TNF-alfa'nın sarkopeni ile ilişkisinin özellikle ileri evrelerde belirgin olduğu saptanmıştır.

Hemodiyaliz hastalarında, inflamasyonun daha yüksek olduğu ve bunun sarkopeni gelişimine katkıda bulunduğu gözlenmiştir. Sarkopeni hastalarında daha düşük kas kütlesi ve el kavrama gücü tespit edilirken, TNF-alfa ve IL-6 gibi inflamatuar sitokinlerin yüksek seviyelerde bulunması, inflamasyonun sarkopeni patogenezindeki rolünü vurgulamaktadır. GFR'deki azalma ile kas kütlesi kaybı arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir.

Bu sonuçlar, KBH hastalarında sarkopeni taramasının ve erken müdahalenin önemini ortaya koyarken, inflamasyonun da bu süreçteki rolüne dikkat çekmektedir. Gelecekte, daha büyük örneklem gruplarıyla yapılacak prospektif çalışmalar, sarkopeni tanı kriterlerinin standardize edilmesine ve KBH ile ilişkili sarkopeninin yönetimine yönelik daha net stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

7. KAYNAKÇA

1. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, vd. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. April 2024;105(4):S169-170.

2. Santilli V, Bernetti A, Mangone M, Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. Clin Cases Miner Bone Metab Off J Ital Soc Osteoporos Miner Metab Skelet Dis. September 2014;11(3):177-80.

3. Sabatino A, Cuppari L, Stenvinkel P, Lindholm B, Avesani CM. Sarcopenia in chronic kidney disease: what have we learned so far? J Nephrol. Agust 2021;34(4):1347-72.

4. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, vd. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 01 January 2019;48(1):16-31.

5. Mijnarends DM, Koster A, Schols JMGA, Meijers JMM, Halfens RJG, Gudnason V, vd. Physical activity and incidence of sarcopenia: the population-based AGES-Reykjavik Study. Age Ageing. September 2016;45(5):614-20.

6. Stenvinkel P, Carrero JJ, von Walden F, Ikizler TA, Nader GA. Muscle wasting in end-stage renal disease promulgates premature death: established, emerging and potential novel treatment strategies. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. July 2016;31(7):1070-7.

7. Honda H, Qureshi AR, Axelsson J, Heimburger O, Suliman ME, Barany P, vd. Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. Am J Clin Nutr. September 2007;86(3):633-8.

8. Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Nephrology and Acid-Base Disorders, 2e. McGraw-Hill Education; 2013. 123 s.

9. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. Lancet Lond Engl. 25 March 2017;389(10075):1238-52.

10. Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Nephrology and Acid-Base Disorders, 2e. McGraw Hill Professional; 2013. 123 s.

11. Francis A, Harhay MN, Ong ACM, Tummalapalli SL, Ortiz A, Fogo AB, vd. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. Nat Rev Nephrol. July 2024;20(7):473-85.

12. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, vd. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet. 29 February 2020;395(10225):709-33.

13. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Lond Engl. 29 February 2020;395(10225):709-33.

14. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, vd. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. Lancet Lond Engl. 10 November 2018;392(10159):2052-90.

15. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altiparmak MR, vd. A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey--the CREDIT study. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. June 2011;26(6):1862-71.

16. Yavuz Yeniçerioğlu, Özkan Güngör, Mustafa Arıcı. Temel Nefroloji. 2019;285.

17. CDC. Chronic Kidney Disease. 2024 [Agust 2024]. Chronic Kidney Disease in the United States, 2023. Erişim adresi: https://www.cdc.gov/kidney-disease/php/data-research/index.html

18. Yavuz Yeniçerioğlu, Özkan Güngör, Mustafa Arıcı. Temel Nefroloji. 2019;286.

19. Yavuz Yeniçerioğlu, Özkan Güngör, Mustafa Arıcı. Temel Nefroloji. 2019;287.

20. Floris M, Lepori N, Angioi A, Cabiddu G, Piras D, Loi V, vd. Chronic Kidney Disease of Undetermined Etiology around the World. Kidney Blood Press Res. 2021;46(2):142-51.

21. International Diabetes Federation [Internet]. [Agust 2024]. Facts & figures. Erişim adresi: https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/

22. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, Heagerty PJ, Tuttle K, Weiss NS, vd. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988-2014. JAMA. 09 Agust 2016;316(6):602-10.

