

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ TANILI HASTALARDA  
SERUM ALARİN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Seda TOPTAL**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Nevzat GÖZEL**

**ELAĞIĞ  
2017**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızca okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Nevzat GÖZEL \_\_\_\_\_ **Danışman**

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana destek olan, tez çalıőmamı yöneten Sayın Yrd. Doç. Dr. Nevzat GÖZEL'e Őukran duygularımı arz ederim.

Anabilim dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Emir DÖNDER ve öğretim görevlisi hocalarıma, tezimin tüm aőamalarında bana verdiği destek ve tavsiyelerinden dolayı Sayın Prof. Dr. Süleyman AYDIN'a, tez verilerini elde etmemde gösterdikleri yardım için asistan arkadaşlarım Dr. Meltem YARDIM, Dr. Mesude Seda AYDOĞDU'ya, Dr. Erdoğan ÖZDEMİR'e ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak beni bu günlere getiren ve uzmanlık eğitimim boyunca sonsuz özverileri ve sabırlarıyla hep yanımda olan ve beni destekleyen anneme, babama ve ablama, ayrıca biricik yeğenim Kaan'a varlığı ile hayatıma neőe katarak destek verdiği için teşekkür ederim.

## ÖZET

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) böbrek fonksiyonlarında progresif kötüleşme ile birlikte birçok klinik anormalliği tarif eder. Kronik böbrek yetmezliği birçok sistemik hastalık ile sonuçlanır. KBY'nın şiddeti glomerüler filtrasyon hızındaki azalmaya göre derecelendirilir. Kronik böbrek yetmezliği giderek sıklığı artmakta olan bir hastalıktır. Yapılan çalışmalar sonucunda Türkiye'de her 6-7 kişiden birinde böbrek çeşitli aşamalarda böbrek hasarının olduğunu göstermektedir. Alarin ilk kez 2006'da insan nöroblastik tümörlerinin gangliosit hücrelerinden elde edilen oroksijenik bir nöropeptiddir.

Çalışmamız farklı evrelerde olan 90 KBY hastası ve 30 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapılmıştır. Verilerin analizinde Kruskal Wallis testi, Mann Whitney-U testi, Spearman Korelasyon testi kullanılmıştır. Verilerin analizinde SPSS 22 paket programı kullanılmıştır. Anlamlılık değeri  $p \leq 0.05$  olarak alınmıştır.

Bütün hastaların ve kontrol grubunun alarin değerlerine bakıldığında hasta grubunun alarin değerleri kontrol grubundan yüksek ve istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulunmuştur ( $p=0.018$ ). Hasta grubunun GFR değerlerine göre yapılan evreleme alt grupları ile kontrol grubunun alarin değerleri istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklıdır ( $p=0.014$ ). Alt gruplara bakıldığında istatistiksel farkın Evre 5 hastalar ve kontrol grubundan kaynaklandığı görülmektedir ( $p=0.007$ ). Hasta evrelerine göre bakılan alarin değerleri ile hasta evresi arasında pozitif yönde ve anlamlı korelasyon bulunmuştur. Korelasyon katsayısı  $r= 0.217$ ,  $p=0.017$  olarak bulunmuştur. Demografik özellikler açısından bakıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Sonuç olarak kronik böbrek yetmezliğinin evresi arttıkça ve GFR değeri düştükçe kan alarin düzeylerinin arttığı görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik böbrek yetmezliği, Alarin

## ABSTRACT

### SERUM ALARIN LEVEL ANALYSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Chronic Kidney Disease (CKD) refers to many clinical anomalies together with progressive deterioration in kidney functions. Chronic Kidney Failure results in many systemic diseases. CKD is assessed according to the decrease in the filtration speed of glomerular filtration. The frequency of Chronic Kidney Disease is increasing with each passing day. It has been reported in previously conducted studies that there are kidney damages at various levels in one out of every 6-7 people in Turkey. Alarin is an anorexigenic neuropeptide obtained from the ganglioside cells in human neuroblastic tumors, and was first defined in 2006.

Our study was conducted on 90 CKD Patients at various stages of the disease and 30 Control Group Patients. In the analysis of the data, the Kruskal Wallis Test, Mann Whitney-U Test, and the Spearman Correlation Test were used. The SPSS 22 Package Program was also utilized in the analyses of the data. The significance level was taken as  $p \leq 0.05$ .

When the Alarin values of the Patients and the Control Group were examined, it was determined that the Alarin values of the Patient Group were higher than those of the Control Group at a statistically significant level ( $p=0.018$ ). In the staging that was made according to the GFR values of the Patient Group, it was determined that the Alarin levels of the sub-groups and the Control Group were different from each other at statistically significant level ( $p=0.014$ ). When the sub-groups were examined, it was determined that the statistical difference stemmed from the Stage 5 patients and the Control Group ( $p=0.007$ ). A positive and significant correlation was detected between the Alarin values, which were examined according to the stages of the patients, and the stage of the disease. The correlation coefficient was found to be  $r=0.217$ ,  $p=0.017$ . In terms of demographical properties, no significant differences were found between the groups.

As a conclusion, it was determined that as the stage of the Chronic Kidney Failure increase, and the GFR value decrease, the Alarin levels increase in the blood.

**Keywords:** Chronic Kidney Disease, Alarin

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Böbreğin Anatomisi	2
1.1.2. Homeostazda Böbreklerin İşlevi	3
1.1.2.1. Yabancı Kimyasal Maddelerin ve Metabolik Yıkım Ürünlerinin, İlaçların ve Hormon Metabolitlerinin Atılması	4
1.1.2.2. Su ve Elektrolit Dengesinin Diizenlenmesi	4
1.1.2.3. Arteryel Basıncın Düzenlenmesi	4
1.1.2.4. Asit-Baz Dengesinin Düzenlenmesi	4
1.1.2.5. Eritrosit Yapımının Düzenlenmesi	5
1.1.2.6. 1,25 Dihidroksi Vitamin D3 Yapımının Düzenlenmesi	5
1.1.2.7. Glukoz sentezi	5
1.1.3. Böbreklerin Fizyolojik Anatomisi	5
1.1.3.1. Böbreğin Kanlanması	5
1.1.3.2. Böbreğin İşlevsel Birimi Nefron	6
1.1.3.3. Nefron Yapısında Bölgesel Farklar: Kortikal ve Jukstameduller Nefronlar	6
1.1.4. Glomerüler filtrasyon, Tübüler Geri Emilim ve Tübüler Sekresyon	7
1.1.4.1. Glomerüler Filtrasyon	8
1.1.4.2. Glomerüler Filtrasyon Hızını Belirleyen Faktörler	9

1.1.4.3. Glomerüler Filtrasyon Hızının Fizyolojik Ve Hormonal Kontrolünde Etkili Olan Faktörler	10
1.1.4.4. GFR'nin Otoregülasyonu	11
1.1.4.5. Tübüler Geri Emilim ve Sekresyon	12
1.1.4.6. Nefronun Değişik Kısımları Boyunca Geri Emilim ve Sekresyon	13
1.1.4.6.1. Proksimal Tübülde Geri Emilim	13
1.1.4.6.2. Henle Kıvrımından Çözünmüş Madde ve Su Taşınması	14
1.1.4.6.3. Distal Tübül	14
1.1.4.6.4. Distal Tübülün Son Kısımları ve Kortikal Toplayıcı Tübül	15
1.1.4.6.5. Medüller Toplayıcı Kanal	16
1.1.5. Kronik Böbrek Yetmezliği	16
1.1.5.1. Tanım	16
1.1.5.2. Epidemiyoloji	18
1.1.5.2.1. Türkiye'de Epidemiyoloji	19
1.1.5.2.2. Son Dönem Böbrek Yetmezliği Epidemiyolojisi	20
1.1.5.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Risk Faktörleri ve Etyoloji	21
1.1.6. Patofizyoloji	22
1.1.7. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Klinik ve Laboratuvar Manifestasyonlar ve Üremi	23
1.1.7.1. Sıvı, Elektrolit ve Asit-Baz Bozuklukları	23
1.1.7.1.1. Sodyum ve Su Homeostazi	23
1.1.7.1.2. Potasyum Homeostazi	24
1.1.7.1.3. Metabolik Asidoz	24
1.1.7.2. Kalsiyum ve Fosfat Mekanizması Bozuklukları	25
1.1.7.2.1. KBY'de Kemik Bozuklukları	25
1.1.7.3. Kalsiyum, Fosfor ve Kardiyovasküler Sistem	26
1.1.7.3.1. Kardiyovasküler Anormallikler	27
1.1.7.3.2. İskemik Vasküler Hastalık	27
1.1.7.3.3. Kalp Yetmezliği	27
1.1.7.3.4. Hipertansiyon ve Sol Ventrikül Hipertrofisi	28
1.1.7.3.5. Perikardiyal Hastalık	28

1.1.7.4. Hematolojik Anormallikler	29
1.1.7.4.1. Anemi	29
1.1.7.4.2. Anormal Homeostazis	29
1.1.7.5. Nöromusküler Anormallikler	30
1.1.7.6. Gastrointestinal ve Nütrisyonel Anormallikler	30
1.1.7.7. Endokrin Metabolik Anormallikler	31
1.1.7.8. Dermatolojik Anormallikler	31
1.1.8. Tedavi	32
1.1.9. Nöropeptidler ve Alarin	32
<b>2. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>36</b>
2.1. İstatistiksel Analiz	37
<b>3. BULGULAR</b>	<b>38</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>44</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>47</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>53</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Kronik böbrek yetmezliği evreleri	17
<b>Tablo 2.</b>	KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek yetmezliği kriterleri	17
<b>Tablo 3.</b>	KDIGO kılavuzuna göre KBYde GFR ve albüminüri kategorileri	18
<b>Tablo 4.</b>	Farklı epidemiyolojik çalışmalarda mikroalbüminüri ve KBY prevalansları	20
<b>Tablo 5.</b>	CREDIT çalışmasına göre KBY'a eşlik eden komorbit durumların sıklığı	20
<b>Tablo 6.</b>	Kronik böbrek yetmezliğinin etyolojisi	21
<b>Tablo 7.</b>	Kronik böbrek yetmezliği risk faktörleri	22
<b>Tablo 8.</b>	KBY'de anemi nedenleri	29
<b>Tablo 9.</b>	Nöroaktif Peptidler	35
<b>Tablo 10.</b>	Hastaların demografik özelliklerinin ve hastalık evrelerinin dağılımı	38
<b>Tablo 11.</b>	Hasta ve kontrol grubunda yapılan ölçüm değerleri	38
<b>Tablo 12.</b>	Hasta ve kontrol grubunun aların değerleri	39
<b>Tablo 13.</b>	Hasta evrelerine göre aların değerlerinin karşılaştırılması	39
<b>Tablo 14.</b>	Yaş gruplarına aların değerlerinin karşılaştırılması	40
<b>Tablo 15.</b>	Hasta gruptaki kişilerin cinsiyete göre aların değerleri	40
<b>Tablo 16.</b>	Hastalık evresi, GFR değerleri ve aların değerleri arasındaki korelasyon	41

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	Böbreğin Anatomisi	3
<b>Şekil 2.</b>	Nefronun Yapısı	7
<b>Şekil 3.</b>	İdrarın Oluşumunda Etkili Olan Kuvvetler	8
<b>Şekil 4.</b>	Glomerüler Filtrasyon Hızını Belirleyen Faktörler	10
<b>Şekil 5.</b>	Tübüler Filtrasyon Ve Geri Emilimin Şematize Gösterim	12
<b>Şekil 6.</b>	Türkiye’de yetişkinlerde KBY prevalansı ve evrelere göre dağılımı	19
<b>Şekil 7.</b>	Türkiye’de son dönem böbrek yetmezliği prevalansının yıllara göre değişimi	21
<b>Şekil 8.</b>	Normal ve Hiperfiltre Nefronların Yapısı	23
<b>Şekil 9.</b>	Evrelere göre ortalama Alarin değerleri	40
<b>Şekil 10.</b>	Evrelere göre ortalama Alarin ve CRP değerleri	41
<b>Şekil 11.</b>	Evrelere göre ortalama Alarin ve PTH değerleri	42
<b>Şekil 12.</b>	Evrelere göre ortalama Alarin ve Kreatinin değerleri	42
<b>Şekil 13.</b>	Evrelere göre ortalama Alarin ve Üre değerleri	43
<b>Şekil 14.</b>	Evrelere göre ortalama Alarin ve Kalsiyum değerleri	43

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ACR</b>	: Albumin-to-creatinine ratio
<b>ADH</b>	: Antidiüretik Hormon
<b>AER</b>	: Albumin excretion rate
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>APO-1</b>	: Apoenzim 1
<b>APOL-1</b>	: Apolipoprotein L1
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>CREDIT</b>	: Chronic Renal Disease In Turkey
<b>CRP</b>	: C Reaktif protein
<b>dk</b>	: Dakika
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik Asit
<b>FGF</b>	: Fibroblast growth factor
<b>GALP</b>	: Galanin like peptid
<b>GalR-1</b>	: Galanin reseptör-1
<b>GalR-2</b>	: Galanin reseptör-2
<b>GFR</b>	: Glomerüler Filtrasyon Rate
<b>GnRH</b>	: Gonadotropin-releasing hormone
<b>IU/L</b>	: Ünite/litre
<b>K</b>	: Potasyum
<b>KBY</b>	: Kronik Böbrek Yetmezliği
<b>KDIGO</b>	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
<b>Kf</b>	: Kapiller filtrasyon katsayısı
<b>LH</b>	: Luteinizan hormon
<b>m<sup>2</sup></b>	: Metrekare
<b>mEq/gün</b>	: Miliekivalan/gün
<b>Mg</b>	: Magnezyum
<b>mg/dL</b>	: Miligram/ desilitre
<b>mL</b>	: Mililitre
<b>mm Hg</b>	: Milimetre civa

<b>mmol/L</b>	: Milimol/litre
<b>mRNA</b>	: Mesajcı Ribo Nükleik Asit
<b>n</b>	: Kişi sayısı
<b>Na</b>	: Sodyum
<b>ng/ml</b>	: Nanogram/mililitre
<b>PAH</b>	: Paraaminohippürük asit
<b>pg/mL</b>	: pikogram/mililitre
<b>PTH</b>	: Paratiroid hormonu
<b>R</b>	: Korelasyon katsayısı
<b>RAAS</b>	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
<b>S.S.</b>	: Standart sapma
<b>SDBY</b>	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
<b>X</b>	: Aritmetik ortalama

## 1. GİRİŞ

Böbrek dışardan alınan veya vücutta metabolizma sonucu oluşan atıkları vücudun dışına atar, vücut kompartmanlarındaki suyun volümünü ve içeriğini kontrol eder, su ve bütün elektrolitlerin miktarları arasındaki denge önemli ölçüde böbrekler tarafından sağlanır (1).

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) birçok sistemik hastalığa yol açan böbrek fonksiyonlarında progresif kötüleşme ve klinik anormalliği tarif eder. Amerika’da 20 yaş üzerinde KBY prevalansı % 11.5’dir. Yaklaşık 23 milyon kişinin hasta olduğu tahmin edilmektedir (1).

