

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA FOSFOR BAĞLAYICI
AJANLARLA BERABER PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ
KULLANIMININ SERUM FOSFOR DÜZEYİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR.DENİZ ÇEKİÇ**

ŞUBAT 2020

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA FOSFOR BAĞLAYICI
AJANLARLA BERABER PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ
KULLANIMININ SERUM FOSFOR DÜZEYİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR.DENİZ ÇEKİÇ**

DANIŞMAN PROF. DR. SAVAŞ SİPAHİ

ŞUBAT 2020

TEZ ONAYI

'Hemodiyaliz Hastalarında Fosfor bağlayıcı ajanlarla proton pompa inhibitörleri kullanımının fosfor düzeyine etkileri' isimli tez konusu SB. Sakarya Üniversitesi EAH. Etik Kurulu tarafından 23/11/2018 tarih ve 71522473/050.01.04/270 sayılı oturumda görüşülen tez teklifi kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür.



BEYAN

Bu çalışma SB. Sakarya Üniversitesi EAH. Etik Kurulu'ndan 23/11/2018 tarih ve 71522473/050.01.04/270 sayılı oturumda görüŖülen tez teklifi kararı ile onay alınarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: 29/11/2019

DenizÇekiç

İmza

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisini ve deneyimlerini her zaman cömertçe benimle paylaşan, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve tez yazım sürecimde göstermiş olduğu hoşgörü, güler yüz ve sabırdan dolayı değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Savaş Sipahi'ye,

İyi bir hekim olarak yetişmem için benden hiçbir fedakârlığı esirgemeyen biricik anneme, babama ve mutluluk kaynağım en önemlisi biricik eşim Dr. Sümeyye Çekiç ve kızım Beyza Çekiç'e teşekkürlerimi sunarım

Saygılarımla

Dr. Deniz ÇEKİÇ

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
ÖZET	vi
SUMMARY	viii
GİRİŞ	1
1. GENEL BİLGİLER	3
1.1. Böbreğin Anatomisi	3
1.2. Böbreğin Fizyolojisi ve Görevleri	6
1.2.1. Renal Fizyolojinin Görevleri	8
1.3. Böbrek Fonksiyonlarının Ölçülmesi ve Değerlendirilmesi	9
1.4. Kronik Böbrek Yetmezliği	9
1.4.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Tanımı	9
1.4.2. Kronik Böbrek Yetmezliği Sınıflandırılması	11
1.4.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Etiyolojik Faktörler	12
1.4.4. Kronik Böbrek Yetmezliğindeki Temel Problemler	13
1.4.5. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi Seçenekleri	14
1.4.6. Renal Replasman Tedavisi ve Endikasyonları	16
2. GEREÇ ve YÖNTEM	18
2.1. Hastalar	18
2.2. Verilerin Toplanması	18
2.3. İstatistiksel Analiz	18
3. BULGULAR	19
4. TARTIŞMA	24
6. SONUÇ	28
KAYNAKÇA	29

KISALTMALAR

ABY	: AkutBöbrek Yetmezliği
ADH	:Anti Diüretik Hormon
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ANCA	: Anti nükleik stoplazmik antikor
ANF	:Atrial Natriüretik Faktör
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AVP	:Arjinin Vasopressör Peptid
AVF	: Arterio-venöz Fistül
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C Reaktif Protein
DM	: Diabetes Mellitus
EPO	:Eritropoetin
GBM	:Glomerüler Bazal Membran
GFH	: Glomerul Filtrasyon Hızı
HT	: Hipertansiyon
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBY	:Kronik Böbrek Yetmezliği
Kf	:Filtrasyon katsayısı
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
nB	:Bowman içi onkotik basınç
NO	: Nitrik Oksit
NG	:Glomerüler osmotik basınç
P	: Fosfor
PB	:Bowman içi hidrostatik basınç
PG	:Glomerüler hidrostatik basınç
PKBH	:Polikistik Böbrek Hastalığı
PGE2	: Prostaglandin E 2
PPİ	: Proton Pompa İnhibitörü
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
SVO	: Serebrovasküler Hastalık
TND	: Türk Nefroloji Derneği
TİN	:Tübülointersitisyel nefrit

US : Ultrasonografi

KDIGO : Kidney Disease: Improving Global Outcomes



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Yaş a göre dağılım	19
Tablo 2 Cinsiyete göre dağılım	19
Tablo 3: Etiyolojik hastalıklara göre dağılım.....	19
Tablo 4 Ortalama diyaliz süresi (ay)	20
Tablo 5: Fosfor Bağlayıcı Ajanlara Göre Fosforun Karşılaştırılması.....	21
Tablo 6:PPİ kullanmayan fosfor bağlayıcı kullanan hastalar	21
Tablo 7: PPİ kullanan ve fosfor bağlayıcı kullanan hastalar.....	21
Tablo 8: Fosfor bağlayıcılardan bağımsız PPİ'a göre fosfor düzeyi.....	22
Tablo 9:Fosfor Bağlayıcı Ajanların PPİ kullanımına göre Fosfor düzeyleri	23



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1: Böbreğin Anatomisi.....	3
Şekil 1-2: Böbreğin Damar Yapıları	4
Şekil 1-3: Nefronun Yapısı	5
Şekil 1-4: Bir Glomerülün Yapısı	6
Şekil 1-5: Kronik Böbrek Yetmezliği Tanımı.....	10
Şekil 1-6: Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nedene Yönelik Sınıflandırma	11
Şekil 1-7:Kronik Böbrek Yetmezliğinde GFR'ye Yönelik Sınıflandırma	12
Şekil 1-8:Kronik Böbrek Yetmezliğinde Albüminüriye Göre Sınıflandırma.....	12
Şekil 1-9 :Fosfor Bağlayıcı Ajanlar; Dozları ve Yan etkileri	16



HEMODİYALİZ HASTALARINDA FOSFOR BAĞLAYICI AJANLARLA BERABER PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ KULLANIMININ FOSFOR DÜZEYİNE ETKİSİ

ÖZET

Dayanak ve Amaç

Kronik böbrek yetmezliği olan ya da son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize giren hastalarda serum fosfor düzeyindeki artış mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür. Fosfor bağlayıcı ajanlar kronik böbrek yetmezliği hastalarında kullanılan ve oral yolla alınan fosforun kontrolünde kullanılan bir ilaçlardır. Proton pompa inhibitörleri (PPI) de mide asidini baskılamak için kullanılan ajanlara verilen genel isimdir. Biz bu çalışmamızda PPI ile beraber fosfor bağlayıcı ajan kullanan hastalarda birlikte kullanımının ek bir fayda getirip getirmediğini araştırmayı amaçladık. Ayrıca kullanılan fosfor bağlayıcı ajan ile arasında ilişki olup olmadığını da araştırdık.

Gereç ve Yöntem

392 son dönem böbrek yetmezliği olan hastada proton pompa inhibitörü kullanmaksızın fosfor bağlayıcı ajan kullanan ve fosfor bağlayıcı ajan ile proton pompa inhibitörünü beraber alan hastalar arasındaki fosfor kontrolü araştırıldı. Ayrıca kullanılan fosfor bağlayıcı ajanın arasında ilişki olup olmadığını da araştırdık. Hastaların hemodiyalize girdikleri merkezlerdeki hasta takip, anamnez, labaratuvar ve tedavi formlarından yararlandı. En az 6 aydır hemodilyalize giren ve fosfor bağlayıcı kullanan hastaların verileri SPSS 21 programına kaydedilerek fosfor bağlayıcı kullanan hastalarda PPI kullanımının fosfor kontrolüne ek fayda getirip getirmediğini bulmakı amaçlandı.

Bulgular

Çalışma popülasyonu 392 hastadan oluşmakta olup kullanılan fosfor bağlayıcı ajana ve beraberinde PPI kullanımına göre gruplandırıldı. PPI kullanan hastaların(n:238) ortalama fosfor düzeyi $5,03 \pm 1,2$ mg/dl kullanmayanların(154) ise $5,18 \pm 1,19$ mg/dl (p: 0,355) olarak bulundu. Tek tek fosfor bağlayıcı ajanlara bakıldığında ise kalsiyum karbonat ile beraber PPI kullanan hastaların (n:24) ortalama fosfor düzeyi $5 \pm 1,36$ mg/dl kalsiyum karbonat kullanıp PPI kullanmayan hastaların(n:4) ortalama fosfor düzeyi ise

4,47±1,36 mg/dl (p:0.322) olarak saptandı. Kalsiyum asetat ile beraber PPI kullanan hastaların(n:79) ortalama fosfor düzeyi 5,17±1,07 mg/dl, PPI olmaksızın kalsiyum asetat kullanan hastaların(n:24) ortalama fosfor düzeyi 5,62±1,23 mg/dl olarak bulundu (p:0.072). Bir diğer fosfor bağlayıcı olan sevalemer ile beraber PPI kullanan hastaların(n:12) ortalama fosfor düzeyi 6,01±2,39 mg/dl PPI olmaksızın sevalemer kullanan hastaların(n:8) ortalama fosfor düzeyi ise 6,31±0,42 mg/dl olarak bulundu (p:0.999). Sinekalset ile beraber PPI kullanan hastaların (n:16) ortalama fosfor düzeyi 5,67±1,19 mg/dl, PPI olmaksızın sinekalset kullanan hastaların ortalama fosfor düzeyi 5,99±1,08 mg/dl olarak bulundu (p:0.481). Lantanyum ile beraber PPI kullanan hastaların (n:7) ortalama fosfor düzeyi 5,24±1,49 mg/dl, PPI ile beraber lantanyum kullanan hastalarda (n.3) ise ortalama fosfor düzeyi 5,4±1,1 mg/dl olarak saptandı (p:0.047)

Sonuç

Fosfor bağlayıcıdan bağımsız olarak PPI kullanan hastalarda istatistiksel anlamlılık bulunamamakla beraber (p:0.355) ortalama fosfor düzeyinin kullanmayanlara göre 0.15 mg/dl daha düşük olduğu görüldü. Ajanlara tek tek bakıldığında ise lantanyum ile beraber PPI kullanan hastaların ortalama fosfor düzeyi 0.06 mg/dl PPI kullanmayanlara göre düşük bulundu ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır. Diğer fosfor bağlayıcılarda da kalsiyum karbonat kullananlar hariç olmak üzere PPI ile beraber fosfor bağlayıcı kullanan hastaların ortalama fosfor düzeyleri daha düşük bulunmuş olsa da istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek Yetmezliği, Hiperfosfatemi, PPI

THE EFFECT OF THE USE OF PROTON PUMP INHIBITORS WITH PHOSPHOR BINDING AGENTS ON PHOSPHORUS LEVEL IN HEMODIALYSIS PATIENTS

SUMMARY

Background and Aims

An increase in serum phosphorus is an independent risk factor for mortality in patients with chronic renal failure or undergoing dialysis due to end-stage renal failure.

Phosphorus binding agents are aim the reduce phosphorus level drugs, used in chronic kidney failure patients. Proton pump inhibitors are also the general name given to agents used to suppress stomach acid. In this study, we aimed to investigate how phosphorus control is used in patients who use a proton pump inhibitor together with a phosphorus binding agent and whether its concomitant use brings additional benefits. We will also investigate whether there is a relationship between the phosphorus binding agent used.

Materials and Method

We aimed to investigate phosphorus control between 392 end-stage renal failure patients who use a phosphorus binding agent without taking a proton pump inhibitor and who take the phosphorus binding agent together with a proton pump inhibitor. We will also investigate whether there is a relationship between this condition and the phosphorus binding agent used. For this, patient follow-up, anamnesis, laboratory and treatment forms in the centers where patients undergo hemodialysis will be used. The information in this form will be collected, and the laboratory and demographic data of patients who have been receiving hemodialysis treatment for at least 6 months and who have been taking phosphorus-binding medication for 3 months will be recorded in the SPSS 21 program and it will be investigated whether the use of a proton pump inhibitor and the use of phosphorus binder adds additional benefits to phosphorus control.