23. Hoogeveen EK. The Epidemiology of Diabetic Kidney Disease. Kidney Dial. September 2022;2(3):433-42.

24. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, vd. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. January 2022;183:109119.

25. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, Sharma K, Jandeleit-Dahm KAM, Zoungas S, vd. Diabetic kidney disease. Nat Rev Dis Primer. 30 July 2015;1:15018.

26. Turgay Arınsoy, Özkan Güngör, smail Koçyiğit. Böbrek Fizyopatolojisi. :204.

27. Tedla FM, Brar A, Browne R, Brown C. Hypertension in Chronic Kidney Disease: Navigating the Evidence. Int J Hypertens. 24 May 2011;2011:132405.

28. Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. Am J Kidney Dis. 01 July 2019;74(1):120-31.

29. Nishikawa K, Takahashi K, Okutani T, Yamada R, Kinaga T, Matsumoto M, vd. Risk of chronic kidney disease in non-obese individuals with clustering of metabolic factors: a longitudinal study. Intern Med Tokyo Jpn. 2015;54(4):375-82.

30. Turkmen A, Sumnu A, Cebeci E, Yazici H, Eren N, Seyahi N, vd. Epidemiological features of primary glomerular disease in Turkey: a multicenter study by the Turkish Society of Nephrology Glomerular Diseases Working Group. BMC Nephrol. 14 November 2020;21(1):481.

31. Yavuz Yeniçerioğlu, Özkan Güngör, Mustafa Arıcı. Temel Nefroloji. 2019;291.

32. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, vd. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med. 15 July 2003;139(2):137-47.

33. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney

disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Ann Intern Med. 04 June 2013;158(11):825-30.

34. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. April 2024;105(4S):S117-314.

35. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, vd. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 05 May 2009;150(9):604-12.

36. Johnson RJ, Floege J, Tonelli M. Comprehensive Clinical Nephrology. Elsevier; 2023. 1309 s.

37. Vaidya SR, Aeddula NR. Chronic Kidney Disease. Içinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [a.yer 24 Agust 2024]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/

38. Gounden V, Bhatt H, Jialal I. Renal Function Tests. Içinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [a.yer 23 Ağustos 2024]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507821/

39. Anderson AH, Xie D, Wang X, Baudier RL, Orlandi P, Appel LJ, vd. Novel Risk Factors for Progression of Diabetic and Nondiabetic CKD: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. January 2021;77(1):56-73.e1.

40. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Elsevier Health Sciences; 2020. 303-322 s.

41. Miller WG. Reporting estimated GFR: a laboratory perspective. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. October 2008;52(4):645-8.

42. Wesson LG. Physiology of the human kidney. New York: Grune & Stratton; 1969. 96-108 s.

43. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR Estimation: From Physiology to Public Health. Am J Kidney Dis. 01 May 2014;63(5):820-34.

44. Viswanathan G, Upadhyay A. Assessment of proteinuria. Adv Chronic Kidney Dis. Temmuz 2011;18(4):243-8.

45. El-Reshaid W, Abdul-Fattah H. Sonographic assessment of renal size in healthy adults. Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent. 2014;23(5):432-6.

46. Beland MD, Walle NL, Machan JT, Cronan JJ. Renal cortical thickness measured at ultrasound: is it better than renal length as an indicator of renal function in chronic kidney disease? AJR Am J Roentgenol. Agust 2010;195(2):W146-149.

47. Di Muzio B, Foster T, Sharma R, et al. Chronic kidney disease. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 24 Aug 2024) https://radiopaedia.org/articles/37533.

48. Srivastava A, Cai X, Lee J, Li W, Larive B, Kendrick C, vd. Kidney Functional Magnetic Resonance Imaging and Change in eGFR in Individuals with CKD. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. 08 June 2020;15(6):776-83.

49. Caroli A, Schneider M, Friedli I, Ljimani A, De Seigneux S, Boor P, vd. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging to assess diffuse renal pathology: a systematic review and statement paper. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. 01 September 2018;33(suppl_2):ii29-40.

50. Clingan MJ, Zhang Z, Caserta MP, Cox KL, Gupta V, Baumgarten DA, vd. Imaging Patients with Kidney Failure. RadioGraphics. 01 May 2023;43(5):e220116.

51. Davenport MS, Perazella MA, Yee J, Dillman JR, Fine D, McDonald RJ, vd. Use of Intravenous Iodinated Contrast Media in Patients with Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. Radiology. March 2020;294(3):660-8.