Türkiye’deki KBY prevalansı ve eşlik eden komorbid durumların sıklığı hakkında, Türk Nefroloji Derneği tarafından yapılan CREDIT çalışmasına göre KBY prevalansı Türkiye’de % 15,7 olarak bulunmuştur. Bu sonuca göre Türkiye’de her 6-7 yetişkinden birinde farklı evrelerde böbrek hasarı mevcuttur. Ülkemizde KBY’nin 7.3 milyon yetişkini etkilediği yaklaşık 2.4 milyon kişinin ise evre 3-5 KBY’ne sahip olduğu tahmin edilmektedir (1).

Alarin ilk kez Radmila Santic ve arkadaşları tarafından 2006’da insan nöroblastik tümör (nöroblastoma, ganglionöroblastoma ve ganglionöroma) gangliositlerinden izole edilmiş, 25 aminoasitten oluşan bir nöropeptid olarak tanımlandı (2). Alarin; periferik bir doku olarak, ilk kez fare ve insan deri dokusunda saptanmıştır. Dermal vasküler sistem içinde mikrovasküler arteriyoller ve venüler perisitlerde yer alabildiği gibi daha büyük damarların düz kasları arasında da yer almaktadır. Bulunduğu yere ve doza bağlı vazokonstriktör ve anti-ödem etkiye sahiptir. Farelerde Alarinin yeme davranışını stimule ettiği (oreksijenik), vücut ağırlığını arttırdığı, luteinizan hormonun (LH) ve Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) artışını sağladığı gösterilmiştir (2-6). Buna karşın 2016 yılında yapılan bir çalışmada ise Alarin’in santral katabolik bir peptid olduğu anoreksijenik ve hipermetabolik sonuçları ile gösterilmiştir. Başlıca oreksijenik nöropeptidlerden olan Oreksin-A KBY olan hastalarda yüksek olarak bulunmuştur. Öte yandan hemodiyaliz hastalarının % 23-76’sı malnütrisyon bulguları göstermektedir. Enerji metabolizması üzerindeki bu çelişkili bulgular ek araştırmalara olan ihtiyacı gözler önüne sermektedir. Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada KBY ve peptid yapılı hormonlar arasında bağlantı olduğu belirtilmiştir. Ancak geniş literatür taraması

yapıldığında Alarin ve KBY arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır (2-6). Bu çalışmadaki temel amacımız KBY'li hastalarda GFR hızlarına göre Alarin düzeyinin nasıl değiştiğini ve GFR oranlarıyla bir ilişkisinin olup olmadığını ortaya çıkarmaktır.

## **1.1. Genel Bilgiler**

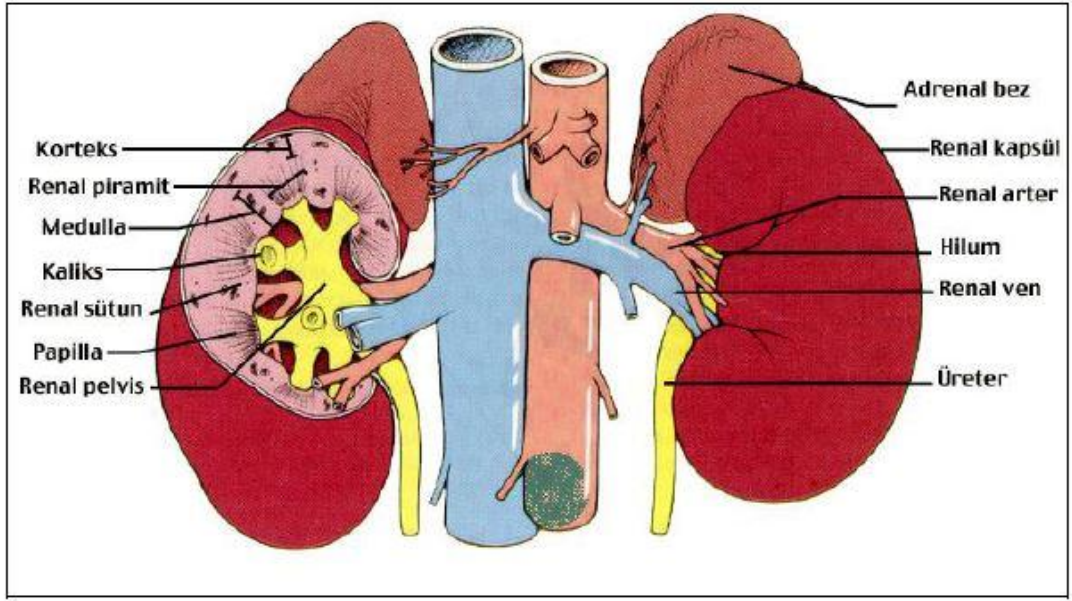
### **1.1.1. Böbreğin Anatomisi**

Böbrekler abdomenin arka kısmında retroperitoneal yerleşimli organlardır. Ortalama on iki, on dört cm uzunluğundadır. 130-170 gr ağırlığındadır. Sağ taraftaki böbrek karaciğere komşudur. Bundan dolayı sola göre biraz daha aşağıda yerleşmiştir. Böbreğin iç anatomisine bakıldığında ise; eğer böbrekten yukardan aşağı bir kesit alırsak dıştan içe doğru sırasıyla korteks, medulla, kaliksler ile pelvisi görürüz. En dışta bulunan yapılar korteks ve medulladır. Bunların içindeki yapılar; damarlar, sinirler, lenfler ve nefronlardır. Medulladan kalikslere doğru ilerleyince karşımıza piramit denilen yapılar çıkar. Piramit korteks ile medullanın sınırından başlayarak papillada sonlanır. Papilla ise minör kalikslere açılır, gelen idrar buraya akar. Küçük kaliksler birleşirler ve büyük kalikslere açılır ve buradan da renal pelvis açılır. Renal pelvis ise üreterle devam eder. Her iki üreter ortalama 30 cm boyunda olup mesaneye açılır (7).

Böbreğin kanlanmasını sağlayan arter aortadan gelen renal arterdir. Renal arterin iki dalı mevcuttur. Arka dal böbreğin arka ve orta kısmını besler. Ön dal ise geri kalan kısımları besler (7, 8).

Renal arterler anastomoz yapmaz ve her iki daldan bir piramide giden birer interlobar arter çıkar. İnterlobar arterlerde piramit tabanında seyrederek arkuat arteri oluşturur. İnterlobüler arterler arkuat arterlerin dallarıdır. Bu arterden çıkan afferent arterioller glomerüler yumağı oluşturur. Glomerüler yumaktan çıkan efferent arteriyoller ven sistemiyle devam eder (7, 8).

Böbreğin sinir sistemi renal pleksusdan kaynaklanır. Renal pleksusu oluşturan yapılar ise on birinci, on ikinci spinal sinirlerin dorsal kökleri, çölyak gangliyonun sempatik lifleri, splanknik ve vagus sinirlerinden gelen parasempatik liflerdir (7).



Şekil 1. Böbreğin Anatomisi

### 1.1.2. Homeostazda Böbreklerin İşlevi

Böbreklerimiz en önemli görevlerinden biri vücutta metabolik faaliyetler sonrasında oluşan artık maddelerin vücuttan atılmasıdır. Bir diğer önemli görev ise vücut sıvılarının hacim ve bileşimini kontrolünü sağlamaktır. Vücudumuzdaki sıvı ve tüm elektrolitlerin dengesi böbrekler tarafından sağlanır. Bu sayede iç homeostaz sağlanmış olur. Kısacası böbreklerin en önemli faaliyetleri plazmayı ve vücudumuzu artık maddelerin yükünden kurtarmak, onları süzmek ve ihtiyacımız olan gerekli maddelerin de geri emilimini sağlamaktır (7).

Böbreklerin başlıca görevleri (7);

- Yabancı maddelerin ve metabolik artıkların itrahi
- Su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi
- Vücut sıvılarının ozmolalitesinin ve elektrolit konsantrasyonunun düzenlenmesi
- Asit-baz dengesinin düzenlenmesi
- Arteriyel kan basıncının düzenlenmesi
- Hormonların salgılanması, metabolize edilmesi ve atılması
- Glukoneojenez

### **1.1.2.1. Yabancı Kimyasal Maddelerin ve Metabolik Yıkım Ürünlerinin, İlaçların ve Hormon Metabolitlerinin Atılması**

Böbreklerin başlıca amacı vücutta metabolizma sonucu oluşan atık maddelerin itrahidır. Bu ürünler arasında üre, kreatinin, ürik asit ve değişik hormon atık ürünleri yer alır. Oluşan bu ürünler hızlı bir şekilde vücuttan atılmalıdır. Böbrekler sadece metabolizma sonucu oluşan artıkların atılımında görev almazlar aynı zamanda dışardan alınan maddelerin de atılımını yaparlar (7).

### **1.1.2.2. Su ve Elektrolit Dengesinin Diizenlenmesi**

Vücudumuzdaki homeostazın sağlanabilmesi ve devam ettirilebilmesi için atılan su, metabolit ve elektrolitlerin denge içinde uyumlu olması gerekmektedir. Örneğin vücuda alınan madde atılandan fazla ise madde birikmeye başlar. Tam tersi durumda ise alınan daha az ise bu defa da maddenin miktarı azalmaya başlar. Bütün bu alım atım arasındaki dengeyi etkileyen faktörler kişinin beslenme alışkanlığı ve buna göre böbrekler tarafından yapılan ayarlamadır. Örneğin, sodyum alımı 30 mEq/gün gibi düşük bir değerden 300 mEq/gün gibi yüksek bir değere çıkarsa 2-3 gün içinde böbrekten atılması da 300 mEq/gün civarına yükselir ve böylece alınan ile atılan arasında denge yeniden kurulur (7).

### **1.1.2.3. Arteriyel Basıncın Düzenlenmesi**

Böbreklerimiz değişen oranlarda su ve sodyum atılımı yaparak arter basıncının uzun süreli düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Bunun yanında çeşitli böbrekler vazoaktif faktörleri (örneğin, anjiyotensin II) salgılayarak da kısa süreli kan basıncı regülasyonunda etkili olurlar (7).

### **1.1.2.4. Asit-Baz Dengesinin Düzenlenmesi**

Böbreklerin diğer önemli bir görevi ise asit-baz dengesinin düzenlenmesidir. Böbreklerimiz asit atılımı yaparak, akciğer ile koordinasyon içinde çalışarak vücut kompartmanlarında bulunan sıvıların tampon stoklarını regüle ederek bu görevlerini yerine getirirler. Böbrekler proteinlerin metabolizması sırasında oluşan sülfirik ve fosforik asit gibi bazı asit tiplerini uzaklaştıran tek organdır (7).

### **1.1.2.5. Eritrosit Yapımının Düzenlenmesi**

Eritrosit yapımını tetikleyen eritropoietin böbrekler tarafından salgılanır. Eritropoietin salgılanmasını sağlayan önemli uyaranlardan biri hipoksidir. Sağlıklı kişilerde kanda dolaşan eritropoietinin tümü böbreklerden sentezlenir. Bu yüzden ciddi böbrek hasarı olan, böbrekleri olmayan kişilerde anemi gelişir (7).

### **1.1.2.6. 1,25 Dihidroksi Vitamin D3 Yapımının Düzenlenmesi**

Vitamin D'in aktif formu olan 1,25-dihidroksi vitamin D3 böbreklerden sentezlenir. Aktif form kemiklerimizde kalsiyum birikimi için ve gastrointestinal sistemden kalsiyumun geri emilimi için gereklidir (7).

### **1.1.2.7. Glukoz sentezi**

Uzun süreli açlık durumlarında karaciğerin yanında böbreklerimiz de kana glukoz salınımına katkıda bulunur; glukoneojenezle glukoz sentezler (7).

## **1.1.3. Böbreklerin Fizyolojik Anatomisi**

### **1.1.3.1. Böbreğin Kanlanması**

Böbreklere gelen kan miktarı yaklaşık olarak kalp debisinin 1/5'dir. Böbrek arteri, hilum bölgesinden girdikten sonra ilerleyerek çeşitli arterleri ve en son afferent arteriyolları oluşturur. Afferent arteriyoller ise filtrasyonun başlangıcı olan glomerüler kapillerleri oluşturur. Glomerüler kapillerin ise distal uçları birleşerek peritübüler kapiller ağ denenen ikinci kapiller ağı oluşturur. Bu ağ böbrek tübüllerini çevreler (7, 8).

Böbreğin kan dolaşımını görüldüğü üzere özel bir dolaşımdır. İki ayrı dolaşım mevcuttur. Glomerüler ve peritübüler kapiller olmak üzere iki dolaşım vardır. Bu iki dolaşım birbirlerinden, her iki kapiller yatakta da hidrostatik basıncın düzenlenmesine yardımcı olan efferent arteriyol ile ayrılırlar. Yüksek hidrostatik basınç sıvının çabuk filtrasyonunu sağlar. Düşük olan basınç peritubuler kapillerde geri emilime olanak sağlar (7-9).

### **1.1.3.2. Böbreğin İşlevsel Birimi Nefron**

İnsan böbreklerinin fonksiyonel birimi nefronlardır. Herbir böbrekte yaklaşık olarak bir milyon kadar nefron bulunur ve nefronlar kendini yenileyemezler. Bundan dolayı bu süreç geri dönüşümsüzdür, her hasar sonucunda nefron sayısı giderek azalır. Yaşlandıkça fonksiyonel nefron sayısı giderek azalır örneğin 40 yaşından sonra her 10 yılda fonksiyonel nefron sayısı % 10 azalır. Bu kayıp ciddi gibi görünse de kalan nefronlarda meydana gelen adaptif değişiklikler homeostazın korunmasına yardımcı olur. Nefronlar iki ana kısımdan oluşur birincisi gelen kanın filtrasyonunu yapan glomerüller, ikincisi ise oluşan filtratın idrara dönüşümünü sağlayan tübül sistemidir (7).

Glomerülleri diğer kapiller yapılar ile karşılaştırdığımızda bazı farklılıklar olduğunu görürüz. İlk fark glomerüllerin yüksek hidrostatik basınca sahip olmaları, dallanma göstermeleri ve anastomoz yapan bir kapiller ağ olmasıdır. Ayrıca glomerül Bowman kapsülü ile sarılmıştır. Glomerül kapillerlerinden filtre olan sıvı Bowman kapsülü içine ve sonra böbrek korteksinde yer alan proksimal tübül içine akar (10).

Proksimal tübüle gelen içerik, Henle kıvrımına doğru akarak ilerler. Henle kıvrımının inen ve çıkan olmak üzere iki kolu vardır. İnen kolun ve çıkan kolun alt ucunun duvarlarının ince olmasından dolayı Henle kıvrımının ince kısmı olarak adlandırılır. Henlenin kortekse girdikten sonraki kısımları kalındır, bu nedenle çıkan kolun kalın kısmı olarak adlandırılır (7, 11).

