

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI



**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA GÖRÜLEN
MALNUTRİSYONA PANKREAS EGZOKRİN DİSFONKSİYONUNUN
KATKISI VAR MIDIR?**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özgür DEMİRHAN

Ankara / 2010

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI



**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA GÖRÜLEN
MALNUTRİSYONA PANKREAS EGZOKRİN DİSFONKSİYONUNUN
KATKISI VAR MIDIR?**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Özgür DEMİRHAN

Tez danışmanı
Prof. Dr. Siren SEZER

Ankara / 2010

TEŐEKKÖR

Tezimin hazırlanmasında benden desteğini esirgemeyen tez danışmanım
Sayın Prof. Dr. Siren Sezer'e
İç Hastalıkları eğitimim boyunca destek ve yardımlarını hayatım boyunca unutmayacağım
Sayın Prof. Dr. F. Nurhan Özdemir Acar'a ve tüm diğer hocalarıma
Tez konumu bulmamda bana ilham veren ve zor anlarımda her an varlığını yanımda
hissettiğim sevgili ağabeyim Uzm. Dr. Bülent Huddam'a
Tezi hazırlarken verdikleri desteklerden dolayı dostlarım Dr. Betül Erişmiş ve Dr. Vedat
Kılıç'a ve diğer tüm doktor arkadaşlarıma
Hayatım boyunca sevgi ve desteklerini yakından hissettiğim annem ve babama
Desteğini sürekli yanımda hissettiğim İlhami Babama
Beni hayata sıkı sıkı bağlayan sevgili eşim Duygu Demirhan ve hayata yeni 'Merhaba'
diyen minik kızım Ela'ya
Sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım

Dr. Özgür Demirhan

Ankara 2010

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. BULGULAR	31
4. TARTIŞMA	39
5. SONUÇLAR	45
6. KAYNAKLAR	46

ÖZET

Kronik böbrek Yetmezliği Hastalarında Görülen Malnutrisyona Pankreas Egzokrin

Disfonksiyonunun Katkısı Var Mıdır?

Kronik böbrek hastalığı ve yetmezliği, dünyada yaygınlığı giderek artmakta olan mortalitesi ve morbiditesi bir çok hastalıktan çok daha fazla saptanan bir hastalıktır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda 5 yıllık mortalite %60'lara varmaktadır. Bunda hastalığın kendisi kadar, hastalığa bağlı olarak meydana gelen komplikasyonların rolü yüksektir. Malnutrisyon ise kronik böbrek yetmezliğinin seyrinde karşımıza çıkan ve en az diğer komplikasyonlar kadar ciddiyetle ele alınması gereken, mortalite ve morbidite üzerine etkisi büyük olan bir komplikasyondur. Pankreas egzokrin fonksiyonu sindirim ve besinlerin absorpsiyonunda önemli rol oynamaktadır. Pankreatik egzokrin disfonksiyonu pek çok hastalık sonucunda ortaya çıkabilmekte ve malnutrisyon ile sonuçlanmaktadır. Kronik böbrek hastalığı ile pankreas egzokrin fonksiyonu arasındaki ilişki henüz açıklanamamış olup literatürde böbrek hastalıklarında (akut-kronik böbrek yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, akut kronik glomerulonefritler, v.b) pankreas egzokrin disfonksiyonunun olabileceğini gösteren çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada bu ilişkinin olup olmadığını göstermek amaçlanmaktadır.

Bu çalışmaya 40 kronik böbrek yetmezliği, 40 kronik böbrek hastalığı tanısı olan ve 40 bilinen sistemik hastalığı bulunmayan gönüllü hasta alındı. Hastaların nutrisyonel durumunun belirlenmesi amacıyla her hastaya 'Mini Beslenme Değerlendirme' (MNA) formu dolduruldu. Kontrol grubundan fekal elastaz 1 ölçümü amaçlı birer gaita örneği; hastalardan serum amilaz, serum lipaz, serum albumin, CRP ölçümü için venöz kan ve fekal elastaz 1 için gaita örneği alındı.

En az 3 yıldır KBY, KBH tanıları olan hastaların; KBH grubunda yaş ortalaması 65,6 ±15,3 yıl, hastaların 27'si (%67,5) erkek, 13'ü /(%32,5) kadın; KBY grubunda ise yaş ortalaması 45,2±13,6 yıl, hastaların 32'si (%80) erkek, 8'i (%20) kadındı.

Çalışmamızda kronik böbrek hastalığı olan hastalarla, kronik böbrek yetmezliği olan hastaların amilaz değerleri arasında istatistiki fark saptanmış olmasına rağmen bu hastaların malnütrisyon durumlarına göre klasifikasyonları sonrasında amilaz değerleri arasında fark saptanmamıştır. Lipaz değerleri için ise hem kronik böbrek hastalığı ve yetmezliği durumunda hem de malnütrisyonu olan ve olmayan grup ayırımında istatistiksel farklılığın olmaması söz konusuydu. Amilazın kronik böbrek hastalıklı hastalarda serum düzeylerinin artığı bilinmektedir. Bu, özellikle amilazın pankreas egzokrin fonksiyonlarını

göstermede non-spesifik olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde lipazda pankreas egzokrin fonksiyonlarını göstermede non-spesifiktir.

Çalışmamızda ayrıca, kontrol grubunun fekal elastaz 1 ortalamaları: 705,6 µg/g (225-900), KBH hastalarının fekal elastaz 1 ortalamaları: 335,3 µg/g (102,9-480,1), KBY'li hasta grubunun fekal elastaz 1 ortalaması: 395,9 µg/g (286,9-494,3) olarak bulundu. Çalışmamıza dahil edilen hastalarla kontrol grubunun karşılaştırılmasında hem kronik böbrek hastalarında hem de kronik böbrek yetmezlikli hastalarda kontrol grubuna göre fekal elastaz düzeyi istatistiksel anlamlılıkta düşük saptandı.

Fekal elastazın egzokrin pankreas fonksiyonları göstermedeki duyarlılığı göz önüne alındığında bu sonuç böbrek hastalarında pankreas egzokrin fonksiyonlarının da bozulduğunu göstermektedir. Bununla birlikte hastalara uygulanan mini beslenme değerlendirme testi sonrası malnütrisyon tespit edilen hastalarla tespit edilmeyen hastaların fekal elastaz düzeyleri arasında fark saptanmadı. Böbrek hastalıklarında malnütrisyon neden olan çok sayıda faktörün olması nedeniyle fekal elastaz düzeylerinde istatistiki farkın olmadığı düşünülebilir, ancak genel olarak böbrek hastalarında pankreas egzokrin fonksiyonlarının etkilendiği ve bunun da malnütrisyonla katkıda bulunabileceği göz ardı edilmemelidir.

ABSTRACT

Is There Any Contribution of Pancreatic Exocrine Dysfunction to the Malnutrition Seen in Chronic Renal Failure?

Chronic kidney disease and failure, is a disease with an increasing prevalence, which has mortality and morbidity ratios more than lots of diseases, and a disease detected. In patients with chronic renal failure 5-year mortality ratio reaches to sixty percentage. As well as disease itself, also the complications of disease have role in this high mortality ratio. Malnutrition is a complication that is seen in the course of chronic renal failure, which has a great effect to mortality and morbidity, and should be held seriously. The exocrine function of pancreas plays an important role in digestion and absorption of nutrients. Pancreatic exocrine dysfunction may occur due to many diseases and this situation results in malnutrition.

The relationship between chronic renal failure and pancreatic exocrine function is not explained yet. There is no data in literature showing pancreas exocrine dysfunction in kidney diseases (acute-chronic kidney failure, chronic kidney disease, acute-chronic glomerulonephritis, etc.), This study aimed to show whether this relationship exists or not. Forty chronic renal failure patients, 40 chronic kidney disease patients and 40 volunteer patients without known systemic diseases were conducted in this study. 'Mini Nutritional Assessment' (MNA) form has been filled up by patients to determine the nutritional status of them. Stool samples from control group individuals and patients to measure fecal elastase 1, and venous blood samples for measurement of serum amylase, serum lipase, serum albumin, CRP values from patients were collected.

The patients had chronic renal failure (CRF) and chronic kidney disease (CKD) diagnoses at least for 3 years. patients Least 3 years, In CKD group the mean age of the patients was 65.6 ± 15.3 years, 27 patients (67.5%) were male, and 13 (32.5%) were female. In CRF group, the mean age of the patients was 45.2 ± 13.6 years, 32 patients (80%) were male and 8 (20%) were female.

Although statistical difference was found between the amylase values of CKD and CRF groups; after the classification of patients due to malnutrition status there was no significant difference between the amylase values of patients in two groups. There were no statistically significant differences between CKD and CRF groups; and between patients with and without malnutrition, when analyzed according to lipase values. It is known that

serum amylase level increases in patients with chronic kidney disease. This data especially shows that amylase values are non-specific in showing pancreatic exocrine functions. Similarly lipase values are also non-specific in showing pancreatic exocrine functions.

In our study, the fecal elastase 1 mean values of the control group, CKD patients, and CRF patients were found as : 705.6 mg / g (225-900), 335.3 mg / g (102,9-480,1),and 395.9 mg / g (286,9-494,3) respectively. found. The fecal elastase values of control group was significantly lower both from CKD and CRF patients. . When the sensitivity of fecal elastase to show pancreas exocrine function is considered, these results indicate the deterioration of pancreas exocrine functions in patients with kidney disease. However, there was no difference found between the fecal elastase values of patients that were or were not diagnosed as malnourished due to the mini nutritional assessment test. The absence of statistically significant difference between fecal elastase values may be considered as normal; because there are lots of factors in kidney diseases which cause malnutrition, But it should not be underestimated that pancreas exocrine functions are effected in kidney disease patients , and this contributes to malnutrition.

KISALTMALAR

BEI:	Biyoelektrik impedansı
BMI:	Body mass index
CI:	Kreatinin indeksi
CKD:	Chronic kidney disease
CKF:	Chronic kidney failure
DEXA:	Dual-enerji X-ışınları absorptometri
DN:	Diyabetik nefropati
E1:	Fecal elastaz 1
GFR:	Glomerüler filtrasyon hızı
HD:	Hemodiyaliz
HNS:	Hipertansif nefroskleroz
IDPN:	İntradiyalitik paranteral beslenme
IPAA:	İntraperitoneal amino asit
K/DOQI:	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KBH:	Kronik böbrek hastalığı
KBY:	Kronik böbrek yetmezliği
KGN:	Kronik glomerülonefrit
KIN:	Kronik interstisyel nefrit
MAMC:	<u>M</u> id <u>A</u> rm <u>M</u> uscle <u>C</u> ircumference
MNA:	Mini nutritional assesment
NHANES:	National Health and Nutrition Examination Survey
PCR:	Protein katabolik hızı
PKBH:	Polikistik böbrek hastalığı
PNA:	Total Nitrogen Appearance
RRT:	Renal replasman tedavisi
SAPD:	Sürekli ayaktan periton diyalizi
SDBY:	Son dönem böbrek yetmezliği
SGA:	Subjektif global değerlendirme

ŞEKİLLER

Şekil 1. KBH ve KBY Gruplarına Göre Olguların Amilaz Düzeyleri

Şekil 2. KBH ve KBY Gruplarına Göre Olguların Amilaz Düzeylerinin Dağılımı

Şekil 3. KBH ve KBY Gruplarına Göre Olguların Lipaz Düzeyleri

Şekil 4. KBH ve KBY Gruplarına Göre Olguların Lipaz Düzeylerinin Dağılımı

Şekil 5. Kontrol, KBH ve KBY Gruplarına Göre Olguların Fekal Elastaz Düzeyleri

TABLolar

Tablo 1 Pankreas asiner hücre ürünleri

Tablo 2. Pankreas fonksiyon testleri

Tablo 3. KBH ve KBY Gruplarına Göre Olguların Demografik Özellikleri

Tablo 4. KBH ve KBY Gruplarına Göre Olguların Amilaz ve Lipaz Yönünden Yapılan Değerlendirmeler

Tablo 5. Kontrol, KBH ve KBY Gruplarına Göre Olguların Fekal Elastaz Düzeyleri

Tablo 6. 1.Malnutrisyon Üzerinde Grupların, Yaşın ve Cinsiyetin Etkilerinin İncelenmesi

Tablo 6.2.KBH ve KBY Gruplarına Göre Malnutrisyon Sıklığının İncelenmesi

Tablo 7. 1.KBH Grubunda Malnutrisyona Göre Amilaz, Lipaz ve Fekal Elastaz Düzeyleri

Tablo 7.2.KBY Grubunda Malnutrisyona Göre Amilaz, Lipaz ve Fekal Elastaz Düzeyleri

Tablo 8.1 KBH Grubunda MNA Skoru ile Fekal Elastaz, Albümin ve CRP Arasındaki

Tablo 8.2 KBY Grubunda MNA Skoru ile Fekal Elastaz, Albümin ve CRP Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

MALNUTRİSYONA PANKREAS EGZOKRİN DİSFONKSİYONUNUN KATKISI VAR MIDIR?

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı ve yetmezliği dünyada yaygınlığı giderek artmakta olan mortalitesi ve morbiditesi bir çok hastalıktan çok daha fazla olan bir hastalıktır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda 5 yıllık mortalite %60'lara varmaktadır. Bunda hastalığın kendisi kadar, hastalığa bağlı meydana gelen komplikasyonların rolü yüksektir.

Bu komplikasyonlar arasında bilinen komplikasyonların yanında göz ardı edilen ya da hastalığın genel seyri olarak değerlendirilen komplikasyonların başında hastaların beslenme ve malnütrisyon durumu gelmektedir. İlk olarak 1960'lı yıllarda kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda malnütrisyonun bir problem olabileceğini belirtilmiştir. İlerleyen yıllardaki çalışmalarda hemodiyaliz (HD) hastalarında malnütrisyonun yüksek oranda görüldüğü, mortalite ve morbidite için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Kronik böbrek hastalığında görülen malnütrisyonun oluşumuna yol açan çeşitli mekanizmalar mevcuttur. Çoğu hastada malnütrisyonun en sık gözlenen ve tedavi edilebilir olan nedeni yetersiz diyalizdir. İnflamatuvar durum, diyalizat ile protein kaybı, metabolik asidoz, fosfat bağlayıcıların kullanımı, hastalarda nutrisyonu bozan diğer parametrelerdir. Ayrıca diğer etkenler olarak da yetersiz diyet, gastropati (otonom nöropatisi olan diyabetik hastalar), psikososyal ve sosyoekonomik faktörler kabul edilmektedir

Pankreas ise karbonhidrat, protein ve yağların sindiriminde önemli enzim ve biyoaktif maddeleri salgılayan organımızdır. Pankreas egzokrin fonksiyonu sindirim ve besinlerin absorpsiyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Pankreatik enzimler arasında lipaz, amilaz, tripsin, kimotripsin sayılabilir. Bu enzimlerin salınımı ve kontrolü çok çeşitli endojen ve eksojen sinyaller ile düzenlenmektedir. Pankreatik egzokrin disfonksiyonu pek çok hastalık sonucu ortaya çıkabilmekte ve malnütrisyon ile sonuçlanmaktadır. Bu hastalıklar arasında kronik pankreatit, kistik fibrozis, pankreatik rezeksiyonlar ve pankreas kanserleri sayılabilir. Pankreasın primer hastalıkları haricinde gluten enteropati, periampullar tümörler, Zollinger Ellison Sendromu, gastrointestinal cerrahiler, Crohn hastalığı, diabetes mellitus, kısa barsak sendromu gibi diğer durumlar da farklı mekanizmalarla pankreas egzokrin disfonksiyonuna yol açmaktadır.

Kronik böbrek hastalığı ile pankreas egzokrin fonksiyonu arasındaki ilişki henüz açıklanamamış olup literatürde böbrek hastalıklarında (akut-kronik böbrek yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, akut kronik glomerulonefritler, v.b) pankreas egzokrin disfonksiyonunun olabileceğini gösteren çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada bu ilişkinin olup olmadığını göstermek amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği

2.1.1. Tanım

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların progresif ve geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize bir sendromdur. Glomerüler filtrasyon hızı, genellikle yıllar içinde giderek azalır ve bu azalma, altta yatan nedene göre büyük değişiklik gösterir. Böbrek yetersizliği olan bir olguda; üç aydan uzun süren azotemi, uzun süreli üremik belirti ve bulgular, renal osteodistrofi belirti ve bulguları, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, idrar sedimentinde geniş silindirler ve radyolojik incelemelerde bilateral küçük böbrekler kronik hastalık göstergeleridir. Bu özellikler KBY'ni akut böbrek yetmezliğinden ayırır. Klinik açıdan KBY, asemptomatik böbrek fonksiyonu azalmasından üremik sendroma kadar uzanan değişen bir spektrum gösterir. Aslında böbrek yetersizliğinin evreleri birbiri içine girmiş olup kesin sınırlarla ayrılması mümkün değildir. Ancak, fonksiyonel değişiklik derecesine göre evreleme klinik ve tedavi planlanması açısından faydalıdır(1).