Results

The study population is 392 patients and they was grouped according to the phosphorus binding agent used and the use of PPI. Mean phosphorus level of patients using PPI (n:

238) was 5.03 ± 1.2 mg / dl and without using PPI(n:154) 5.18 ± 1.19 mg / dl (p: 0.35). When the patients separate the individual phosphorus binding agents, the mean phosphorus level of patients who use PPI with calcium carbonate (n: 24) is 5 ± 1.36 mg / dl without use PPI (n: 4) is 4.47 ± 1.36 mg / dl (p: 0.322). Average phosphorus level of patients using PPI with calcium acetate (n: 79) 5.17 ± 1.07 mg / dl, without PPI (n: 24) 5.62 ± 1.23 mg / dl (p: 0.072). The patients who using another phosphor binding agent as sevalemer with PPI(n:12) mean phosphorus levels of $6,01 \pm 2,39$ mg/dl without PPI (n: 8) mean phosphorus level of 6.31 ± 0.42 . The mean phosphorus level of patients who used PPI together with Sinekalset (n: 16) was 5.67 ± 1.19 mg / dl, and the average phosphorus level of patients who used synecalset without PPI was 5.99 ± 1.08 mg / dl (p:0.481). The mean phosphorus level of patients who used PPI together with lanthanum (n: 7) was 5.24 ± 1.49 mg / dl without using PPI when using lantanyum(n:3) mean phosphorus level was founded 5.4 ± 1.1 mg / dl.

Conclusion

Although there was no statistical significance in patients using PPI independent of the phosphorus binder (p: 0.355), the mean phosphorus level was found to be 0.15 mg / dl lower than those who did not using PPI. When seperatly looking at the agents one by one, the average phosphorus level of patients who used PPI together with lanthanum was found to be lower than those who did not use 0,06 mg / dl PPI, and this result was statistically significant. Except for those who use calcium carbonate in other phosphor binders, the patients who use phosphorus binders together with PPI have been found to have lower average phosphorus levels but no statistically significant results have been found.

Anahtar Kelimeler: Kidney Failure, Elevated Phosporus level, PPI

GİRİŞ

Kronik Böbrek yetmezliği (KBY) böbrek fonksiyonlarının geri dönüşsüz bir biçimde kaybı ile ilerleyen yaş ile beklenen Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) dan daha düşük seyreden GFR ile görülen klinik durumdur. Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olgusu ise GFR'nin 15 ml/dk/1.73 m² den daha düşük olduğu çoğunlukla geri dönüşsüz böbrek yetmezliği durumudur. Oldukça geniş bir etiyolojiye sahip olmakla beraber sıklıkla DM ve HT a bağlı olarak gelişmektedir. Amerika'da SDBH'nin etiyolojisinin %70 inden bu iki hastalık sorumlu tutulmaktadır. (1).

Ülkemizde ise Hemodiyaliz tedavisi gerektiren SDBH olan hastaların yine benzer şekilde %67,26 inden bu iki hastalık sorumlu tutulmaktadır. Ülkemizde çocuk hastalarda dâhil olmak üzere halen 81.055 hasta Renal Replasman Tedavisi (RRT) almakta olup; bu hastaların 60.643 (%74.82) si hemodiyaliz tedavisi almaktadır. (2-3)

Yine KBY'de karşılaşılan problemlerden elektrolit düzensizliği özellikle kontrolsüz hiperfosatemi SDBH olan hastalarda mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür. (4). Kan fosfor düzeyinin kardiyovasküler riski azaltmak ve yaşam hiperfosfatemiye bağlı diüre riskleri azaltıp yaşam kalitesini artırmak için 3,5 mg/dl ile 5,5 mg /dl arasında tutulması önerilmektedir. (5) Böbreklerdeki gerçekleştirilemeyen fonksiyonlar sonucunda diyetle alınan fosfor miktarı azaltılsa da fosfor kontrol yeterli olmayabilir, bu hastalarda gastrointestinal sistemden emilen fosforun azalması için bazı ajanların kullanılması gerekmektedir. Bu ajanlar alüminyum içeren bağlayıcılar, kalsiyum asetat içeren bağlayıcılar, kalsiyum karbonat içeren bağlayıcılar ve yeni nesil fosfor bağlayıcı ajanlar olarak ayrılmaktadırlar. (6)

PPİ ise asit ilişkili dispeptik şikâyetler için yaklaşık 25 yıldır kullanılan en etkili tedavi ajanıdır. (7) Dünyada olduğu gibi Türkiyede de en çok reçete edilen ilaçların başında PPİ lar bulunmaktadır. Türkiyede 2012 yılı içerisinde toplam 31.342.307 adet, 1 ayda 2.576.080 adet, 1 günde 85.869 adet, PPİ reçetesi yazılmıştır (8) Midede parietal hücreden salgılanan asiti baskılayarak asit ilişkili şikâyetlerin ve fonksiyonel dispepsi, Zollinger Ellison Sendromu, H. pylori, GÖR (Gastroözefagial Reflü), Peptik ülser gibi komplikasyonların tedavisinde etkin olsa da olası yan etkiler açısından yeni tartışmalar

mevcuttur. Patolojik kemik kırıkları, neoplaziler, akut interstisyel nefritve bazı nutrientlerin malabsorbsiyonuna da yol açtıkları bilinmektedir. Bu mikronutrientler; B12 vitamini, kalsiyum, demir, magnezyum ve fosfordur. (9)

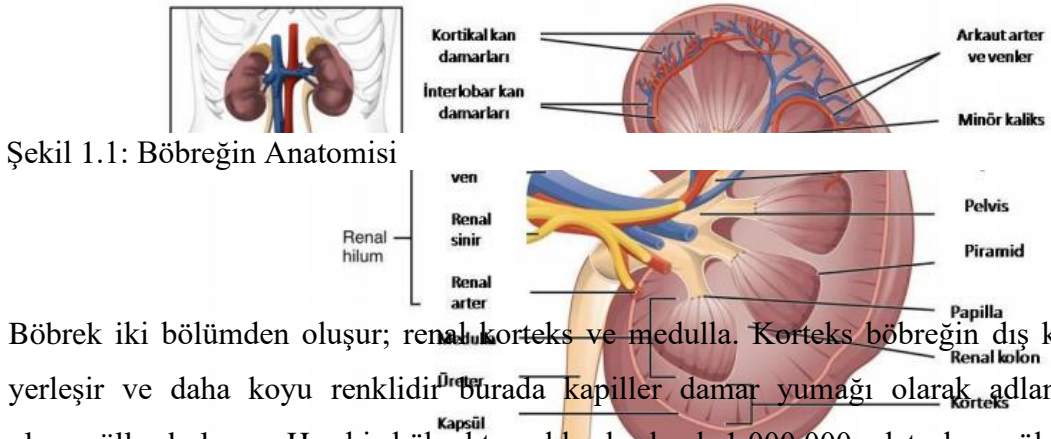
SDBH'larında ortaya konan risklerden dolayı fosfor düzeyi kontrol altında alınmak istenmektedir. Besinlerle alınan fosfor azaltılsa da bozulan böbrek fonksiyonları ile fosfor kontrolünde yetersiz kalınması nedneli fosfor bağlayıcı ajanların klinik pratikte oldukça sık kullanılmaktadır. PPI'lar ise hem SDBH olan hasta popülasyonunda sık kullanılmakta hem de PPI'ların doğası gereği fosfor metabolizması kontrolüne katkıda bulunması öngörülmektedir. Bu çalışmanın amacı fosfor bağlayıcı ajan(kalsiyum asetat, kalsiyum karbonat, lantanyum karbonat, sevalemer hidroklorit) kullanan hastalar ile fosfor bağlayıcı ajanlar ile beraber PPI kullanan hastaların serum fosfor düzeyleri arasında fark olup olmadığının bulunması amaçlandı.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Böbreğin Anatomisi

Böbrekler retroperitoneal olarak columna vertebralisin her iki tarafında yerleşmiş kahverengiye yakın renkli 2 adet organlardır. Yerleşim yeri olarak çoğunlukla T1-L3 arasında olmakla beraber sağ kadranda karaciğer olması sebebi ile sağ böbrek sol böbreğe göre daha aşağı konumda yerleşmiştir. Ortalama olarak vertikal ekseninde 12 cm, transvers ekseninde ise 6 cm'dir. Yaklaşık ağırlığı 120-200 gr arasındadır. Medialde kalan kısmı içbükey şekillidir ve bu içbükey şeklin ortasına da hilus adı verilir. (10)

Böbrek dıştan peritonun uzantısı olan kapsül adı verilen bir zarla kaplıdır ve ayrıca böbreğin etrafında dıştan travamalara karşı koruyucu olan adipoz(yağ) doku da mevcuttur. Hilus kısmından ise renal arter, lenfatikler ve sinirler böbreğe girerken, üreter ve renal ven çıkmaktadır. (10-11)

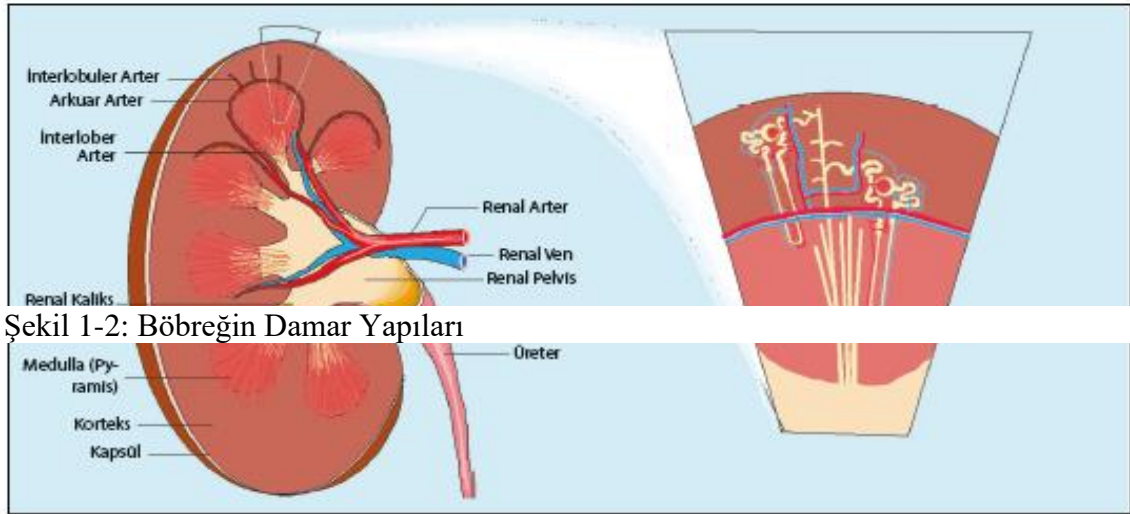


Şekil 1.1: Böbreğin Anatomisi

Böbrek iki bölümden oluşur; renal korteks ve medulla. Korteks böbreğin dış kısmına yerleşir ve daha koyu renklidir burada kapiller damar yumağı olarak adlandırılan glomerüller bulunur. Her bir böbrekte yaklaşık olarak 1.000.000 adet glomerül olduğu düşünülmektedir. (Şekil 1.1). Bu glomerüller Bowman kapsülü denilen yapıya gömülü halde bulunmaktadır. Bowman kapsülü ve glomerülden oluşan yapıya ise Malpghi Cisimciği adı verilmektedir.