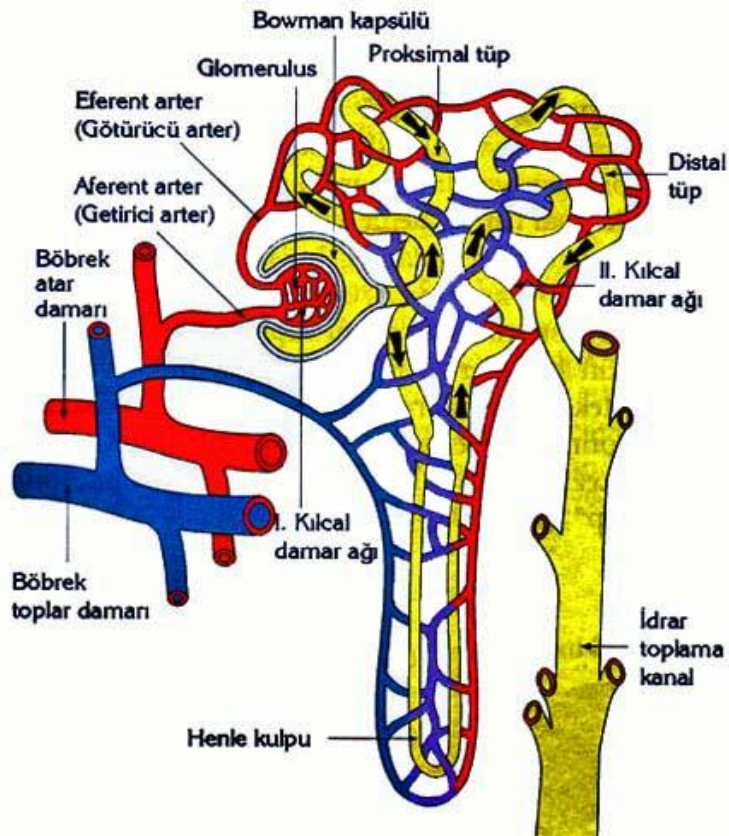
Çıkan kalın kolun son kısmında özelleşmiş bir yapı bulunur. Bu yapıya makula densa denir. Makula densayı böbreğin korteks kısmına yerleşmiş distal tübül izler. Distal tübülü ise birleştirici tübül ve kortikal toplayıcı tübül takip eder. Oluşan sıvı içerik, kortikal toplayıcı kanala iletilir. 8-10 adet kortikal toplayıcı kanalın başlangıç kısımları birleşir daha geniş bir toplayıcı kanal yaparlar. Toplayıcı kanallar birleşerek giderek daha geniş toplayıcı kanalları yaparlar. Renal papillanın tepesi aracılığı ile böbrek pelvisine boşalır (7-9).

### **1.1.3.3. Nefron Yapısında Bölgesel Farklar: Kortikal ve Jukstameduller Nefronlar**

Nefronlar böbreğin içinde yerleştikleri yerlere göre farklılıklar içerirler. Eğer glomerüller korteksin dış kısmında yerleşmiş ise bu nefronlara kortikal nefronlar

denmektedir. Bu nefronların medulla içine inen çok kısa bir Henle kıvrımları mevcuttur. % 20-30 oranında nefronun ise glomerülleri korteksin derin kısımlarında medullaya yakın bölgede yerleşmiştir ve jukstamedüller nefronlar olarak adlandırılır. Bu nefronların uzun Henle kıvrımları medullanın derinliklerine kadar iner (7, 12).

Jukstamedüller nefronların vasküler yapıları da farklıdır. Kortikal nefronların bütün tübül sistemi yoğun bir peritübül kapiller ağ ile çevrelenmişken Jukstamedüller nefronların glomerüllerinden ayrılan uzun efferent arter dış medullaya kadar uzanan Henle ile birlikte seyreden vaza recta denilen özelleşmiş bir kapiller ağ oluşturur. Vaza recta yapısı kortekse doğru ilerler. Bu özelleşmiş ağ idrarın konsantre edilmesinde önemlidir (7, 8).



Şekil 2. Nefronun Yapısı

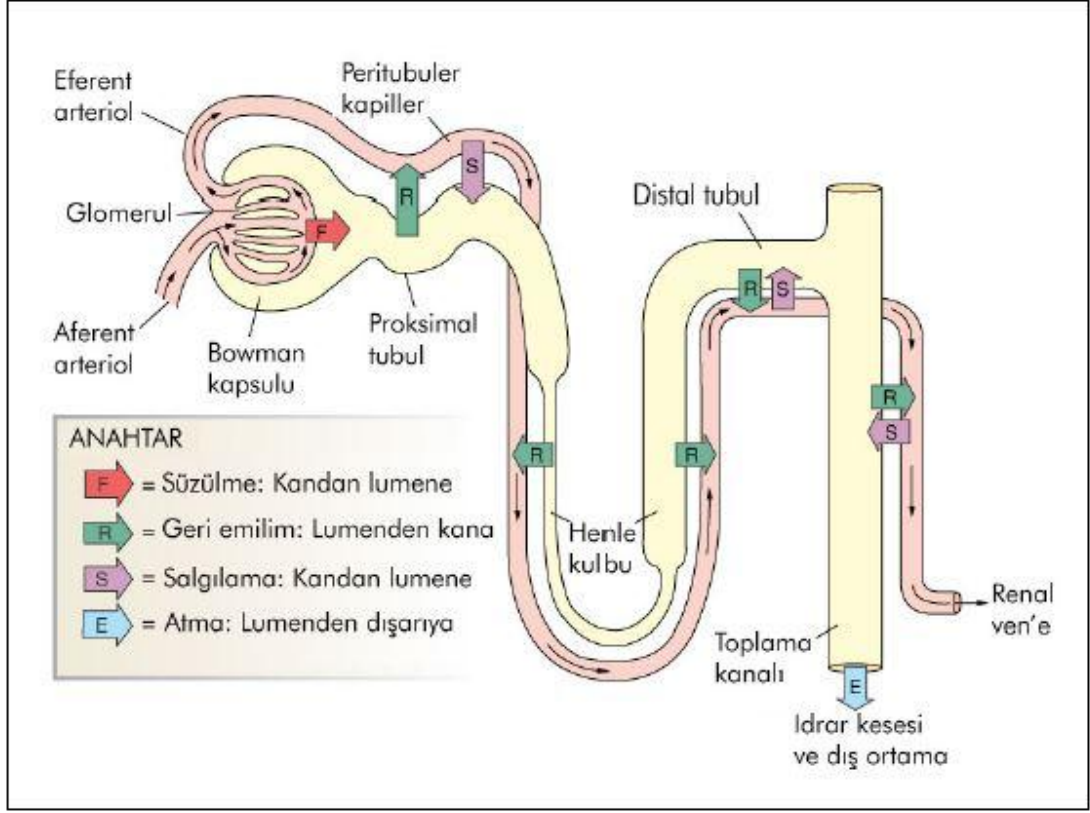
#### 1.1.4. Glomerüler filtrasyon, Tübül Geri Emilim ve Tübül Sekresyon

Vücuttaki artık ürünlerin itrahi üç işlemin toplamı sonucu oluşur (7)

- (1) Glomerüler Filtrasyon
- (2) Böbrek Tübüllerinden Geri Emilim
- (3) Tübül sekresyon

Matematiksel olarak şu şekilde ifade edilir:

$$\text{İdrarla atılma hızı} = \text{Filtrasyon hızı} - \text{Geri Emilim hızı} + \text{Sekresyon hızı}$$



Şekil 3. İdrarın Oluşumunda Etkili Olan Kuvvetler (7)

#### 1.1.4.1. Glomerüler Filtrasyon

İdrar oluşumunun ilk aşaması Bowman kapsülüne gelen sıvının filtre edilmesi ile başlar. Glomerül kapiller yapı büyük maddelere karşı geçirgen değildir. Bundan dolayı glomerüler filtratta protein ve eritrosit bulunmaz. Plazmada bulunan diğer maddelerin konsantrasyonu, glomerüler filtratla aynıdır. Kalsiyum ve yağ asitleri istisnadır. Çünkü bu yapılar küçük olmasına rağmen proteinlere bağlı oldukları için serbestçe filtre olamazlar. Plazma kalsiyumunun neredeyse yarısı ve yağ asitlerinin çoğu proteinlere bağlı olarak bulunur. Bu nedenle süzülme işlemi olmaz (7, 13).

Glomerüler filtrasyon hızı, böbrek plazma akımının yaklaşık 1/5'i kadardır. Normal yetişkin bir insanda GFR ortalama 125 ml/dak veya 180 litre/gün'dür. Filtrasyon fraksiyonu 0.2 civarındadır. Bu böbreğe gelen plazmanın %20'sinin glomerül kapillerleri tarafından filtre edildiği anlamına gelir (7, 14).

Filtrasyon fraksiyonu şu şekilde hesaplanır (7, 14):

$$\text{Filtrasyon fraksiyonu} = \text{GFR} / \text{Böbrek plazma akımı}$$

Glomerül kapiller membranı iki yerine üç tabaka içermesi ile diğer kapiller ağlardan ayrılır fakat genel olarak benzerdir. Bu üç büyük tabaka; kapiller endoteli, bazal membran ve podosit tabakasıdır. Bu üç tabaka filtrasyon bariyerini oluşturur. Üç katman olmasına rağmen diğer kapillerlerden yüzlerce kat daha fazla madde ve suyu filtre ederler. Filtrasyon hızı yüksek olmasına rağmen glomerül kapiller membranı plazma proteinlerinin çıkışını engeller (14).

Bu yüksek filtrasyon hızı membranın kendine has özelliklerinden kaynaklanır. Kapiller endoteli pencere ya da fenestra denilen binlerce küçük delik içerir. Pencere büyük olmasına rağmen negatif yüklü olması proteinlerin pencerelerden geçişini engeller (14).

Endotelin etrafını bazal membran çevreler. Bu iki yapı arasındaki mesafe geniştir ve arasından su ve küçük solütlerin geçebilmesine izin verir. Bu mesafe arasında da protein geçişine izin verilmez. Bazal membranın yapısında bulunan proteoglikanların güçlü negatif elektrik yüküne sahip olmaları bunu engelleyen sebeptir (7, 15).

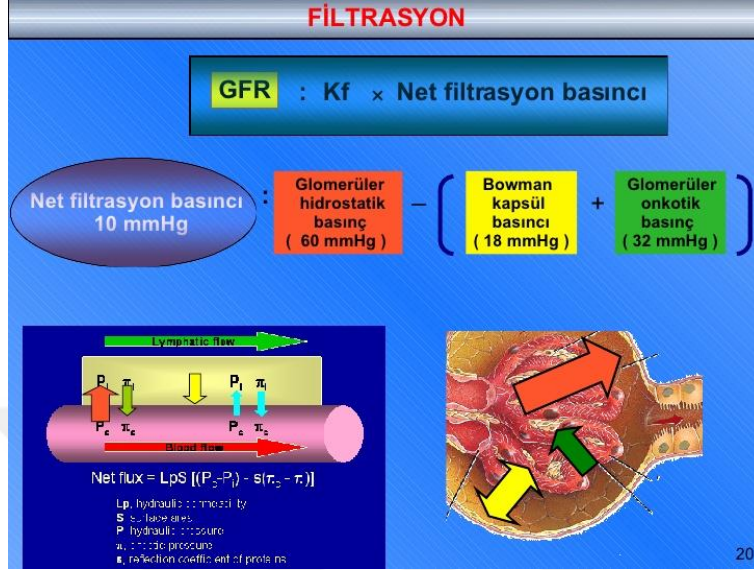
Glomerül membranının son kısmı glomerülün dış yüzeyini döşeyen epitel hücreleridir. Hücreler kesintisiz değildir podosit denilen çıkıntılar vardır. Podositler arasında yarık denilen ve sıvının geçişine izin veren yapılar mevcuttur. Bu epitel hücreleri de negatif yüklü olduğundan protein filtrasyonunu engeller. Böylece glomerüler kapiller duvarın bütün tabakaları plazma proteinlerinin filtrasyonuna karşı bir bariyer oluşturur (16).

#### **1.1.4.2. Glomerüler Filtrasyon Hızını Belirleyen Faktörler**

Glomerüler Filtrasyon Rate üç kuvvet tarafından belirlenir. Bu kuvvetler; glomerüler membrana etki eden hidrostatik basınç, kolloid ozmotik basınç ve glomeruler kapiller filtrasyon katsayısıdır. GFR, kapiller filtrasyon katsayısı (Kf) ve net filtrasyon basıncının çarpımına eşittir. Şu şekilde ifade edilir (7, 17).

$$\text{GFR} = \text{Kf} \times \text{Net filtrasyon basıncı}$$

Aslında net filtrasyon basıncı, glomerüler kapillerlerden filtrasyonu kolaylaştıran veya engelleyen kolloid ozmotik ve hidrostatik basınçların toplamını verir (7, 17).



**Şekil 4.** Glomerüler Filtrasyon Hızını Belirleyen Faktörler

Filtrasyonu Kolaylaştıran Kuvvetler (mm Hg)

- Glomerüler hidrostatik basınç
- Bowman kapsülünün kolloid ozmotik basıncı

Filtrasyona Engel Olan Kuvvetler (mm Hg)

- Bowman kapsülü hidrostatik basıncı
- Glomerüler kapiller kolloid ozmotik basıncı (7)

Glomerüler Kapiller Filtrasyon katsayısının ( $K_f$ ) artması GFR'yi artırır.

Bowman kapsülünde hidrostatik basıncın artması GFR'yi azaltır.

Glomerüler kapiller kolloid osmotik basıncın artması GFR'yi azaltır.

Glomerüler kapiller hidrostatik basıncın artması GFR'yi artırır (7).

### 1.1.4.3. Glomerüler Filtrasyon Hızınının Fizyolojik Ve Hormonal Kontrolünde Etkili Olan Faktörler

- Sempatik sinir sisteminin uyarılması glomerüler filtrasyon hızını azaltır.
- Endotelin, norepinefrin, epinefrin, gibi maddeler böbrek damarlarında vazokonstriksiyona neden olur ve sonucunda GFR azalır.

- Endotelden kaynaklanan nitrik oksit böbrek damar direncini azaltır ve GFR'yi artırır.
- Bradikinin ve prostoglandinler ve GFR'yi artırır.
- Anjiotensin II efferent arteriyolları daraltır (14).

#### **1.1.4.4. GFR'nin Otoregülasyonu**

Kan basıncında gün içinde ciddi değişiklikler olmasına rağmen böbrek içi feedback mekanizmaları ile glomerüler filtrasyon hızı sabit tutulur. Bu geri bildirim mekanizmaları böbrekler vücut dışına çıkarılsa dahi devam eder. Böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızındaki bu rölatif sabitliğe otheregülasyon denir. Otheregülasyonun ana amacı glomerüler filtrasyon hızını sabit tutmaya çalışmak, su ve madde atılımını kontrol etmektir (7, 18).

Otheregülasyon görevini yaparken iki noktadan geribildirim alır. Birincisi makula densadaki sodyum klorür konsantrasyonundaki değişiklikler, ikincisi renal arteriyollerin direnç hakkında geribildirimdir. Bu sayede distal tübüle gelen sodyum klorür miktarı kararlı tutulur. Aksi takdirde bu mekanizmanın yokluğunda fazla miktarda atım değişiklikleri meydana gelir (7, 19, 20).