52. Contrast Manual [İnternet]. [a.yer 24 Agust 2024]. Erişim adresi: https://www.acr.org/Clinical-Resources/Contrast-Manual

53. Weinreb JC, Rodby RA, Yee J, Wang CL, Fine D, McDonald RJ, vd. Use of Intravenous Gadolinium-based Contrast Media in Patients with Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. Radiology. January 2021;298(1):28-35.

54. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, vd. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. April 2024;105(4):S117-314.

55. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, vd. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. November 2022;102(5):S1-127.

56. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, vd. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. March 2021;99(3):S1-87.

57. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, vd. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. November 2022;102(5):S1-127.

58. Levin A, Hemmelgarn B, Culleton B, Tobe S, McFarlane P, Ruzicka M, vd. Guidelines for the management of chronic kidney disease. CMAJ Can Med Assoc J. 18 November 2008;179(11):1154-62.

59. Gerstein HC, Mann JFE, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, vd. Albuminuria and Risk of Cardiovascular Events, Death, and Heart Failure in Diabetic and Nondiabetic Individuals. JAMA. 25 July 2001;286(4):421-6.

60. Van Wyck DB, Roppolo M, Martinez CO, Mazey RM, Mcmurray S. A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD. Kidney Int. December 2005;68(6):2846-56.

61. Tandukar S, Palevsky PM. Continuous Renal Replacement Therapy: Who, When, Why, and How. Chest. 01 March 2019;155(3):626-38.

62. Culleton BF, Walsh M, Klarenbach SW, Mortis G, Scott-Douglas N, Quinn RR, vd. Effect of Frequent Nocturnal Hemodialysis vs Conventional Hemodialysis on Left Ventricular Mass and Quality of LifeA Randomized Controlled Trial. JAMA. 19 September 2007;298(11):1291-9.

63. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. J Nutr. Mayıs 1997;127(5):990S-991S.

64. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, vd. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. January 2019;48(1):16-31.

65. Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, vd. Sarcopenia in Asia: Consensus Report of the Asian Working Group for Sarcopenia. J Am Med Dir Assoc. 01 February 2014;15(2):95-101.

66. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, vd. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. July 2010;39(4):412-23.

67. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, vd. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. July 2019;48(4):601.

68. Bischoff-Ferrari HA, Orav JE, Kanis JA, Rizzoli R, Schlögl M, Staehelin HB, vd. Comparative performance of current definitions of sarcopenia against the prospective incidence of falls among community-dwelling seniors age 65 and older. Osteoporos Int. 01 December 2015;26(12):2793-802.

69. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, vd. Gait Speed and Survival in Older Adults. JAMA J Am Med Assoc. 05 January 2011;305(1):50-8.

70. Cheung CL, Lam KSL, Cheung BMY. Evaluation of Cutpoints for Low Lean Mass and Slow Gait Speed in Predicting Death in the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. January 2016;71(1):90-5.

71. Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster JY, Bruyère O. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Wright JM, editör. PLOS ONE. 17 January 2017;12(1):e0169548.

72. Marzetti E, Calvani R, Tosato M, Cesari M, Di Bari M, Cherubini A, vd. Sarcopenia: an overview. Aging Clin Exp Res. 01 February 2017;29(1):11-7.

73. Calvani R, Miccheli A, Landi F, Bossola M, Cesari M, Leeuwenburgh C, vd. Current nutritional recommendations and novel dietary strategies to manage sarcopenia. J Frailty Aging. 2013;2(1):38-53.

74. Martone AM, Lattanzio F, Abbatecola AM, Carpia DL, Tosato M, Marzetti E, vd. Treating sarcopenia in older and oldest old. Curr Pharm Des. 2015;21(13):1715-22.

75. Landi F, Marzetti E, Martone A, Bernabei R, Onder G. Exercise as a remedy for sarcopenia. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 01 January 2014;17:25-31.

76. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. J Cachexia Sarcopenia Muscle. March 2016;7(1):28-36.

77. Woo J, Leung J, Morley JE. Defining Sarcopenia in Terms of Incident Adverse Outcomes. J Am Med Dir Assoc. 01 Macht 2015;16(3):247-52.

78. Bahat G, Yilmaz O, KiliÃ§ C, Oren MM, Karan MA. Performance of SARC-F in Regard to Sarcopenia Definitions, Muscle Mass and Functional Measures. J Nutr Health Aging. 01 October 2018;22(8):898-903.

79. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A Jr, Orlandini A, vd. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. The Lancet. 18 July 2015;386(9990):266-73.

80. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, vd. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. Age Ageing. 01 July 2011;40(4):423-9.

81. Ibrahim K, May C, Patel HP, Baxter M, Sayer AA, Roberts H. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRImP): study protocol. Pilot Feasibility Stud. 06 June 2016;2(1):27.

82. Sipers WMWH, Verdijk LB, Sipers SJE, Schols JMGA, van Loon LJC. The Martin Vigorimeter Represents a Reliable and More Practical Tool Than the Jamar Dynamometer to Assess Handgrip Strength in the Geriatric Patient. J Am Med Dir Assoc. 01 May 2016;17(5):466.e1-466.e7.

83. Francis P, Toomey C, Mccormack W, Lyons M, Jakeman P. Measurement of maximal isometric torque and muscle quality of the knee extensors and flexors in healthy 50- to 70-year-old women. Clin Physiol Funct Imaging. 10 January 2016;37.

84. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Simonsick EM, Harris TB, Penninx BW, vd. Added Value of Physical Performance Measures in Predicting Adverse Health-Related Events: Results from the Health, Aging, and Body Composition Study. J Am Geriatr Soc. February 2009;57(2):251-9.

85. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, vd. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. BMC Geriatr. 05 October 2016;16(1):170.

86. Alley DE, Shardell MD, Peters KW, McLean RR, Dam TTL, Kenny AM, vd. Grip Strength Cutpoints for the Identification of Clinically Relevant Weakness. J Gerontol Ser A. 01 May 2014;69(5):559-66.

87. Differences among skeletal muscle mass indices derived from height-, weight-, and body mass index-adjusted models in assessing sarcopenia FAU - Kim, Kyoung Min FAU - Jang, Hak Chul FAU - Lim, Soo. Korean J Intern Med. 22 June 2016;31(4):643-50.

88. Rossi AP, Fantin F, Micciolo R, Bertocchi M, Bertassello P, Zanandrea V, vd. Identifying Sarcopenia in Acute Care Setting Patients. J Am Med Dir Assoc. 01 April 2014;15(4):303.e7-303.e12.

89. Kyle UG, Genton L, Hans D, Pichard C. Validation of a bioelectrical impedance analysis equation to predict appendicular skeletal muscle mass (ASMM). Clin Nutr. 01 December 2003;22(6):537-43.

90. Sergi G, De Rui M, Veronese N, Bolzetta F, Berton L, Carraro S, vd. Assessing appendicular skeletal muscle mass with bioelectrical impedance analysis in free-living Caucasian older adults. Clin Nutr. 01 Agust 2015;34(4):667-73.

91. Gonzalez MC, Heymsfield SB. Bioelectrical impedance analysis for diagnosing sarcopenia and cachexia: what are we really estimating? J Cachexia Sarcopenia Muscle. April 2017;8(2):187-9.

92. Beaudart C, Rolland Y, Cruz-Jentoft A, Bauer J, Sieber C, Cooper C, vd. Assessment of Muscle Function and Physical Performance in Daily Clinical Practice: A position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Calcif Tissue Int. 10 April 2019;105.

93. Peel NM, Kuys SS, Klein K. Gait Speed as a Measure in Geriatric Assessment in Clinical Settings: A Systematic Review. J Gerontol Ser A. 01 January 2013;68(1):39-46.

94. Maggio M, Ceda GP, Ticinesi A, De Vita F, Gelmini G, Costantino C, vd. Instrumental and Non-Instrumental Evaluation of 4-Meter Walking Speed in Older Individuals. PLOS ONE. 14 April 2016;11(4):e0153583.

95. Podsiadlo D, Richardson S. The timed “Up & Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. J Am Geriatr Soc. February 1991;39(2):142-8.

96. Pavasini R, Guralnik J, Brown JC, di Bari M, Cesari M, Landi F, vd. Short Physical Performance Battery and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. BMC Med. 22 December 2016;14(1):215.

97. Morley JE. Treatment of sarcopenia: the road to the future. J Cachexia Sarcopenia Muscle. December 2018;9(7):1196-9.

98. Gulhar R, Ashraf MA, Jialal I. Physiology, Acute Phase Reactants. Içinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [a.yer 27 September 2024]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519570/

99. Moorthi RN, Avin KG. Clinical relevance of sarcopenia in chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. May 2017;26(3):219-28.