Medulla ise 12-18 adet piramide benzeyen şekilden oluşan yapılardır ve böbreğin iç kısmını oluştururlar. Piramide benzeyen bu yapılara Pyramis denir ve 8-24 adet minör kalikse bağlanırlar bu bağlandıkları yere ise papilla adı verilmektedir. Medullada kan damarı bulunmamaktadır ve sadece tübüllerden oluşmaktadır. (10-11)

Damar yapılarına bakıldığında Hilustan böbreğe renal arter girmektedir. Renal arter abdominal aortadan L1-L2 seviyesinde 2' ye ayrılmaktadır. Böbreğe girdikten sonra önce ön ve arka olarak ayrılır sonrasında üst orta ve alt lob segment olarak ayrılmaktadır, segmental arterler daha sonra lobar arterlere ayrılır devamında ise interlober, arkuat ve interlobüler arter olarak dallanmaya devam etmektedir. Renal venler ise kapsülün altında arterlere paralel olarak seyretmektedir ve sonrasında birleşip vena cava inferiora dökülmektedirler (14) (Şekil 12)

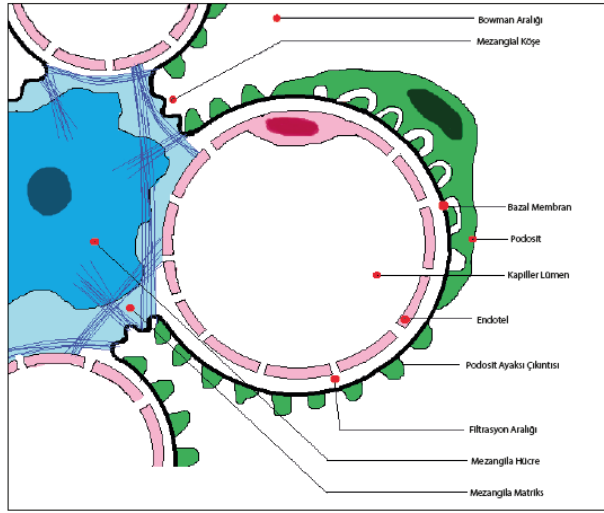


Şekil 1-2: Böbreğin Damar Yapıları

görevlerine göre süperfisiyal, midkortikal ve jukstaglomeruler nefronlar olarak 3 e ayrılırlar. Nefronların %90 a yakını kortekste yerleşmişlerdir %10-15 lik kısmı ise korteks medulla hattına yakın yerleşmiştir ve buradaki nefronlara jukstaglomeruler nefronlar adı verilmiştir. (14)

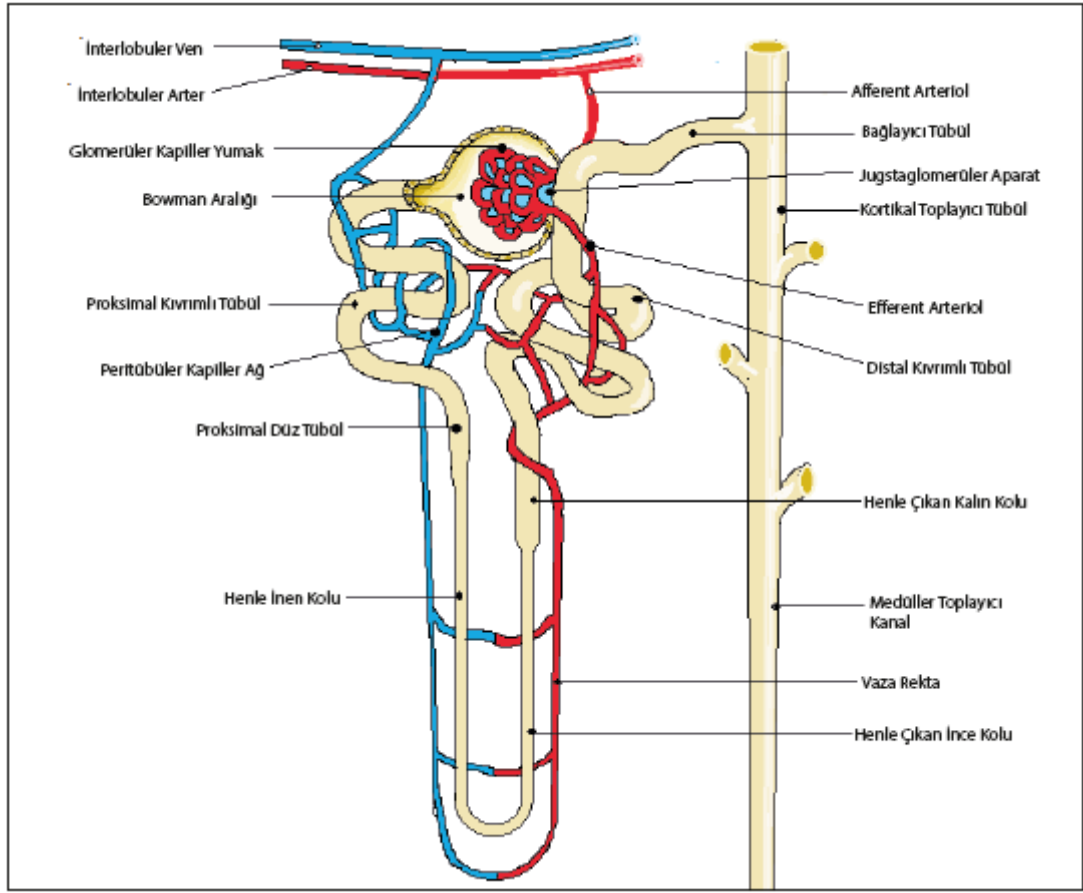
Nefronlar işlevsellik açısından Glomerüller ve tübüller olarak 2 kısıma ayrılmıştır. Glomerüller afferent ve efferent arterioller arasındaki kısımdır ve bu arteriyollerin endotelinde bulunan düz kas ile kasılıp gevşeme özelliğine sahiptirler ve böylece vasoaktif uyarılara cevap verme yeteneğine sahiptirler.

Tek katlı ince endotelden oluşan glomerüllerin etrafı Glomerüler bazal membran (GBM) tarafınca sarılmıştır. GBM'nin da dışında Bowman kapsülü visseral yaprağı olarak da adlandırılan çıkıntılara podosit ismi verilmiştir. Podositlerin bazal membrana bakan yüzleri ile Bowman kapsülüne bakan yüzleri farklı yapıdadır. Komşu podositlerin arasında 30-40 nmlik aralığa ise filtrasyon alanı denilmektedir.(13) (Şekil:1-3)



Şekil 1-3: Nefronun Yapısı

Filtre olan plasma Bowman aralığında birikir ve sonrasında proksimal tübüllerde yoluna devam eder. Proximal tübülün kıvrımlı parçası ve düz parçası mevcuttur(düz parçası aynı zamanda kalın henle kulbu olarak da adlandırılır.) Proximal tübülün sonra plasma henle kulbu ile devam eder. Henle kulbu medullaya doğru ilerler ve sonrasında tekrar dönerek kortekse doğru ilerleyişini sürdürür. Medullaya inen kısmına inen henle kulbu medulladan kortekse geri dönen kısmına ise çıkan henle kulbu ismi verilir.Şekil 1-4 (13) Çıkan henlenin Dİstal tübüle doğru ilerlediği noktada benzersiz bir şekilde afferent ve efferent arterioller arasında tekrar girer ve Makula densa denen özel hücreleri oluşturur. Makula densa hücreleri de extraglomerüler mesangium, afferent ve efferent arterioller ile birleşerek jukstaglomerüler aparat denilen özel hücre topluluğunu oluşturmaktadır. Sonrasında distal kanal ve toplayıcı kanallar olarak devam ederler ve papiller kanalı oluşturarak renal papillaya açılırlar. Sonrasında papiller renal kalikslere açılır, üst orta ve alt kaliksler ise renal pevisse açılır. Renal pelviste üreter olarak devam ederler. Her iki üreter de yaklaşık 30 cm boyunda olup mesaneye ilerlerler. (11-14)



Şekil 1-4: Bir Glomerülün Yapısı

1.2. Böbreğin Fizyolojisi ve Görevleri

Böbreklerin gelen kan akımı ile filtrasyon, sekresyon, aktif ve pasif emilim olmak üzere 4 başlıkta işlevleri mevcuttur. Böbreklerin işlevsel en küçük parçası nefronlardır ve nefronlar kök hücre tanımına sahip değildir ve bu nedenle kendilerini yenileyememektedirler. Renal kan akımı kalp debisinin yaklaşık %22 si olup 1200ml/dk dır. Böbrek korteksi bu kan akımının çoğunluğu alırken medullaya sadece bu akımın %1-2 si ulaşabilmektedir. İki böbrek 125 ml/dk hızda filtrat üretir; bu miktarın 124 ml'si emilir ve yalnız 1ml'si idrar olarak kalıklara atılır. Böbrekler 24 saatte ortalama 1500 ml idrar oluşturur. Böbreğin fizyolojik fonksiyonları metabolik atıkların atılımı, su ve elektolit hemeostazı, asit baz dengesinin sağlanması, arteriyel kan basıncını hemeostazı, hormon salgılanması metabolize edilmesi ve atılımı, glukoneogenez, eritrosit yapılımasının uyarılmasıdır. Böbreğin söz konusu fonksiyonları

yerine getirmesi için nefronların yapısal parçaları sırayla 1) glomerül 2) proksimal tübül 3) henle kulbu 4)distal tübül 5) toplayıcı kanallar olarak sıralanabilmektedir. (16)

Glomerüllerin esas fonksiyonları filtrasyondur. Endotelbazal membran ve podositte oluşan filtrasyon alanı ile idrar oluşumunun ilk basamağını oluşturmaktadır.

Renal kan akımı endotelden salınan NO, PGE-2 ve mesengial hücrelerden salınan vasoaktif maddelerin salınımı ile düzenlenir. Molekül ağırlığı <5200 dalton olan su sodyum, üre gibi maddeler filtrasyon membranından geçebilirken proteinler gibi molekül ağırlıkları büyük olan maddeler geçememektedir. Yaklaşık günlük GFR 180L/gündür.(16-17)

Proksimal tübül nefronlarda en çok enerjinin kullanıldığı renal iskemiye en duyarlı bölümdür. Na-K-Atp az ile proksimal tübüle gelen ultrafiltratdaki su ve sodyumun %65 i burada geri emilir. Bununla beraber filtre edilen glukoz, fosfat, potasyum, magnezyum ve aminoasitlerin büyük çoğunluğu yine sodyum ile ilişkili olarak geri emilir. Na-H sistemi ile de sekrete edilen HCO³ çoğunluğu yine proksimal tübülde geri emilir. (16-17)

Henle kulbuna Ultrafiltratın yaklaşık %25-30' u ancak ulaşabilmektedir. İnen ince kol suya geçirgendir ve ultrafiltrattaki suyun %20 si burada geri emilir ve ultrafiltrat hipertonic olarak devam eder, çıkan ince kolda üre sekresyonu ve NaCl geri emili sağlanır ancak işlem kapasitesi düşük olan bir bölümdür. Çıkan kalın kolda ise ultrafiltrattaki NaCl'nin %25'i Na-K-2Cl pompası ile geri emilir, bu esnada sodyum ile beraber Mg, Ca gibi katyonlar da geri emilir. Aynı zamanda loop diüretiklerin sodyum geri emilimini bozarak diürez etkisi burada gerçekleşmektedir. (16-17)

Filtre edilen sodyumun yaklaşık %5 'i de buradan geri emilir. İdrarın asiditesi ve son halini aldığı yerdir. Kortikal toplayıcı kanallar ve medüller toplayıcı kanallar olmak üzere 2 ye ayrılır. Kortikal kanallarda interkale ve esas hücre adı verilen hücreler bulunmaktadır ve aldosteron kontrolünde sodyum geri emilimi ve potasyum atılımı yapılmaktadır. Potasyum tutucu diüretikleri ise bu kısmı etkilemektedir. Medüller kanallar ise ADH bağımlı olarak su geri emilimini sağlamaktadırlar. (16-17)

1.2.1. Renal Fizyolojinin Görevleri

Böbreğe 1200 ml/dk hızında kan ulaşır, bu kandan her iki böbrek 125 ml/dl hızında ultrafiltrat üretmektedir bu miktar ultrafiltrattan da 1 ml si sadece kalikslere idrar olarak atılır. Vücuttaki su, volüm hemeostazı, kan basıncı, bazı elektrolitler (Na, K, Cl, Mg, Ca, PO⁴,)in dengesi, asit baz dengesi, zararlı metabolitlerin atılımın sağlanması gibi görevlerini yerine getirmektedir. Bunun sağlanabilmesi için çeşitli mekanizmalar kullanılmaktadır. (16-17-18)