Bu geri bildirim mekanizmasının birlikte hareket eden iki bileşeni vardır: afferent arteriyoller geri bildirim mekanizması ve efferent arteriyoller geribildirim mekanizması. Bu geri bildirim mekanizmaları jukstaglomerüler kompleksin özel anatomik yerleşimine bağımlıdır. Jukstaglomeruler kompleks distal tübülün başlangıcındaki makula densa hücreleri ve afferent ve efferent arteriyollerin duvarlarındaki jukstaglomerüler hücrelerden oluşur (7, 9, 20).

Makula densa distal tübülde afferent ve efferent arteriyollerle temas eden bölgede bir grup özelleşmiş epitel hücrelerdir. Makula densa'da geçen sıvının içeriğinde sodyum klorür azalırsa afferent arteriyollerde dilatasyona neden olur ve sonuçta renin salgısı artar, glomerüler filtrasyon hızı normal düzeyine gelir (20, 21).

Glomerüler filtrasyonun sabit kalmasında, düzenlenmesindeki diğer mekanizma, miyojenik mekanizmadır. Bu mekanizma, arteryel basıncın artması sırasında kan damarlarının bireysel direnç yeteneğidir. Küçük arterler üzerinde yapılan çalışmalar damar düz kaslarında gerime neden olan değişikliklerin bu cevaba neden olduğunu göstermektedir. Damar duvarının gerilmesi hücre içine kalsiyum

girişinin artırır. Bu mekanizma ile böbrek kan akımının ve GFR'nin aşırı artması önlenir (21, 22).

#### 1.1.4.5. Tübüler Geri Emilim ve Sekresyon

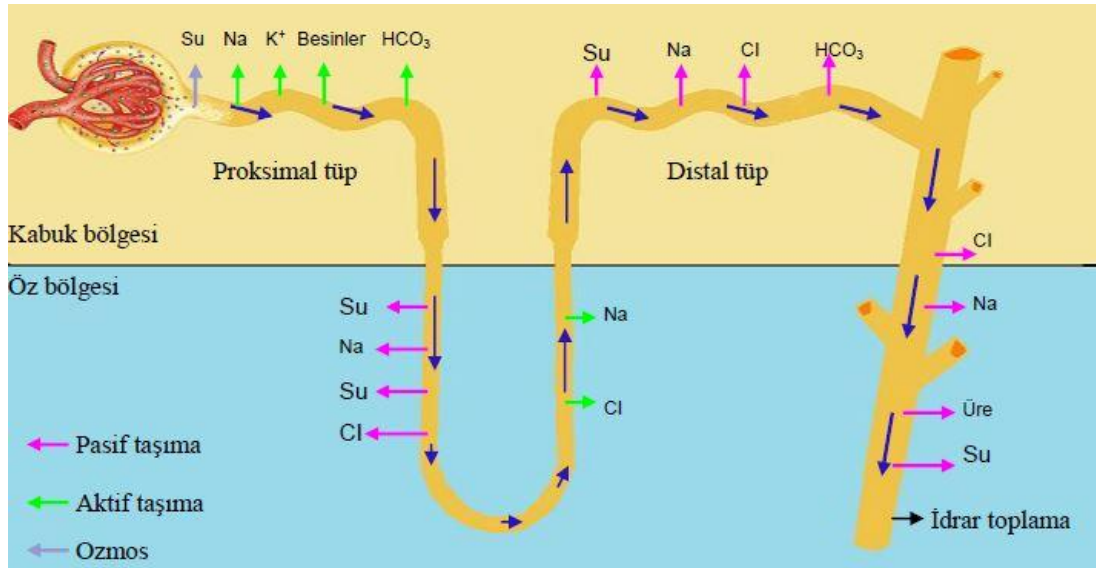
Glomerüler filtrat böbrek tübüllerine girdiği zaman idrar olarak atılmadan önce tübülün birbirini izleyen proksimal tübül, Henle kıvrımı, distal tübül, toplayıcı tübül ve nihayet toplayıcı kanal boyunca akar. Bu yol boyunca bu maddeler selektif olarak tübülden kana geri emilir, bazıları ise kandan tübül lümenine salgılanır. Sonunda idrar oluşur (7, 20, 23).

*İdrarla atılma= Glomerüler Filtrasyon -Tübüler geri emilim +Tübüler salgılama*

Birçok maddenin idrarla son atılma hızını saptamada geri emilim, sekresyondan çok daha önemli rol oynar. Ancak sekresyon, idrarda çıkan potasyum iyonları, hidrojen iyonları ve birkaç başka maddenin önemli kısmından sorumludur. Bu maddelerden herbirinin hangi hızda filtre olduğu şu şekilde hesaplanır (7, 20, 23):

*Filtrasyon= Glomerüler filtrasyon hızı x Plazma konsantrasyonu*

Bu hesaplamada maddelerin serbestçe filtre oldukları ve plazma proteinlerine bağlanmadıkları farzedilir (23).



Şekil 5. Tübüler Filtrasyon Ve Geri Emilimin Şematize Gösterim (7)

## 1.1.4.6. Nefronun Değişik Kısımları Boyunca Geri Emilim ve Sekresyon

### 1.1.4.6.1. Proksimal Tübülde Geri Emilim

Normal şartlarda proksimal tübüle gelen filtratın içindeki su, sodyum ve klor, farklı fizyolojik şartlarda değişken olmasına rağmen, yaklaşık %65'i proksimal tübülden geri emilir. Proksimal tübülde geri emilim aktif ve pasif mekanizmalarla olur. Bundan dolayı proksimal tübül hücrelerinde bu aktiviteleri desteleyecek bol miktarda mitokondri bulunur. Ayrıca hücrelerin lümenine bakan tarafında fırçamsı kenar bulunur. Bunun yanında hücreler arası boşlukta da bol miktarda kanallar bulunur. Bütün bu organizasyon sodyum ve diğer maddelerin yüzey alanını arttıracak kapasiteyi sağlar (7, 20, 23, 24).

Fırçamsı kenarda taşıyıcı moleküller de bulunur. Bu moleküller sayesinde sodyum iyonu, glukoz ve aminoasit gibi moleküller birlikte taşınır. Kalan sodyum ise hidrojenin lümenine atılımı sırasında zıt mekanizma ile geri alınır. Sodyumun proksimal tübülde emilimi farklıdır. İlk yarıda sodyum daha çok glukoz ve aminoasitlerle emilir. Kalan sıvıda klorür yoğun olarak bulunur. Bundan dolayı proksimal tübülün ikinci yarısında daha çok klorürü ile geri emilir. Proksimal tübülün ikinci yarısında birinci kısmı ile karşılaştırıldığında klorür oldukça yüksek yoğunlukta bulunur. Tübülün bu kısmında klorür iyonları, hücrelerarası birleşme bölgelerinden difüzyonla böbrek hücreler arası sıvıya geçer (7, 20, 23-25).

Sodyumun büyük kısmı emilmesine rağmen sodyum yoğunluğu kısmen sabit kalır. Çünkü proksimal tübül aynı zamanda suya da çok geçirgendir. Suyun yanında aminoasit, glukoz gibi organik maddeler de emilirken, kreatinin gibi aktif emilmeyen maddelerin yoğunluğu giderek artar. Ozmolarite proksimal tübül boyunca bu sayede değişmemiş olarak kalır (7, 20, 26).

Safra tuzları, oksalat, ürat, katekolaminler gibi önemli miktarda organik asitler ve bazlar da proksimal tübülden salgılanır. Bu maddeler filtre edilmelerinin yanında lümenine sekrete edilir. Metabolizma sonucu oluşmuş ürünler bu bölgeden sekrete edilir ve vücuttan çabucak uzaklaştırılmış olur (7, 20, 27).

Proksimal tübülden çabuk salgılanan bir başka madde, paraaminohippürik asittir (PAH). PAH çok hızlı bir şekilde itrah edilir, bu nedenle PAH klirensi böbrek plazma akımının göstergesi olarak kullanılabilir (7, 28).

#### **1.1.4.6.2. Henle Kıvrımından Çözünmüş Madde ve Su Taşınması**

Henle kıvrımı üç bölgeden oluşur. Bunlar inen ince Henle, çıkan ince Henle ve çıkan kalın Henle kısımlarıdır. İnce inen ve çıkan bölgeler ince fırçamsı kenarı olmayan, mitokondrisi az yapılardır (7, 29).

İnce Henle'nin inen kısmının asıl görevi difüzyonla maddeleri geri emmektir. Suyu çok geçirgen bir bölge iken üre ve sodyum gibi maddeleri orta derecede geçirmektedir. Glomerülden filtre olan suyun yaklaşık %20'si inen ince Henle kıvrımından geri emilir. Geriye kalan henle kısımlarının önemli özelliği ise suya geçirgen olmayışlarıdır. Bu özellik idrarın yoğunlaştırılmasına katkıda bulunur (7, 29).

Çıkan kalın Henle bölümünün görevi ise sodyum, klorür ve potasyum gibi maddeleri aktif olarak emmektir. Lümendeki sodyum, klor ve potasyumun % 25'i çıkan kalın kolundan geri emilir. Kalsiyum, magnezyum, bikarbonat gibi iyonlar da bu kısımda emilir (7, 30). Bu bölgede emilimi sağlayan en önemli yapı epitel hücrelerinin bazolateral membranlarında bulunan sodyum-potasyum ATPaz pompasıdır. Hücre içine sodyum taşınması, başlıca 1-sodyum 1-potasyum ve 2-klorür taşıyıcıyla yapılır. Lümen tarafındaki zar da bu taşıyıcı protein sodyumun yüksek yoğunluktaki lümeninden, düşük yoğunluktaki hücre içine geçişi sırasında açığa çıkan enerjiyi, potasyumu yoğunluk farkına karşı hücreye taşımada kullanır. Furosemid, etakrinik asit, bumetanid gibi diüretikler bu bölgeye etki eder (7, 31). Çıkan kalın kolda ayrıca magnezyum, kalsiyum, gibi katyonların da geri emilimi yapılır (7, 32).

Kalın çıkan kolda sodyum ve hidrojen zıt taşıyıcısı bulunur. Sodyum geri emilirken hidrojen lümenine sekrete edilir. Bu bölge suya geçirgen değildir. Bu nedenle, segmente ulaşan suyun önemli kısmı fazla miktarda çözünmüş madde geri emilimine rağmen lümeninde kalır (7, 31).

#### **1.1.4.6.3. Distal Tübül**

Distal tübül Henle kıvrımından sonra devam eden kısımdır. İki kısımdan oluşur. İlk kısım glomerüler filtrasyon hızını ve kan akımını kontrol eden geri bildirim sağlayan jukstaglomerüler kompleksi oluşturur. Distal tübülün geri kalan kısmı Henle kıvrımının çıkan kalın kısmına benzer özellikler taşır. Sodyum, potasyum ve klorür dahil iyonların önemli kısmı bu bölgede geri emilirken, su ve

üreye geçirgen olmayan bir bölgedir. Tübüler sıvı burada seyreltildiği için bu bölge, dilüe edici bölge adını alır (7, 33).

Glomerülden filtre olan sodyum ve klorürün yaklaşık % 5'i distal tübülün ilk kısmından geri emilir. Sodyum klorür taşıyıcısı her ikisini de hücre içine taşır. Sodyum-potasyum ATPaz, sodyumu bazo-lateral membrandan dışarı pompalar. Klorür, klorür kanalları ile bazola-lateralden membrandan hücreler arası mesafeye difüze olur (7, 34).

#### **1.1.4.6.4. Distal Tübülün Son Kısımları ve Kortikal Toplayıcı Tübül**

Distal tübülün ikinci kısmı ve toplayıcı tübül benzer fonksiyonel özelliklere sahiptir. Anatomik olarak iki farklı hücreden oluşurlar, esas hücreler ve interkale hücreler. Esas hücreler lümeninden sodyum ve su geri emer, lümen potasyum salgılar. İnterkale hücreler potasyum iyonunu geri emer hidrojen iyonlarını salgılar (7, 35).

Esas hücreler sodyumu geri emer ve potasyum salgılarlar. Esas hücreler tarafından sodyum geri emilimi ve potasyum sekresyonu her hücrenin bazo-lateral tarafındaki sodyum-potasyum ATPaz pompasının aktivitesine bağlıdır. Bu pompa hücre içinde düşük sodyum yoğunluğunu korur ve böylece özel kanallar aracılığı ile sodyumun hücre içine girmesine olanak sağlar (7, 29).

Spironolakton, amilorid ve triamteren gibi potasyum-tutucu diüretiklerin etki ettiği esas bölge esas hücrelerdir. Aldosteron antagonistleri aldosteron reseptörü ile yarışarak esas hücrede aldosteronun sodyum emilimini ve potasyum sekresyonunu arttırıcı etkisini baskılar (7, 20, 36).

İnterkale hücreler bol miktarda hidrojen iyonu salgılar, bikarbonat ve potasyum iyonlarını geri emerler. İnterkale hücrelerden hidrojen sekresyonuna hidrojen-ATPaz taşıma mekanizması aracılık eder. Bu hücrelerde karbonik anhidraz etkisi ile su ve karbondioksitten oluşan karbonik asitten hidrojen ve bikarbonat iyonları ayrışır. Hidrojen iyonu tübüler lümenine salgılanırken her bir hidrojen iyonuna karşılık da bazo-lateral membrandan geri emilecek bir bikarbonat iyonu hazır olur. İnterkale hücreler aynı zamanda potasyum iyonlarını da çok iyi anlaşılmamış bir mekanizma ile geri emerler (7, 36).

Distal tübülün son kısmının ve kortikal toplayıcı tübüllerin işlevsel özellikleri aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

1. Distal tübülün iki kısmı da üreye geçirgen değildir. Fakat medüller toplayıcı kanallarda bir miktar üre geri emilimi olur.

2. Hem distal tübülün son kısmı, hem kortikal toplayıcı tübül segmentleri sodyum iyonlarını geri emer ve geri emilim hızı hormonlarla özellikle aldosteron ile kontrol edilir.

3. Bu nefronların interkale hücreleri aktif hidrojen ATPaz mekanizması ile bol miktarda hidrojen iyonu salgırlar. Böylece interkale hücreler vücut sıvılarının asit-baz dengesinin düzenlenmesinde anahtar rol oynarlar.

4. Distal tübülün son kısmı ve kortikal toplayıcı tübüllerin suya karşı geçirgenliği vazopresin de denilen antidiüretik hormon tarafından kontrol edilir. Bu sayede idrarın dilüe edilmesi, konsantre edilmesi sağlanır (7, 37).

#### **1.1.4.6.5. Medüller Toplayıcı Kanal**

Medüller toplayıcı kanallarda su ve sodyumun yaklaşık yüzde onu geri emilir. Fakat idrar oluşumunda işlem yapılan son bölge olduğu için itrah edilecek su ve solüt miktarının belirlenmesinde önemlidir (7, 38).