100. Kaizu Y, Ohkawa S, Odamaki M, Ikegaya N, Hibi I, Miyaji K, vd. Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 01 Agust 2003;42(2):295-302.

101. Rangel Peniche DB, Raya Giorguli G, Alemán-Mateo H. Accuracy of a predictive bioelectrical impedance analysis equation for estimating appendicular skeletal muscle mass in a non-Caucasian sample of older people. Arch Gerontol Geriatr. 01 July 2015;61(1):39-43.

102. Jung HN, Jung CH, Hwang YC. Sarcopenia in youth. Metab - Clin Exp [İnternet]. 01 Agust 2023 [a.yer 29 September 2024];144. Erişim adresi: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2023.155557

103. Chatzipetrou V, Bégin MJ, Hars M, Trombetti A. Sarcopenia in Chronic Kidney Disease: A Scoping Review of Prevalence, Risk Factors, Association with Outcomes, and Treatment. Calcif Tissue Int. 01 January 2022;110(1):1-31.

104. Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM, Lindholm B, Bàràny P, Heimbürger O, vd. Comparative Associations of Muscle Mass and Muscle Strength with Mortality in Dialysis Patients. Clin J Am Soc Nephrol [İnternet]. 2014;9(10). Erişim adresi: https://journals.lww.com/cjasn/fulltext/2014/10000/comparative_associations_of_muscle_mass_and_muscle.9.aspx

105. View of Prevalence of Sarcopenia and Dynapenia and Their Determinants in Iranian Peritoneal Dialysis Patients [İnternet]. [a.yer 29 September 2024]. Erişim adresi: https://www.ijkd.org/index.php/ijkd/article/view/3493/985

106. Ishikawa S, Naito S, Iimori S, Takahashi D, Zeniya M, Sato H, vd. Loop diuretics are associated with greater risk of sarcopenia in patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease. PLOS ONE. 15 February 2018;13(2):e0192990.

107. Souza VA de, Oliveira D, Barbosa SR, Corrêa JO do A, Colugnati FAB, Mansur HN, vd. Sarcopenia in patients with chronic kidney disease not yet on dialysis: Analysis of the prevalence and associated factors. PLOS ONE. 27 April 2017;12(4):e0176230.

108. Vettoretti S, Caldiroli L, Armelloni S, Ferrari C, Cesari M, Messa P. Sarcopenia is Associated with Malnutrition but Not with Systemic Inflammation in Older Persons with Advanced CKD. Nutrients [İnternet]. 2019;11. Erişim adresi: https://api.semanticscholar.org/CorpusID:195765581

109. Hotta C, Hiraki K, Wakamiya A, Otobe Y, Watanabe S, Izawa KP, vd. Relation of physical function and physical activity to sarcopenia in hemodialysis patients: A preliminary study. Int J Cardiol. 15 July 2015;191:198-200.

110. Bian AL, Hu HY, Rong YD, Wang J, Wang JX, Zhou XZ. A study on relationship between elderly sarcopenia and inflammatory factors IL-6 and TNF-α. Eur J Med Res. 12 July 2017;22(1):25.

111. Kamijo Y, Kanda E, Ishibashi Y, Yoshida M. Sarcopenia and Frailty in PD: Impact on Mortality, Malnutrition, and Inflammation. Perit Dial Int. 01 November 2018;38(6):447-54.

112. Zhou Y, Hellberg M, Svensson P, Höglund P, Clyne N. Sarcopenia and relationships between muscle mass, measured glomerular filtration rate and physical function in patients with chronic kidney disease stages 3–5. Nephrol Dial Transplant. 01 February 2018;33(2):342-8.

113. Bataille S, Serveaux M, Carreno E, Pedinielli N, Darmon P, Robert A. The diagnosis of sarcopenia is mainly driven by muscle mass in hemodialysis patients. Clin Nutr. 01 December 2017;36(6):1654-60.

114. Ates Bulut E, Soysal P, Aydin AE, Dokuzlar O, Kocyigit SE, Isik AT. Vitamin B12 deficiency might be related to sarcopenia in older adults. Exp Gerontol. 01 September 2017;95:136-40.

115. Impact of sarcopenia on long-term mortality and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis FAU - Kim, Jwa-Kyung FAU - Kim, Sung Gyun FAU - Oh, Ji-Eun FAU - Lee, Young-Ki FAU - Noh, Jung-Woo FAU - Kim, Hyung Jik FAU - Song, Young Rim. Korean J Intern Med. 23 November 2017;34(3):599-607.