Yeni Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) rehberleri kronik böbrek hastalıklarını [chronic kidney diseases (CKD)], kronik böbrek yetmezliği [chronic kidney failure (CKF)] terimini kullanarak beş evrede sınıflandırmaktadır (3):

Evre 1: Mikroalbüminüri/proteinüri, hematüri veya histolojik değişikliklerin yansıttığı birkaç böbrek zedelenmesi kanıtı ile normal veya artmış GFR.

Evre 2: GFR da hafif azalmayla (60-89 ml/dk/1.73 m²) böbrek zedelenmesi.

Evre 3: Orta derecede GFR azalması (30-59 ml/dk).

Evre 4: GFR da ciddi azalma (15-29 ml/dk).

Evre 5: Böbrek yetmezliği; GFR<15 ml/dk. (2). Evre 5 yaşamı sürdürmek için diyaliz veya böbrek nakli gibi bir renal replasman tedavisinin (RRT) göz önüne alınmasının gerektiği durumdur

2.1.2. İnsidans ve Epidemiyoloji

Hastaların çoğu erken veya orta derecede KBY olup da asemptomatik iken, KBY'nin toplum içindeki gerçek insidansı ve prevalansının doğruluğundan emin olmak güçtür. Bu nedenle böyle bireylerin taranması için klinik muayene (sistemik hipertansiyonun tespiti), biyokimyasal ölçümlere (serum kreatinini) veya idrar analizine (hematüri ve/veya proteinüri) başvurmak gerekir. Geri dönemeyen fakat terminal olmayan KBY'nin bir toplumda nokta prevalansını, nüfusun taranmasının uygun olup olmadığı belirler. ABD'de 3. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III 1988-1994) nüfusun kabaca %3'ünün (5.6 milyon birey) yükselmiş serum kreatininlerinin (> 1.4-1.6 mg/dL) olduğu, hipertansif olan % 70'inin yalnız küçük bir bölümünün (% 27) kan basıncı düzeyinin 140/90 mm Hg dan daha az olduğu sonucuna varmıştır (4). Bununla beraber NHANES III'ün daha ayrıntılı analizi, farklı GFR düzeyinde bulunan bireylerin kabaca hesaplanan sayılarını: 114 milyonun KBH evre I, 55.3 milyonun evre 2 (GFR 60-89 ml/dk), 7.6 milyonun evre 3 (30-59 ml/dk) ve 0.4 milyonun evre 4 KBY olarak belirlemiştir. Aynı yoklama albümin/kreatinin oranından kabaca hesaplanan albüminüri prevalansını % 11.7 (20.2 milyon birey) olarak bulmuştur (2,3). ABD'de 796 bireyde tek bir pratik çalışmada sağlıklı olanların % 4'ünde, hem diyabet ve hem hipertansiyonu olanların % 53'ünde proteinüri bulunmuştur. Japonya'da bir çalışmada hem proteinüri ve hem de hematürinin yaşla arttığı, 65 yaşından büyüklerin % 10'unda bir veya diğerinin bulunduğu (4), bununla beraber 10 yıllık takipte bu hastaların %2'den daha az bir bölümünün SDBY'ne eriştiği bulunmuştur.

Tüm nüfusun taranması böyle düşük oranlar olması nedeniyle yüksek riskli nüfusun, örneğin yaşlı, diyabetik ve hipertansif bireylerin olduğu gibi; yüksek riskli toplumların, örneğin Afrika kökenli veya yerli Amerikalıların taranması daha uygundur. Böbrek hastalığı aile öyküsü, otoimmün bozukluklar gibi veya bir idrar yolları enfeksiyonu öyküsü olanların taranması da olabilir. Başlangıç, kan basıncı ölçümü ve idrar analizlerinin taranmasını (albüminüri/proteinüri ve hematüri için dipstick ölçümleri) kapsamalıdır. Ultrasonografi de K/DOQI tarafından faydalı ve invaziv olmayan bir tarama işlemi olarak ileri sürülür (2) ise de bu araştırmanın başlangıç tarama sürecinin bir parçası olması uygun değildir.

Ülkemizde yılda ortalama 15000 hastaya son dönem böbrek hastalığı tanısı konmaktadır ve milyon nüfus başına 390 son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastasının bulunduğu belirlenmiştir. Türk Nefroloji Derneği kayıtlarına göre Türkiye'de 39.000'in üzerinde hasta diyaliz tedavisi ile yaşamını sürdürmektedir (Bu sayıya 1042 adet pediatrik hasta dahil

değildir.) (5). Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) prevalansı, 60-75 yaş grubunda böbrek hastalığı insidansının artması; mortalite oranlarının hemen hemen sabit kalmasına bağlı olarak geçen on yılda yaklaşık %8 artmıştır.

2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez

KBY bir çok nedenle gelişebilir. Bu nedenlerin sıklığı ülkelere göre değişmektedir. ABD’de son dönem böbrek yetmezliğinin %39’unu diabetes mellitus, %26’sını hipertansiyon ve %11’ini glomerulonefrit oluşturmaktadır (6,8). Türkiye de son dönem böbrek yetmezliği nedenleri ile ilgili en sağlıklı veriler Türk Nefroloji Derneği tarafından elde edilmiştir. Ülkemizde KBY saptanan olgularda kronik böbrek yetmezliğine götüren ilk üç neden hipertansiyon, diyabet ve etyolojisi bilinmeyenler olarak bulunmuştur (7). Özellikle son yirmi yılda KBY’nin etyolojisinde rölatif bir değişme olmuştur. Halbuki geçmişte KBY’ye götüren en sık sebep, glomerulonefrit iken günümüzde ise sıklıkla altta yatan etyolojiler diyabetik ve hipertansif nefropatilerdir. Glomerulonefritlerden korunma ve etkin tedavi, özellikle diyabetik ve hipertansiyonlu kişilerde azalmış mortalite etyolojideki değişimin anahtar noktalarıdır. Genellikle ömrün uzaması ve azalmış erken kardiyovasküler mortalite de keza KBY’li hastaların ortalama yaşını arttırmıştır.

Canlılarda böbrek dokusunda azalma olduğu zaman geri kalan nefronlarda bir adaptasyon meydana gelir. Her evredeki adaptasyonun derecesi klinik ve biyokimyasal anormalliklerin yaygınlığını belirler. Böbrek fonksiyon kaybı minimal iken (<%60), fizyolojik adaptasyon tamdır. GFR’nin normalin %20’sinin altına inmesi ile birlikte, progresif anoreksi, bulantı ve kusma, tuz retansiyonu, asidoz, uykusuzluk, anemi, kas yorgunluğu ve kan basıncında yükselme görülebilir. Yapısal olarak insanlarda GFR’nin normalin %50 altına inmesiyle, renal hasara yol açan etmen inaktif hale gelse bile progresif bir fonksiyon kaybı başlar. Sağlam kalan nefronlarda büyüme ve glomerüler filtrasyon hızında artış görülür. Tek bir nefrondaki GFR artışı (hiperfiltrasyon) hastanın yaşamı için iyi olmasına rağmen geride kalan nefronların yaşam suresini azaltır. Hiperfiltrasyonun olduğu nefronlarda intrakapiller basınç artmıştır, bu durum glomerüllerin tedrici olarak skleroza gitmesinde temel faktördür. Bununla beraber, hiperfiltrasyon tek başına patolojik glomerüloskleroza ve interstisyel fibrozisi başlatmaya yeterli değildir.

Nörojenik faktörler ve hipertansiyon da progresif renal hasarda rol oynar. KBY’deki hipertansiyon oluşumundaki temel faktör, sempatik sinir sistemini aktive eden anjiyotensin II ve nitrik oksid düzeylerindeki artıştır. Sistemik kan basıncı yüksekliğinin devamı böbrek

yetmezliğinin fonksiyonel stabilitesini zaman içinde olumsuz etkileyerek irreversibl renal hasara neden olur (9).

2.1.4. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Doğal Seyri

KBY'li hastaların çoğunluğu zaman içerisinde son dönem böbrek yetmezliğine ilerler. Serum kreatinin değerlerinin tersiyle zaman arasında tipik olarak bir düz çizgi (linear) ilişkisi vardır. Bununla beraber hastaların önemli bir yüzdesinin beklenen doğrusal tarzda bir ilerlemesi olmaz böbrek yetersizliği ilerleme hızında yavaşlama, hızlanmaları düşündüren ilerleme hızı eğik hattında kırılma noktaları vardır. Hafif-orta derecede KBY olan bazı hastaların bir zaman için böbrek işlevlerinin kararlı olduğunun anlaşılması önemlidir.

KBY'nin ilerleme hızı bireysel olarak hastalara ve altındaki nefropatiye göre değişir. Zaman olarak diyabetik nefropatili (DN) hastaların GFR'nın azalma hızı en hızlılar arasındadır (ortalama yılda 10 ml/dk.). Sistemik hipertansiyonun kontrolü GFR'nın azalma hızını hayli yavaşlatır (yaklaşık 5 ml/dk /yıl), glisemi ve hipertansiyonları optimal olarak kontrol edilen hastalarda daha çok iyileşme beklenir (1-2 ml/dk/yıl).

Diyabet dışındaki nefropatilerde bir Avrupa çalışmasında KBY'nin ilerleme hızının kronik glomerülo nefritlerde (KGN), kronik interstisiyel nefritlere (KIN) göre 2.5 kez, hipertansif nefrosklerozlara (HNS) veya polikistik böbrek hastalarına (PKBH) göre 1.5 kez daha hızlı olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada nefropatinin tipi ilerlemeyi öngören en önemli faktördür, proteinüriyle birlikte bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenen tek devamlı değişkendir. KBY'nin ilerleme hızına proteinürinin etkisi KGN, KIN ve HNS'lu hastalardaki ilerleme hızlarındaki farkı açıklayan başka bir çalışmada ana hatlarıyla gösterilmiştir ama tespit edilmiş böbrek yetersizliği olan PKBH'lı hastalar önemli proteinürileri olmadığı halde en yüksek ilerleme hızı göstermişlerdi. PKBH'lı hastaların KBY'nin daha hızlı ilerleme hızı diğer çalışmalarda da gösterilmiştir(9,10).

2.1.5. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Beslenme

Böbrek yetmezlikli hastaların yönetiminde diyet ve beslenme bütünleyici bir rol oynar. Azotlu metabolitlerin tutulması, elektrolit ve su düzeylerini düzenleme yeteneğinin azalması, belirli vitamin eksiklikleri, diyetle alımın azlığı kronik böbrek yetmezliğine eşlik eden anormalliklerdir. Malnutrisyon kronik böbrek yetmezliği seyrinde karşımıza çıkan ve en az diğer komplikasyonlar kadar ciddiye ele alınması gereken, mortalite ve morbidite üzerine etkisi büyük olan bir komplikasyondur.

Böbrek yetmezlikli hastaların beslenme durumuna ilgi, kötü beslenmenin kötü sonuç öngörüsünün anlaşılmasıyla artmıştır.

2.2. Malnütrisyon

Malnütrisyon , böbrek yetmezliği olan hastalardaki birkaç anormal durumun; yorgunluk , kas kütlelerinin azalması yağ dokunun artması , serum proteinlerinin azalması-açıklanmasında sıkça kullanılır. Buna karşın , malnütrisyon , yetersiz beslenmenin veya sağlıksız beslenme alışkanlıklarının bir sonucudur ve kronik böbrek rahatsızlığında başvurulmuş yanlı bir teşhistir. Bu teşhis , düzenli bir diyetle rahatsızlığın giderilebileceğini öngörür.

Şu ana kadar , bu yaklaşımın doğruluğu henüz ispatlanamamıştır (11) diyaliz hastalarında yapılan bir araştırma , böbrek yetersizliğinin düzensiz beslenmeden daha karmaşık bir sebepten kaynaklandığını göstermiştir. Sonuçlar göstermiştir ki , diyaliz sürecindeki ani protein ve kalori alımı sadece kısa süreli fayda sağlamıştır. Hatta bazı protein metabolizma anormalisine sahip ileri düzey böbrek hastalarında (SDBY) bile sonuç değişmemektedir.(11)

Son dönem böbrek yetmezliğindeki (SDBY) hastaların beslenme durumunu değerlendiren çalışmaların çoğu bu nüfusta bir miktar malnütrisyon bildirmişlerdir. Hemodiyaliz (HD) tedavisindeki hastalarda prevalansın kabaca %10 ile % 70 arasında, sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) tedavisindekilerin % 18 ile % 50 arasında değiştiği hesaplanmıştır.(12-16) İleri malnütrisyon yalnız adale kaybına, genel düşünlüğe değil enerji eksikliğine, özgül olmayan immün baskılanmaya, kötü yara iyileşmesine de yol açar.

Malnütrisyon genellikle kronik ve yavaş ilerleyicidir fakat araya giren büyük cerrahi girişimler ve hastalıklarla seyri çok hızlanır.

Malnütrisyonun derecesiyle mortalite arasında güçlü bir ilişki vardır. Hemodiyalizle, SAPD ile ve böbrek nakliyle tedavi edilen hastalarda özgül olarak serum albümin düzeylerinin artan ölüm riskiyle bağımsız olarak birlikteliği görülmektedir (17).

Malnütrisyon renal replasman tedavisi alan hastalarla sınırlı değildir. Yetersiz beslenme durumunun diyalizin başlamasından önce mevcut olduğunu öne süren kanıtlar vardır ve bunun diyalizdeki takip eden kötü sağ kalımın öngörüsü olduğu gösterilmiştir (17)

Bu birliktelik diyalizin daha erken başlatılması tartışmalarına ağırlık kazandırır.

2.2.1. Malnütrisyon niçin vardır?

Üremik durumla ilgili birkaç faktör yüksek protein-enerji malnütrisyonu insidansına yardım eder.

2.2.1.1 Besin elementlerinin yetersiz alımı

Malnütrisyonun en önemli nedeni besin elementlerinin olası yetersiz alımıdır. HD tedavisindeki hastaların protein-kalori alımlarını gözden geçiren çalışmalar çok kez önerilenlere ulaşamadıklarını uzak kaldıklarını bulmuştur. Besin elementlerinin alınmasında azalma böbrek yetmezliği ilerledikçe protein alımının kendiliğinden önemli miktarda azaltılmasıyla diyaliz öncesi dönemde başlar (18). Tartışmalı bir konu olan kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) ilerlemesini yavaşlatmak için protein alımında kısıtlama uygulaması malnütrisyon gelişmesi riskini artırabileceğinden çok kimse için endişe konusu olmuştur.

Alımdaki azalmada önemli bir faktör KBY'nin iyi bilinen bir belirtisi olan iştahsızlıktır. Bunun birçok nedeni olabilir.

- Tat alma duyusunun bozulması ve koklama işlevinde azalma.
- Yetersiz diyaliz ve asetat diyalizi kullanımı.
- Periton boşluğunda diyalizat bulunması sonucu olabilecek rahatsızlık ve ağrı nedeniyle mide boşalması ve intestinal motiliteyi engelleyebilir.
- Diyalizattan emilen glukozun yiyecek tüketiminde inhibitör etki yapıyor olması.
- KBY'li hastaların sık sık akut veya kronik hastalıklarla beraberlikleri ve ilaçlar, gastrik otonomik parezi (tipik olarak diyabetiklerde fakat diyabetik olmayan üremiklerde de görülen), psikolojik ve sosyoekonomik faktörler gibi.
- Böbrek nakledilenlerde siklosporinin neden olduğu gingival hipertrofi yeme sorunlarına neden olabilir ve besin elementleri alımına olumsuz etkileri olabilir (19).

2.2.1.2 Besin elementi kayıpları

Tedavi boyunca nütrisyonel kayıplar olur: her HD tedavisinde 8-12 gr amino asit kaybedilir; SAPD tedavisinde, SAPD peritoniti ataklarında önemli miktarda daha fazla olabilen günde 5-15 gr arasında protein kaybedilir.

2.2.1.3 Protein katabolizması

Metabolik asidoz, akut ve kronik hastalıklar dönemi, biyouyumlu olmayan diyaliz membranların kullanılması, nakil sonrası erken dönemde kullanılan büyük dozlarda steroidlerle birlikte cerrahi stres protein katabolizmasına neden olabilir. Transplantasyona sunulan hastaların zaten daha önceden protein malnütrisyonu olabilir ve bu greft işlevlerinde gecikme ve devam eden diyalizle daha abartılı olabilir.(20)

2.2.1.4 Akut faz inflamatuvar süreci

Akut faz inflamatuvar sürecinin yalnız beslenme durumunu etkilemediği aynı zamanda aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı da tetiklediğine ilişkin ortaya çıkan kanıtlar vardır. Malnutrisyon, inflamasyon ve ateroskleroz çok kez birlikte olur (21).

2.2.1.5 Endokrin bozukluklar

İnsülin rezistansı, amino asit katabolizmasını ve glukoneogenezi ilerletebilen yükselmiş paratiroid hormon konsantrasyonları, proksimal miyopatiye yardım edebilen vitamin D eksikliği gibi endokrin bozuklukların beslenme durumuna olumsuz etkileri olabilir.