Medüller tübül hücrelerinin bazı özellikleri şu şekildedir:

1. Medüller toplayıcı kanalların suya karşı geçirgenlikleri ADH ile kontrol edilir.
2. Korteksteki toplayıcı tübüllerden farklı olarak medüller toplayıcı kanallar üreye geçirgendir. İdrarın yoğunlaştırılmasında önemlidir.
3. Medüller toplayıcı kanallar hidrojen salgılama yeteneğine sahiptir. Bu nedenle medüller toplayıcı kanallar da asit-baz düzenlenmesinde rol oynarlar (7, 39).

#### **1.1.5. Kronik Böbrek Yetmezliği**

##### **1.1.5.1. Tanım**

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) böbrek fonksiyonlarında progresif kötüleşme ile birlikte birçok klinik anormalliği tarif eder. KBY birçok sistemik hastalık ile sonuçlanır. KBY'nin şiddeti glomerüler filtrasyon hızındaki azalmaya göre derecelendirilir (Tablo 1) (40).

**Tablo 1.** Kronik böbrek yetmezliği evreleri

Evre	Tanım	GFR(mL/dk/1.73 m <sup>2</sup> )
1	Normal veya artmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	≥ 90
2	Hafif GFR azalması ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede böbrek yetmezliği	30-59
4	Şiddetli böbrek yetmezliği	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği	< 15

Glomerüler Filtrasyon Rate sürekli olarak 60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>'nin altına düşerse hasta muhtemelen kronik böbrek yetmezliğinin birçok klinik manifestasyonunu gösterecektir. GFR'nin ölçümü zahmet vericidir. Çünkü hastanın serum kreatinin düzeyi ve demografik bilgileri kullanılır. Akut böbrek yetmezliğinin tersine kronik böbrek yetmezliğinde nadiren böbrek hasarı tedavi edilebilir. Çoğu KBY'li hastalarda böbrek fonksiyon kaybı böbrek hasarına göre belirlenir. Çünkü KBY ilerleyici bir şekilde kötüleşir. Hatta hastalık başlangıçta inaktif olsa bile progresif olarak kötüleşir. Tablo 2'de 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek yetmezliğinin kriterleri bulunmaktadır (40).

**Tablo 2.** KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek yetmezliği kriterleri

KBY Kriterleri (en az biri 3 aydan uzun süredir var olmalı)	
Böbrek hasarı göstergeleri	Albüminüri (AER ≥30 mg/24 saat; ACR ≥30 mg/gr)
	İdrar sediment anormallikleri
	Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler
	Histolojik olarak saptanmış anormallikler
	Görüntüleme ile saptanmış yapısal anormallikler
	Böbrek nakli öyküsü
GFR azalması	GFR<60 mL/dk/1.73 m <sup>2</sup>

Kronik Böbrek Yetmezliği üremi olarak bilinen sendromun laboratuvar testleri ile ölçülebilen anormalliklerini içeren bir klinik bozukluk spektrumudur. Üremi aslında kanda idrar anlamına gelmektedir. Kanda atılamayan iyonlar ve metabolik artıklar birikir. Böbrek çoğu fonksiyonunu yerine getiremediği zaman buna son dönem böbrek hastalığı denir ve hastanın yaşaması için diyaliz ya da transplantasyon gerekir (41).

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Kronik Böbrek Yetmezliği Değerlendirme ve Yönetim Kılavuzunda 2012 yılı KBY'nin tanımında

modifikasyonlar yapılmıştır. Buna göre KBY, 3 aydan uzun süredir devam eden, sağlığa etkileri olan böbrek yapı ve fonksiyonundaki anormallikler olarak tanımlanmış, evre 3 olgular G3a ve G3b olmak üzere iki alt gruba ayrılmış ve albüminüriye dayanan KBY sınıflaması eklenmiştir (40).

Tablo 3’de bu sınıflandırma gösterilmektedir.

**Tablo 3.** KDIGO kılavuzuna göre KBYde GFR ve albüminüri kategorileri (40)

GFR Evreleri	GFR (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	Tanımlar
G1	≥90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-şiddetli derecede azalmış
G4	15-29	Şiddetli azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği
Albüminüri Evreleri	AER(mg/gün)	Tanımlar
A1	<30	Normal/yüksek normal
A2	30-300	Yüksek
A3	>300	Çok yüksek

### 1.1.5.2. Epidemiyoloji

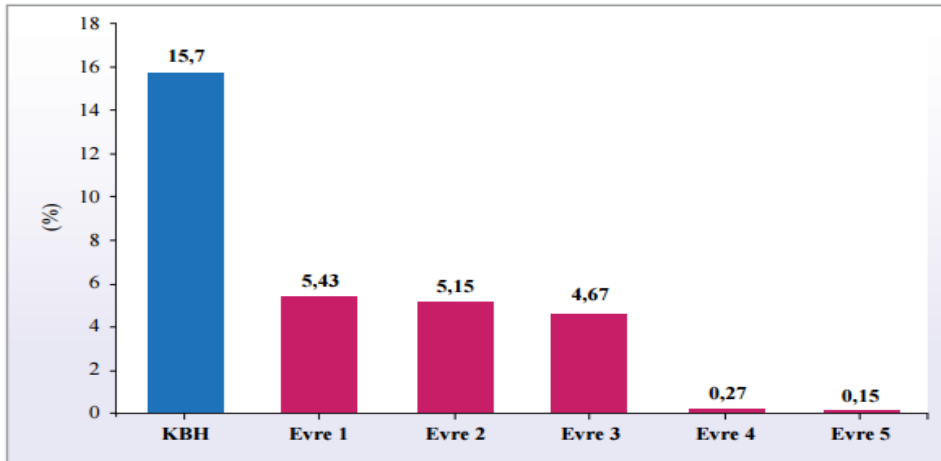
Kronik Böbrek Yetmezliği evrelemesini en geniş olarak tanımlayan yöntem 2009 yılında Kronik Böbrek Hastalıkları Epidemiyoloji İşbirliği tarafından tanımlanan denklemdir. Bu denklemde KBY’nin komplikasyon gelişimi için kesinleşmiş risk olan Sistatin C ve kreatinin ile bilgileri modifiye edebiliriz. Bu denklemi kullanarak yapılan hesaplamalara göre Amerika’da 20 yaş üzerinde KBY prevalansı % 11.5’dir. 23.1 milyon kişinin hasta olduğu tahmin edilmektedir. En geniş grup GFR’si 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> nin altında olan gruptur (42).

Glomerüler Filtrasyon Rate eşik değerinin altına düştükçe hastalar KBY’nin hipertansiyon, anemi, hiperfosfatemi ve asidoz gibi komplikasyonlarına daha yatkın hale gelecektir. Bütün yetişkinler içinde evre 3 yetmezlik giderek artmaktadır. Bu muhtemelen bu yaş grubunda Tip 2 DM ve obezitenin prevalansının artması ile ilgilidir. Veriler 2001 yılından beri kişilerin KBY geliştirme riskinin artmadığını göstermektedir. Bununla beraber son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların sayısının 615 bin olduğu tahmin edilmektedir. Bunun ana sebebi KBY hastalarının çoğunun yetmiş yaş ve üstü hastalar olmasıdır. Yaşlıların yanı sıra hastaların çoğu

Afrika, Asya, İspanya, Havai ve Pasifik ada kökenli olan Amerikalılardır. Amerika'daki KBY hastalarının % 70'inden fazlasında iki hastalık görülmektedir. % 44'ü diyabet, % 28'i hipertansiyon hastasıdır. Bundan başka KBY'li hastaların frekansı ailesinde hastalık olanlarda ve albüminürisi olanlarda artmaktadır. KBY ile ilgili genetik epidemiyolojik bilgiler sınırlıdır. Fakat Apoenzim-1 (APO-1) geni tarafından kodlanan apolipoprotein -1 ve apolipoprotein-2 varyasyonlarına sahip Afrika kökenli Amerikalılar'da GFR'nin azalmasını destekleyen bulgular vardır. KBY gelişimini arttıran diğer epidemiyolojik faktörler kardiovasküler hastalıklar, sigara içme ve hiperlipidemi ile ilişkilidir (42).

#### 1.1.5.2.1. Türkiye'de Epidemiyoloji

Türk Nefroloji Derneği tarafından yapılan CREDIT çalışması Türkiye'deki KBY prevalansı ve eşlik eden komorbid durumların sıklığı saptanmıştır. Küme örneklem yöntemi ile yirmi üç şehirde 10.748 on sekiz yaş üstü kişilerde yapılan çalışmanın sonucuna göre KBY prevalansı % 15,7 olarak bulunmuştur. Bu sonuca göre Türkiye'de her 6-7 yetişkinden birinde farklı evrelerde böbrek hasarı mevcuttur. Ülkemizde KBY'nin 7,3 milyon yetişkini etkilediği yaklaşık 2,4 milyon kişinin ise evre 3-5 KBY'ye sahip olduğu tahmin edilmektedir. Mikroalbüminüri oranı % 10,2 makroalbüminüri oranı ise % 2 olarak bulunmuştur. Şekil 5'de Türkiye'de erişkin popülasyonda KBY'nin prevalansı ve evrelere göre dağılımı görülmektedir (1).



Şekil 6. Türkiye'de yetişkinlerde KBY prevalansı ve evrelere göre dağılımı

Kronik Böbrek Yetmezliğinin Türkiye’de olduğu gibi bütün dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tablo 4’de çeşitli ülkelerde yapılmış toplum temelli çalışmalar ve KBY ve mikroalbüminüri sıklıkları görülmektedir (1).

**Tablo 4.** Farklı epidemiyolojik çalışmalarda mikroalbüminüri ve KBY prevalansları (1).

Çalışma	Ülke	Kişi sayısı	Mikroalbüminüri(%)	KBY(%)
NHANES III	ABD	15.626	12	11
PREVEND	Hollanda	40.000	7	-
NEOERICA	İngiltere	130.226	-	11(K) 6(E)
HUNT II	Norveç	65.181	6	10
EPIC-Nor folk	İngiltere	23.964	12	-
MONICA	Almanya	2.136	8	-
AusDiab	Avustralya	11.247	6	10
TAIWAN	Tayvan	462.293	-	12
Beijing	Çin	13.925	-	13
Takahata	Japonya	2.321	14	-
CREDIT	Türkiye	10.748	10,2	15,7

Türkiye’de yapılan CREDIT çalışmasında KBY için risk oluşturan komorbid durumların prevalanslarına da bakılmıştır ve komorbid hastalığı veya durumu olan kişilerde kronik böbrek hastalığı, olmayanlara göre anlamlı olarak daha sık bulunmuştur. Tablo 5’de ise bu durumlar ve yüzdeleri gösterilmiştir (1).

**Tablo 5.** CREDIT çalışmasına göre KBY’ a eşlik eden komorbid durumların sıklığı(1)

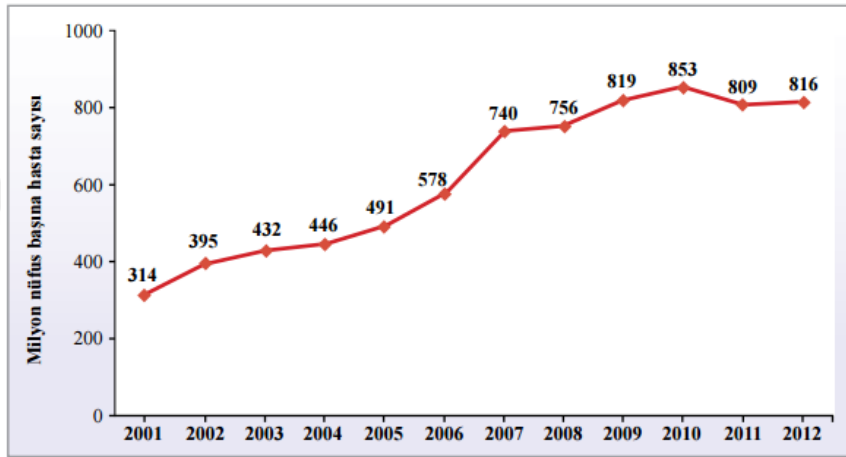
Komorbid durum	%
Hipertansiyon	32,7
Diyabetes mellitus	12,7
Metabolik sendrom	31,3
Obezite	20,1
Abdominal obezite	32,1
Sigara	35,2
Dislipidemi	76,3

#### 1.1.5.2.2. Son Dönem Böbrek Yetmezliği Epidemiyolojisi

Son dönem böbrek yetmezliği(SDBY) insidansı belirli bir zaman aralığında (sıklıkla 1 yılda) diyalize başlayan veya böbrek transplantasyonu olan yeni hasta sayısını, prevalans ise herhangi bir zaman kesitindeki bütün hastaları gösterir. Milyon başına düşen hasta sayısı olarak ifade edilir (43). SDBY ülkelerdeki kayıt

sistemlerinin farklılığından ve gelişmişlik seviyesinden kaynaklı olarak heterojenite gösterir. Hastalığın insidansı ve prevalansı ülkeden ülkeye farklılık gösterir (44).

Gelişmiş ülkelerdeki bu heterojenitenin nedeni genetik, etnik farklılıklar ve hipertansiyon, diyabet gibi komorbit durumların değişkenliğinden kaynaklanmaktadır. Az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelere ise son dönem hastalarının diyaliz ve transplantasyona ulaşma durumları heterojenitenin sebebidir (45, 46).



Şekil 7. Türkiye’de son dönem böbrek yetmezliği prevalansının yıllara göre değişimi

### 1.1.5.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Risk Faktörleri ve Etyoloji

Normal GFR’ye sahip kişiler için risk faktörlerini tanımlamak KBY gelişimi için önemlidir. Risk faktörleri düşük doğum ağırlığı, çocukluk çağı obezitesi, hipertansiyon, diyabet, otoimmün hastalıklar, ileri yaş, Afrika kökenli olmak, böbrek hastalığı için aile öyküsünün olması, daha önceden akut böbrek hasarının olması, proteinüri varlığı, anormal üriner sediment ya da üriner yolun anormal yapısal durumlarıdır. Tablo 6’da kronik böbrek yetmezliğinin etyolojisinden sorumlu olan durumlar verilmektedir (40).

**Tablo 6.** Kronik Böbrek Yetmezliğinin Etyolojisi

---

Diyabetik nefropati

Glomerülonefritler

Hipertansiyon ile ilişkili

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı

Diğer kistik ve tübülointerstiyel nefropatiler

---

Nadir olarak genetik geçiş gösteren sendromların bir parçası olabilir. Bu kategoride en fazla bilinen hastalık otozomal dominant polikistik böbrek hastalığıdır. Buna ek olarak son çalışmalar bazı DNA sekans varyasyonlarına sahip olmanın kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Örneğin Apolipoprotein L1 (APOL1) aleline sahip olma Afrika kökenlilerde nondiyabetik kronik böbrek yetmezliğinin gelişmesine katkıda bulunur (fokal segmental glomerüloskleroz gibi) (47, 48).

Geçmişte kronik böbrek yetmezliğinin en önemli ve sık nedeni glomerülonefritler iken günümüzde en sık nedenler diyabet ve hipertansiyondur. Diyabetin neden olduğu nefropati ilk sırada yer almaktadır (44). Tablo 7’de kronik böbrek yetmezliğinin risk faktörleri görülmektedir.