Asit baz dengesi vücutta kabaca solunum ile CO² düzeyi ve böbreklerden HCO³ düzeyi düzenlenerek iki şekilde sağlanır. Böbreklerdeki proksimal tübüllerde HCO³ geri emilimi ve ve toplayıcı kanallarda K⁺/ H⁺ pompası ile H⁺ sekresyonu ile sağlanmaktadır.(18-19-23-24)

Potasyum ise hücre içi esas katyandır. Hücre büyümesi, glukojen sentezi, protein sentezi, hücrelerin uyarılması gibi kritik fonksiyonlara sahiptir. Renal potasyum metabolizması ise proksimal tübülde sodyuma benzer şekilde ultrafitta bulunan potasyum geri emilir. Henle kulbunun çıkan kolunda ise Na-K-2CL pompası ile kalsiyum ve magnezyum gibi geri emilmektedir. Aldosteron ise toplayıcı kanallarda K⁺ sekresyonunu artırarak K⁺ metabolizmasını regüle etmektedir. (18)

Magnezyum ise kemik ve iskelet sisteminin önemli bir bileşeni olmakla beraber bir çok enzimin kofaktörü olarak da görev yapmaktadır. Böbrekte ise serumda dolaşan magnezyumun %80'i glomerüllerden filtre edilir, filtre edilen magnezyumun çoğunluğu ise çıkan henle kulbu ve toplayıcı kanallardan geri emilir. (18-20)

Fosfor kemiğin mineral yapısında bulunur ayrıca fosfolipiler ve nükleid asitlerin başlıca bileşenidir. Hücre içi sinyal iletiminde rol alır ve serum ile idrarda tamponizasyon görevi yapar. Vücuttaki toplam fosforun %85 i kemikte %14'ü hücre içinde yalnızca %1'i hücre dışında bulunmaktadır. Serum fosforunun %90' glomerüllerden filtre edilir ve bunun da %80-97 'si başlıca proksimal tübülde geri emilir. (18)

D vitamini vücutta sentezlenen tek vitamin olup kalsiyum ve kemik metabolizmasında önemli role sahiptir. 1,25OHD, D vitaminin aktif halidir ve proksimal tübüllerde sentezi

sağlanır. Hipokalsemi durumunda paratiroid bezinden Parathormon (PTH) salgılanması artar ve böbrekte kalsiyum emilimi arttığı gibi 1,25OHD, üretimi de artar. (21)

Eritropoetin (EPO) ise böbreklerde, renal kortekste tübülüsler arasındaki dar interstisyel aralıkta yer alan fibroblast benzeri hücrelerce üretilir ve myeloid öncü hücrelerden eritrosit gelişimini stimüle eder (32-33)

1.3. Böbrek Fonksiyonlarının Ölçülmesi ve Değerlendirilmesi

Böbreklerin yaşamsal fonksiyonlarını yerine getirmesi sırasında bu fonksiyonların yerine getirilememesine bağlı komplikasyonlar görülmekle beraber bu fonksiyonların komplikasyonlar oluşmadan ölçülmesi fikri oluşmuştur. Bununla beraber GFR kavramı ortaya çıkmıştır.

GFR fonksiyone olan her bir nefrondan birim zamanda filtre edilen plasmanın toplamına verilen isimdir. GFR böbrek fonksiyonlarının tahmini için oldukça geçerli bir araç olmasına rağmen böbreklerde nefron kaybı olduğunda fonksiyone olan diğer nefronlar kompensasyon için GFR'lerini artıracığından böbrekteki hasar durumunda kesin bir bilgi verememektedir. GFR diürenal bir ritme sahiptir geceleri GFR %10 düşmektedir. GFR yaşla azalmaktadır kronik böbrek yetmezliği etiyolojisinde %70 yer kaplayan DM ve HT'si olmayan 70 yaş üzeri bireylerde GFR<60 ml/dk olanların %38 olduğu saptanmıştır. (24-25-26-27-28)

1.4. Kronik Böbrek Yetmezliği

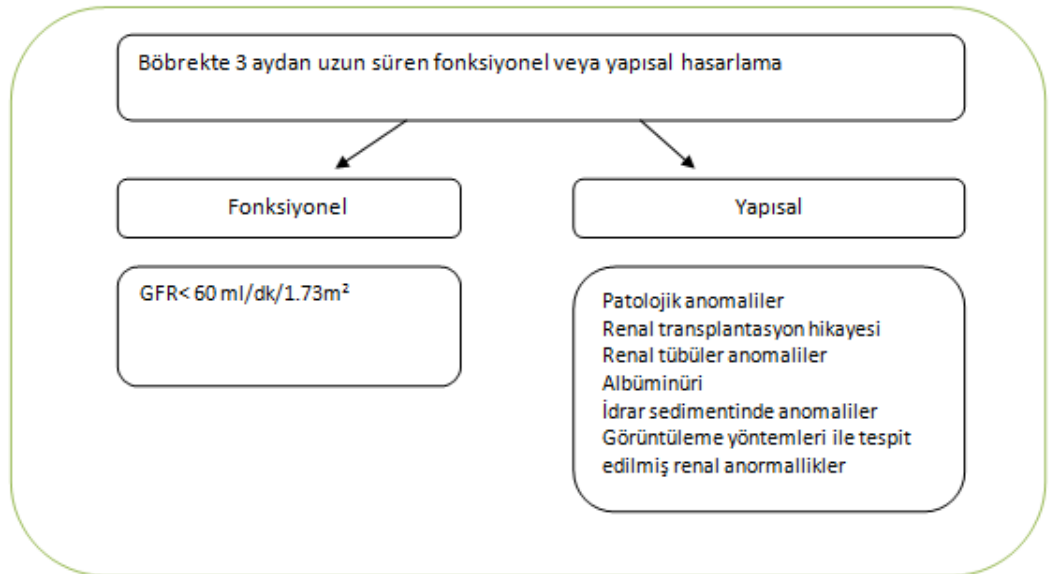
1.4.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Tanımı

Böbreklerde 3 aydan daha uzun süre fonksiyon kaybına Kronik böbrek yetmezliği denilmektedir. Şekil 1-5(13) 3 aydan daha kısa süreli böbrek fonksiyon kayıpları akut böbrek yetmezliği olarak değerlendirilir ve geri dönüşü beklenebilmektedir ancak 3 aydan uzun süreli fonksiyon kaybında hemen hemen çoğunlukla böbrek fonksiyonlarının geri kazanımı beklenilmemektedir.(29)

Kreatini klerensin kullanılmasında bir kısıtlama yoksa kreatini kleresi kullanılarak hesaplanan GFR'nin 60 ml/dk/1.73m² dan daha düşük olması durumunda ve bu durumun 3 aydan fazla devam etmesi haline fonksiyonel kronik böbrek yetmezliği denilmektedir. Klinik olarak önemi GFR>60 ml/dk olanlarda mortalite, SDBH, akut böbrek yetmezliği riski daha yüksek saptanmıştır. (29)

Bir de yapısal böbrek hasarı tanımı mevcuttur. Bu tanıma da albüminüri, atolojik anomaliler, renal tübüler anomaliler, idrar sediment anomalileri, görüntüleme yöntemleri ile tespit edilmiş anomaliler sayılmaktadır. (29)

Albüminüri (>3 mg/mmol]) normalde filtrasyon membranının geçmesi beklenmediğinden idrarda saptanması filtrasyon membranının büyük moleküllere karşı geçirgenliğinin arttığı ve fonksiyon kaybının olduğunu göstermektedir. (30). İdrar sediment anomalileri ifadesi idrarda dismorfik eritrositler, lökosit silendireleri görülmesi... vb gibi durumları kapsamaktadır. Renal tübüler bozukluklar tübüler atılım ve geri emilim bozukluklarına bağlı elektrolit bozukluklarını kapsamaktadır, bu durum Renal tübüler asidoz, fanconi sendromu gibi genetik hastalıklarda olabileceği gibi sonradan toksinlere bağlı da gelişebilir. Biyopsi ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanmış problemler ise renal arter stenozu, polikistik böbrek hastalığı ya da biyopsi ile gösterilmiş glomerüler, tübüler hastalıklar olabilmektedir. Böbrek nakli öyküsü olan hastalarda albüminüri ya da GFH'de azalma olmadan da böbrek fonksiyon kaybı olabilmektedir. (29-31-32)



Şekil 1-5: Kronik Böbrek Yetmezliği Tanımı

1.4.2. Kronik Böbrek Yetmezliği Sınıflandırılması

Kronik böbrek yetmezliğini GFR'ye göre, Etiyolojiye göre ve mikroalbüminüriye göre olmak üzere 3 başlıkta evrelemek mümkündür.

Sebebe yönelik sınıflandırmada gelişmiş ülkelerde KBY' nin %70'inden DM ve HT sorumlu tutulmaktadır. Ancak böbrekte tutulum görülen alanlar, sistemik hastalıkların etkileri... vb gibi sınıflandırma yapılabilmektedir.(25) Şekil 1-6 (13)

	BÖBREĞİ ETKİLEYEN SİSTEMİK HASTALIKLAR	PRİMER BÖBREK HASTALIKLARI
GLOMERÜLER HASTALIKLAR	DM, sistemik otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, neoplaziler, ilaçlar	Fokal, diffüz ve kresenterik glomerülonefrit, FSGS(fokal segmental glomerüloskleroz), MDH(minimal değişim hastalığı)
TÜBÜLOİNERSTİYEL HASTALIKLAR	Sistemik enfeksiyonlar, sistemik otoimmün hastalıklar, sarkoidoz, ilaçlar, ürik asit, çevresel toksinler, neoplazi	Nefrolithiasis, üriner enfeksiyonlar, obstrüksiyon
VASKÜLER HASTALIKLAR	Hipertansiyon, ateroskleroz, iskemi, kolesterol embolisi, sistemik vaskülitler, sistemik skleroz, mikroanjyopati	ANCA ilişkili böbrek sınırlı vaskülit, fibromusküler displazi
KİSTİK VE KONJENİTA HASTALIKLAR	PKBH(polikistik böbrek hastalığı), Fabry hastalığı, Alport sendromu	Renal displazi, medüller kistik hastalık, podositopatiler

Şekil 1-6: Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nedene Yönelik Sınıflandırma

GFR'ye yönelik sınıflandırma günlük pratikte daha sık kullanılmakla beraber KDIGO kılavuzuna göre sınıflandırma yapılmıştır. Ancak başka markerların yokluğunda GFR<60 ml/dk böbrek yetmezliği olarak değerlendirilmektedir. Şekil 1-7 (29)

GFR KATEGORİSİ	GFR(ml/dk/1.73 m ²)	İSİMLENDİRME
G1	≥90	Normal ya da yüksek
G2	60-89	Hafifçe azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-ağır derecede azalmış
G4	15-29	Ağır derecede derecede azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği

Şekil 1-7:Kronik Böbrek Yetmezliğinde GFR'ye Yönelik Sınıflandırma

Albüminüriye yönelik sınıflandırma ihtiyacı ise albüminürisi olan hastalarda GFR>60 ml/dk olsa bile kronik böbrek yetmezliği gelişme riski ve mortalite artmış olarak saptandığından önemlidir. Şekil 1-8 (29)

KATEGORİ	AER(mg/24 saat)	ACR(mg/mmol)	ALBÜMİNÜRİ(mg/g)	İSİMLENDİRME
A1	<30	<3	<30	Normal-hafif artmış
A2	30-300	3-30	30-300	Orta derecede artmış
A3	>300	>30	>300	Ağır derecede artmış