2.2.2 Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

Böbrek hastalığı olanların sağlıklı beslenme bilgisi, uygun beslenme ve klinik tedavilerini reçetelendirmek ve izlemek için önemlidir. Bununla beraber beslenme durumunun ölçülmesi basit bir teste uymaz, beslenme durumunu taramak için hala optimal bir panel gereklidir. Değerlendirme yakında iştah ve ağırlık değişiklikleri ve gastrointestinal belirtilerle ilgilenmek üzere dikkatli bir diyet öyküsüyle başlar. Boy/ağırlık ölçüleri kolaylıkla elde edilir ve beden kitle indeksini (BMI) hesaplamak için kullanılır. Bununla beraber ödem varlığında BMI yanlış yorumlanacağından, düzeltmek için ödem muayenesi de yapılmalıdır. Deri kıvrımı kalınlığı beden yağını değerlendirmek için kullanılır ve adale kitlesi kol ortası adale-kitlesi-çevresi ölçülerek (Mid Arm Muscle Circumference MAMC) değerlendirilir. Başta kolun orta noktası kullanılır, bu kolun arteriyovenöz fistülün olmadığı kol olmasına dikkat edilmelidir.

MAMC (cm) = kolun orta noktasındaki çevresi (cm) - 3.14 X triseps cilt kıvrımı kalınlığı (cm)

Hemodiyaliz tedavisindeki hastalarda ölçme diyalizden sonra yapılır. Büyük bir diyaliz hastaları nüfusunda yayımlanmış olan bir çalışma karşılaştırmaların yapılmasına izin verir ise de bireysel olarak bir hastada zamanla olan değişikliklerin erken ortaya çıkarılması için genellikle seri beden bileşimi ölçümleri en faydalıdır. Ölçmelere yaş, cinsiyet, ırkın hepsinin önemli etkileri vardır. Deri kıvrımı kalınlığı ucuz, yeniden yapılabilir görece kolay öğrenilip uygulanır ve çabuk tamamlanır bir ölçümdür. Bununla beraber gözlemciye bağımlı, özgül bir yerde sıkıştırılabilen (compressible) yağ dokusu kalınlığını ölçebilir.

Beden bileşimi daha incelikli yöntemlerle de değerlendirilebilir. Bunlar dual-enerji X-ışınları absorptometri (DEXA), biyoelektrik impedansı (BEI) ve nötron aktivasyonudur.

Nötron aktivasyonu en doğrusu ve altın standardı olabilir fakat çok pahalı bir ekipmanı gerektirir. Böbrek yetmezlikli hastaların beden bileşimini değerlendirmek için DEXA ve BEI'nin ikisi de kullanılmıştır. DEXA daha doğru olabilir fakat yine pahalı bir ekipmanı gerektirir. İki teknik de toplam beden suyundaki değişikliklerden etkilenir böylece diyaliz hastalarında kullanılmasından kuşku kullanılabilir.

Subjektif global değerlendirme (SGA) olarak kullanılan bir teknik orijinal olarak cerrahi hastalarını değerlendirmek için bilinmektedir. Diyaliz tedavisindeki hastalarda güvenilir bir beslenme değerlendirme aracı olduğu gösterilmiştir (22). Hastaların öznel olarak beslenme durumunu değerlendirmek için ağırlık ve adale kitlelerinin basit gözlemiyle birlikte yakındaki besin elementleri alımı değişikliklerini göz önüne alan bir dizi soru kullanılır: hastalar iyi beslenmiş, hafif malnütrisyonlu/kuşkulu malnütrisyonlu, ciddi kötü beslenmiş olarak sınıflandırılır.

Bir diğer kullanılan test ise mini beslenme değerlendirme (mini nutritional assesment: MNA) testidir. Bu testte antropometrik ölçümler, yaşam tarzı, hareketlilik gibi genel değerlendirmeler, beslenme ile ilgili sorular ve bazı subjektif değerlendirmeler yer almaktadır.

Normal böbrek işlevleri olan sağlıklı bireylerde serum proteinleri düzeyleri organların protein durumunun görelî iyi ölçümleridir, fakat maalesef böbrek hastalığı olanlarda somatik ve organ proteinleri depolarının geçerli ve güvenilir tek bir biyokimyasal ölçümü yoktur. Serum albümini genellikle en çok kullanılan ve kolaylıkla ölçülen beslenme belirteçidir. Gerçi beslenme durumunun önemli bir indeksi olarak kalıyor ise de sınırlı oluşu unutulmamalıdır. Sıvı durumu, bozulmuş karaciğer işlevleri, yaş, akut inflamatuvar durumların tümü serum albümin düzeyini etkileyebilir. Ayrıca görelî uzun yarı ömrü ve karaciğerin büyük albümin sentez kapasitesi nedeniyle konsantrasyonundaki azalma başlamasından birkaç ay geride kalabilir. Klinik olarak geçici bir hipoalbüminemi periyodu olduğunda beyaz tırnakların büyümesinin gözlenmesi olanağı olabilir. Böbrek yetmezliğinde malnütrisyonun diğer serum proteini belirteçleri değerlendirilmiştir; Bununla beraber beslenme dışındaki faktörlerin etkilemesi nedeniyle yorumlanması güçtür. Serum transferrini vücut demir depolarına bağlıdır ve demir durumundaki değişikliklerle değişebilir. Prealbümin düzeyi normal böbrekle boşaltıldığı için azalmış böbrek işlevlerinden etkilenebilir; prealbümin düzeyi akut inflamasyon atakları boyunca hızla azalır.

Protein ve yıkım ürünü üre kolaylıkla ölçülebilir ve çok defa diyalizin yeterliliğini kabaca hesaplamak için kullanılır. Protein eşdeğeri toplam azot görünümü (Total Nitrogen

Appearance:PNA) idrar ve diyalizattaki üre azotu konsantrasyonundaki interdiyalitik değişikliklerden kabaca hesaplanabilir.

Kararlı durumda nitrojen alımının boşalımına eşit olduğu varsayımına dayanarak kısa dönemde PNA veya protein katabolik hızı (PCR) yaklaşık olarak diyetle protein alımını tahmin için kullanılmıştır. Bununla beraber sonuçların temkinli yorumlanması gerekir. PNA'yı hesaplamak için kullanılan eşitlikler K/DOQI de bulunabilir (23).

Kan üre azotunun (BUN) yavaş yavaş azalması ve azalmış fosfat ve potasyum düzeyleri protein alımının düşmesi nedeniyle kötü beslenen diyaliz hastalarında olabilir ve düşük serum kolesterolü kalori alımının yetersizliğini gösterebilir. Serum kreatinininde zamanla azalma azalan kas kitlesini yansıtabilir ve kreatinin indeksi (CI) kreatinin üretimini, diyetle alınan iskelet kası proteini ve adale kütlesini değerlendirmek için kullanılabilir. CI'yi hesaplamak için kullanılan eşitlikler de K/DOQI'de bulunabilir (23).

Malnütrisyonun düşük özgülük ve duyarlılık birçok antropometrik ve biyokimyasal belirteçleriyle tek başına hiçbir faktörün beslenme durumunu uygun bir şekilde yansıtmayacağı saydamlaşmaktadır. Malnütrisyon yalnız biyokimyasal belirteçleri ve antropometrik ölçümleri bir araya getirerek, hastanın öznel olarak kendini iyi hissetmesiyle birlikte tanımlanabilir.

2.2.3 Beslenmeye İlişkin Rehberler

Böbrek yetmezliğinde beslenme durumu birçok faktörle uzlaştırılabilir ve diyet gereksinimleri tedavi ve hastanın şimdiki durumu üzerine değişebilir. Rehberler faydalıdır fakat gereksiz diyet kısıtlamaları yüklenmemesi önemlidir, tavsiyeler bireye göre biçilmeli ve gösterdiği duruma göre değiştirilir.

2.2.3.1 Protein/enerji alımı

Sağlıklı normal kimseler günde ağırlıklarının kilogramı başına en az 0.6 gr protein gereksinir ve alımın güvenli düzeyi günde 0.75 gr/kg dir. KBY için protein gereksinimi iyi tanımlanmamıştır. Protein kısıtlanmasının yararları ve güvenliği çözümlenmemiştir ve protein alım düzeyi diyaliz öncesi dönemde izleyen nefrologun görüşüne göre (genellikle günde 0.6-1 gr/kg arasında) önerilir. Protein kısıtlanırsa bunun yarısının yüksek biyolojik değerli kaynaklardan gelmesi önemlidir (bunlar yüksek oranda esansiyel amino asitleri içerirler) ve hastaların azalan beslenme durumunun her hangi bir bulgusu bakımından yakından izlenmeleri uygundur. Nefrotik sendromlu hastaların genellikle günde 1 gr/kg proteinli diyet alması önerilir.

Diyalize bağımlı hastaların artan protein gereksinimleri vardır ve görüş hemodiyalizdeki hastaların günde 1.2 gr/kg ve SAPD tedavisindeki hastaların 1.2-1.3 gr/kg almalarıdır. Böbrek nakledilen hastaların yine protein gereksinimi kesin değildir fakat nakil sonrası ilk günlerde 1-3-1.5 gr/kg protein alımı çekici iken uzun dönemde 1 gr/kg en az alım olarak önerilmiştir. Greft yetmezliği halinde protein kısıtlama az sayıda çalışmada fakat değişen sonuçlarla kullanılmıştır. Devam eden protein katabolizması bakımından görece düşük idame steroid dozu alan hastalarda bile bu hastaların daha çok riske edilmediğinden emin olmak için uç tedbirler alınmalıdır. (23,24)

Böbrek yetmezlikli hastaların protein kadar önemli değilse bile enerji alımı da önemlidir. Hastaların kalorik gereksinimlerini inceleyen birkaç çalışma 60 yaşın altındaki hastalarda 35 kcal/kg, üzeridekilerde 30-35 kcal/kg enerji alımı ağırlığın sürdürülmesi için en iyi rehber olmalıdır. SAPD hastalarında diyalizattaki glikozun % 60-80'i emilir ve günde ek 700 kcal'yi veya bazı hastaların enerji gereksiniminin üçte birini temsil edebilir. Diyalizat glukoz emilimi değişim sayısına, bekleme süresine peritonun glikoza geçirgenliğine bağlıdır. Rehberdeki 30-35 kcal/kg'a bu diyalizat kalorileri dahil edilmelidir. Bu hastalar grubunda genellikle obeziteyle birlikte kas kaybının görülmesi şaşırtıcı değildir (23,24). Böbrek nakledilen hastalar istenmeyen beden yağı kazanabilirler. İlk yıl boyunca ortalama 8.5-14 kg kadar ağırlık artışı gözlenir. Bunu çok sayıda etmen açıklar fakat en önemlisi iştahın steroidlere bağlı uyarılmasıdır.

2.2.3.2 Yağ/karbohidrat/lif

Diyaliz öncesi KBY'li hastalarda lipit metabolizmasında bozukluklar görülür ise de bu grup hastalara diyet tedavisinin etkileri verilerinde yetersizlik vardır.

Önerilen olabildiğince 'sağlıklı yeme rehberi' ile uyumlu olmalı (Enerjinin % 30-35 i yağlardan, % 50 si karbohidratlardan gelmeli) fakat dengenin sağlıklı yeme görüşleriyle besinsel yeterlilik arasında olduğu hatırlanmalıdır. Diyet sınırları içinde ek lifin barsak işlevlerini düzenlemeye yardımcı vardır: özellikle CAPD hastalarında önemlidir. Böbrek nakledilen hastaların büyük bir yüzdesinde artan total LDL ve azalan HDL kolesterolü düzeyleriyle proaterojenik profilleri ve hiperlipidemileri vardır.

2.2.3.3 Fosfor/kalsiyum

Hiperfosfatemi çok kez ileri böbrek yetmezliğinde ve genel olarak GFR normalin % 20-30'una düştüğü zaman aşikar olur. Proteini yüksek yiyeceklerin fosforu da yüksektir. Protein alımının sınırlanması ve süt ürünlerinin diyetten uzaklaştırılmasıyla günlük fosfor alımı 600-900 mg'a indirilebilir. Bununla beraber günde 1.2-1.3 gr/kg protein alımı günde 1000-1500 mg kadar fosfor sağlayabilir, özellikle daha yüksek protein alımı için cesaretlendirildiğinde hastaların serum fosfor düzeyini kontrol için genellikle fosfat bağlayıcılar gerekir. Bir HD seansı ortalama 500-800 mg fosfor uzaklaştırır ve SAPD günde yaklaşık 300 mg fosforun kaybına izin verir.

Kronik böbrek yetmezliğinde bağırsaklardan kalsiyum emilimi 1,25-dihidroksikolekalsiferol üretiminin düşmesi nedeniyle azalmıştır. Bundan başka fosfor kısıtlanması değişmez bir şekilde diyetteki kalsiyum kısıtlanması demektir. KBY de kalsiyum gereksinimleri açıkça belirlenmemiştir. Alfakalsidol ve kalsitriol diyaliz öncesi ve diyalize bağımlı hastalarda normal serum kalsiyumunun sürdürülmesine yardım eder, ama hiperkalsemi olabildiği için düzeylerinin izlenmesi gerekir.

Böbrek nakli yeni yapılan hastalarda nakledilen böbrekte proksimal tübüler fosfat sızması nedeniyle serum fosfatı hızla düşebilir. Kısıtlamalar gevşetilir, bağlayıcılar kesilir ve gerekirse fosfat desteğine başlanır.

Hipofosfateminin klinik özellikleri serum fosfatı 0.3 mmol/L nin altına indiğinde başlar; bunlar pareteziler, kas güçsüzlüğü, rabdomiyoliz ve lökosit işlevlerinde bozukluktur. Böbrek nakledilen hastaların çok kez azalmış kemik kitleleri vardır; yardımcı faktörler suboptimal vitamin D düzeyleriyle 25 hidroksi vitamin D₃'ün hidroksilasyonunu inhibe eden immünoşüpressif ilaçların rolüdür. Fosfat alımını artırma tavsiyesi diyetin kalsiyum içeriğinin de uygun düzeye artışında ek yararı olur.

2.2.3.4 Potasyum/sodyum/sıvı

Tedavi ve böbrek işlevlerinin düzeyine göre potasyum alımının azaltılması gerekebilir. Özellikle anürik iseler HD hastaları günde 70 gr protein alımının en az 60 mmol potasyum içerdiği önerisinin akılda tutulması gerekir. SAPD hastalarında potasyum kısıtlanması çok kez gerekmez ve kuşkusuz bazıları potasyum desteğine gereksinir.

Olağan diyetlerin günlük sodyum içeriği 100-300 mmol arasında değişir. Böbrek hastalıkları tiplerinin çoğunda hafif-orta derecede sodyum ve sıvı tutulması olur ve hipertansiyona yardım eder. Rezidü böbrek işlevleri olmayan HD e bağımlı hastaların sıvı yüklenmesi ve hipertansiyon sorunlarının olması olasılığı daha yüksektir. Orta derecede

kısıtlı bir diyet (günde 80-100 mmol) aşırı sodyum birikmesini önlemeye yardım eder, susamayı kontrol ve sıvı kısıtlanmasına yardım eder. Aksine tuz kaybeden hastalar sodyum desteğine gereksinirler. Sodyum ve sıvı önerileri belirtilere, kan basıncı ve fizik muayeneye dayanarak bireyselleştirilmelidir.

2.2.3.5 Vitamin ve mineraller

Kronik böbrek yetmezliğiyle birlikte vitamin anormallikleri olabilir. Öne sürülen açıklamalar diyetteki kısıtlamalar, diyalizata kayıplar ve/veya vitaminlerin normal metabolizmaları için bütünlüğünü koruyan bir böbreğin bulunmasının gerekliliğidir.

Bununla beraber KBY'li hastalar için diyetteki vitamin gereksinimleri kesin değildir. Diyetle protein kısıtlamaları tiamin, riboflavin, piridoksin ve vitamin B₁₂ alımını tehlikeye sokabilir. Düşük potasyumlu diyetin tiamin, vitamin C ve folik asit bakımından eksik olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, HD ve SAPD tedavisi boyunca değişen miktarlarda suda eriyen vitaminlerin, tiamin, riboflavin, folik asit ve vitamin C, kaybı bildirilmiştir.

İdeal olarak vitaminlerin reçetelendirilmesi hastaların bireysel olarak izlenmesine dayanmalıdır fakat bu her zaman pratik değildir. Genel olarak protein ve potasyumu kısıtlanan hastalar B kompleks vitaminleri, folik asit ve vitamin C desteği almalıdır. Vitamin C'de tedbirli olunmalıdır; üremik olmayan nüfustaki kadar sık alınan yüksek dozlar okzalozise ve kalp, kan damarları ve retinada yaygın yumuşak doku kalsifikasyonlarına yol açabilir (günde yalnız 70-100 mg önerilir).

Son dönem böbrek yetmezliğinde yükselmiş serum homosisteini kardiyovasküler morbidite için bilinen bir risk faktörüdür ve folik asit, piridoksin ve vitamin B₁₂ desteğinin serum homosisteinini azalttığı gösterilmiştir (25). Homosisteini düşürmenin kardiyovasküler morbiditeyi azaltmaya yol açıp açmadığı hala kabul ettirilmemiştir ve yine bu vitaminler için kesin önerilerde bulunmaya yeterli kanıt yoktur.