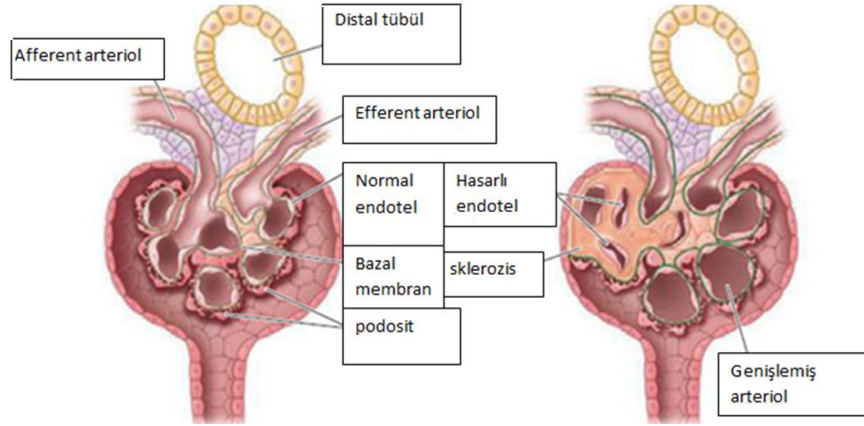
**Tablo 7.** Kronik böbrek yetmezliği risk faktörleri

İleri yaş	Böbrek kitlesinde azalma	Dislipidemi
Diyabet	Otoimmün hastalıklar	Düşük sosyoekonomik durum
Kontrolsüz hipertansiyon	Kötü glisemik kontrol	Düşük eğitim düzeyi
Ailede KBY yks	Sistemik enfeksiyonlar	üriner sistem obstrüksiyonu
Hipertansiyon	İrk	İlaç toksisitesi
Proteinüri	riner enfeksiyonlar	Sigara içme
Düşük doğum ağırlığı	üriner sistem taşları	Obezite

### 1.1.6. Patofizyoloji

Kronik böbrek yetmezliğinin patofizyolojisinde iki mekanizma vardır: (1) başlangıç mekanizması altında yatan etyolojiye spesifiktir (böbreğin gelişiminde ve bütünlüğünde genetik anormallik olması, immün kompleks birikimi, glomerülonefritin tipine bağlı inflamasyon, renal tübül yada intertisyumda toksin maruziyeti), (2) sağlam kalan nefronlarda hiperfiltrasyon ve hipertrofidir, bu mekanizma altında yatan etyolojiye bakılmaksızın renal kitle kaybının uzun dönemli yaygın bir sonucudur. Nefron azalmasına karşı olan bu cevapta vazoaktif hormon, sitokinler ve büyüme faktörü gibi hormonlar sorumludur. Nihayetinde hiperfiltrasyon ve hipertrofi gibi kısa dönemli adaptasyonlar yetersiz hale gelir ve nefron içinde artan basınç ve akım glomerül yapısında bozulmalara, anormal podosit fonksiyonuna, sklerozdan dolayı filtrasyon bariyerinin bozulmasına neden olur. Artmış renin-anjiyotensin sistem aktivitesi, hem başlangıçtaki adaptif hiperfiltrasyon

hem de sonraki maladaptif hipertrofi ve skleroza katkı sağlar. Bu mekanizma renal fonksiyonun uzun yıllar içinde nasıl bozulduğunu açıklar (47).



**Şekil 8.** Normal ve Hiperfiltre Nefronların Yapısı

### **1.1.7. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Klinik ve Laboratuvar Manifestasyonlar ve Üremi**

Üremi bütün organ sistemlerinin hayati fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Kronik diyaliz bu bozuklukların şiddetini ve insidansı azaltabilir. Modern sağlık tedavileri ile üreminin ağır manifestasyonlarının görülmesi azalmıştır. Buna rağmen halen renal replasman tedavisi kadar etkili bir tedavi yoktur. Çünkü bazı bozulmuş böbrek fonksiyonlarını diyaliz bile kompanse edemez (47).

#### **1.1.7.1. Sıvı, Elektrolit ve Asit-Baz Bozuklukları**

##### **1.1.7.1.1. Sodyum ve Su Homeostazi**

Stabil kronik böbrek yetmezliği olan çoğu hastanın total vücut sodyum ve su miktarı orta derecede artmıştır fakat klinik değerlendirmede görülmeyebilir. Normal böbrek fonksiyonu varlığında filtre olan sodyum ve su tübüler geri emilimle ayarlanır. Birçok böbrek hastalığı formunda diyetle alınan sodyu, üriner atım kapasitesini aşar ve sodyum retansiyonuna ve ekstraselüler sıvı hacminin artmasına neden olur. Bu artış hipertansiyona katkıda bulunur ve bu artış nefron hasarını hızlandırabilir (47).

Su alımı su klirens kapasitesini aşmadığı sürece ekstraselüler sıvı hacmi izotonik olacaktır ve hasta normal plazma sodyum konsantrasyonuna sahip olacaktır. Hiponatremi KBY'li kişilerde genellikle görülmez, eğer görülüyorsa sebebi yetersiz

su alımıdır. Ekstraselüler sıvı hacmi artan hastalarda tuz kısıtlaması tavsiye edilmelidir. Tiazid grubu diüretikler evre 3-5 hastalarda kısıtlı kullanılmalıdır; furosemid, bumetanid gibi loop diüretiklere ihtiyaç duyulabilir. Loop diüretiklerle metazonun kombinasyonu distal kıvrımlı tübüllerde sodyum-klor ko-transporterini inhibe eder ve sodyum atılımı sağlar (47).

#### **1.1.7.1.2. Potasyum Homeostazi**

Kronik böbrek yetmezliğinde GFR azalmasına üriner potasyum atılımında azalmanın eşlik etmesi şart değildir. Potasyum baskın olarak aldosteron bağımlı distal tübülde sekrete edilir. Bu hastalarda potasyum retansiyonuna karşı koruyucu bir diğer mekanizma gastrointestinal trakta potasyum atılımının artırılmasıdır. Bu iki homeostatik cevaba rağmen hiperkalemi görülebilir. Bunu tetikleyen nedenler şunlardır: artmış diyet potasyum alımı, protein katabolizması, hemoliz, hemoraji, eritrosit tranfüzyonu ve metabolik asidoz. Bunlara ek olarak ilaçlar da potasyum atılımını engelleyerek hiperkalemiye yol açar. Bu grup ilaçlardan en önemlileri; Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS) inhibitörleri, spironolakton ve diğer potasyum tutucu diüretiklerdir (47).

Distal tübüllerdeki potasyum sekrete edici sistemlerin yıkımı kronik böbrek yetmezliğinin nedeni ile ilişkili olabilir. Buna neden olan durumlar; hiporeninemik hipoaldosteronizm, diyabet ve daha çok distal nefronu etkileyen obstrüktif üropati ve orak hücreli anemidir (47).

Hipokalemi KBY'de sık görülmez. Daha çok azalmış diyet potasyumuna refleks olarak görülür. Özellikle aşırı diüretik tedavi ve gastrointestinal kayıplara bağlı oluşur (47).

#### **1.1.7.1.3. Metabolik Asidoz**

Metabolik asidoz ileri KBY'de sık görülen bir bozukluktur. Hastaların çoğunda idrar asidiktir fakat daha az amonyak üretilir, bundan dolayı normal miktarda proton atılamaz. Hiperkalemi ilerledikçe amonyak üretimi azalır. Diyabetik nefropatili, baskın olarak tübülointertisyel hasarı olan evre 3-5 hastalar sıklıkla hiperkalemi ve hiperkloremik metabolik asidoz kombinasyonu ile gelirler (47).

Renal fonksiyonlar kötüleştikçe günlük total idrar asit atılımı 30-40 mmol ile sınırlanır. Organik asitlerden kaynaklanan anyonlar anyon gap metabolik asidoza yol

açabilir. Non-anyon gap metaboik asidoz erken evre KBY’de görülebilir. Hastaların çoğunda asidoz orta derecedir ve pH nadiren 7.35’in altına düşer ve genellikle oral sodyum bikarbonat desteği ile düzelir. Hayvan ve insan çalışmaları önemsiz metabolik asidozun protein katabolizması ile ilişkili olabileceğini destekler. Alkali desteği katabolik süreci zayıflatabilir ve muhtemelen KBY’nin progresyonu yavaşlar ve serum bikarbonat konsantrasyonunun 20-23 mmol/L olması tavsiye edilir (47).

### **1.1.7.2. Kalsiyum ve Fosfat Mekanizması Bozuklukları**

Kronik Böbrek Yetmezliğinde kalsiyum ve fosfat metabolizması bozuklukları iskelet sistemi, damar yatakları ve ara sırada ekstraosseöz yumuşak dokuda görülür (47, 48).

#### **1.1.7.2.1. KBY’de Kemik Bozuklukları**

Major kemik hastalıkları iki sınıfta incelenir; birincisi yüksek Parathormon (PTH) seviyesinin neden olduğu yüksek kemik turnoverının olduğu ( osteitis fibroza sistika, sekonder hiperparatiroidizmin klasik bulguları), ikincisi ise düşük PTH seviyesi ve düşük kemik turnoverının olduğu (adinamik kemik hastalığı ve osteomalazi) durumlarıdır (47-49).

Sekonder hiperparatiroidizmin patofizyolojisi ve takiben gelişen yüksek turnoverlı kemik hastalığı anormal mineral metabolizmasına neden olur. Azalmış GFR fosfat atılımında azalmaya fosfat retansiyonuna neden olur. Artmış fosfat seviyesi Fibroblast Growth Faktör-23 (FGF-23) ve PTH sentezini ve paratiroid bezinde büyümeyi stimüle eder. Azalmış iyonize kalsiyum seviyesi de fosfat retansiyonu gibi PTH sentezini stimüle eder. Düşük kalsitriol seviyesi hem hipokalsemi yaparak hem de PTH gen transkripsiyonunu uyararak hiperparatiroidizme katkıda bulunur. Bu değişiklikler GFR 60 ml/dk’nın altına düşünce ortaya çıkmaya başlar (47, 49).

Fibroblast growth factor -23 fosfatonin ailesinin bir üyesidir ve renal fosfat atılımını teşvik eder. Son çalışmalar bu hormonun osteositlerden sentezlendiğini ve erken dönem KBY’de arttığını göstermektedir. Bundan dolayı fosfat retansiyonu ve hiperfosfatemi meydana gelir. FGF-23 normal serum fosfor düzeyini üç şekilde korur: renal fosfat atılımını artırarak, PTH sentezini uyararak, gastrointestinal traktta  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ’ü baskılayarak. İlginç bir şekilde FGF-23; KBY, diyaliz ve renal

transplant hastalarında sol ventrikül hipertrofisi ve mortalite için bağımsız birer risk faktörüdür. Hatta artmış FGF-23 seviyesi serum fosfat seviyesi normalden bile fosfat kısıtlamasına gitmek için uyarıcıdır (47, 49).

Hiperparatirodizm kemik turnoverını stimüle eder ve osteitis fibroza sistikaya neden olur. Kemik histolojisinde anormallikler, kemik ve kemik iliğinde fibrozis görülür. İleri evrelerde bazen içinde hemorajik değişikliklerin de görüldüğü kemik kisteleri görülebilir. Buna Brown tümörü denir. Şiddetli hiperparatirodizmin klinik manifestasyonları ise kemik ağrıları, kemikte frajilite, Brown tümörü, kompresyon sendromları ve kemik iliğinde fibroze bağlı eritropoetin direncidir (47, 49).

Düşük turnoverlı kemik hastalığı iki kategoriye ayrılır; adinamik kemik hastalığı ve osteomalazi. Adinamik kemik hastalığının prevalansı özellikle diyabetiklerde ve yaşlılarda giderek artmaktadır. Kemik hacminde ve mineralizasyonunda azalma ile karakterizedir ve PTH sentezinin aşırı baskılanması, kronik inflamasyon ile sonuçlanır. PTH baskılanması D vitamini takviyesi veya kalsiyum içeren fosfat bağlayıcıları verilerek sonlandırılabilir. Adinamik kemik hastalığının komplikasyonları fraktürler, kemik ağrıları ve artmış kardiyak ve vasküler kalsifikasyondur. Ara sıra yumuşak dokuda da kalsiyum birikebilir buna tümoral kalsinozis denir (47, 49).

### **1.1.7.3. Kalsiyum, Fosfor ve Kardiyovasküler Sistem**

Son epidemiyolojik kanıtlar evre 5 KBY'li hastalarda hiperfosfatemi ve artmış kardiyovasküler mortalite arasında sıkı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Hiperfosfatemi ve hiperkalsemi artmış vasküler kalsifikasyonla ilişkilidir fakat bunu hangi mekanizma ile yaptığı açık değildir. Bilgisayarlı tomografi ile yapılan çalışmalarda KBY'li hastalarda böbrek hastalığı olmayan kişilere nazaran koroner arterlerin media tabakasında, kalp kapaklarında kalsifikasyon olduğu gösterilmiştir. Kalsifikasyonun büyüklüğü yaş ve hiperfosfatemi ile orantılıdır. Bunun yanında PTH seviyesi ve düşük kemik turnoverı ile de ilişkilidir. İleri evre hastalarda düşük turnoverdan dolayı kalsiyum kemiklerde depolanmaz ve kemik dışı dokularda birikir. Son olarak hiperfosfatemi vasküler hücrelerdeki gen ekspresyonunu değiştirebilir ve vasküler kalsifikasyona neden olur (47, 49).

### **1.1.7.3.1. Kardiyovasküler Anormallikler**

Kardiyovasküler hastalıklar her evredeki kronik böbrek yetmezlikli hastalar için mortalite ve morbidite nedenidir. KBY'li hastaları yaş ve cinsiyet açısından genel popülasyonla kıyasladığımızda kardiyovasküler hastalık gelişme riski 10 ile 200 kat artmıştır. Evre 5 hastaların % 30-45'inde ileri derece kardiyovasküler hastalıklar görülmektedir. Sonuç olarak KBY'li hastaların çoğu kardiyovasküler hastalıklara yenik düşmektedir. Bundan dolayı odaklanması gereken nokta erken evre hastaların kardiyovasküler komplikasyonlar geliştirmesini önlemektir (47).

### **1.1.7.3.2. İskemik Vasküler Hastalık**

Kronik böbrek hastalığının herhangi bir evresinde olmak iskemik kalp hastalığı, okluziv koroner, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalık için major risk faktörüdür. Vasküler hastalıkların artmasının geleneksel ve geleneksel olmayan nedenleri vardır. Geleneksel risk faktörleri hipertansiyon, hipervolemi, dislipidemi, fazla sempatik aktivite ve hiperhomosisteinemi'dir. KBY ile ilgili geleneksel olmayan risk faktörleri ise anemi, hiperfosfatemi, hiperparatiroidizm, artmış Fibroblast Growth Faktör-23 (FGF-23), uyku apnesi ve generalize inflamasyondur. Böbrek fonksiyonlarının azalması ile ilişkili inflamasyon, akut faz reaktanlarının artmasına neden olur ve inflamasyon süreci damar tıkanıklığını hızlandırır. KBY'de görülen diğer bir kardiyovasküler anormallik sol ventrikül hipertrofisini ve mikrovasküler hastalıkları içeren miyokardiyal iskemidir (40, 47).