AER: Albumin ekskresyon oranı, ACR: Albumin kreatinin oranı

Şekil 1-8:Kronik Böbrek Yetmezliğinde Albüminüriye Göre Sınıflandırma

1.4.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Etiyolojik Faktörler

KBY etiyolojiye yönelik sınıflandırılmasındaki hastalıklar esasen etiyolojik sebepler olarak sıralanabilir. KBY etiyojinse bakıldığında dünyada HD'e giren hastaların %70,2inde KBY'den DM ve HT'un sorumlu olduğu anlaşılmaktadır Ülkemizde ise bu oran %69,1 olarak 2018 TND registry raporunda belirtilmiştir. Ayrıca glomerülonefritler %5,3 Polikistik böbrek hastalığı ise %3,1 obstürktif nefropati %1.22 TİN %1,1 sıklıkta saptanmıştır. Diyabet bu hastalık gruplarında %33oran ile KBY etiyojisinde ilk sıradadır Tip2 DM' un sıklığının daha fazla olması ile orantılı olarak KBY etiyojisinde de Tip1 DM ye göre daha ön plandadır. HT ise %21 ile ikinci sırada bulunmakadır. Ancak daha geniş açıdan bakıldığında Glomerülleri etkileyen sistemik hastalıklar DM, ön plandadır. Yine sistemik hastalıklardan tübülointersitsiyel tutulum yapanlar sarkoidoz, ürik asit nefropatisi sayılmakla beraber sistemik otoimmün hastalıklar, neoplaziler, ilaçlar hem glomerüler hem de tübülointerstisyel tutulum yaabilmektedir. Vasküler hastalıklardan HT, ateroskeroz, iskemi, sistemik skeroz

böbreği etkileyen sistemik hastalıklardandır. PKBH, fabry ve alport sendormu iste böbreği etkileyen sistemik konjenital hastalıklardır. Böbreğin primer hastalıklarından glomerulonefritler glomerülleri tutarken, üriner sistem enfeksiyonları ise tübülointerstisyel tutulum yapmaktadırlar. ANCA ilişkili vaskülitler ve fibromusküler displazi böbreğin primer vasküler hastalıklarıdır. Renal displazi ve medüller kistik hastalık ise konjenital olan ve böbreği primer tutan hastalıklardır. (1-2-3-35)

1.4.4. Kronik Böbrek Yetmezliğindeki Temel Problemler

Anemi böbrek yetmezliğinde görülen temel problemlerdendir.KBY de görülen anemi normokrom ve normositer trombosit ve lökosit eksikliği görülmenden gelişen anemidir. KBY de aneminin temel sebebi EPO eksikliğinden kaynaklanmaktadır. KBY de görülen EPO eksikliğine bağlı anemi hemen çoğunlukla GFR<35 ml/dk olduktan sonra ortaya çıkmaktadır. KBY hastalarında ayrıca üremi nedeni ile B12 ve folik asit eksikliği de görülebilmektedir. Ayrıca yine üremi sebebi ile eritrosit ömrü daha kısa olmaktadır. (31-32-33-34-35)

Hipokalsemi ve hiperfosfatemi kronik böbrek yetmezliğinde görülen birbiri ile hem bağımsız olarak hem de ilişkili olarak görülen durumdur. Renal fonksiyonların azalması ile beraber hem aktif D vitamini sentezinin azalması hem de D vitaminine gelişen direnç sebebi ile hipokalsemi gelişmektedir. Aynı zamanda böbreklerden sekrete edilen fosforun azalması da hiperfosfatemiye yol açmaktadır. Hem hipokalsemi hem de hiperfosfatemi gelişen hastalarda feed back mekanizmaları dolayısı ile kalsitriol azalmakta ve PTH mRNA sentezini uyararak paratiroid büyümesine ve sekonder hiperparatiroidizme yol açmaktadır. KBY li hastalardaki PTH ve kalsitriol düzeylerindeki problemler GFR<60ml/dk olduğunda ortaya çıkmaktadır. Kalsiyum ve fosfor düzeyindeki değişiklikler ise GFR<20 m/dk olduğunda gelişen sekonder hiperparatiroidizme rağmen ortaya çıkmaktadır. Azalmış kalsiyum düzeyinin mortaliteye etkisi henüz gösterilememiş olsa da artmış fosfor düzeyinin damarlarda kalsifikasyona yol açtığı ve buna bağlı kardiyovasküler hastalıkların ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite, morbiteyi artırdığı gösterilmiştir. (36-37-38)

Bu da renal kemik hastalığı (Renal osteodistrofi) denilen yüksek PTH düzeyine bağlı olarak kemiklerde osteoklastik aktivitelerin artması ile seyreder. Renal osteodistrofisi olan hastalarda artmış kemik turnover hızı, bozulmuş minerlizasyon ve lineer büyüme

nedeniyle gelişebilen patolojik kırıklar da KBY hastalarında artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Hemodiyaliz programındaki hastalarda Ca X P düzeyi $>72 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ olanlarda 42 ile $52 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ olanlara kıyasla mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Yine kalsiyum bazlı fosfor bağlayıcı kullanan hastalarda mortalitenin kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcı kullanan hastalarda göre arttığı saptanmıştır. Hemodiyaliz tedavisi almakta olan SDBH'larında hemodiyaliz esnasında kullanılan diyalizatlardaki kalsiyumun da mortalite ve morbidite ile ilişkili bulunmuştur. Bu hastalarda yüksek kalsiyum içeren diyalizat kullanıldığında hastalarında daha yüksek oranda miyokard infarktüsü geçirdiği, bu hastalarda gelişen vasküler patolojilere yüksek diyalizat kalsiyumunun katkıda bulunduğu saptanmıştır. Uzun süreli düşük kalsiyumlu diyalizat ile hemodiyalize giren hastalarda ise (38-39-40-60-61)

Kronik böbrek yetmezliğinde gelişmiş nefron hasarına bağlı olarak bikarbonat atılımında artma, H^+ sekresyonunda azalma nonvolatil asit yapılımda artma gibi sebeplerden metabolik asidoz gelişmektedir. Metabolik asidoz ise hücre disfonksiyonu, herhangi bir sebebe bağlı artmış mortalite, protein malnütrisyonu, insülin ve büyüme hormonu gibi hormonlarda değişiklikler gibi problemlere yol açmaktadır. (41-42). Ve ayrıca sık görülen elektrolit imbalanslarından biri de hiperpotasemi olup GFR 15 ml/dk nın altında olduğunda hayati tehdit oluşturabilmektedir. Potasyum major hücre içi kation olmakla beraber aksiyon potansiyeli oluşumunda önemli rol oynamaktadır. KBY' de potasyum atılımındaki azalma ile beraber serum düzeyi yükselmesiyle ölümcül seyredabilen kardiyak aritmilere sebep olmaktadır. Tüm popülasyonda acil hemodiyaliz gerektiren sebeplerin başında kardiyak aritmi yaratan hiperpotasemi başlardadır. Ayrıca henüz tam olarak mekanizması bilinmemekle beraber KBY'li hastalarda fekal potasyum atılımı normal popülasyona göre 3 kat daha yüksek bulunmuştur. (43-44-45)

1.4.5. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi Seçenekleri

Kronik böbrek yetmezliğinde mortalitenin en önemli sebebi kardiyovasküler durumlar olduğundan esas amaç kan basıncını kontrol altına almak olmalıdır. Böbrekfonksiyonlarındaki kaybı azaltmak ve albüminüriyi azaltmak için de ACEi, ARB gibi ajanlar kullanılmalıdır. ACEi ve ARB' lerin beraber kullanımını önerilmemektedir.

Yine gelişen hipertansiyon ve hipervolemiyi azaltmak için diüretikler kullanılabilir. Kıvrım diüretikler tiazidlere göre GFR<25 ml/dk olduğunda dahi çalışabildiklerinden daha fazla tercih edilebilirler. (46)

Anemi de önlenbilir/kontrol alınabilir komplikasyonlardan olup özellikle ileri evre (evre3-4) böbrek yetmezliği olan hastalarda mortalite ile ilişkilidir. Demir eksikliği saptanan hastalarda intravenöz demir replasmanı (ferumoksitol, demir karboksimaltoz) iyi sonuçlar vermektedir, aynı şekilde eritropoetin eksikliğine bağlı olanlarda ise eritropoetin alfa, darbopoetin gibi ajanlarla subkütan enjeksiyon yapılabilmektedir. (31-47-48)

Erken evre (Evre 1-2) gibi yetmezliği olan hastalarda üremik semptomlar ve üreminin oluşturduğu problemler belirgin değildir. Bu nedenle bu hastalarda esas olarak altta yatan problemin mümkün ise tedavisi mümkün değil ise kontrol altına alınması temel öneridir. Genel olarak kan basıncını 130/80 mmHg'nın altına çekilmesi önerilmektedir. Diyetle tuz kısıtlaması da yine volüm ve hipertansiyonun kontrolü için oldukça önemlidir. (46-49)

İleri evre (Evre 3-4) gibi yetmezliği olan hastalarda ise böbrekten atılan ilaçların ekskresyonu azaldığından hastanın kullandığı ilaçlar ve dozları gözden geçirilmelidir. Diyet modifikasyonu bunların önlenmesi için ilk basamaktır; proteinden zengin diyet hiperfosfoatemi, metabolik asidoz gibi problemlere yol açarken erken evrelerde olduğu gibi tuz kısıtlaması da volüm ve hipertansiyon kontrolü için önemlidir. Bu hastalarda 0.8 gr/kg şeklinde protein malnutrsiyonu olmadan protein kısıtlaması yapılması önerilmektedir. Protein kısıtlamasının yan etkisi olarak bu hastalarda vitamin eksikliği olabileceğinden gerektiğinde vitamin replasmanı da yapılmalıdır. (50)

Kalsiyum ve fosfor mekanizmalarındaki bozukluk sonrası gelişen sekonder hiperparatiroidizme bağlı gelişen renal kemik hastalığında ise esas problem fosfat birikimine bağlıdır. Hiperfosfatemi gelişen ve PTH yüksekliği olan hastalarda amaç serum fosfor düzeyini normal seviyelere getirmektir. Bu hastalarda diyet ile alınan fosforu 1000mg a düşürmek gerekmektedir. Ancak diyetin de yetersiz kaldığı durumda öncelikle oral fosfor bağlayıcılar verilmesi gerekmektedir.(Şekil 1-9) Bu ilaçlar gastrointestinal sistemde fosforu bağlayarak emilimini engellemektedirler. Kalsiyum asetat, kalsiyum karbonat, alüminyumlu preparatlar ve yeni nesil fosfor bağlayıcılar

olarak sınıflandırılabilirler Çeşitli yan etkileri olan bu ilaçlardan alüminyum bazlı olanlarda alüminyum nörotoksik bir madde olup ayrıca kemikte de birikebilmektedir ve normal kemik fonksiyonlarını bozmaktadır. Kalsiyum içerenler ise hiperkalsemi ve buna bağlı olarak aritmi, yumuşak doku damar duvarlarında kalsifikasyon gibi yan etkilere sahiptirler. Kalsiyum içermeyen yeni nesil fosfor bağlayıcı ajanlardan olan sevelamerin kalsiyum içeren preparatlara kıyasla fosfor kontrolünde kullanıldığında aort ve koroner damarlarda daha az kalsifikasyon yaptığı da gösterilmiştir. Lantonyum karbonat ise 2005 yılından bu yana kullanılan en yeni fosfor bağlayıcı preparatlardan olup alüminyumlu preparatlara kıyasla kemik toksisitesi ve nörotoksitesisi olmaması ve renal kemik hastalığı komplikasyonlarını karşılamada diğer oral fosfor bağlayıcılardan geri kalmaması ile tercih edilebilir bir seçenek olarak görülmektedir (36,37,51,52)

İLAÇ	ÖĞÜNLE ALINACAK DOZ	YORUM
Kalsiyum asetat	1334 mg	Kalsiyum düzeylerini 0.5 mg/dl artırabilir.
Kalsiyum karbonat	500-1000 mg	Kalsiyum düzeylerini 0.5 mg/dl artırabilir.
Magnezyum hidroksit	311-622 mg	Diyare ya da hipermagnezemi yapabilir.
Magnezyum karbonat	63-126 mg	Diyare ya da hipermagnezemi yapabilir.
Alüminyum hidroksit	300-600 mg	Uzun periyotlu kullanımda osteomalazi ya da ensefalopati yapabilir.
Sevelemer hidroklorür	800-1600 mg	Gastrointestinal yan etkiler
Sevelamer karbonat	800-1600 mg	Gastrointestinal yan etkiler
Lantonyum karbonat	250-500 mg	Serum bikarbonat, klor, folik asit, Vitamin D,E,K düzeyleri takibi gerekir.