Genellikle yağda çözünen vitaminlerin desteği önerilmez. Diyetler eksik olmaya meyilli değildir, diyaliz kayıpları en azdır ve birikim olabilir. Vitamin D genellikle yakın tıbbi denetimle verilir.

Protein kısıtlanması demir ve çinko alımında azalmaya da yol açabilir, epoetin kullanılması demir ve folik asit gereksinimini artırabilir. Eksikliğinden kuşkulandır veya eksikliği doğrulanırsa desteklemek gerekir. (25)

2.2.4 İzleme ve Tedavi

Kronik böbrek hastalarının izlenmesi beslenme yönünden değerlendirilmesiyle, uygun biyokimyasına dikkat edilmesi (potasyum, fosfor, lipitler) ve sıvı durumunun gözleminin birleşimini kapsar.

Diyaliz öncesi dönemde diyetle alımı sınırlamak için tasarlanan diyetle ilişkin girişimlerin, önlemlerin temkinli alınması ve yeterli kalori alımına ulaşma yeteneğinin değerlendirilmesi gerekir. Kısıtlanmış diyetlerde hastalar malnütrisyon semptom ve bulguları bakımından yakından izlenmelidir.

Potasyum, fosfor ve/veya kolesterol düzeyleri düşükse o zaman bu daha önce bahsedilmiş olduğu üzere besin elementi alımı ve beslenmeye ilişkin eksikliği temsil edebilir. Diyet kısıtlamaları olabildiğince gevşetilmelidir.

Anoreksiyayı tedavi taktikleri göz önüne alınmalı ve besin elementleri alımı aşağıdaki yöntemlerden bir veya daha çoğuyla en fazlasına çıkarılmalıdır.

2.2.4.1 Oral destek

Yiyeceklerin güçlendirilmesi tavsiyesi yetmiyorsa yüksek protein/yüksek kalorili içecek/toz ve puding şeklindeki destekler mevcuttur. Reçetelendirilmesi ülkeye bağlıdır. Bununla beraber oral desteklerin faydasını gözden geçirmek için iyi yönetilen kontrollü bir çalışmaya gereksinim vardır.

2.2.4.2 Tüple beslenme

Erişkin, diyalize bağımlı hastalarda tüple beslenme kullanımını bildiren birkaç yayımlanmış rapor, fakat çocuklarda iyi dökümanite edilmiş başarı kanıtları vardır. SAPD tedavisindeki hastalarda perkutan olarak endoskopiyle yerleştirilmiş gastrostomi tüpleri (PEG) kullanımının kanıtlanmış değeri vardır fakat erişkinlerde kullanımı iyi dökümanite edilmemiştir. SAPD de erişkinlerde PEG ile beslemeyi gözden geçiren bir çalışma sık komplikasyonlar bildirmektedir (26).

Malnütrisyonun derecesi, tüpün yerleştirilmesinin zamanlaması ve PEG tüpünün yerleştirilmesi sırasında PD'ne verilen ara dönemi gibi faktörler SAPD tedavisindeki erişkin hastalarda bu beslenme yönteminin güvenle kullanılmasından önce daha ileri çalışmaları gerektirir.

2.2.4.3 Diyalizat sıvılarının desteklenmesi

İntraperitoneal amino asitler ve (IPAA) intradiyalitik paranteral beslenmenin (IDPN) ikisi kullanılmıştır. % 1.1'lik bir amino asit çözeltisi CAPD de kullanılmıştır. Amino asitler glukozun yerine konmuş ve 4 saatlik bir sürede % 80'i emilmiştir. Günde bir veya iki kez kullanılan böyle torbalarla beslenme durumu düzelebilir fakat sonuçlar uyumlu değildir (27). IPAA'in beslenme durumu üzerindeki uzun dönemli etkileri ve klinik sonuçları bilinmemektedir. K/DOQI protein malnütrisyonu ve yetersiz beslenme bulguları olan hastaların yeterli miktarda oral desteği kaldıramayacaklarını ve tüple beslenmenin IPAA'den faydalanacağını tavsiye etmektedir(27)

IDPN, haftada üç kez HD sırasında yoğun hipertonic çözeltiler kullanılarak bir santral venöz yol açılması gereksinimi olmadan, yoğun paranteral besin elementleri tedavisinin avantajlarını sunar. Besin elementleri genellikle amino asitler, glukoz ve lipitlerin bir karışımıdır ve venöz kan yoluyla verilir. Verilen amino asitlerin diyalizata kaybı yalnız % 10 dur. K/DOQI protein ve enerji malnütrisyonu bulguları olan ve protein ve enerji alımı yetersiz idame HD hastalarının yeterli oral desteği veya tüple beslenmeyi kaldıramayacaklarını IDPN'den faydalanabileceklerini bildirmektedir (28).

2.2.4.4 İştah uyarıcılar ve büyüme faktörleri

İştah uyarıcılar ve büyüme faktörleri hala deneme evresindedir. Bununla beraber en çok ilgi uyandıran iştah uyarıcı bir progesteron türevi olan megestrol asetatı (bizde Megace^{TR}, ç.n.): kanser hastaları ve yakınlarda AIDS'lu hastalarda iştahı artırdığı ve kuru ağırlığı artırdığı gösterilmiştir. Hemodiyaliz hastalarında ilacın kullanıldığı bir pilot çalışma yayımlanmış ve kısa bir zaman içinde beslenmeye ilişkin bazı parametrelerde bir iyileşme göstermiştir(29). Daha büyük ve uzun süreli çalışmalar gereklidir.

Özetle; son dönem böbrek yetmezliğinde malnütrisyon işaretleri mortalitenin güçlü öngörürleridir. Bu gruptaki yüksek protein-enerji malnütrisyonu açıkça renal replasman tedavisi (RRT)'nden önce ve başladıktan sonra karşı karşıya kalınan multiple faktörlerle ilişkilidir. Bu potansiyel olarak ciddi bir sorundur. Bu risklerin farkında olmak klinisyenin sorumluluğundadır; erken evrede beslenme durumunun etkili yöntemlerle değerlendirilmesi ve izlenmesi işlevini yerine getirmek ve kötüleşme dikkati çekerse hızla eyleme geçmek gerekmektedir.

Pankreas, glikoz hemostazı, karbonhidrat, protein ve yağların sindiriminde merkezi bir role sahip, hem endokrin hem de egzokrin bir organdır. Pankreas salgısı alkali yapıda bir sıvıdır ve bağırsakta safra ile mideden gelen asit yapıdaki karışımı nötralize eder. Ayrıca protein,

karbonhidrat ve yağların ileri düzeyde sindirimi için gerekli enzimleri içerir. Pankreas salgısında amilaz, lipaz, kolesterolesteraz, fosfolipaz, fosfataz, kimotripsinojen, tripsinojen, ribonükleaz ve elastaz gibi sindirim enzimleri bulunur. Çeşitli hastalıklar nedeniyle (kistik fibrozis, pankreas tümörleri, kronik pankreatit, konjenital enzim eksiklikleri v.b.) pankreasın dış salgısında ortaya çıkan yetersizlik sindirim bozuklukları ve besinlerin emiliminde sorunlar yaratır; ayrıca dışkıyla aşırı miktarda yağ ve azotlu organik madde atılmasına yol açar. Bunun sonucunda da hastalarda malabsorbsiyon ve malnütrisyon ortaya çıkar.

2.3 Egzokrin Pankreas

Pankreas, glikoz hemostazı, karbonhidrat, protein ve yağların sindiriminde merkezi bir role sahip, hem endokrin hem de egzokrin bir organdır (30). Egzokrin pankreas, zaman zaman bilim adamlarının ilgisini çekse de, hormon aktivitesi ilk olarak 20. yüzyılda gösterilebilmiştir (31).

2.3.1 Fonksiyonel Anatomi

Egzokrin pankreasın fonksiyonel birimi bir asinus ve onun boşaltıcı kanalından oluşmaktadır (32). Asiner hücreler sindirim enzimlerinin sentez, depolanma ve salgılanmasından sorumlu olacak şekilde özelleşmişlerdir. Asiner hücrelerin bazolateral membranlarında hormon ve nörotransmitterler için reseptörler bulunmaktadır ve bu reseptörlerin uyarılması enzim salgılanmasını sağlar (33). Asiner hücreler arasındaki sıkı bağlantılar su ve iyonlar için geçirgendir. Sindirim enzimleri gibi büyük moleküllerin ise geçişini engelleyen bir membran vazifesi görürler (34).

Bir diğer hücreler arası bağlantı şekli “gap junction” olup, hücreler arası sinyal ve elektriksel bağlantıyı sağlar (33). Kanal epiteli küboid ya da piramidal şekilde olup, iyon transportunun sağlanabilmesi açısından çok sayıda mitokondri içermektedir. Ayrıca bikarbonat sekresyonu açısından karbonik anhidraz da ihtiva etmektedirler (35).

2.3.2. Egzokrin Sekresyonların İçerikleri

2.3.2.1. İnorganik Bileşenler

Egzokrin pankreas sekresyonlarının başlıca inorganik bileşenleri, su, sodyum, potasyum, klor ve bikarbonattır. Su ve iyonların salınımı sindirim enzimlerinin intestinal kanala taşınması ve mide asidinin nötralize edilmesi için gereklidir. Günlük sekresyon miktarı 2,5 litre kadardır. Sekresyon, sekretin tarafından kanal hücrelerinde adenilat siklaz aktivasyonu

ve siklik adenzin monofosfat (cAMP) seviyelerinin arttırılması yoluyla, asetilkolin tarafından ise intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunun arttırılması yoluyla gerçekleşir (35, 36, 37).

2.3.2.2. Organik Bileşenler

Pankreasın, çoğu sindirim enzimleri olmak üzere oldukça büyük bir protein sentezleme kapasitesi mevcuttur. Tablo 2.4. 'te pankreas asiner hücre sentez ürünleri gösterilmiştir (38).

Tablo 1 Pankreas asiner hücre rnleri

Proenzim	Enzim
Katyonic tripsinojen	Amilaz
Anyonik tripsinojen	Karboksiesteraz
Mezotripsinojen	Sterol esteraz
Kimotripsinojen (A, B)	Lipaz
Kallireinojen	DNaz
Prokarboksipeptidaz A	RNaz
Prokarboksipeptidaz B	
Profosfolipaz	
Proelastaz	

Proenzimler pankreas içinde depolanır ve duodenum lümenine inaktif formda salgılanır. Eğer bu enzimler pankreas içinde aktive olurlarsa pankreas bezini harap ederler. Diğer enzimler ise aktif formda depolanır ve salgılanırlar. Proenzimlerin aktivasyonu intestinal lümende gerçekleşir. Duodenumda bulunan bir fırçamsı kenar enzimi olan enterokinaz, tripsinojeni tripsine çevirir. Tripsin ise diğer inaktif proenzimleri katalizleyerek aktif formlarına çevirir.

Asiner hücre ayrıca, pankreatik tripsin sekresyon inhibitörü isimli bir inhibitör madde salgılayarak tripsini inaktive eder ve bu yolla akut pankreatit gibi hastalıkların gelişmesi açısından da engelleyici bir rol oynar (39).

2.3.3. Sindirim Enzimlerinin Fonksiyonları

Amilaz

Amilaz, hem pankreas hem de tükrük bezlerinden sekrete edilir. Diyetteki nişasta ve glikojen sindirimini sağlar. Tükrük ve pankreas amilazlarının benzer enzim aktiviteleri

olmasına karşın; moleküler ağırlıkları, karbon içerikleri ve elektroforetik hızları ile birbirlerinden ayrılırlar (40). Amilazın sindirim ürünleri maltoz ve maltriozdur. Glukoza kadar yıkım fırçamsı kenar enzimleri ile tamamlanır.

Lipazlar

Pankreas üç tane lipaz salgılar; lipaz (trigliserid lipaz), fosfolipaz A2 ve karboksilesteraz. Amilazın aksine, lipazların en büyük kaynağı pankreastır. Lingual ve gastrik lipaz da yağ sindirimine katkıda bulunurlar. Pankreatik lipaz, bir trigliserid molekülünü iki yağ asidi molekülüne ve bir monogliseride hidrolize eder (41,42). Safra asitleri ve kolipaz da lipazın tam aktivite görmesi açısından önemlidir. Safra asitleri, trigliseridlerin yüzey alanlarını emulsifikasyon yoluyla genişleterek lipaz aktivitesini kolaylaştırır. Kolipazın ise lipaz ve safra asitleri ile bir kompleks oluşturduğuna inanılmaktadır.

Fosfolipaz A2, yağ asitlerinin hidrolizini katalizler. Bu olay sonunda serbest yağ asidi ve lisofosfatidilkolin oluşur.

Karboksilesterazın ise kolesterol esterlerini, yağda çözünen vitamin esterlerini, trigliseridleri, digliseridleri ve monogliseridleri parçalamaya yönelik geniş bir spesifitesi vardır. Bu enzimin de tam aktivite görmesi açısından safra asitlerine gereksinim vardır (43).

Proteazlar

Pankreas, duodenumda aktive olmak üzere çeşitli proteazlar salgılar. Aktive formlar tripsin, kimotripsin ve elastazdır. Bu endopeptidazlar belirli aminoasitlerin (aa) belirli peptid bağlarını parçalarlar.

Pankreatik proteazlar ve mideden gelen pepsin aktivasyonu sonucu oligopeptidler ve serbest aminoasitler oluşur. Özellikle esansiyel aa'lar gibi sadece belirli bazı aminoasitlerin sindirim kanalında bulunması ilgi çekicidir. Bu durum proteazların kombine aktivitelerinin rastgele olmadığı ve özelleşmiş proteaz aktivitelerinin olduğunun göstergesidir. Bu aa'ların pankreası uyarıcı etkileri, mide boşalmasının inhibisyonuna katkıları, ince barsak hareketlerinin düzenlenmesine etkileri daha fazladır ve doyma hissini uyandırır.

2.3.4. Pankreas Egzokrin Yetmezliğe Neden Olan Hastalıklar ve Patofizyolojisi

Pankreatik egzokrin fonksiyonunun esas önemi, çeşitli hastalıklar sonucu ortaya çıkacak egzokrin yetmezliğin tedavi edilmemesi durumunda oluşacak malabsorbsiyon durumudur (41).

Kronik pankreatit, pankreatik egzokrin yetmezliğe en sık neden olan hastalık olup; parankim hasarına bağlı intraluminal enzim seviyesinin azalması suretiyle yetmezlik tablosunun ortaya çıkmasına neden olur. Diğer intraluminal enzim eksikliğine ve buna bağlı olarak pankreatik egzokrin disfonksiyonuna yol açan sebepler arasında; kistik fibrozis, pankreas kanserleri ve pankreas rezeksiyonları sayılabilir. Bununla birlikte, primer pankreas hasarı olmaksızın da intraluminal enzim eksikliğine yol açan patofizyolojik mekanizmalar da mevcuttur.

Periampullar tümörler, ana pankreatik kanalın tıkanmasına yol açarak normal miktarda sentezlenen ve salgılanan enzimlerin duodenum lümenine geçişine engel olurlar. Gluten enteropatide ise azalmış endojen stimülasyon pankreatik enzim sekresyonunun azalmasının nedenidir. Zollinger-Ellison sendromunda ise lipaz başta olmak üzere duodenal hiperasiditeye bağlı intraluminal enzim inaktivasyonu patofizyolojik mekanizmayı oluşturur.

Gastrektomi, Roux-en-Y anastomozu gibi gastrointestinal cerrahilerde ise, sekretuar ve motor fonksiyonlar arası koordinasyon bozukluğu malabsorbsiyon ile sonuçlanabilmektedir (44-48). Ayrıca pankreas egzokrin yetmezliğine neden olan hastalıklar arasında diabetes mellitus, kısa barsak sendromu ve Crohn's hastalığı da sayılabilir.

2.3.5. Egzokrin Pankreas Fonksiyon Testleri

Pankreas egzokrin fonksiyonlarını değerlendirmek üzere çok çeşitli testler geliştirilmiştir. Fonksiyon testleri genel olarak iki gruba ayrılır: direkt ve indirekt. Direkt testlerde prensip, intravenöz pankreas sekresyonunu uyarıcı madde ya da maddeler kombinasyonu verilmesini takiben, pankreas sıvısının toplanması şeklindedir. İndirekt testler ise, pankreatik enzimlerin duodenal sıvıda yemek yemeyi takiben ölçümünü, gaitada pankreas enzim ölçümlerini, pankreas yetmezliği durumunda seviyelerinde değişme görülen belirteç ve hormonların plazma seviyelerinin ölçümlerini içerir. (49-62).