Ayrıca hipovolemi ve hipotansiyon epizodlarının eşlik ettiği hemodiyaliz de koroner iskemi gelişimini tetikleyebilir. İlginç bir şekilde diyaliz hastalarında kardiyovasküler mortalite yüksek olmasına rağmen akut miyokardiyal iskemi çok fazla dökümente edilmemiştir. Daha çok konjestif kalp yetmezliği ile ya da ani ölümle gelirler (40, 47).

### **1.1.7.3.3. Kalp Yetmezliği**

Miyokardiyal iskemi, sol ventrikül hipertrofisi, kardiyomiyopati, su ve tuz retansiyonu KBY'li hastalarda genellikle kalp yetmezliği ve pulmoner ödeme sonuçlanır. Kalp yetmezliği sırasıyla sistolik, diastolik ya da sistolo-diastolik kalp yetmezliği şeklinde olabilir. İleri KBY'li hastalar pulmoner ödeme, nefes darlığı ile

gelebilir. Göğüs grafisinde yarasa kanadı görüntüsü olur. Bu bulguların nedeni ekstraselüler sıvı volumünün artması ve pulmoner kapiller wegde basıncının orta derecede artmasıdır. KBY ile ilişkili diğer sebepler anemi ve uyku apnesidir (40, 47).

#### **1.1.7.3.4. Hipertansiyon ve Sol Ventrikül Hipertrofisi**

Kronik böbrek yetmezliğinin en yaygın komplikasyonu hipertansiyondur. Genellikle erken evrelerde ortaya çıkar ve ventriküler hipertrofi ve daha hızlı renal fonksiyon kaybı gibi ileri seviye sonuçları vardır. Birçok çalışma kan basıncı seviyesi, diyabet progresyon hızı ve nondiyabetik böbrek yetmezliği arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. KBY'li hastalar arasında kardiyovasküler morbidite ve mortalite için en ciddi risk faktörleri sol ventrikül hipertrofisi ve dilate kardiyomyopati'dir. Ek olarak anemi ve diyaliz hastalarındaki fistül de kardiyak outputu artırır ve kalp yetmezliğine neden olur (40, 47).

Hipertansiyonun varlığı zayıf sol ventrikül fonksiyonunu gösterebilir. Diyaliz hastalarında yapılan epidemiyolojik çalışmalar düşük kan basınçlı hastaların prognozunun yüksek kan basınçlı olanlara göre daha kötü olduğunu göstermiştir. Genel popülasyonun tersine KBY'li hastalarda düşük kan basıncı, azalmış beden kitle indeksi ve hipolipidemi malnütrisyon-iflamasyon varlığına işaret eder (40, 47).

Ekzojen eritropoezisi stimüle eden ajanların kullanımı kan basıncını arttırabilir ve antihipertansif ilaçlar için gereklidir. Kronik ekstraselüler sıvı hacminin varlığı hastayı hipertansiyona yatkın hale getirir ve kan basıncının düzeltilmesi için tuz kısıtlamasına gidilir (40, 47).

#### **1.1.7.3.5. Perikardiyal Hastalık**

Solunum esnasında göğüs ağrısı, dinleme ile sürtünme sesinin duyulması perikardit için diagnostiktir. Klasik EKG bulguları PR interval depresyonu ve diffüz ST segment elevasyonudur. Perikardite perikardiyal efüzyon eşlik eder ve ekokardiyografi ile görülebilir. Nadiren tamponada neden olur. Perikardiyal efüzyon asemptomatik olabilir ve perikardit önemli bir efüzyon olmadan da görülebilir (40, 47).

### 1.1.7.4. Hematolojik Anormallikler

#### 1.1.7.4.1. Anemi

Normositik normokromik anemi erken evre 3 hastalarda gözlenir fakar evre 4 hastalarda daha yaygın görülür. KBY'li hastalarda primer sebep hastalanmış böbreklerden yetersiz eritropoetin salgılanmasıdır. Tablo 8'de aneminin nedenleri görülmektedir (40, 47).

**Tablo 8.** KBY'de Anemi Nedenleri

---

Eritropoetinin relatif eksikliği
Ertrositlerin ömrünün kısalması
Kanama diyatezi
Demir eksikliği
Hiperparatiroidizm
Kronik inflamasyon
Folat ya da B12 eksikliği
Hemoglobinopati
Komorbitideler

---

Kronik Böbrek Yetmezliğinde anemi, azalmış doku oksijeni ve kullanımı, artmış kardiyak output, ventriküler dilatasyon ve ventriküler hipertrofi gibi birçok ileri patofizyolojik sonuçlar doğurur. Hastalar yorgunluk, azalmış egzersiz toleransı, anjina, kalp yetmezliği, azalmış mental fonksiyon, enfeksiyonlara yatkınlık gibi belirti ve bulgularla prezente olabilirler (40, 47).

#### 1.1.7.4.2. Anormal Homeostazis

Geç evre hastalar uzamış kanama zamanı, azalmış platelet faktör 3 aktivitesine, anormal platelet agregasyonuna ve bozulmuş protrombin tüketimine sahip olabilirler. Hastalar klinik olarak kanamaya meyilli olma, cerrahi sonrası insizyon bölgesinden kanama, menoraji ve GİS kanaması ile gelebilirler. İlginç olarak eğer hastaların nefrotik proteinürisi varsa tromboembolizme daha meyillidirler. Daha ileri evrelerde hipoalbuminemi ve renal antikoagulan faktörlerin kaybı gelişir ve bu durum da tromboemboli oluşumuna neden olabilir (40, 47).

### **1.1.7.5. Nöromusküler Anormallikler**

Merkezi sinir sistemi, periferel ve otonomik nöropatiler, KBYde iyi tanımlanmış komplikasyonlardır. Üremik nöromusküler hastalığın klinik tanısı genellikle evre 3 hastalarda görülür. Santral sinir sisteminin erken evre komplikasyonları hafıza ve konsantrasyonda orta derecede bozulma ve uyku bozukluklarıdır. Nöromusküler irritabilite, hıçkırıklar, kramplar, seğirmeler geç dönem bulgular olabilir. İleri evre böbrek yetmezliği olan kişilerde asteriks, miyoklonus ve koma görülebilir (40, 47)

Periferel nöropati genellikle 4. Evre hastalarda görülür fakat elektrofizyolojik ve histolojik bulgular daha erken meydana gelebilir. Başlangıçta duyuusal sinirler motor sinirlerden, alt ekstremitelere üst ekstremitelerden, ekstremitelerin distal kısımları proksimal kısımlarından daha çok etkilenir. Huzursuz bacak sendromu görülebilir. Başka bir sebep olmaksızın (diyabet gibi) nöropati gelişmesi renal replasman tedavisi için uyarıcıdır (40, 47).

### **1.1.7.6. Gastrointestinal ve Nütrisyonel Anormallikler**

Nefeste üremik koku, nefesin idrar gibi kokması genellikle ağızda hoş olmayan bir metalik tatla ilişkilidir. Gastrointestinal kanalın herhangi bir noktasındaki gastrit, peptik hastalık ve mukozal ülserasyonlar üremik hastalarda meydana gelebilir. KBY Abdominal ağrı, kusma, bulantı ve GİS kanamasına yol açabilir. Bu hastalar ayrıca kabızlıktan da muzdariptir. Kalsiyum ve iyon destekleri kabızlığı kötüleştirebilir. Üremik toksinlerin retansiyonu da anoreksia, bulantı ve kusmaya neden olabilir (40, 47).

Protein kısıtlaması bulantı ve kusmayı azaltmada faydalı olabilir fakat bu yaklaşım hastayı malnütrisyon riski ile karşı karşıya bırakır. KBY'li hastalara uygun diyet diyetisyenler tarafından hazırlanmalıdır. Protein-enerji malnütrisyonu ileri evre KBY'li hastalarda yaygındır ve renal replasman tedavisinin başlangıcı için uyarıcıdır. Metabolik asidoz ve inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu protein katabolizmasına yol açabilir. Evre 3 hastalarda protein enerji malnütrisyonun değerlendirilmesi önemlidir ve bunu değerlendirmek için birçok yöntem vardır. Örneğin; diyet öyküsü, günlük diyet, subjektif global değerlendirme, kuru beden ağırlığı ve idrarda üriner protein görülmesi. Dual X-ray absorbmetre yöntemi ekstra

sellüler sıvı hacmine karşı beden ağırlığının değerlendirilmesinde kullanılır. Deri kalınlığı, orta kol çevresi, serum pre-albümin ve kolestrol seviyesi gibi klinik işaretler vardır (40, 47).

#### **1.1.7.7. Endokrin Metabolik Anormallikler**

Kronik Böbrek Yetmezliği olan hastalarda glukoz metabolizması bozular. Bunun kanıtı glukoz yüklemesinden sonra kan glukoz seviyesinin azalma hızının yavaşlamasıdır. Açlıkta kan seviyesi genellikle normaldir. Orta derecede glukoz intoleransı tedavi gerektirmez. Çünkü böbrekler insülinin kandan temizlenmesine katkıda bulunur ve üremik hastaların çoğunda insülin seviyesi hem açlıkta hem de yemeklerden sonra orta derecede artmıştır. İnsülinin renal atılımının azalmasından dolayı renal fonksiyonu kötüleşen insülin kullanan hastalarda insülin dozunu giderek azaltmak gerekir. Çoğu hipoglisemik ajanın dozu renal yetmezliği olan hastalarda azaltılır. Metformin gibi ilaçlar GFR normalin %50 altına düştüğünde kontraendikedir (40, 47).

Kronik Böbrek Yetmezliği olan hastalarda östrojen seviyesi düşüktür ve menstrüel anormallikler, infertilite, gebeliğin erken sonlanması gibi anormallikler yaygındır. GFR 40 ml/dk'nın altına düştüğünde spontan düşükler görülür. Gebeliklerin sadece %20'si canlı doğumla sonuçlanır. Bu yüzden KBY'li kadınların gebeliğinde nefrolog ve jinekologlar konsültasyonda bulunmalıdır. Erkeklerde ise testosteron seviyesi azalır, seksüel disfonksiyon, oligospermi gelişir. Bozulmuş çoğu metabolik durum yoğun diyaliz tedavisi veya renal transplantasyon ile tersine dönüştürülebilir (40, 47).

#### **1.1.7.8. Dermatolojik Anormallikler**

Kronik Böbrek Yetmezliği olan hastalarda deri anormallikleri sıktır. Kaşıntı yaygın görülür. Üremik manifestasyonu en sık bulgularından biridir. İleri düzey kronik böbrek hastalıklı kişilerde, hatta diyaliz hastalarında daha çok pigmentasyon görülür. Bu ürokrom ya da pigmente metabolitlerin retansiyonunun ve birikmesinin yansımasıdır. Bununla birlikte deri anormalliklerinin çoğu diyaliz ile gelişir, kaşıntı sıklıkla vardır (40, 47). Bir deri hastalığı kronik böbrek hastalığına spesifiktir, buna nefrojenik fibröz dermatopati denir. Özellikle kol ve bacaklarda progresif subkutan indurasyonlar görülür. Bu durum skleromiksödeme benzemektedir. Bu durum

gadalonium verilen KBY'li hastalarda görülür. Evre 3 hastalarda gadolinum maruziyetini minimize etme tavsiye ediliyor, evre 4-5 hastalarda ise zaruri görülmedikçe sakınılması gerektiği belirtilmektedir (40, 47).

### **1.1.8. Tedavi**

Kronik Böbrek Yetmezliğin'de nedene yönelik tedavi uygulanır. Bunlar arasında diyabetli hastalarda kan şekerinin düzenlenmesi glomerülonefritli hastalarda immün süpresif ajanların kullanımı ve polikistik böbrek hastalığında kistlerin alınması yer alır. Tedavinin genel ilkeleri şunlardır (40, 47).

- KBY'nin progresyonun yavaşlatılması
- Diyabetik nefropatinin yavaşlatılması
- Tedavi ilaç dozlarının ayarlanması
- Diyaliz
- Renal tranplantasyon

### **1.1.9. Nöropeptidler ve Alarin**

Hipotalamik nöropeptidler enerji metabolizmasında, metabolik hızda, gıda alımında, vücut ağırlığında ve vücut ısısının ayarlanmasında hem anabolik süreçlerde hem de katabolik süreçlerde ana etki gösterirler (50-53). Anabolik maddeler orojenik etki ile vücut ağırlığını artırır ve metabolik hızı baskılar, katabolik mediatörler anorojenik etki ile gıda alımını baskılayarak vücut ağırlığını azaltırlar (50-52). Nöropeptidler nedeniyle enerji dengesinin değişmesi (obezite, anoreksia, kaşeksi, inflamasyonun tetiklediği ateş) ciddi tıbbi sonuçlar doğurabilir (52).

Alarin C- terminalinde alanin, N-terminalinde serin bulunan 25 amino asitlik bir peptittir. Alarin galanin peptid ailesinin en yeni üyesidir ve ilk insan nöroblastik tümörünün gangliosit hücrelerinde bulunmuştur (2, 54). Alarin mRNA'sı Galanin Like Peptid (GALP) geninden sentezlenir. GALP geninin ekson 3'ünün ifadesi pre-pro GALP sinyal sekansı içeren bir prekürsöre protein ile sonuçlanır. Bu sekansın ilk beş amino asidi matür GALP peptidi ile aynı iken diğer 20 amino asit başka herhangi bir yapı ile benzerlik göstermez. Peptid sekansının benzerliği ratlarda ve diğer fare türleri arasında % 92, insan ve makak tipi maymunlarda % 96, primat ve rodentler arasında % 60'dır (54). Ekson 3'ün çıkarılması ayrıca galanin reseptörüne bağlanan kısımda çıkarılmasına neden olur. Sentetik insan alarini insan nöroblastomundan

sentezlenen Galanin Reseptör-1 (GalR1) Galanin Reseptör-2 (GalR2) membran reseptörlerine bağlanma yeteneğine sahip değildir, bu da alarinin galanin reseptörüne bağlanmadığını destekler (4, 54).

Boughton ve ark. (55) tarafından yapılan çalışmada da alarinin galanin reseptörüne bağlanmadığı, hipotalamik eksplantlarda yapılan çalışmalarda alarinin doz bağımlı olarak bilinen herhangi bir galanin reseptörüne bağlanmadığı gösterilmiştir (55).

Alarin mRNA'sı ilk olarak nöroblastik tümörlerin gangliyonik hücrelerinde 2006 yılında gösterildi (2). Daha sonradan ise alarinin bundan başka derideki kan damarlarında bulunduğu gösterilmiştir. Vasküler yerleşimli alarinin, nöropeptid ve supstans P tarafından oluşturulan nörojenik inflamasyonu inhibe ettiği ile ilgili bilgiler vardır (54, 55).