Şekil 1-9 :Fosfor Bağlayıcı Ajanlar; Dozları ve Yan etkileri

1.4.6. Renal Replasman Tedavisi ve Endikasyonları

Renal replasman tedavisi kararı GFR, üre, kreatinin değerlerinden ziyade hastanın klinik semptomları ve bulgularına bağlıdır. Kısaca RRT endikasyonları arasında üremik ensefalopati veveya nöroptai, perikardit ve/veya plörezi, üremiye bağlı kanamalar, diüretiklerin maksimum tolere edilebilen dozlarına rağmen dirençli sıvı yüklenmesi, optimum medikal tedaviye rağmen dirençli hipertansiyon, medikal tedaviye dirençli; metabolik asidoz, hiperpotasemi, hiperfosfatemi, hiperkalsemi, sürekli ve medikal tedaviye dirençli bulantı kusma sayılabilmektedir. GFR si 10 ml/dk 'nın altında olan

SBDH olan hastalarda bu semptomlar gelişmeden RRT ya da nakile hazırlık yapılması önerilmektedir.

Hemodiyaliz diyaliz membranı, kan pompası ve diyalizat solüsyonunu dağıtan sistem olmak üzere 3 komponentten oluşan bir cihaz aracılığı ile hastada sağlanan damar yolu erişimi aracılığıyla yapılır. Hemodiyaliz SDBH'larında gerçekleşmeyen solüt atılımı ve sıvı atılımı amacı ile yapılmaktadır. Diyaliz membranından difüzyon yolu ile solütler atılırken sıvı atılımı ise ultrafiltrasyon ile yapılmaktadır. Solütlerin ve sıvı uzaklaştırılması aynı zamanda yapıldığından sıklıkla hastalarda kas krampları bulantı ve kusma gelişebilmektedir. Bu hastalarda damar yolu girişi yüksek debili bir akım gerektirmesi hem de bu hastalarda sürekli girişim gerektirdiğinden kalıcı çözümler daha etkin olmaktadır. Kalıcı çözümler öncelikle tercihen arteriovenöz fistül (AVF) olmakla beraber kalıcı juguler, femoral kataterler de olabilmektedir. (51,52)

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Sakarya ilindeki hemodiyaliz merkezlerinde kronik hemodiyaliz programında olan hastaların 2019 yılı içerisindeki yıllık izlem formlarındaki veriler dökümanite edilerek yapıldı. Diyaliz merkezlerinden bu çalışma için yazılı izin alındı ve ayrıca bu çalışma protokolü Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafınca onaylandı. (31/10/2016-E.14745).

2.1. Hastalar

SDBY tanısı ile hemodiyaliz tedavisi programında olan Sakarya ilinde en az 6 aydır diyalize giren 392 katıldı. Dışlanma kriteri olarak 6 aydan kısa süredir diyalize giren ve 18 yaşın altındaki hastalar belirlendi. Hastaların tamamı dışlanma kriterlerinin dışında olduğundan çalışma dışında bırakılan hasta mevcut değildir.

2.2. Verilerin Toplanması

En az 6 aydır hemodiyaliz tedavisi alan hastalar Ocak 2018 ile Haziran 2018 tarihleri arasında diyalize giren hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi ve kayıt altına alındı. Hastaların demografik özellikleri; cinsiyetleri, yaşları, ne kadar süredir hemodiyaliz programında olduğu, SDBH etiyojisi, kullandığı ilaçlar, hastaların biyokimyasal parametreleri SPSS 21 programına kaydedildi.

2.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS 21 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra verilerin dağılımı Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Niceliksel verilerin normal dağılım göstermeyen bağımsız iki grubun karşılaştırmasında Mann-Whitney U Testi kullanıldı, normal dağılım gösteren Student t Testi kullanılmıştır. Anlamlılık $p<0.01$ ve $p<0.05$ düzeylerinde değerlendirildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya alınan 392 hastanın ortalama yaşı $65,52 \pm 12,09$ olarak saptandı.(Tablo 1)
Hastaların 224'ü erkek 168 'i kadın olarak saptandı.(Tablo 2)

Hastaların 143 (%36,5) 'inde diyabet saptanırken 292 (%74,5)'sinde ise hipertansiyon saptandı. Hastaların 116 'sında ise (%29,6) koroner arter hastalığı saptandı. (Tablo 3)

	<i>Ort±Ss</i>	<i>Min-Max (Median)</i>
Yaş	65,52± 12,09	20-94 (67,00)

Tablo 1: Yaşa göre dağılım

		N	%
Cinsiyet	Kadın	168	42,9
	Erkek	224	57,1

Tablo 2: Cinsiyete göre dağılım

		n	%
Diyabet	Yok	249	63,5
	Var	143	36,5
		n	%
Hipertansiyon	Yok	268	68,4
	Var	124	31,6
		n	%
KAH	Yok	276	70,4
	Var	116	29,6
		n	%
Hipertiroidi	Yok	389	99,2
	Var	3	0,8

Tablo 3: Etiyolojik hastalıklara göre dağılım

Hastaların ortalama diyalize girme süresi; ortalama $40,68 \pm 54,06$ ay olarak bulundu. Maksimum diyaliz süresi ise 300 ay olarak saptandı.

	Ort±Ss	Min-Max (Median)
Ay	40,68± 54,06	0-300 (18,00)

Tablo 4: Ortalama diyaliz süresi (ay)

Kalsiyum karbonat kullanan hastaların (n:28) ortalama fosfor düzeyi $5,12 \pm 1,18$ mg/dl ve maksimum fosfor düzeyi 8,9 mg/dl olarak saptandı. Ancak perason katsayısı (p) 0.245 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanamadı. Kalsiyum asetat kullanan hastaların (n:103) ortalama fosfor düzeyi ise $5,26 \pm 1,11$ mg/dl olarak bulundu bu hastaların maksimum fosfor düzeyi ise 8,4 mg/dl olarak saptandı. Fosfor bağlayıcı olarak sevalemer kullanan hastaların (n:20) da ortalama fosfor düzeyi $5,4 \pm 2,5$ mg/dl olarak bulundu bu hastaların maksimum fosfor düzeyi ise 9,4 mg/dl olarak saptandı. (p:0.104). Lantanyum karbonat kullanan hastaların (n:10) ortalama fosfor düzeyi $5,4 \pm 2,5$ mg/dl olarak maksimum fosfor düzeyi ise 9,4 mg/dl olarak saptandı (p:0.777) Diğer bir fosfor bağlayıcı olan sinekalset kullanan hastaların (n:24) ortalama fosfor düzeyi $5,78 \pm 1,14$ mg/dl maksimum fosfor düzeyi ise 7,8 mg/dl olarak saptandı sevalemer kullanan hastalar ile kullanmayanlar arasında fosfor düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p:0.006) (Tablo 5)

		N	Ort±S.s	Min-Max (Medyan)^a	p
Kalsiyum Karbonat	<i>Yok</i>	364	5,12±1,18	2,3-8,9 (5,1)	0,245
	<i>Var</i>	28	4,86±1,36	2,5-7,7 (4,8)	
Kalsiyum Asetat	<i>Yok</i>	289	5,02±1,23	2,5-8,9 (4,9)	0,070
	<i>Var</i>	103	5,26±1,11	2,3-8,4 (5,2)	
Sevalemer	<i>Yok</i>	372	5,08±1,19	2,3-8,9 (5,1)	0,104
	<i>Var</i>	20	6,16±1,41	4,3-7,7 (6,31)	
Lantanyum Karbonat	<i>Yok</i>	382	5,09±1,2	2,3-8,9 (5,1)	0,777
	<i>Var</i>	10	5,4±2,5	5,4-9,4 (5,4)	

<i>Sinekalset</i>	<i>Yok</i>	368	5,05±1,19	2,3-8,9 (5)	0,006**
	<i>Var</i>	24	5,78±1,14	3,7-7,8 (5,9)	

Tablo 5: Fosfor Bağlayıcı Ajanlara Göre Fosforun Karşılaştırılması

*^aMann-Whitney U Testi *p<0,05 **p<0,001*

PPİ kullanmayan ancak herhangi bir fosfor bağlayıcı kullanan hastaların (n:47) ortalama fosfor düzeyi 5,29±1,14 mg/dl ve maksimum fosfor düzeyi 8.9 mg/dl olarak saptanmıştır. (p:0.003) (Tablo 6)

PPİ kullanan ve herhangi bir fosfor bağlayıcı kullanan hastaların ise (n:138) ortalama fosfor düzeyi 5,17±1,16 mg/dl maksimum fosfor düzeyi ise 8.3 mg/dl olarak saptanmıştır. (p:0.001) (Tablo 7)

<i>Antifosfat</i>	<i>Yok</i>	138	4,43±1,31	2,8-6,7 (4,0)	0,003**
	<i>Var</i>	47	5,29±1,14	2,7-8,9 (5,2)	

Tablo 6:PPİ kullanmayan fosfor bağlayıcı kullanan hastalar

*Student T Testi *p<0,05 **p<0,001*

<i>Antifosfat</i>	<i>Yok</i>	100	4,31±1,18	2,5-7,7 (4)	0,001**
	<i>Var</i>	138	5,17±1,16	2,3-8,3 (5,2)	

Tablo 7: PPİ kullanan ve fosfor bağlayıcı kullanan hastalar

*Mann-Whitney U Testi *p<0,05 **p<0,001*

Fosfor bağlayıcı ajanlardan bağımsız olarak sadece PPİ kullanan ve kullanmayan hastalarda bakılan fosfor düzeyleri ise PPİ kullanan hastalarda ortalama fosfor düzeyi 5,03±1,2 mg/dl maksimum fosfor düzeyi 8,3 mg/dl olarak saptandı. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamadı.(p:0.355)

<i>N</i>	<i>Ort±S.s</i>		<i>Min-Max (Medyan)</i>	<i>p</i>
<i>Fosfor</i>	<i>Yok</i>	154	5,18±1,19	2,7-8,9 (5,05)
	<i>Var</i>	238	5,03±1,2	2,3-8,3 (5,1)

Tablo 8: Fosfor bağlayıcılardan bağımsız PPI' a göre fosfor düzeyi

Mann-Whitney U Testi *p<0,05 **p<0,001

Hastaları kullandıkları fosfor bağlayıcı ajanlara göre sınıflandırıldığı ve bu grupların PPI kullanım durumuna göre fosfor düzeylerine bakıldığında kalsiyum karbonat ve PPI kullanan hastaların (n:24) ortalama fosfor düzeyi 5±1,36 mg/dl, kalsiyum karbonat kullanıp PPI kullanmayan hastaların(n:2) ise ortalama fosfor düzeyi 4,47±1,36 mg/dl olarak bulundu. (P:0.322). Fosfor bağlayıcı ajan olarak kalsiyum asetat kullanan (n.103) hastalardan PPI ile beraber kalsiyum asetat alan hastaların (n:79) ortalama fosfor düzeyi 5,17±1,07 mg/dl, PPI kullanmadan kalsiyum asetat kullanan hastaların ortalama fosfor düzeyi ise 5,62±1,23 mg/dl olarak bulundu. (p:0.072) Sevalemer kullanan hastalardan (n:20) PPI ile beraber sevalemer kullanan hastaların (n:12) ortalama fosfor düzeyi 6,01±2,39 mg/dl, PPI kullanmadan sevalemer kullanan hastaların ortalama fosfor düzeyi ise 6,31±0,42 mg/dl olarak bulundu (p: ^b0,999). Fosfor bağlayıcı olarak lantanyum kullanan hastalardan(n:10) PPI ile beraber lantanyum kullanan hastaların (n:7) ortalama fosfor düzeyi 5,67±1,19 mg/dl PPI kullanmadan lantanyum kullanan hastaların fosfor düzeyi ise 5,99±1,08 mg/dl olarak bulundu(p:^b **0,047***). Sinekalsit kullanan hastalardan (n:24) PPI ile beraber sinekalsit kullanan hastaların(n:16) ortalama fosfor düzeyi 5,67±1,19 mg/dl PPI kullanmadan sadece sinekalsit kullanan hastaların ortalama fosfor düzeyi ise 5,99±1,08 mg/dl olarak saptandı. (p: ^b0,481)(Tablo 9)