Tablo 2. Pankreas fonksiyon testleri

Test	Tanım	Avantaj	Dezavantaj	Endikasyon
Direkt Testler				
<i>Sekretin</i>	iv. verilir, volum ve HCO ₃	Pankreas egzokrin fonksiyonları açısından en spesifik ve sensitif testler	duodenuma katater yerleştirilmesi, invaziv olması uygulanabilirliğini sınırlar	Hafif, orta ve ciddi pankreas yetmezliğinin belirlenmesi
<i>Kolesistokinin (CCK)</i>	iv. verilir, amilaz, tripsin, kimotripsin, lipaz			
<i>Sekretin ve kolesistokinin</i>	iv. verilir, volum HCO ₃ ve enzimler			
Duodenal Kataterizasyon Gerektiren İndirekt Test				
<i>Lundh testi</i>	Test yemeği sonrası tripsin	iv. uygulama yok	duodenuma katater yerleştirilmesi, özel bir test yemeği, normal anatomi gereksinimi nedeniyle uygulanabilirliği sınırlı	Direkt testlerin uygulanamayacağı durumlarda orta ve ciddi pankreas yetmezliğinin belirlenmesi
İndirekt Testler				
<i>Fekal yağ miktarı</i>	Belli yağ içerikli yemek tüketimini takiben gaitada yağ	Steatorenin miktarını ölçer	Yeterli yağ alımı, gaitanın toplanması, sadece ciddi pankreas yetmezliğini saptar	Steatore ve ciddi pankreas yetmezliğinin belirlenmesi
<i>Fekal kimotripsin</i>	Gaitada kimotripsin ve elastaz ölçümü	iv. uygulama yok, oral özel madde verilmiyor, kateterizasyon yok	Hafif ve orta derece yetmezliği belirlemede duyarsız	Ciddi pankreas yetmezliğinin belirlenmesi
<i>Fekal elastaz 1</i>				
<i>NBT-PABA</i>	Yemekle NBT-PABA ya da fluorescein dilaurate verilmesi sonrası kan ya da idrar ölçümü	Ciddi pankreas yetmezliğinde basit ölçümlere imkân tanır	Hafif ve orta derece yetmezliği belirleyemez, ince barsak mukoza hastalıkları varlığında yanlış sonuç verebilir	Ciddi pankreas yetmezliğinin belirlenmesi
<i>Fluorescein dilaurate</i>				

İv: intravenöz, NBT-PABA: N-benzoyl-L-tyrosyl para-aminobenzoic acid

Pankreas fonksiyon testlerinden hangisinin uygulanacağını, klinik ve testin uygunluğu belirler. Pankreas fonksiyonel açıdan ciddi bir rezerve sahiptir. CCK uyarı testinin pozitif sonuç verebilmesi için, enzim sekresyonu normalin %5–10'una düşmelidir. Bu noktadan sonra malabsorbsiyon ortaya çıkmaktadır (49,63).

Direkt testler, pankreas fonksiyonlarının ölçümü açısından “altın standart”tır. CCK ve sekretin kombinasyonu ile yapılan stimülasyon testi hem asiner hücre hem de kanal hücresi hakkında fikir verir. Pankreas egzokrin hastalıklarının erken dönemlerini saptamada direkt testler, görüntüleme yöntemlerine üstündür (49). Kronik pankreatit tanısı almış 236 hastalık bir çalışmada, CCK-oktapeptid (40 ng/kg/saat) ve saflaştırılmış sekretin (0.25 CU/kg/saat) sürekli infüzyon şeklinde verilmiş ve bikarbonat ile kimotripsin düzeyleri ölçülmüş. Testin %83 sensitif ve %89 spesifik olduğu gösterilmiş (53).

İndirekt testlerden Lundh testinin CCK-sekretin stimülasyon testiyle karşılaştırılmasında, ikinci testin orta derece pankreas yetmezliklerinin saptanmasında daha sensitif olduğu, daha ilerlemiş yetmezlik durumlarında ise her iki testin de kullanılabilmesi gösterilmiş (50). Steatore, lipaz sekresyonu normalin %5-10'undan daha azına düştüğü durumlarda ortaya çıkar (63). Özel bir diyet sonrası gaitanın 72 saat toplanması sonrası ölçülen yağ miktarı ile tek bir gaita örneğinden yağ bakılması da aynı derecede sensitiftir. Çünkü steatore sadece çok ilerlemiş pankreas hastalıklarında ortaya çıkar (50). İndirekt testlerden bir diğeri ise fekal kimotripsin ölçümüdür. Uzun yıllardır özellikle kistik fibrozis hastalarında görülen pankreatik yetmezliği ortaya koymada kullanılmaktadır (50,59). Bu testin ilerlemiş hastalıkta %85 sensitivitesi olmakla birlikte, hafif ve orta derece hastalıkta göreceli olarak insensitif kabul edilmektedir.

Pek çok farklı test hafif formdaki pankreatik egzokrin yetmezliği ortaya koymak amacıyla geliştirilmektedir. Bunlar arasında, trigliserid ve kolesteril nefes testleri; H₂ ve CO₂ nefes testleri; pankreatik polipeptid ve aminoasitlerin plazma ölçümleri sayılabilir (50–62). Fakat henüz hiçbirinin yukarıda bahsi geçen indirekt testlere üstünlüğü gösterilememiştir.

2.3.6. Fekal Elastaz 1

Pankreas egzokrin yetmezliğinin indirekt tanı yöntemlerinden biri olan gaitada fekal elastaz 1 (E1) tayini son zamanlarda üzerinde çok durulan bir konudur. Pankreatik elastaz 1 ilk olarak 1950 yılında Balo ve Bango tarafından tanımlanmıştır (64). Pankreasa spesifik bir karboksindopeptidaz olup; doğal elastinin hidrolizini katalizler. İntestinal lümeninden geçerken miktarında bir azalma olmamaktadır. Gaitadaki konsantrasyonu pankreas ve

duodenal sıvıdaki duodenal elastazın yaklaşık beş ile altı katı kadardır. Oda ısısında yaklaşık bir hafta değişikliğe uğramadan kalabilir (65-67). Fekal elastaz konsantrasyonlarının duodenal elastaz, amilaz, lipaz, tripsin ve bikarbonat seviyeleri ile arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur (54). Böylece fekal elastaz-1 aynı zamanda diğer pankreatik enzim seviyelerinin de göstergesi olmaktadır. Aynı zamanda fekal elastaz, hem çalışılma zamanının üç saat olması hem de kitinin ucuzluğu açısından direkt testlere kıyasla çok daha avantajlıdır.

Loser ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada değişik derecelerde kronik pankreatit hastalarında sekretin-cerulein test sonuçları E1 ölçümleriyle karşılaştırılmış (68). Sınır değeri <200 µg/g alındığında test sensitivitesi ve spesifitesi %93 olarak bulunmuş. Soldan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise sekretin-pankrezimin testiyle pankreas yetmezliği saptanan 16 adet kistik fibrozis tanısı bulunan hasta 23 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırılmış. Testte E1 için sınır değeri <200 µg/g olarak alınmış. Test sensitivitesi %100; spesifitesi % 96 olarak saptanmış (69). Bu çalışmadaki en önemli nokta çalışmaya alınan tüm hastaların orta ve ciddi şiddette pankreas yetmezliğinin bulunmasıdır. Walkowiak ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir diğer çalışmada ise, 4-20 yaşları arasındaki 28 hastada E1, sekretin-CCK testiyle karşılaştırılmış (70).

Sekretin-CCK testiyle hastalar hafif, orta ve ciddi şiddette pankreas yetmezliği olarak sınıflandırılmış. Orta ve ciddi şiddetteki pankreas yetmezliği grubunda bulunan hastalar için E1 sensitivitesi %100; hafif şiddetteki pankreas yetmezliği grubunda bulunan hastalar için ise testin sensitivitesi %25, spesifitesi %96.4 olarak bulunmuş.

Bu çalışmanın en göze çarpan noktası, E1 testinin orta ve ciddi pankreas yetmezliği olan hastalar için yüksek sensitiviteye sahip olduğu fakat hafif şiddetteki pankreas yetmezlikli hastalar için aynı durumun geçerli olmadığıdır. Ayrıca bu çalışma ile E1'in duodenal bikarbonat, amilaz, lipaz ve tripsin seviyeleriyle de yüksek oranda korelasyon gösterdiği doğrulanmıştır.

E1 testinin değişkenliğini ortaya koymak amaçlı çeşitli çalışmalar yapılmıştır (68,71-73). Bu çalışmalardan çıkan sonuç, bir tek kişiden alınan tek bir örnekte değişkenlik olabileceği gibi; yine aynı kişiden alınan ardışık örneklerde de E1 seviyeleri arasında farklılıklar gözlenebilmektedir. Bu değişkenlik mevcut çalışmalara alınan kişi sayısının azlığı ile açıklanabilir. Ek olarak, orta ve ciddi şiddette pankreas yetmezliği bulunan hastalardaki E1 seviyelerindeki değişkenlik klinik açıdan anlamlı olmayabilir. En büyük zorluk sınırda çıkan E1 değerleriyle ilgili yaşanabilir. Bu grup hastalar için pankreas yetmezliğini ortaya koymak için birden fazla örnekte E1 seviyesi tayini yapılması gerekebilir (74).

E1 ölçümleri için hem monoklonal hem de poliklonal ELISA metodu kullanılabilir (75). Klinik olarak steatore varlığında bile yanlış yüksek E1 seviyeleri saptanabilir (76,77). İshal ya da steatore varlığında alınan örneklerin ya da inflamatuvar barsak hastalığı saptanan hastaların gaita örneklerinin değerlendirilmesi dikkatlice yapılmalıdır ve E1 seviyelerinin daha düşük değerlerde çıkabileceği unutulmamalıdır (78-83). İntestinal inflamasyon düşük enzim seviyelerine neden olabilir ve iyileşmesi aylar alabilir (80). Bu noktada E1'in en önemli sınırlayıcı noktası, primer pankreas egzokrin yetmezliği ile intestinal villus hasarına bağlı gelişen egzokrin yetmezliğin arasındaki ayrımını yapamamasıdır.

Yapılan çalışmalar sonucu E1 için en iyi sınır değer 200 µg/g olarak bulunmuştur. Fakat yazarlar yine de farklı ülkelerde pankreas fonksiyonlarının farklı dağılım gösterebileceği göz önünde tutularak 160–200 µg/g gibi bir aralık verilmesinin daha uygun olabileceğini önermektedirler (84-87).

İndirekt testlerden bir diğeri de gaitada fekal kimotripsin ve fekal lipaz ölçümleridir. Fekal kimotripsin ile E1 arasında yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda gösterilmiştir ki; kimotripsin için sınır değer 3 U/g alındığında E1 daha sensitif bir testtir (88). Brown ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada kimotripsin değerlerinin direkt stimülasyon testleriyle zayıf korelasyon gösterdiği görülmüştür (89). Lüth ve arkadaşlarının yaptıkları bir diğeri çalışmada E1'in orta ve ciddi pankreas yetmezliğini saptamada sensitif bir test olduğu; fekal kimotripsin ölçümünün ise sadece ciddi pankreas yetmezliğini belirlemekle sınırlı kaldığı gösterilmiştir (90). Benzer çalışmalarla fekal kimotripsinin eksojen enzim yerine koyma tedavisinden büyük oranda etkilendiği, çalışılan kitin kimotripsinin endojen mi yoksa eksojen kaynaklı mı olduğunu ayırt edemediği ortaya konmuştur. Dolayısıyla test öncesi enzim tedavisine belli bir süre için ara verilmelidir. E1 bu açılardan fekal kimotripsin testine üstündür. E1 gaita örneklerinde oldukça karalı kalmakta ve enzim yerine koyma tedavisi alan hastalarda tedavinin kesilmesine ihtiyaç duyulmamaktadır (91). Sonuç olarak çalışmaların birçoğu göstermiştir ki; E1 hem fekal kimotripsin hem de fekal lipaz testlerinden daha üstündür (88,92)

Özet olarak E1, intestinal geçişten etkilenmeyen, uzun bir süre stabil kalabilen, ilaç tedavileri, gastrik operasyonlar, dismotilite ya da ince barsak hastalıklarına bağlı olarak seviyesinde değişme gözlenmeyen ve ek olarak pankreas egzokrin yetmezliğini göstermede direkt testlerle kıyaslandığında, hızlı ve ucuz olmakla birlikte iyi bir sensitivite ve spesifiteye sahip bir test olarak öne çıkmaktadır.

Biz amilaz ve diğer pankreatik enzimlerin renal kullanımını hakkında tatmlanmamış bilgiye sahibiz. Filtre olan amilazın yaklaşık %45'i renal tübül hücrelerinden reabsorbe olur . Akut

pankreatitli hastalarda amilazın tübüler reabsorbsiyonunda defekt olduğu bilinmektedir, ayrıca şiddetli böbrek yetmezliği durumunda nefron kaybına bağlı olarak amilazın tübüler reabsorbsiyonunda azalma olduğu gösterilmiştir . Üremide pankreas enzim yüksekliğinin derecesi ve sıklığı hakkında literatürde bir konsensus yoktur. Kreatinin klirensi ile serum amilaz değerleri arasında bir ilişki bulunmamasına rağmen, Kreatinin klirensinde %50'den daha fazla bir kayıp olduğunda serum amilaz değerlerinde yükselme olduğu gösterilmiştir . Böbrek yetmezliği olan hastalarda serum amilazında normalin üç katından daha az olan amilaz yükseklikleri rapor edilmiştir. Böbrek hastalarında pankreatit olmaksızın serum amilaz değerlerinde yüksekliğin olabileceği bildirilmesi rağmen, bazı hastalarda amilaz normal sınırlar içerisinde olabilir, bu da amilazın bazı extrarenal mekanizmalarla temizlenmesine bağlanmıştır.

Çeşitli çalışmalar böbrek yetmezlikli hastaların %50-80'inde normalin 3-5 katı kadar daha fazla bir lipaz aktivitesi olduğunu göstermiştir. Hemodiyaliz sonrasında lipazdaki bu artış; diyaliz sırasındaki sıvı çekimine bağlı artışın yanında heparine bağlı lipolitik aktivitede artışa bağlı olarak ortaya çıkar.

Hem kronik böbrek hastalığı olan hastalarda çeşitli nedenlere bağlı malnütrisyona gelişmesi, hem de pankreas enzim eksikliğinin malnütrisyona yol açtığının bilinmesi, bu iki durum arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi gerekliliğine yol açmıştır.

Bu bilgiler ışığında biz özellikle böbrek hastalığı ile pankreas egzokrin fonksiyonları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek, bu ilişkinin böbrek hastalarındaki beslenme bozukluğuna ve malnütrisyona olan katkısını araştırmak istedik. Bu amaçla bu ilişkiyi gösterilebileceğini düşündüğümüz fekal elastazın böbrek hastalarındaki değerlerini incelemeye değer bulduk.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Anakara Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı adına ileri tetkik ve tedavi amacıyla yatırılan ya da poliklinik bazında takipte olan hastalar aşağıda ifade edilen kriterlere göre değerlendirildi ve kriterlere uyan 40 Kronik Böbrek Yetmezliği, 40 Kronik Böbrek Hastalığı tanısı olan hasta, yazılı onayları alındıktan sonra, çalışmaya dahil edildi. Aynı zamanda bilinen sistemik hastalığı bulunmayan, hastanemiz çeşitli polikliniklerine başvuran 40 gönüllü hasta da yazılı onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Çalışma için Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 19/10/2009 tarihli, 09/337 sayılı etik kurul onayı alındı.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri

- 1- En az 3 yıldır Kronik böbrek yetmezliği, kronik böbrek hastalığı tanısı olan hastanemizde ayaktan ya da yatırılarak takip ve tedavisi süren hastalar
- 2- Böbrek fonksiyon testleri normal olan hastalar

Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri

Kronik pankreatit, kistik fibrozis, pankreatik rezeksiyonlar, pankreas kanserleri, gluten enteropati, periampullar tümörler, Zollinger Ellison sendromu, gastrointestinal cerrahi geçirenler, crohn hastalığı, diabetes mellitus, kısa barsak sendromu, kronik karaciğer hastalığı, bilinen malignite, aktif enfeksiyonu olan hastalar

Kontrol grubunun özellikleri

- 1- 30–60 yaş arası sağlıklı yetişkinler
- 2- Bilinen sistemik hastalığı ya da sürekli ilaç kullanım öyküsü olmayan hastalar

3.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalara ve Kontrol Grubuna Sırasıyla Uygulanan İşlemler

- 1- Hastaların kendilerinden ve dosyalarından yararlanılmak suretiyle hastalık süreleri, etiyojileri, eşlik eden hastalıkları, madde kullanımları, önceki operasyonları hakkında detaylı bilgi edinildi ve bunlar kaydedildi.
- 2- Hastaların tam bir fizik muayenesi yapıldı.
- 3- Hastaların nütrisyonel durumunun belirlenmesi amacıyla her hastaya “Mini Beslenme Değerlendirme” formu dolduruldu (Şekil 3.1.). skorları belirlendi.
- 4- Hasta grubundan fekal elastaz 1, amilaz, lipaz, ölçümü amaçlı birer gaita ve venöz kan örneği alındı, hastaların yatışları sırasında gönderilen CRP ve albumin değerleri kaydedildi; kontrol grubundan fekal elastaz 1 çalışılması amaçlı gaita örneği alındı.
- 5- Toplanan gaita örnekleri yaklaşık iki ay süreyle -20 °C derecede saklandı.

Şekil 3.1. Mini beslenme değerlendirme formu

MİNİ BESLENME DEĞERLENDİRMESİ

Adı:

Soyadı:

Cinsiyet:

Yaş:

Vücut ağırlığı:

Boy uzunluğu:

Protokol no:

Tarih:

TARAMA

A. Son üç ay içinde besin alımında iştah azalması, sindirim problemleri ve çiğneme problemlerine bağlı olarak azalma oldu mu?

0= şiddetli iştah kaybı

1= hafif iştah kaybı

2= iştah kaybı yok

puan:

B. Son üç ay içinde gerçekleşen kilo kaybı,

0= 3 kg daha fazla kilo kaybı

1= bilmiyor

2= 1-3 kg arasında kilo kaybı

3= kilo kaybı yok

puan:

C. Hareketlilik

0= yatağa veya sandalyeye bağımlı

1= yatak veya sandalyeye bağımlı değil fakat evden tek başına çıkamıyor

2= dışarı çıkabiliyor

puan:

D. Son üç ay içinde akut hastalık veya psikolojik stres yaşanması

0= evet

2= hayır

puan:

E. Nöropsikolojik problem

0= ciddi demans veya depresyon

1= hafif demans

2= problem yok

puan:

F. Beden kitle indeksi

0= 19'dan düşük

1= 19-20.9

2= 21-22.9

3= 23 ve üzeri

puan:

TARAMA ARA TOPLAM (maksimumu: 14 puan) Toplam puan:

****12 puan ve üzeri: Normal, risk yok, değerlendirmeyi sonlandırın.**

****11 puan ve altı: Malnütrisyon riski var, değerlendirmeye devam edin.**

DEĞERLENDİRME

G. Bağımsız yaşayabiliyor

0= hayır 1= evet

puan:

H. Günde ilaçtan fazla ilaç alıyor

0= hayır 1= evet

puan:

I. bası veya deri yaraları var mı?

0= hayır 1= evet

puan:

J. Günde kaç öğün yemek yiyor?

0= 1 öğün

1= 2 öğün

2= 3 öğün

puan:

K. Protein alımı için tüketim belirleyicilerini seçin

—Günde en az 1 porsiyon süt ürünü tüketimi

Evet Hayır

— Haftalık 2 veya daha fazla yumurta veya kuru baklagil tüketimi

Evet Hayır

— Her gün balık, et veya tavuk tüketimi

Evet Hayır

0.0= 0 veya 1 evet

0.5= 2 evet

1.0= 3 evet

puan:

L. Günlük 2 veya daha fazla meyve ve sebze tüketimi

0= hayır 1= evet

puan:

M. Günlük sıvı (çay, kahve, su... vb.) tüketimi ne kadar?

0.0= 3 bardaktan az

0.5= 3-5 bardak

1.0= 5 bardaktan fazla

puan:

N. Beslenme şekli

0= yardımsız yiyemiyor

1= kendi kendine güçlkle yiyor

2= kendi kendine yiyor

puan:

O. Beslenme durumunu hasta tarafından değerlendirilmesi

0= kötü beslendiğini düşünüyor

1= beslenme durumu ile ilgili kararsız

2= beslenme problemi yok

puan:

P. Aynı yaş grubundaki kişilerle kıyaslama yapıldığında sağlığı konusundaki düşüncesi

0.0= iyi değil

0.5= bilmiyor

1.0= iyi

2.0= daha iyi

puan:

R. Orta kol çevresi (OKÇ) cm

0.0= 21'den az

0.5= 21-21.9

1.0= 22 eşit veya büyük

puan:

S. Baldır çevresi (BÇ) cm

0= 31'den küçük

1= 31 eşit ve büyük

puan:

DEĞERLENDİRME (maksimum: 16 puan)
TARAMA PUANI (maksimum: 14 puan)
TOPLAM (MAKSİMUM: 30 puan)

PUAN:
PUAN:
PUAN:

Malnütrisyon belirleme skoru:

>23.5 puan	<i>Malnütrisyon yok</i>
17-23.5 puan	<i>Malnütrisyon riski var</i>
<17 puan	<i>Malnütrisyonunda</i>

3.2 Fekal Elastaz 1 Ölçümü

Gaita örneklerinden pankreatik fekal elastaz 1 düzeyleri; 96-well mikrotabakaları kullanılarak ‘ BIOSERV Diagnostics GmbH’ üretici kullanma kılavuzu bilgileri dahilinde solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) testi ile ölçüldü. —20 °C derecede saklanan gaita örnekleri oda ısısında bir gün bekletildi. Gaita örnekleri hassas tartıda 30–100 mg olacak şekilde tartıldı ve her 1 mg’ye 10 ml distile su eklenerek dilüe edildi ve tüplere konuldu. Sonrasında tüpler iki dakika santrifüj edildi. En son aşamada oluşan süpernatant ELISA ile ölçüldü. Ciddi pankreas yetmezliği için sınır değer 100 µg elastaz/gr gaita; orta derece yetmezlik için 100–200 µg elastaz/gr gaita; normal egzokrin fonksiyonlar için ise > 200 µg elastaz/gr gaita olarak belirtilmiştir. Intra ve inter-assay değişkenlikleri %4.3 ve %7.9 idi.

3.3 Amilaz, Lipaz Ölçümü

Hastalardan alınan venöz kan örneklemelerinden amilaz ve lipaz düzeyleri ‘ Roche Diagnostics GmbH (Mainheim- Germany)’ üretici kullanma kılavuzu bilgileri dahilinde enzymatic colorimetric assay yöntemi ile Roche PP Moduler Analyzer kullanılarak ölçüldü.

3.3 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum - maksimum) olarak kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında ortancalar yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunması halinde farka neden olan durumları belirlemek amacıyla çoklu karşılaştırma testi yapıldı. Kategorik değişkenler Süreklilik Düzeltmeli Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasında anlamlı ilişki olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testiyle araştırıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR:

Çalışmaya kronik böbrek yetmezliği ve kronik böbrek hastalığı tanısıyla, yatırılarak ya da ayaktan tedavi ve takibi yapılan yaş ortalaması: $65,6 \pm 15,3$ yıl olan 27 (%67,5) erkek, 13 (%32,5) kadın toplam 40 kronik böbrek hastalığı (KBH) olan (grup 1), yaş ortalaması: $45,2 \pm 13,6$ olan 32 (%80,0) erkek, 8 (%20,0) kadın kronik böbrek yemezliği (KBY) olan (grup 2) hasta ve fekal elastaz değerleri karşılaştırması için kontrol grubu olarak sağlıklı ve yaş aralığı 30–60 yıl olan 28 (%70) erkek, 12 (%30) kadın toplam 40 erişkin (grup 3) alındı.

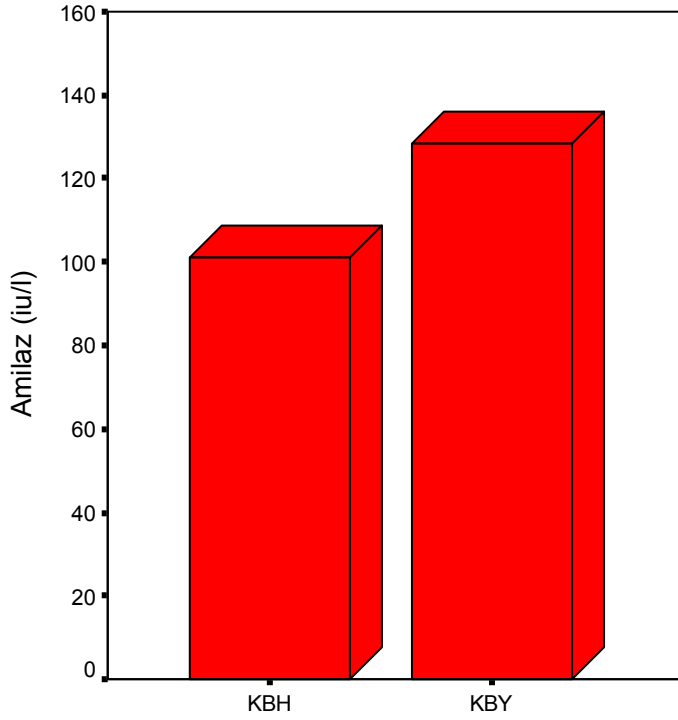
Demografik özelliklerine göre gruplar karşılaştırıldığında her üç grupta cinsiyet farklılığı arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında her iki grupta erkek hasta çoğunlukta iken her iki grup arasında cinsiyet farklılığı arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Yaşların karşılaştırılmasında her üç grup arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Gruplar karşılaştırıldığında grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Grup 1 ile grup 3 arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Grup 2 ile grup 3 arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. KBH ve KBY Gruplarına Göre Olguların Demografik Özellikleri

Değişkenler	KBH (n=40)	KBY (n=40)	p
Yaş	65,6±15,3	45,2±13,6	<0,001
Cinsiyet			0,309
Erkek	27 (%67,5)	32 (%80,0)	
Kadın	13 (%32,5)	8 (%20,0)	

Amilaz değeri grup 1 için ortalama: 101 iu/l (23-249), grup 2 için ortalama: 128,5 iu/l (30-293) olarak bulundu (Şekil 1).



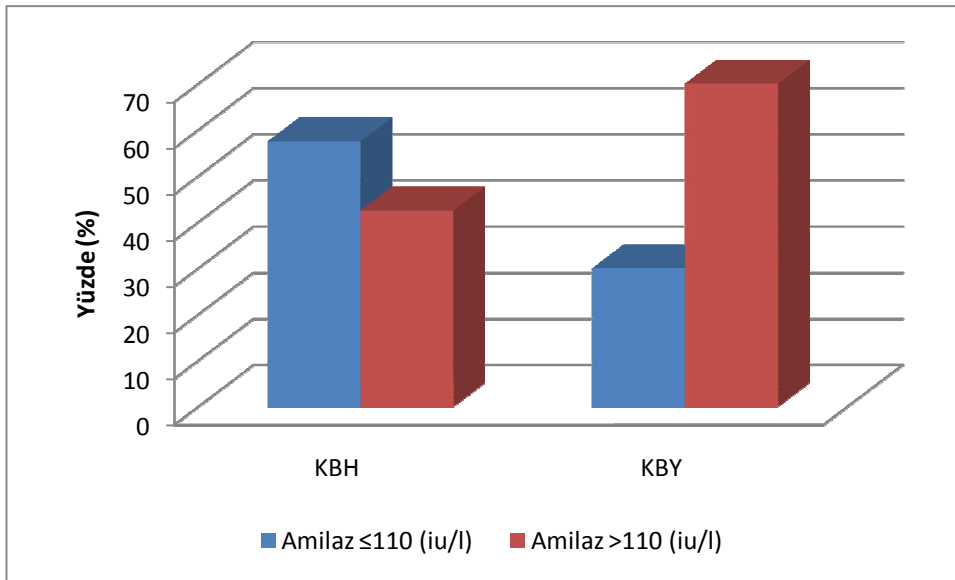
Şekil 1. KBH ve KBY Gruplarına Göre Olguların Amilaz Düzeyleri

Amilaz değerlerine göre karşılaştırıldığında grup 1 ile grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. KBH ve KBY Gruplarına Göre Olguların Amilaz ve Lipaz Yönünden Yapılan Değerlendirmeler

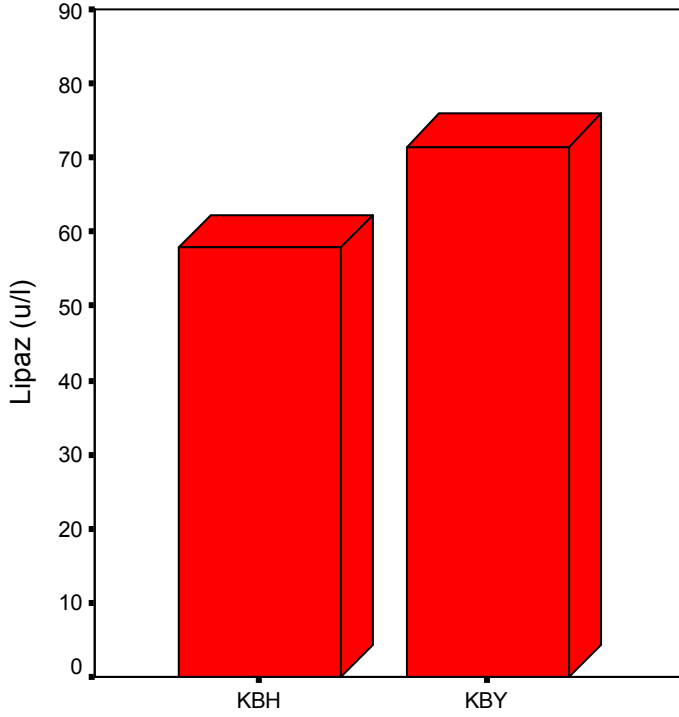
Değişkenler	KBH (n=40)	KBY (n=40)	p
Amilaz iu/l	101 (23-249)	128,5 (30-293)	<0,001
Amilaz Sınıflaması			0,024
≤ 110	23 (%57,5)	12 (%30,0)	
> 110	17 (%42,5)	28 (%70,0)	
Lipaz u/l	58 (10-181)	71,5 (7-254)	0,046
Lipaz Sınıflaması			0,176
≤ 60	21 (%52,5)	14 (%35,0)	
> 60	19 (%47,5)	26 (%65,0)	

Amilaz değeri için cut-of değeri 110 iu/l olarak alınıp gruplar karşılaştırıldığında KBH olan grupta her iki grup arasında anlamlı fark yokken ($p>0,05$), KBY olan grupta amilazı 110'un altında olan grupla üstünde olan grup arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4) (Şekil 2).



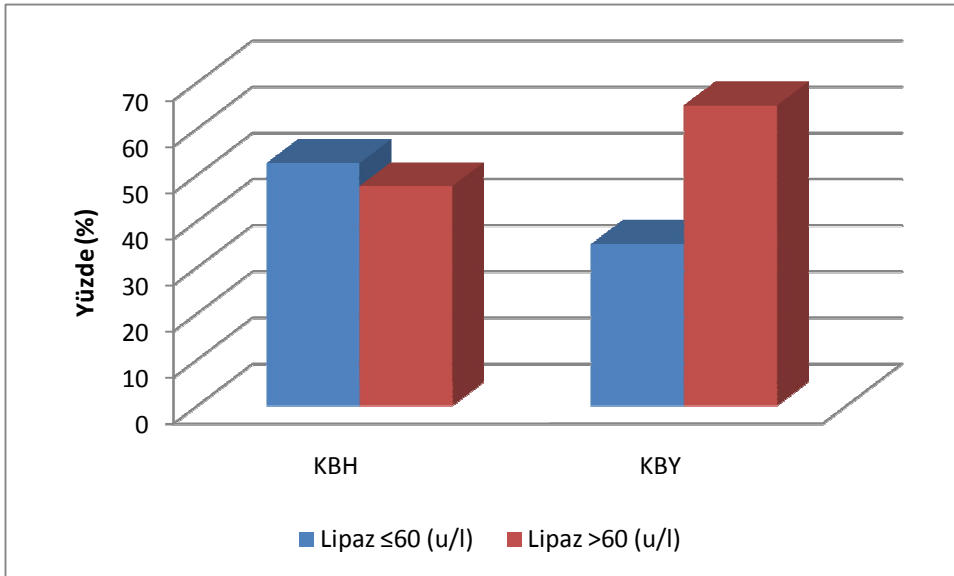
Şekil 2. KBH ve KBY Gruplarına Göre Olguların Amilaz Düzeylerinin Dağılımı

Lipaz değeri grup 1 için ortalama: 58 u/l (10-181), grup 2 için ortalama: 71,5 u/l olarak bulundu. Gruplar arasında belirgin fark olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Şekil 3).



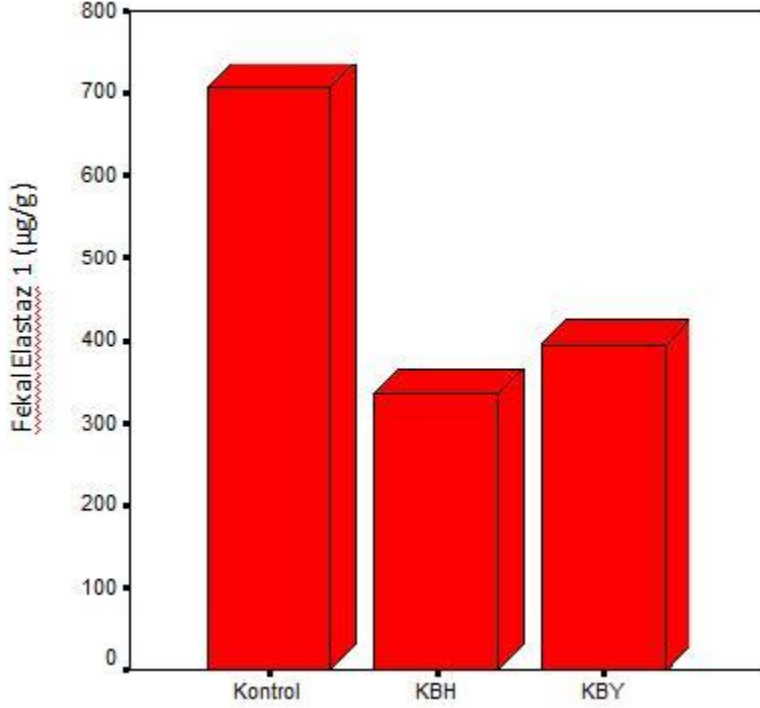
Şekil 3. KBH ve KBY Gruplarına Göre Olguların Lipaz Düzeyleri

Lipaz değerleri karşılaştırıldığında ise her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 2). Lipaz için cut-of değer olarak 60 u/l alındığında KBH olan grupta anlamlı fark yokken, KBY olan grupta anlamlı fark saptandı ($p<0,05$) (Şekil 4).