	<i>PPI</i>	<i>N</i>	<i>Ort±S.sMin-Max (Medyan)</i>	<i>p</i>	
<i>Kalsiyum Karbonat</i>	<i>Yok</i>	4	4,47±1,36	2,7-6,9 (4,1)	^a 0,322
	<i>Var</i>	24	5±1,36	2,5-7,7 (5,3)	
<i>Kalsiyum Asetat</i>	<i>Yok</i>	24	5,62±1,23	3,9-8,4 (5,3)	^a 0,072
	<i>Var</i>	79	5,17±1,07	2,3-8,3 (5,2)	
<i>Sevalemer</i>	<i>Yok</i>	8	6,31±0,42	6-6,6 (6,31)	^b 0,999
	<i>Var</i>	12	6,01±2,39	4,3-7,7 (6,01)	
<i>Sinekalsit</i>	<i>Yok</i>	8	5,99±1,08	4,2-7,8 (6,11)	^b 0,481
	<i>Var</i>	16	5,67±1,19	3,7-7,7 (5,7)	
<i>Lantanyum</i>	<i>Yok</i>	3	5,4±1,1	2,7-8,9 (5)	^b 0,047*
	<i>Var</i>	7	5,24±1,49	3,7-9,7 (6,7)	

Tablo 9:Fosfor Bağlayıcı Ajanların PPI kullanımına göre Fosfor düzeyleri

^a*Student T Testi* ^b*Mann Whitney U Testi* **p*<0,05 ***p*<0,001

4. TARTIŞMA

Böbrek yetmezliği olan hastalarda temel mortalite ve morbidite sebebi kardiyovasüler hastalıklar olmakla beraber hiperfosfatemi de bu hastalarda mortalite ve morbiditede önemli bir problemdir. Yüksek fosfor düzeyi ile beraber artan kardiyovasküler hastalıklar mortalite için renal kemik hastalıkları, sekonder hiperparatiroidi gibi morbiditelere yol açmaktadır. Kan fosfor düzeyinin 3.5-5.5 mg/dl arasında tutulması önerilmektedir. (6). SDBH'lığında kontrolsüz fosfor düzeyi mortalite ve morbiditenin önemli göstergelerinden biri olduğundan fosforun kontrolü önem kazanmaktadır. Biz de bu çalışmada bilinen fosfor bağlayıcı ajanlar kullanan hastalar ve bunlarla beraber hem sık kullanılan hem de fosfor emilimini azalttığı bilinen PPI'ların ortak kullanımının fosfor kontrolünde daha etkili olup olmadığını bulmayı amaçladık.

Hiperfosfatemiye bağlı problemlerin çözülmesi amacı ile öncelikle diyetle alınan fosforun azaltılması önerilse de kalsiyum asetat, kalsiyum karbonat, sevalemer, lantonyum, alüminyum içeren ajanlar, sinekalset... vb gibi fosfor bağlayıcı ajanlar mevcuttur. (36-37)

PPI'lar ise çoğunlukla dispeptik şikayetler için sıklıkla kullanılan ilaçlar olup bu grup ilaçların doğası gereği fosfor emilimini azaltmaya yardımcı olduğu düşünülmektedir. (8-9)

Dünyada SDBH prevalansı erişkinlerde %13,4 olarak saptanmış olup amerikada ise SDBH prevalansı milyonda 2000 kişi olarak bulunmuştur. Ülkemizde ise prevalansı milyonda 988 olarak bulunmuştur. Ülkemizdeki genel insidans ise milyonda 149 olarak saptanmıştır. Dünyada SDBH kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir. (53-54). Bizim çalışmamızda kadınlar %57,1 (224) erkekler %42,9 (168) saptanmış olup hemodiyaliz tedavisi alan SDBH olan hastalarda kadınlarda daha sık olarak bulunmuştur.

Dünyada SDBH olan hastaların ortalama yaşı ise 60 ± 6 yaş olarak bulunmuş olup (53) bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşı $65,52 \pm 12,09$ olarak bulunmuştur.

Etiyolojik faktörlere bakıldığında dünyada HD'e giren hastaların %70,2'inde KBY'den DM ve HT'un sorumlu olduğu anlaşılmaktadır Ülkemizde ise bu oran %69,1 olarak 2018 TND registry raporunda belirtilmiştir. (1,2,3,35) Bizim çalışmamızda da hastaların

%36,5'inde DM %31,6'sında ise HT saptanmış olup toplam HT ve DM nin SDBY etiolojisindeki yeri global çalışmalara paralel olarak %68.1 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda gözlenen 392 hastanın ortalama diyalize girme süresi $40,68 \pm 54,06$ ay olarak bulunmuştur. Dışlama kriterlerimizden olan en az 6 aydır hemodiyalize giren hastalar kriterini bütün hastalar karşılamış olup çalışmaya dahil edilen hastaların tamamının verisi kullanılmıştır.

Çalışmamızda herhangi bir fosfor bağlayıcı ajanla beraber PPI kullanan hastaların (n:200) ortalama fosfor düzeyi $5,17 \pm 1,16$ mg/dl (p:0.001) olarak saptanmış olup PPI kullanmadan fosfor bağlayıcı kullanan hastaların (n: 135) ortalama fosfor düzeyi $5,29 \pm 1,14$ (p:0.005) olarak bulunmuştur. İstatistiksel açıdan anlamlı olan bu fark literatüre de uygun olarak ve PPI'ların farmakolojik özelliği gereği mide asidini baskımlarken magnezyum, kalsiyum gibi elementlerin emiliminde azalmaya yol açtığı saptanmıştır bu hususta olası magnezyum emilimindeki aktif transport sisteminin engellendiği düşünülmektedir benzer şekilde bir mekanizma hali hazırda fosfor için açıklanamamış olmakla beraber diyetle alınan kalsiyumun emiliminin PPI ile azalması ve Gastrointestinal Sistem traktında fazla miktarda olan kalsiyumun fosforu bağlayarak fosfor emiliminin azalttığı düşünülebilmektedir. PPI ile fosfor bağlayıcı ajanları kullanan hastaların fosfor kontrolünün daha kolay olduğunu düşündürmektedir. (62)

Çalışmamızda fosfor bağlayıcı ajan olarak kalsiyum asetat kullanan hastaların (n:103) ortalama fosfor düzeyi $5,26 \pm 1,11$ mg/dl olarak saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır(p:0.070). Diğer bir fosfor bağlayıcı olan kalsiyum karbonat kullanan hastalarda (n:28) ortalama fosfor düzeyi $4,86 \pm 1,36$ mg/dl kullanmayanlarda ise $5,12 \pm 1,18$ mg/dl olarak bulundu (p:0.245) istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da kalsiyum karbonat kullanan hastalarda fosfor düzeyi daha düşük düzeyde saptanmıştır. Fosfor bağlayıcı ajan olarak sevalemer kullanan hastaların (n:20) ortalama fosfor düzeyi $6,16 \pm 1,41$ mg/dl kullanmayanlar (n:372) $5,08 \pm 1,19$ mg/dl olarak bulunmuş olup bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir (p:0.104). Bu farkın oluşmasında istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da sevalemer kullanan hastaların fosfor düzeyinin yüksek olması sevalemer kullanan hastaların sayısının az olması ve bu hastalara sevalemerin kalsiyum karbonat ve kalsiyum asetatın yeterli klinik cevap alınamayan hastalarda üst basamak tedavi olarak verilmiş olması gerekçe gösterilebilir. Bir diğer fosfor bağlayıcı

lantanyum karbonat kullanan hastaların(n:10) ortalama fosfor düzeyi $5,4\pm 2,5$ mg/dl olarak kullanmayan hastalarda(n:382) ise ortalama fosfor düzeyi $5,09\pm 1,2$ mg/dl olarak saptandı istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da benzer şekilde sevalamer kullanan hastalarda olduğu gibi lantanyumun da üst basamak tedavi olarak kullanılması ve kullanan hastaların sayısının azlığı bu duruma gerekçe olarak gösterilebilir. Sinekalset kullanan hastaların(n:24) ortalama fosfor düzeyi ise $5,78\pm 1,14$ mg/dl kullanmayan hastaların (n:368) ise $5,05\pm 1,19$ mg/dl (p:0.006) her ne kadar istatistiksel açıdan anlamlı olsa da bu farkın oluşmasına gerekçe olarak sevalemer ve lantanyum kullanılan hastalardaki kısıtlamalar sinekalset kullanan hastalarda da gösterilebilir. (Tablo 5)

Alt gruba ayrılmadan PPI ile beraber herhangi bir fosfor bağlayıcı ajan kullanan hastaların (n: 138) ortalama fosfor düzeyi $5,17\pm 1,16$ mg/dl , PPI kullanıp fosfor bağlayıcı kullanmayan hastaların(n:100) ortalama fosfor düzeyi ise $4,31\pm 1,18$ mg/dl olarak bulundu (p:0.003). Bu hastaların fosfor düzeyinin düşük olmasının sebebi yalnızca PPI kullanan grubun daha fazla olması ve bu hastaların zaten fosfor bağlayıcı ajan kullanımına ihtiyacı olmaması olarak gösterilebilir. (Tablo6-7)

Çalışmamızdaki hastaların fosfor bağlayıcı ajanlardan bağımsız olarak PPI kullanmalarına göre bakıldığında PPI kullanan hastaların(n:238) ortalama fosfor düzeyi $5,03\pm 1,2$ mg/dl kullanmayan hastaların (n:154) ortalama fosfor düzeyi $5,18\pm 1,19$ olarak bulunmuştur(p:0.355) istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da PPI kullanan hastaların literatüre uygun olarak (56,57) PPI kullanmayan hastalarda göre fosfor düzeyi ortalama $0,16$ mg/dl daha düşük olarak bulunmuştur. (Tablo 8)