Şekil 4. KBH ve KBY Gruplarına Göre Olguların Lipaz Düzeylerinin Dağılımı

Fekal elastaz ölçümü sonrasında grup 1’de ortalama: 335,3 µg/g (102,9-480,1), grup 2’de ortalama: 395,9 µg/g (286,6-494,3), kontrol grubunda ortalama: 705,6 µg/g (225-900) olarak bulundu (Şekil 5).



Şekil 5. Kontrol, KBH ve KBY Gruplarına Göre Olguların Fekal Elastaz Düzeyleri

Gruplar karşılaştırıldığında her 3 grup arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Kontrol grubu ile grup 1 ve kontrol grubu ile grup 2 ayrı ayrı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Ancak grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Kontrol, KBH ve KBY Gruplarına Göre Olguların Fekal Elastaz Düzeyleri

Gruplar	Fekal Elastaz
Kontrol	705,6 (225-900) ^{a,b}
KBH	335,3 (102,9-480,1) ^{a,c}
KBY	395,9 (286,9-494,3) ^{b,c}
p	<0,001

a Kontrol grubu ile KBH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$).

b Kontrol grubu ile KBY grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$).

c KBH grubu ile KBY grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,030$).

Mini beslenme testi sonrası KBH'lı hastaların 10'unda, KBY'li hastaların 13'ünde olmak üzere toplam 23 hastada malnütrisyon olduğu tespit edildi. Malnütrisyonu olan hastalar KBH ve KBY durumlarına göre karşılaştırıldığında istatistiksel fark olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Tablo 6).

Demografik özelliklerine göre karşılaştırılma yapıldığında malnütrisyonu olan ve olmayan gruplar arasında yaş ortalamasında fark olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$) (Tablo 6).

Cinsiyetlerin karşılaştırılmasında ise malnütrisyonu olan ve olmayan gruplarda kendi içlerinde erkek egemenliği söz konusu iken, grupların kendi aralarında değerlendirilmesi sonrası her iki grupta istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. 1. Malnütrisyon Üzerinde Grupların, Yaşın ve Cinsiyetin Etkilerinin İncelenmesi

Değişkenler	Malnütrisyon Yok (n=57)	Malnütrisyon Var (n=23)	p
Gruplar			0,621
<i>KBH</i>	30 (%52,6)	10 (%43,5)	
<i>KBY</i>	27 (%47,4)	13 (%56,5)	
Yaş	55,5±17,9	55,2±17,4	0,944
Cinsiyet			1,000
<i>Erkek</i>	42 (%73,7)	17 (%73,9)	
<i>Kadın</i>	15 (%26,3)	6 (%26,1)	

Tablo 6.2. KBH ve KBY Gruplarına Göre Malnütrisyon Sıklığının İncelenmesi

Değişkenler	KBH (n=40)	KBY (n=40)	p
Malnütrisyon			0,621
<i>Yok</i>	30 (%75,0)	27 (%67,5)	
<i>Var</i>	10 (%25,0)	13 (%32,5)	

Malnütrisyonu olan ve olmayan grupların amilaz değerlerinin karşılaştırılmasında ise gruplar arasında fark yoktu ($p>0,05$). Amilaz için cut-of değer 110 iu/l alındığında da gruplar arasında fark saptanmadı. Lipaz değerleri her iki grupta karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Lipaz için cut-of değer 60 u/l olarak alındığında da gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). Fekal elastaz değeri, malnütrisyonu olan grupta ortalama: 359,4 μg (299,0-486,5), malnütrisyonu olmayan grupta ortalama: 368,5 μg (102,9-494,3) olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 7) .

Tablo 7. 1.KBH Grubunda Malnutrisyona Göre Amilaz, Lipaz ve Fekal Elastaz Düzeyleri

Değişkenler	Mulnutrisyon Yok (n=30)	Mulnutrisyon Var (n=10)	p
Amilaz iu/l	92 (23-249)	111 (30-130)	0,612
Amilaz Sınıflaması			0,717
≤ 110	18 (%60,0)	5 (%50,0)	
> 110	12 (%40,0)	5 (%50,0)	
Lipaz u/l	58 (14-181)	64 (10-96)	0,701
Lipaz Sınıflaması			1,000
≤ 60	16 (%53,3)	5 (%50,0)	
> 60	14 (%46,7)	5 (%50,0)	
Fekal Elastaz µg/g	3335,3 (102,9-480,1)	333,1 (299,0-473,5)	0,988

Tablo 7.2.KBY Grubunda Malnutrisyona Göre Amilaz, Lipaz ve Fekal Elastaz Düzeyleri

Değişkenler	Mulnutrisyon Yok (n=27)	Mulnutrisyon Var (n=13)	p
Amilaz iu/l	130 (46-221)	126 (30-293)	0,135
Amilaz Sınıflaması			0,154
≤ 110	6 (%22,2)	6 (%46,2)	
> 110	21 (%77,8)	7 (%53,8)	
Lipaz u/l	76 (12-254)	56 (7-150)	0,064
Lipaz Sınıflaması			0,031
≤ 60	6 (%22,2)	8 (%61,5)	
> 60	21 (%77,8)	5 (%38,5)	
Fekal Elastaz µg/g	399,0 (286,9-494,3)	365,1 (321,7-486,5)	0,264

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı ve yetmezliği dünyada yaygınlığı giderek artmakta olan mortalitesi ve morbiditesi bir çok hastalıktan çok daha fazla olan bir hastalıktır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda 5 yıllık mortalite %60'lara varmaktadır. Bunda hastalığın kendisi kadar, hastalığa bağlı meydana gelen komplikasyonların rolü yüksektir. Bu komplikasyonlar arasında bilinen komplikasyonların yanında göz ardı edilen ya da hastalığın genel seyri olarak değerlendirilen komplikasyonların başında hastaların beslenme ve malnütrisyon durumu gelmektedir. İlk olarak 1960'lı yıllarda kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda malnütrisyonun bir problem olabileceğini belirtmişlerdir (93). İlerleyen yıllardaki çalışmalarda hemodiyaliz (HD) hastalarında malnütrisyonun yüksek oranda görüldüğü, mortalite ve morbidite için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. HD hastalarında yapılan bir çalışmada düşük kan üre nitrojen (BUN) ve albumin düzeyi olan hastalarda diğer diyaliz hastalarına göre daha yüksek oranda mortalite ve morbidite olasılığının olduğu vurgulanmıştır (94). Kronik böbrek hastalığında görülen malnütrisyonun oluşumuna yol açan çeşitli mekanizmalar mevcuttur. Çoğu hastada malnütrisyonun en sık gözlenen ve tedavi edilebilir olan nedeni yetersiz diyalizdir. İnflamatuvar durum, diyalizat ile protein kaybı, metabolik asidoz, fosfat bağlayıcıların kullanımı, hastalarda nutrisyonu bozan diğer parametrelerdir (93,95). Ayrıca diğer etkenler olarak da yetersiz diyet, gastropati (otonom nöropatisi olan diyabetik hastalar), psikososyal ve sosyoekonomik faktörler kabul edilmektedir (17).

Diyaliz hastalarında malnütrisyon prevalansı kullanılan parametreye göre % 10-54 arasında değişmektedir (96,97). Malnütrisyonun biyokimyasal belirteçleri serum albumin konsantrasyonunun 4 gr/dl'den, serum transferin konsantrasyonunun 200 mg/dl'den, serum IGF-1 düzeyinin 200 ng/ml'den, serum prealbumin konsantrasyonunun 30 mg/dl'den düşük veya düşme eğiliminde olması, anormal düşük plazma veya kas esansiyel amino asid konsantrasyonu, düşük serum kreatinini ile birlikte düşük diyaliz girişi potasyum ve/veya fosfor düzeyi, serum kolesterol düzeyinin 150 mg/dl'den düşük olması olarak özetlenebilir (93,98).

Kronik böbrek hastalarında, nutrisyonel durumu değerlendirebilecek altın standart bir yöntem mevcut değildir. Birçok parametrenin kombine edildiği çeşitli değerlendirme testleri mevcuttur. Subjektif ayrıntılı değerlendirme (subjective global assessment: SGA) ve mini beslenme değerlendirme (mini nutritional assessment: MNA) testi en sık kullanılan

testlerdir (99). Bizim çalışmamızda kronik böbrek hastalığı olan hastalarda %25, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarımızda %32.5, genel olarak hasta grubumuzda %28,75 malnütrisyon saptandı. Biz hastalardaki malnütrisyonu mini beslenme değerlendirme testine göre değerlendirdik. Hastalarımızda bulduğumuz oran genel istatistiklere uygun olarak saptandı. Aynı zamanda kronik böbrek hastalığı olan hastalarımızda da malnutrisyon saptandı. Bu ise bu gruptaki hastalarımızın ileri yaşlı olmasına bağlı olabileceğini düşündürdü.

Kronik böbrek hastalığı ile pankreas egzokrin fonksiyonu arasındaki ilişki henüz açıklanamamış olup literatürde böbrek hastalıklarında (akut-kronik böbrek yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, akut kronik glomerulonefritler, v.b) pankreas egzokrin disfonksiyonunun olabileceğini gösteren çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada bu ilişkinin olup olmadığını göstermek amaçlanmaktadır.

Pankreasın dış salgısında ortaya çıkan yetersizlik sindirim bozuklukları ve besinlerin emiliminde sorunlar yaratır (30); ayrıca dışkıyla aşırı miktarda yağ ve azotlu organik madde atılmasına yol açar. Bunun sonucunda da hastalarda malabsorbsiyon ve malnütrisyon ortaya çıkabilir. (41) Kronik böbrek yetmezliği hastalarında görülen malnutrisyonun mortalite ve morbidite ile ilişkili olması pankreas egzokrin disfonksiyonunun önemini işaret edebilir.

Pankreas egzokrin fonksiyonlarını değerlendirmek için bir çok tetkik ve yöntem bulunmakla birlikte bunların tamamı yakını invaziv testlerden oluştuğundan dolayı yapımı ve uygulaması zordur.

Pankreas egzokrin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde pankreatik proteazların gaitada belirlenebilmesi araştırmacılar için yeni umutlar oluşturmuştur. Pankreatik elastaz-1'in non-invasiv bir yöntem olarak pankreas egzokrin yetmezliğinin tanısında öneme sahip olduğu bildirilmiştir (104). Kronik pankreatit tanısında FE-1 testinin cut-off değerinin belirlenmesine yönelik çalışmalar artmış olmasına rağmen (103,107,108), kronik pankreatitin tanı ve takibinde bir belirteç olarak kullanılan serum lipaz düzeylerinin, FE-1 düzeyinleri ile korelasyonuna ilişkin çalışmalar tanı için serum lipazının yanında FE-1 düzeyinin de önemini belirlemek için faydalı olabilecektir.

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada literatürde ilk olarak, kronik böbrek hastalarının pankreas egzokrin fonksiyonları, intestinal geçişten etkilenmeyen (66,105), uzun bir süre stabil kalabilen (106), ilaç tedavileri, gastrik operasyonlar, dismotilite ya da ince barsak hastalıklarına bağlı olarak seviyesinde değişme gözlenmeyen (109) ve ek olarak pankreas

egzokrin yetmezliğini göstermede direkt testlerle kıyaslandığında, hızlı ve ucuz olmakla birlikte iyi bir sensitivite ve spesifiteye sahip bir test olan fekal elastaz 1 ile değerlendirildi. Çalışmamızda kronik böbrek hastalığı olan hastalarla, kronik böbrek yetmezliği olan hastaların amilaz değerleri arasında istatistiki fark saptanmış olmasına rağmen bu hastaların malnütrisyon durumlarına göre klasifikasyonları sonrasında amilaz değerleri arasında fark saptanmamıştır. Lipaz değerleri için ise hem kronik böbrek hastalığı ve yetmezliği durumunda hem de malnütrisyonu olan ve olmayan grup ayırımında istatistiksel farklılığın olmaması söz konusuydu. Amilazın kronik böbrek hastalıklı hastalarda serum düzeylerinin arttığı bilinmektedir. Bu özellikle amilazın pankreas egzokrin fonksiyonlarını göstermede non-spesifik olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde lipazda pankreas egzokrin fonksiyonlarını göstermede non-spesifiktir.

Bizim çalışmamızda, kontrol grubunun fekal elastaz 1 ortalamaları: 705,6 µg/g (225-900), KBH hastalarının fekal elastaz 1 ortalamaları: 335,3 µg/g (102,9-480,1), KBY'li hasta grubunun fekal elastaz 1 ortalaması: 395,9 µg/g (286,9-494,3) olarak bulundu. Çalışmamıza dahil edilen hastalarla kontrol grubunun karşılaştırılmasında hem kronik böbrek hastalarında hem de kronik böbrek yetmezlikli hastalarda kontrol grubuna göre fekal elastaz düzeyi istatistiksel anlamlılıkta düşük saptandı. Fekal elastazın egzokrin pankreas fonksiyonları göstermedeki duyarlılığı göz önüne alındığında bu sonuç böbrek hastalarında pankreas egzokrin fonksiyonlarının da bozulduğunu göstermektedir. Bununla birlikte hastalara uygulanan mini beslenme değerlendirme testi sonrası malnütrisyon tespit edilen hastalarla tespit edilmeyen hastaların fekal elastaz düzeyleri arasında fark saptanmadı. Böbrek hastalıklarında malnütrisyonu neden olan çok sayıda faktörün olması nedeniyle fekal elastaz düzeylerinde istatistiki farkın olmadığı düşünülebilir, ancak genel olarak böbrek hastalarında pankreas egzokrin fonksiyonlarının etkilendiği ve bunun da malnütrisyonu katkıda bulunabileceği göz ardı edilmemelidir..

Çalışmanın sonunda her ne kadar fekal elastaz testi pankreas egzokrin fonksiyonlarla ilişkili olduğu halde malnütrisyonu göstermede direkt olarak kullanılacak bir parametre değilmiş gibi gözüksede, bu çalışmaya alınan hasta sayısının yeterli olmaması, kronik böbrek hastalığı olan hasta popülasyonumuzun yaş ortalamasının hem kontrol grubundan hemde kronik böbrek yetmezliği olan hasta grubumuzun yaş ortalamasından yüksek olması, ki yaşlılıkla beraber pankreas egzokrin fonksiyonlarında bozulma ve malnütrisyon sıklığında artma olma ihtimali yüksektir ve bu nedenle bu hasta grubunda fekal elastaz değeri beklenenden daha düşük bulunmuş olabilir, çalışmamızın sonuçlarını değiştirmiş olabilir.

6. SONUÇ:

1. Böbrek hastalığı olan hastalarda beslenme ve buna bağlı komplikasyonlar sıklıkla görülmekte ve bu da hem mortaliteyi hem de morbiditeye neden olmaktadır.
2. Bu hastalarda beslenme durumu her vizitte değerlendirilmeli ve uygun tedavi reçetelendirilmelidir.
3. Böbrek hastalığı olan hastalarda malnutrisyon multifaköriyel sebeplerin yol açtığı bir durumdur ve pankreas egzokrin fonksiyonunda bu faktörlerden biri olabilir.
4. Fekal elastaz pankreas egzokrin fonksiyonlarını göstermede kullanılabilir ancak malnutrisyon için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7-KAYNAKLAR

1. Akoğlu E, Suleymanlar G. Kronik Bobrek Yetersizliği, Temel İç Hastalıkları, 1996: 769-776, Güneş Kitapevi
2. National Kidney Foundation: K/DOQI kidney disease outcome quality initiative. *Am J Kidney Dis* 2002;39: (Suppl 1): S1-S266
3. Levey AS, Eckardt KU, Tuskamoto Y, et al: Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089-2100.
4. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, et al: Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2001;161:1207-1216
5. Türk Nefroloji Derneği, Merkezden Gelen Bilgiler 2007
6. U.S. Renal Data System, USRDS 2005 Annual Data Report (<http://www.usrds.org/>)
7. Türk Nefroloji Derneği-2007 Registry Of The Nephrology, Dialysis And Transplantation In Turkey
8. ERA - EDTA Registry Annual Report 2003
9. Locatelli F, Del Vecchio L: Natural history and factors affecting the progression of chronic renal failure. In El Nahas AM, Anderson S, Haris KPG (eds): *Mechanisms and Management of Progressive Renal Failure*. London, Oxford University Press, 2000, pp 20-79.
10. Chiurciu C, Remuzzi G, Ruggenti P: Angiotensin-Converting enzyme inhibition and renal protection in nondiabetic patients: The data of the meta-analyses. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(suppl 1):S58-63.
11. Pupim, LB, et al. Intradialytic parenteral nutrition improves protein and energy homeostasis in chronic hemodialysis patients. *J Clin Invest* 2002. **110**:483-492. doi:10.1172/JCI200215449
12. Marckmann P: Nutritional status of patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 29: 75-78, 1988
13. Enia G, Sicuso C, Alati G, Zocalli C: Subjective global assessment of nutrition in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 8: 1094-1098, 1993
14. Cianciaruso B, Brunori G, Kopple JD, Traverso G, Panarello G, Enia G, Strippoli P, De Vecchi A, Querques M, Viglino G, Vonesh E, Maiorca R: Cross-sectional comparison of malnutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 26: 475-486, 1995
15. Leavey SF, Strawderman RL, Jones CA, Port FK, Held PJ: Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 31: 997-1006, 1998
16. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Lindholm B, Bergström J: Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: A cross-sectional study. *Kidney Int* 53: 773-782, 1998
17. Bergstrom J: Nutrition and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1329-1341.
18. Kopple JD, Greene T, Chumlea W: Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: Result from the MDRD Study. *Int Soc Nephrol* 2000;57: 1688-1703
19. Cheung W, Yu P, Little B, et al: Role of leptin and melanocortin signalling in uremia-associated cachexia. *J Clin Invest* 2005;115:1659-1665

20. Mitch W: Mechanism causing loss of lean body mass in kidney disease. *Am J Clin Nutr* 1998;67:359-366
21. Stenvinkel P, Heimburger O, Paultre F, et al: Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55:1899-1911
22. Enia G, Sicuso C, Alati G, Zoccali C: Subjective global assessment of nutrition in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:1094-1098
23. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2000;35(Suppl 2):S1-S140
24. Dombros N, Dratwa M, Feriani M, et al: European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 8. Nutrition in peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(Suppl 9):ix28-ix33.
25. Makoff R: Vitamin replacement therapy in renal failure patients. *Miner Electrolyte Metab* 1999;25:349-351
26. Stratton RJ, Bircher G, Foque D, et al: Multinutrient oral supplements and tube feeding in maintenance dialysis: A systematic review and metaanalysis. *Am J Kidney Dis* 2005;46:87-405
27. Bruno M, Gabella P, Ramello A: Use of aminoacids in peritoneal dialysis solutions. *Perit Dial Int* 2000;20(Suppl 2):s166-s171
28. Foulks CJ: An evidence-based evaluation of intradialytic parenteral nutrition. *Am J Kidney Dis* 1999;33:186-192
29. Rammohan M, Kalantar-Zadeh K, Liang A, Ghossein C: Megestrol acetate in a moderate dose for the treatment of malnutrition-inflammation complex in maintenance dialysis patients. *J Renal Nutr* 2005;15:345-355
30. Cano DA, Hebrok M, Zenker M: Pancreatic development and disease. *Gastroenterology*;132:745-762, 2007.
31. Bayliss W, Starling E: The mechanisms of pancreatic secretion. *J Physiol* 28: 325, 1902.
32. Functional unit of pancreas
Erişim: http://www.nature.com/nrc/journal/v2/n12/fig_tab/nrc949_F1.html
33. Williams JA: Intracellular signaling mechanisms activated by cholecystokinin-regulating synthesis and secretion of digestive enzymes in pancreatic acinar cells. *Annu Rev Physiol* 63: 77, 2001.
34. Fallon MB, Gorelick FS, Anderson JM, et al: Effect of cerulein hyperstimulation on the paracellular barrier of rat exocrine pancreas. *Gastroenterology* 108:1863, 1995
35. Sohma Y, Gray MA, Imai Y, Argent BE: A mathematical model of the pancreatic ductal epithelium. *J Membr Biol* 154: 53, 1996.
36. Sohma Y, Gray MA, Imai Y, Argent BE: HCO₃-transport in a mathematical model of the pancreatic ductal epithelium. *J Membr Biol* 176: 77, 2000.
37. Whitcomb DC, Ermentrout GB: A mathematical model of the pancreatic duct cell generating high bicarbonate concentrations in pancreatic juice. *Pancreas* 29:e30, 2004
38. Gorelick F, Pandol SJ, Topazian M: pancreatic physiology, pathophysiology, acute and chronic pancreatitis. *Gastrointestinal Teaching Project, American Gastroenterologic Association*, 2003.
39. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al: Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 14: 141, 1996
40. Meites S, Rogols S: Amylase isoenzymes. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 2:103, 1971.
41. Rinderknecht H: Pancreatic secretory enzymes. In go V, Gardner J, DiMango E, et al (eds): *The Exocrine Pancreas: Biology, Pathobiology and Disease*, 2nd ed. New York, Raven, 1993, p 219.

42. Hofmann AF, Borgstrom B: Physico-chemical state of lipids in intestinal content during their digestion and absorption. *Fed Proc* 21:43, 1962.
43. Tsujita T, Okuda H: Effect of bile salts on the interfacial inactivation of pancreatic carboxylester lipase. *J Lipid Res* 31:831, 1990.
44. Ihse I, Arnesjo B, Kugelberg C, et al: Intestinal activities of trypsin, lipase, and phospholipase after a test meal. An evaluation of 474 examinations. *Scand J Gastroenterol* 12:663–8, 1977.
45. Friess H, Bohm J, Muller MW, et al: Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol* 91:341–7, 1996.
46. Schwarz A, Buchler M, Usinger K, et al: Importance of the duodenal passage and pouch volume after total gastrectomy and reconstruction with the Ulm pouch: prospective randomized clinical study. *World J Surg* 20:60–6, 1996.
47. Heptner G, Domschke S, Domschke W: Exocrine pancreatic function after gastrectomy. Specificity of indirect tests. *Gastroenterology* 97:147–53, 1989
48. Gullo L, Costa PL, Ventrucci M, et al: Exocrine pancreatic function after total gastrectomy. *Scand J Gastroenterol* 14:401–7, 1979.
49. DiMagno M, DiMagno E: Chronic pancreatitis. *Current Opin Gastroenterol* 19:451, 2003.
50. Niederau C, Grendell JH: Diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 88:1973, 1985.
51. Hansky J, Tiscornia OM, Dreiling DA, Janowitz HD: Relationship between maximal secretory output and weight of the pancreas in the dog. *Proc Soc Exp Biol Med* 114:654, 1963.
52. Boyd EJ, Wormsley KG: Laboratory tests in the diagnosis of the chronic pancreatic diseases. Part 1: Secretagogues used in tests of pancreatic secretion. *Int J Pancreatol* 2:137, 1987.
53. Heiji HA, Obertop H, Schmitz PIM, et al: Evaluation of the secretin-cholecystokinin test for chronic pancreatitis by discriminant analysis. *Scand J Gastroenterol* 21:35, 1986.
54. Raimondo M, Imoto M, DiMagno EP: Rapid endoscopic secretin stimulation test and discrimination of chronic pancreatitis and pancreatic cancer from disease controls. *Clin Gastroenterol Hepatol* 1:397, 2003.
55. Conwell DL, Zuccaro G, Morrow JB, et al: Analysis of duodenal drainage fluid after cholecystokinin (CCK) stimulation in healthy volunteers. *Pancreas* 25:350, 2002.
56. Conwell DL, Zuccaro G, Morrow JB, et al: Cholecystokinin-stimulated peak lipase concentration in duodenal drainage fluid: A new pancreatic function test. *Am J Gastroenterol* 97:1392, 2002.
57. Conwell DL, Zuccaro G Jr, Vargo JJ, et al: An endoscopic pancreatic function test with synthetic porcine secretin for the evaluation of chronic abdominal pain and suspected chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 57:37, 2003.
58. Lundh G: Pancreatic exocrine function in neoplastic and inflammatory disease: A simple and reliable new test. *Gastroenterology* 42:275, 1962.
59. Lankisch PG: Function tests in the diagnosis of chronic pancreatitis: Critical evaluation. *Int J Pancreatol* 14:9, 1993.
60. Hardt PD, Marzeion AM, Schnell-Kretschmer H, et al: Fecal elastase 1 measurement compared with endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Pancreas* 25:e6, 2002.
61. Lankisch PG: Now that fecal elastase is available in the United States, should clinicians start using it? *Curr Gastroenterol Rep* 6:126, 2004.
62. Newcomer AD, Hofmann AF, DiMagno EP, et al: Triolein breath test: A sensitive and specific test for fat malabsorption. *Gastroenterology* 76:6, 1979.

63. Go VL, Hofmann AF, Summerskill WH: Pancreozymin bioassay in man based on pancreatic enzyme secretion: Potency of specific amino acids and other digestive products. *J Clin Invest* 49:1558, 1970
64. Balo J, Banga J: The elastolytic activity of pancreatic extracts. *Biochem J* 46:384– 7, 1950.
65. Sziegoleit A: A novel proteinase from human pancreas. *Biochem J* 219:735, 1984.
66. Sziegoleit A, Linder D: Studies on the sterol-binding capacity of human pancreatic elastase: *Gastroenterology* 100:768, 1991.
67. Stein J, Jung M, Sziegoleit A, Zeuzem, Caspary WF, Lembcke B: Immunoreactive elastase–1: clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function. *Clin Chem* 42:222– 6, 1996.
68. Loser C, Mollgaard A, Folsch UR: Faecal elastase 1: a novel highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 39:580– 6, 1996.
69. Soldan W, Henker V, Sprossig C: Sensitivity and specificity of quantitative determination of pancreatic elastase 1 in feces of children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 24:53 –5, 1997.
70. Walkowiak J, Cichy WK, Herzig KH: Comparison of the fecal elastase–1 determination with the secretin cholecystokinin test in cystic fibrosis patients. *Scand J Gastroenterol* 34:202 –7, 1999.
71. Phillips IJ, Rowe DJ, Dewar P, Connett GJ: Faecal elastase 1: a marker of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis. *Ann Clin Biochem* 36:739 –42, 1999.
72. Hamwi A, Vietl M, Maenner G, Vogelsang H, Szekeres T: Pancreatic elastase 1 in stool: variations within one stool passage and individual changes from day to day. *Wein Klin Wochenschr* 112:32– 5, 2000.
73. Meyts I, Wuyts W, Proesmans M, De Boeck K: Variability of fecal pancreatic elastase
74. Daftary A, Acton J, Heubi J, Amin R: Fecal elastase–1: utility in pancreatic function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 5:71–6, 2006
75. Miendje Y, Maisin D, Sipewa MJ, Deprez P, Buts JP, De Nayer P, et al: Polyclonal versus monoclonal ELISA for the determination of fecal elastase 1: diagnostic value in cystic fibrosis and chronic pancreatic insufficiency. *Clin Lab* 50:419–24, 2004.
76. Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, Marzeion AM, Porsch-Ozcurumez M, Luley C, et al: The commercially available ELISA for pancreatic elastase 1 based on polyclonal antibodies does measure an as yet unknown antigen different from purified elastase 1. Binding studies and clinical use in patients with exocrine pancreatic insufficiency. *Z Gastroenterol Sep* 41:903– 6, 2003.
77. Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Palladoro F, Campana D, Piscitelli L, Tomassetti P, et al: The ELISA fecal elastase–1 polyclonal assay reacts with different antigens than those of the monoclonal assay. *Pancreas* Aug 31:200– 1, 2005.
78. Schappi MG, Smith VV, Cubitt D, Milla PJ, Lindley KJ: Faecal elastase–1 concentration is a marker of duodenal enteropathy. *Arch Dis Child* 85:50 – 3, 2002.
79. Gomez J, Moran CE, Maurino EC, Bai JC: Exocrine pancreatic insufficiency in celiac disease. *Gastroenterology* 114:621– 3, 1998.
80. Nousia-Arvanitakis S, Karagiozoglou-Lamboudes T, Aggouridaki C, Malak Lambrellis E, Galli-Tsinopoulou A, Xefteri M, et al: Influence of jejunal morphology changes on exocrine pancreatic function in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 29:81– 5, 1999.
81. Walkowiak J, Herzig KH: Fecal elastase–1 is decreased in villous atrophy regardless of underlying disease. *Eur J Clin Invest* 31:425– 30, 2001.
82. Salvatore S, Finazzi S, Barassi A, Verzelletti M, Tosi A, Melzi E, et al: Low fecal elastase may be related to transient small bowel damage resulting from enteric pathogens. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 36:392– 6, 2003.

83. Masoero G, Zaffino C, Laudi C, Lombardo L, Rocca R, Gallo L: Fecal pancreatic elastase 1 in the work up of patients with chronic diarrhea. *Int J Pancreatol* 28:175–9, 2000.
84. Beharry S, Ellis L, Corey M, Marcon M, Durie P: How useful is fecal pancreatic elastase 1 as a marker of exocrine pancreatic disease? *J Pediatr* Jul 141:84–90, 2002.
85. Walkowiak J: Faecal elastase-1: clinical value in the assessment of exocrine pancreatic function in children. *Eur J Pediatr* 159:869–70, 2000.
86. Cade A, Walters MP, McGinley N, Firth J, Brownlee KG, Conway SP, et al: Evaluation of fecal pancreatic elastase-1 as a measure of pancreatic exocrine function in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 29:172–6, 2000.
87. Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Cade A, Kashirskaya N, Piotrowski R, Strzykala K, et al. Fecal elastase-1 cut-off levels in assessment of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 1:260–4, 2002.
88. Walkowiak J, Herzig KH, Strzykala K, Przyslawski J, Krawczynski M: Fecal elastase 1 is superior to fecal chymotrypsin in the assessment of pancreatic involvement in cystic fibrosis. *Pediatrics* 110:e7, 2002.
89. Brown GA, Sule D, Williams J, Puntis JW, Booth IW, McNeish AS: Fecal chymotrypsin: a reliable index of exocrine function. *Arch Dis Child* 63:785–9, 1988.
90. Luth S, Teyssen S, Forssmann K, et al: Fecal elastase-1 determination: "gold standard" of indirect pancreatic function tests. *Scand J Gastroenterol* 36: 1092–9, 2001.
91. Dominici R, Franzini C: Fecal elastase-1 as a test for pancreatic function: a review. *Clin Chem Lab Med* 40:325–32, 2002.
92. Walkowiak J, Lisowska A, Przyslawski J, et al. Fecal elastase-1 test is superior to fecal lipase test in the assessment of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Acta Pediatr* 93:1042–5, 2004.
93. Scribner BH, Buri R, Caner JEZ, Hegstrom R, Burnell JM. The treatment of chronic uremia by means of intermittent hemodialysis: A preliminary report. *ASAIOJ* 1960;4:114-122
94. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990;15:458-482
95. Lazarus JM. Nutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993;21(1):99-105
96. Young GA, Kopple JD, Lindholm B et al. Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: An international study. *Am J Kidney Dis* 1991; 17:462–471.
97. Dwyer JT, Cunniff PJ, Maroni BJ et al. The hemodialysis pilot study: nutrition program and participant characteristics at baseline. The HEMO Study Group. *J Renal Nutr* 1998; 8:11–20.
98. Hakim RM, Levin N. Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 125–137.
99. de Luis DA, Izaola O, Velicia MC, Sánchez Antolín G, García Pajares F, Terroba MC, Cuellar L. Impact of dietary intake and nutritional status on outcomes after liver transplantation. *98: 6–13, 2006.*
100. Walkowiak J, Herzig KH, Strzykala K, Przyslawski J, Krawczynski M. Fecal Elastase-1 is superior to Fecal Chymotrypsin in the Assessment of Pancreatic Involvement in Cystic Fibrosis. *Pediatrics* 2002;110: 1-7
101. Buamah PK, Cornell C, Alan J. Serum human pancreatic elastase 1 levels in pancreatic disease. *Clinica Chimica* 1987;166: 57-60
102. Szegoleit AV. A novel proteinase from human pancreas. *Biochem J* 1984;219: 735.
103. Szegoleit A, Linder D. Further studies on human cholesterol-binding pancreatic

protease/elastase 1. Immunological detection of analogous enzymes in several animal species and identification of the porcine-derived enzyme as protease E. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1986;367: 527-31.

104. Sziegoleit A, Linder D. Studies on the sterol-binding capacity of human pancreatic elastase. *Gastroenterology* 1991;100: 768-74.

105. Sziegoleit A, Krause E, Klör HU, Kanacher L, Linder D. Elastase 1 and chymotrypsin B in pancreatic juice and feces. *Clin Biochem* 1989;22: 85-9.

106. Muench R, Ammann R. Fecal immunoreactive lipase: atherosclerotic new tubeless pancreatic function test. *Scand J Gastroenterol* 1992;27: 289-94.

107. Lankisch PG, Schmiat I, König H, Lehnick D, Koniliman R, Loehr M, et al. Faecal elastase 1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency. *Gut* 1998;42: 551-4.

108. Hardt PD, Marzeion AM, Schnell-Kretschmer H, Wüsten O, Nalop J, Zekorn T, et al. Fecal Elastase 1 Measurement compared with Endoscopic Retrograde holangiopancreatography for the Diagnosis of Chronic

109. Dominiguez-Munz JE, Hieronymus C, Saurerbruch T, Malfertheiner P. Fecal elastase test :evaluation of a new noninvasive pancreatic function test. *Am J Gastroenterol* 1995;90: 1834-7.