Her bir fosfor bağlayıcı için ayrı olarak PPI kullanım durumuna göre gruplandırıldığında Kalsiyum karbonat ile beraber PPI kullanan hastaların(n:24) ortalama fosfor düzeyi $5\pm 1,36$ mg/dl PPI kullanmadan kalsiyum karbonat kullanan hastaların(n:4) ortalama fosfor düzeyi $4,47\pm 1,36$ mg/dl olarak bulunması istatistiksel açıdan anlamlılık oluşturmasa da (p:0.322) yalnızca kalsiyum karbonat kullanan hastaların sayısının oldukça az olması çalışmamızın prospektif ve ilaç kullanımının çalışmayı yürütenlerin kontrolünde olmaması nedeniyle bu şekilde sonuçlandırıldığı düşünülmektedir, bu hastalarda uygun fosfor düzeyi sağlandıktan sonra medikal tedavinin kesildiği de düşünülmektedir bununla beraber 2007 yılında kalsiyum karbonat alan HD hastalarında lansoprozol ve/veya famotidinin birlikte verilmesi ile serum fosfor

düzeylerinin arttığı da gösterilmiş olup saptanan verileri benzer çalışmayı doğrular nitelikte olabileceği de düşünülmektedir.(58) Kalsiyum asetat ve PPI beraber kullanan hastaların (n: 79) ortalama fosfor düzeyi $5,17 \pm 1,07$ mg/dl olup PPI kullanmadan kalsiyum asetat kullanan hastaların(n:24) ortalama fosfor değeri olan $5,62 \pm 1,23$ mg/dl kıyasla her ne kadar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmasa da (p:0.072) ortalama fosfor değeri PPI ile beraber kalsiyum asetat kullanımında 0.45 mg/dl daha düşük bulunmuştur. Sevalemer ve PPI'ı beraber kullanan hastaların(n:12) ortalama fosfor düzeyi $6,01 \pm 2,39$ mg/dl PPI kullanmadan sevalemer kullanan hastaların ortalama fosfor düzeyi ise $6,31 \pm 0,42$ mg/dl (p: b0,999) olarak bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlılık saptanamasa PPI ile beraber sevalemer kullanan hastalarda fosfor seviyesi da $0,3$ mg/dl daha düşük bulunmuştur. 2012 yılında Lai B ve arkadaşlarınca yapılan pantoprozol ile beraber yapılan sevalemer pilot çalışmasında (59) plaseboya göre anlamlı fark bulunamamış olması da bizim çalışmamızın önemini vurgulamaktadır. Lantanyum ile beraber PPI kullanan hastaların ortalama fosfor düzeyi $5,24 \pm 1,49$ mg/dl PPI olmadan lantanyum kullanan hastaların fosfor düzeyi ise $5,4 \pm 1,1$ olarak bulunmuştur, PPI ile beraber lantanyum kullanan hastaların fosfor düzeylerinin ortalama $0,16$ mg/dl daha düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı değildir. (p:0.047) . Sinekalset ile beraber PPI kullanan hastaların (n:16) ortalama fosfor düzeyleri $5,67 \pm 1,19$ mg/dl yalnızca sinekalset kullanan hastaların ortalama fosfor düzeyleri $5,99 \pm 1,08$ mg/dl olarak bulunmuştur, yine istatistiksel olarak anlamlı olmasa da PPI ile beraber Sinekalset kullanan hastaların ortalama fosfor düzeyleri $0,32$ mg/dl daha düşük olarak saptanmıştır.

6. SONUÇ

Fosfor kontrolünün SBDH'nda hayati bir öneme haiz olduğu aşikardır. Bu sebeple bilinen tedaviler ile fosfor kontrolü sağlanamayan hastalarda her ne kadar yeni preparatların gelişmesi devam etse de kombine tedaviler gerkebilmektedir.

Bizim çalışmamızda istatistiksel anlamlılık sağlanamamakla beraber hem fosfor bağlayıcı ajanların genel toplamı hem de her bir ajan ayrı ayrı değerlendirildiğinde PPI kullanan gruplarda fosfor düzeylerinin daha düşük olduğu görülmüştür. H2 reseptör blokörü kullanımının azalması bu ilaçların benzer yönde etkinliğini araştırmamıza engel olmuştur. Ayrıca, Sevalemer, lantanyum gibi görece olarak yeni preparatların az sayıda kullanılabilmesi çalışmamızda sağlıklı sonuçlar çıkmasına engel olduğu düşünülmele beraber sık kullanılan preparatlardan olan PPI ile beraber fosfor bağlayıcı ajanların kullanılmasının SDBH'ında hayati öneme haiz olan fosfor kontrolünde başarıyı artırabileceği konusunda daha geniş popülasyon ve ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır

KAYNAKÇA

- 1)Goldman's Cecil Medicine 24. Baskı Türkçe Güneş Kitabevi s:810-811.
- 2)Registry of The Neprology.Dialysis and Transplantation in Turkey 2019 s:3
- 3) Tatar E, Ok E. Ev hemodiyalizi ve hemodiyaliz teknolojisinde yenilikler. Ersoy FF, editör. Nefroloji□de Yeni Tedaviler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.60
- 4)Gue´rin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1014–1021.
- 5)Eknoyan G, Levin A, Levin NW. National Kidney Foundation. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 [Suppl 3]: S1–S201.
- 6)Slatopolsky E. New developments in hyperphosphatemia management. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S297-9.
- 7)Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Dec;14(12):697-710
- 8)IMS Dataview MAT/6/2012 verisi.
- 9)Güncel Gastoenteroloji Dergisi Cilt :17 Sayı: 1 s:46-49
- 10)The Kidneys and How They Work. National Kidney and Urologic Diseases. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIH <http://kidney.niddk.nih.gov/Kudiseases/pubs/yourkidneys/#kidneys>.
- 11)The netter collection of medical illustrations, cilt 6 böbrekler üreterler ve mesane, Frank H Netter. Çev editör Kadri Anafarta, güneş tıp kitabevi. 2008Rumack, C., “Diagnostic Ultrasound”, *Mosby*, 2.1 (1998): 206-207.
- 12).Ürogenital Radyoloji, Prof. Dr. Mustafa eçil. Ege Kitabevi, 2011
- 13)Türk Nefroloji Derneği Böbrek Fizyopatolojisi Kitabı

- 14) Urban BA., Ratner LE, Fishman EK. Three-dimensional Volume-rendered CT Angiography of the Renal Arteries and Veins: Normal Anatomy, Variants, and Clinical Applications. Radiographics. March 2001
- 15) Comprehensive Clinical Nephrology, Türkçe çeviri.
- 16) Glomerüler filtrasyon, böbrek kan akımı ve kontrolü. In Tibbi fizyoloji, Guyton AC, Hall JE (eds), 11th ed. Ankara, Nobel Tıp, 2007, s 307-347
- 17) Karabıyık L, İnan G, Renal Fizyoloji ve Anestezi, Bölüm 24, Temel Anestezi, Keçik Y (ed), Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri Ltd Şti, 2012, s 319-340
- 18) Goldman's Cecil Medicine 24. Baskı Türkçe Güneş Kitabevi s:717-756.
- 19) Karet FE. Disorders of water and acid base homeostasis. Nephron Physiol. 2011;118:28-34
- 20) Musso CG. Magnesium metabolism in health and disease. İnt Urol Nephrol 2009;41: 357-362
- 21) Holick MF, Krane SM, Potts JT. Calcium, phosphorus, and bone metabolism: Calcium-regulation hormones. In: , Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al (Eds).
- 22) Carmines PK, Inscho EW, Gensure RC. Arterial pressure effects on preglomerular microvasculature of juxtamedullary nephrons. Am J Physiol. 1990;258:F94-102.
- 23) Maddox DA, Deen WM, Brenner BM: Glomerular Filtration. Handbook of Physiology: Renal Physiology. In Windhager EE, Giebisch G (eds). Handbook of Physiology Renal Physiology. Baltimore: American Physiological Society, Williams and Wilkins, 1992.
- 24) NHANES III (1988-1994) - Reference Manuals and Report
- 25) KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3.
- 26) Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation

for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012; 307:1941.

27) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31

28) Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, et al. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012; 156:785.

29) KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Retrieved December 03-2015,

30) Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA*. 2015;313(8):837-46

31) Kimmel & Rosenberg (Sep 2014). *Chronic Renal Disease*. (1st Edition). Elsevier.

32) Chaudhry S . *Chronic Kidney Disease (CKD)*. *Lancet* 2012;379(9811):165-80.

33) *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1995:2214

34) Akpolat T, Utaş C. Hematolojik sorunlar ve eritropoietin kullanımı. *Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı*. Akpolat T, Utaş C (eds). Erciyes, Kayseri 1997: 154-

35) 167Section XVI: Chronic Kidney Disease and the Uremic Syndrome. 79. *Epidemiology, Natural History, and Pathophysiology of Chronic Kidney Disease*. Richard J. Johnson, John Feehally Jurgen Floege. S 907-919.

36) Slatopolsky E. New developments in hyperphosphatemia management. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S297-9

37) Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, Teehan BP, Levey AS: Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 58: 353– 362, 2000

- 38) Association of Serum Phosphorus and Calcium 3 Phosphate Product With Mortality Risk in Chronic Hemodialysis Patients: A National Study *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 31, No 4 (April), 1998: pp 607-617
- 39) . Dialysate Calcium Levels: Do They Matter? *Blood Purif.* 2019;47(1-3):230-235. doi: 10.1159/000494584. Epub 2018 Dec 5.
- 40) Higher dialysate calcium concentration is associated with incident myocardial infarction among diabetic patients with low bone turnover: a longitudinal study. *Sci Rep.* 2018 Jul 3;8(1):10060. doi: 10.1038/s41598-018-28422-w.
- 41) Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis of CKD: an update. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(2):307-317
- 42). Kraut, J. A., & Madias, N. E. (2017). Adverse Effects of the Metabolic Acidosis of Chronic Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 24(5), 289-297. doi:10.1053/j.ackd.2017.06.005
- 43) Kovesdy, C. P. (2014). Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 10(11), 653–662.
- 44) Montford, J. R., & Linas, S. (2017). How Dangerous Is Hyperkalemia? *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(11), 3155–3165
- 45) Hayes, C. P. Jr & Robinson, R. R. Fecal potassium excretion in patients on chronic intermittent hemodialysis. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* 11, 242–246 (1965)
- 46) Heerspink, H. J. L., Ninomiya, T., Zoungas, S., de Zeeuw, D., Grobbee, D. E., Jardine, M. J., ... Perkovic, V. (2009). Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*, 373(9668)
- 47) Macdougall, I. C., Strauss, W. E., Dahl, N. V., Dahl, K. B., & Li, Z. (2019). Ferumoxytol for iron deficiency anemia in patients undergoing hemodialysis. The FACT randomized controlled trial. *Clinical Nephrology*, 91(4), 237–245.

- 48) Agarwal, R. (2017). Iron deficiency anemia in chronic kidney disease: Uncertainties and cautions. *Hemodialysis International*, 21, S78–S82
- 49) Turner, J. M., & Peixoto, A. J. (2017). Blood pressure targets for hemodialysis patients. *Kidney International*, 92(4), 816–823
- 50) Rhee, C. M., Ahmadi, S.-F., Kovesdy, C. P., & Kalantar-Zadeh, K. (2017). Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 9(2), 235–245
- 51) Isakova T, Gutierrez OM, Chang Y, Shah A, Tamez H, Smith K, Thadhani R, Wolf M. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 388–396.
- 52) Hutchison, A. J., Wilson, R. J., Garafola, S., & Copley, J. B. (2016). Lanthanum carbonate: safety data after 10 years. *Nephrology*, 21(12), 987–994
- 53) *PLoS One*. 2016 Jul 6;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765
- 54) CDC CKD surveillance system verisi
<https://nccd.cdc.gov/CKD/detail.aspx?Onum=Q68#refreshPosition>
- 55) Tao YM, Liang LX, Wang WJ, Liu SX. Efficacy of combined physiological calcium dialysate with calcium acetate for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *The Journal of Practical Medicine*. 2011; 27: 4008–4009
- 56) Effects of Proton Pump Inhibitor Administration and Intake of a Combination of Yogurt and Galactooligosaccharides on Bone and Mineral Metabolism in Rats. *Nutrients*. 2016 Oct 21;8(10)
- 57) Influence of proton pump inhibitors and histamine H2 receptor antagonists on serum phosphorus level control by calcium carbonate in patients undergoing hemodialysis: a retrospective medical chart review. *J Pharm Health Care Sci*. 2016 Nov 22;2:34

- 58) Effect of famotidine and lansoprazole on serum phosphorus levels in hemodialysis patients on calcium carbonate therapy. *Clin Nephrol.* 2007 Aug;68(2):93-8.
- 59) Effect of gastric acid suppression with pantoprazole on the efficacy of sevelamer hydrochloride as a phosphate binder in haemodialysis patients: a pilot study. *Nephrology (Carlton).* 2012 May;17(4):402-6
- 60) Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis.
- 61) Long-term effects of low calcium dialysates on the serum calcium levels during maintenance hemodialysis treatments: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2018 Mar 28;8(1):5310. doi: 10.1038/s41598-018-23658-y.
- 62) Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail.* 2015 Aug;37(7):1237-41. doi: 10.3109/0886022X.2015.1057800. Epub 2015 Jun 25.