Son dönemlerde farelerde ve ratlarda alarinin lokus seroleus ve arkuat nükleusta olduğu gösterilmiştir. Her iki nükleus da beslenme davranışları ile ilgilidir (52). Daha sonra fare beyinde, olfaktör bulbusta, medial preoptik alanda, amigdalada, hipotalamusun farklı nükleuslarında, trigeminal komplekste, ventriküler kohlear nükleusta, fasiyal nükleusta, koroid pleksusun epitel tabakasında alarin benzeri immünoaktivite olduğu gösterilmiştir. Alarin de galanine benzer olarak geniş bir santral dağılıma sahiptir (4). 2010 ve 2012 yıllarında yapılan iki farklı çalışma alarinin beslenme davranışlarını etkilediğini göstermiştir (5, 56). Rat beyinde alarin posterior hipotalamustan ve lokus sereloustan sentezlenir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada intraserebroventriküler alarin enjeksiyonun gıda alımını % 500'lere kadar artırdığı görülmüştür (56). Anlatılan çalışmaların sonuçları alarinin yeni bir oreksijenik (iştah açıcı) peptid olduğunu desteklemektedir (5, 56). 2010 yılındaki çalışmada Alarin enjeksiyonun plazma LH düzeyini ise % 170 artırdığı görülmüştür (56). İntraserebroventriküler alarin enjeksiyonu c-fos geninin ekspresyonu önemli derecede artırır (57). İn vitro deneylerde, kullanılan 100 nM alarinin nöropeptid Y, GnRH salınımını artırdığı görülmüştür (56, 57).

Alarinin enerji dengesinin düzenlenmesinde potansiyel rolü değişik fare türlerinde yapılan çalışmalara göre uygun beyin bölgelerinde metabolizma, termoregülasyon ve oreksijenik etki olarak görülmektedir (5, 50, 56, 58, 60, 61). Farklı nöropeptidler farklı türlerde farklı etki gösterebilir. Örneğin GALP

enjeksiyonu ratlarda gıda alımını tetiklerken, farelerde böyle bir etki yapmaz. Bunun yanında 24 saat sonra fare ve ratlarda GALP enjeksiyonu vücut ağırlığının azalmasına yol açmıştır (59). Fraley ve ark. (59) tarafından yapılan çalışmada ise intraserebroventriküler alarin verilmesinin enjeksiyondan 30-120 dakika sonrada gıda alımının arttığı görülmüştür.

Bu gözlemlerle uyumlu olarak başka çalışmalarda alarinin gıda alımında oreksijenik bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (55, 62, 63). Fakat iştah açıcı etkisi diğer majör oreksijenik mediatör olan nöropeptid Y ile karşılaştırıldığında zayıf olduğu görülmektedir (61).

Ayrıca alarinin vücut ısısına etkisi olmadığı ve dişi farelerde GnRH bağımlı LH sekresyonunu artırdığı görülmüştür. Bu çalışma ile alarinin diğer galanin peptid ailesi gibi gıda alımını ve reproduktif hormon sekresyonunu etkileyen bir nöromediatör olduğu gösterilmiştir (59, 62, 63).

Ancak 2017 yılında Miko ve ark. yaptığı çalışmada, alarin santral katabolik bir peptid olarak belirtilmiş hipertermik/hipermetabolik ve hastalık davranışına etkilerinden söz edilmiş ve ileri araştırmalar yapılmasına ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (4). Tablo 9'da doku lokalizasyonlarına beyin peptidleri gösterilmiştir (53).

**Tablo 9.** Nöroaktif peptidler

<b>Hipotalamik salgılatıcı hormonlar</b>	<b>Diğer peptidler</b>
Somatostatin	<b>Gastrointestinal peptidler</b>
Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH)	Kolesistokinin
Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GhRH)	Gastrin
<b>Nörohipofizyal hormonlar</b>	Nörotensin
Oksitosin	Pankreatik polipeptid
Vazopresin	Vazoaktif intestinal peptidler
<b>Pituiter peptidler</b>	P maddesi
Adrenokortikotropik hormon	Metionin-enkefalin
$\beta$ -endorfin	Lösin-enkefalin
$\alpha$ - melanosit stimule edici hormon	İnsülin
Prolaktin	Glukagon
Luteinize edici hormon	Bombesin
Büyüme hormonu	Sekretin
Tirotropin	Somatostatin
<b>Diğerleri</b>	Tirotropin releasing hormon
Anjiotensin II	Motilin
Badikinin	<b>Kalp</b>
Uyku peptidleri	Atrial natriüretik peptidler
Kalsitonin	
Nöropeptid	
Galanin(Alarin)	
K maddesi (nörokinin)	

## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız 2017 yılı Mart ve Haziran ayları arasında yapılmış kesitsel bir çalışmadır. Çalışmamız Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yapılmıştır. Çalışmamızın evrenini Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinin İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Nefroloji polikliniğine başvuran ve servisine yatışı yapılmış kronik böbrek yetmezliği olan daha önceden tanısı konulmuş hastalar ve Genel Dahiliye polikliniğine başvuran sağlıklı gönüllüler oluşturmaktadır. Çalışmanın yapılabilmesi için Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 09/02/2017 tarihinde yapılan toplantının 13 numaralı kararı ile izin alınmıştır.

Çalışma öncesi hastalardan yazılı onam alınmıştır. Çalışmaya 18 yaş altı bireyler, akıl ve ruh sağlığı yerinde olmayanlar ve yazılı onam veremeyecek olan kişiler dahil edilmedi.

Çalışma örneklemi 120 kişiden oluşmaktadır. Çalışma grubu ikiye ayrılmaktadır. Kontrol grubunda sağlıklı 30 kişi bulunmaktadır. Kontrol grubundaki kişiler Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinin İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Genel Dahiliye polikliniğine başvuran rastgele seçilmiş başta böbrek hastalığı olmak üzere hiçbir hastalığı olmayan kişilerden seçilmiştir. Hasta grubunda ise 90 kişi bulunmaktadır. Hasta gruptaki kişiler Evre 3, Evre 4, Evre 5 kronik böbrek yetmezliği olan kişilerden oluşmaktadır. Her bir grupta 30'ar kişi bulunmaktadır. Kişilerin hastalık evreleri Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzuna göre kronik böbrek yetmezliğinde belirlenen glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk/1.73m<sup>2</sup>) referans alınarak belirlenmiştir.

Çalışma grubundaki kişilerin çeşitli sosyo-demografik özellikleri sorgulanmıştır ve aynı zamanda kişilerde çeşitli biyokimyasal maddelerin kan değerleri ölçülmüştür. Kişilerin sorgulanan sosyo-demografik özellikleri cinsiyet ve yaştır. Kişiler aç karnına hastanemize başvurdıkları gün saat 08:00-10:00 arasında 15 dk dinlendirildi ardından kan örnekleri alınarak biyokimya tüplerine ve aprotininli tüplere uygun miktarda aktarıldı. Santrifüj cihazında 5000 devirde en az 3 dk santrifüj edilerek serum kısmı ayrıldı. Çalışmaya alınan hasta ve sağlam kişilerin serumlarında bakılan biyokimyasal maddeler; üre, kreatinin, kalsiyum, fosfat, glukoz, AST, ALT, CRP, PTH ve alarindir. Rutin olarak bakılan değerler arasından; üre, kreatinin, kalsiyum, fosfat, glukoz, AST, ALT, CRP, PTH hasta kayıtlarından

elde edilmiştir. Kontrol grubu Evre 3, Evre 4 ve Evre 5 KBY'li hastaların serumlarında, Alarin (GALP) düzeyleri, Human Galanin-Like peptid (Alarin) ELISA Kit Sunred Bioscience , Katalog no: 201-12-5592 Shanghai, China ) kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Kitin Intra-Assay: CV değeri <10% iken, Inter-Assay: CV değeri < 12 % idi. Plate yıkamalarında otomatik yıkayıcı Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA) cihazı, absorbans okumalarında Chromate, Microplate Reader P4300 cihazı (Awareness Technology Instruments, USA) kullanıldı. Test sonuçları ng/ml olarak belirtildi. assay range: 0,25ng/ml-70ng/m sensitivity: 0.214 ng/ml

### **2.1. İstatistiksel Analiz**

Verilerin analizinde SPSS 22 paket programı kullanılmıştır. Deskriptif verilerin analizinde ve yazılı sunumunda frekans dağılımları yüzde olarak ifade edilmiştir. İndüktif verilerin analizinde ise normal dağılım testi olarak Kolmogorow-Smirnov normal dağılım testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan verilerin analizinde parametrik testler, normal dağılıma uymayan verilerin analizinde ise varsayımları karşılayan non-parametrik testler kullanılmıştır. Verilerin analizinde Kruskal Wallis testi, Mann Whitney-U testi, Spearman Korelasyon testi kullanılmıştır. Anlamlılık değeri  $p < 0.05$  olarak alınmıştır.

### 3. BULGULAR

Çalışmamız sağlıklı otuz kontrol, çeşitli evrelerde KBY hastalığı olan doksan hasta ile yapılmıştır. Çalışmaya katılan kişilerin bazı demografik özellikleri ve hastalığına ait evreler tablo 10’da verilmiştir. Bütün kişilerin yaş ortalaması  $56.17 \pm 16.16$ ’dır. Ayrıca çalışma grubundaki hastaların % 10’u diyabet hastasıdır.

**Tablo 10.** Hastaların demografik özelliklerinin ve hastalık evrelerinin dağılımı

Cinsiyet	n	%
Erkek	56	46.7
Kadın	64	53.3
<b>Yaş</b>		
20-30 arası	9	7.5
31-40	10	8.3
41-50	21	17.5
51-60	31	25.8
61 ve üstü	49	40.8
<b>Grup</b>		
Hasta	90	75.0
Kontrol	30	25.0
<b>Evre</b>		
Evre 3 KBY	30	33.3
Evre 4 KBY	30	33.3
Evre 5 KBY	30	33.3

Hastaların ve kontrol grubunun yapılan ölçümler sonucuna göre elde edilen değerleri Tablo 11’de gösterilmiştir.

**Tablo 11.** Hasta ve Kontrol Grubunda Yapılan Ölçüm Değerleri

	HASTA(n=90)			KONTROL(n=30)		
	min	max	X±S.S.	min	max	X±S.S.
Üre (mg/dL)	43.0	312	119.96±57.34	18.0	57.0	28.90±7.96
Kreatinin (mg/dL)	0.9	15.0	3.97±2.73	0.5	1.02	0.64±0.12
Kalsiyum (mg/dL)	6.8	11.0	8.80±0.88	7.9	9.8	9.07±0.51
Fosfat (mg/dL)	2.2	7.7	4.39±1.17	3.2	5.4	4.02±0.55
Glukoz (mg/dL)	47.0	338	120.56±58.85	65.0	112.0	90.43±9.19
AST (IU/L)	9.0	81	19.32±11.13	13.0	33.0	20.93±5.19
ALT (IU/L)	5.0	168	19.34±21.28	9.0	44.0	20.13±8.88
CRP (mg/dL)	3.1	163	13.39±22.53	3.1	7.1	3.23±0.73
PTH (pg/mL)	2.0	1643.0	288.78±279.60	24.0	108.0	60.53±19.68
GFR	6.0	59.0	26.37±14.63	120.0	120.0	120±0
Alarin (ng/ml)	1.93	85.81	21.03±20.73	0.0	67.60	14.26±15.29

Bütün hastaların ve kontrol grubunun alarin değerlerine bakıldığında hasta grubunun alarin değerleri kontrol grubundan yüksek ve istatistiksel açıdan anlamlıdır (p=0.018). Tablo 12’de hasta ve kontrol grubunun alarin değerleri gösterilmiştir.

**Tablo 12.** Hasta ve Kontrol Grubunun Alarin Değerleri

	<b>n</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Medyan</b>	<b>X±S.S.</b>	<b>p değeri</b>
<b>Hasta</b>	90	21.03	11.73	21.03±20.73	<b>0.018</b>
<b>Kontrol</b>	30	14.26	9.05	14.26±15.29	

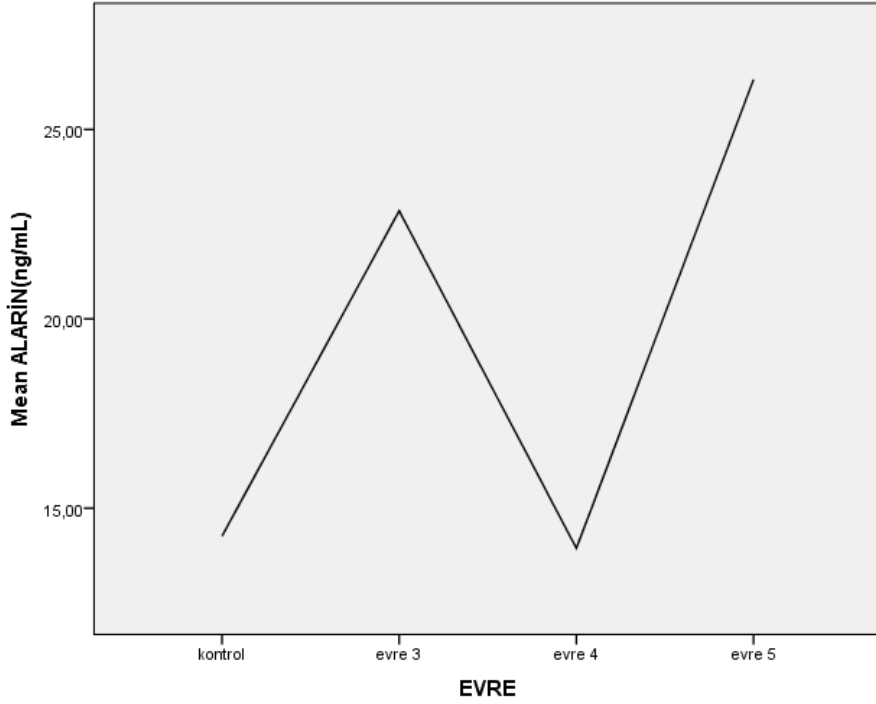
Hasta grubunun GFR değerlerine göre yapılan evreleme alt grupları ile kontrol grubunun alarin değerleri istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklıdır (p=0.014). Alt gruplara bakıldığında istatistiksel farkın Evre 5 hastalar ve kontrol grubundan kaynaklandığı görülmektedir (p=0.007). Hasta ve kontrol grubuna ait alarin değerleri tablo 13’de gösterilmiştir.

**Tablo 13.** Hasta Evrelerine Göre Alarin Değerlerinin Karşılaştırılması

	<b>n</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Medyan</b>	<b>X±S.S.</b>	<b>p değeri</b>
<b>Kontrol*</b>	30	14.26	9.05	14.26±15.29	<b>0.014</b>
<b>Evre 3</b>	30	22.85	10.02	22.85±26.23	
<b>Evre 4</b>	30	13.94	11.02	13.94±9.08	
<b>Evre 5*</b>	30	26.32	17.83	26.32±21.54	

\*Farkı yaratan gruplar

Hasta gruba yaş açısından bakıldığında istatistiksel açıdan fark bulunamamıştır (p=0.086). Tablo 14’de hasta grubunun yaş değerlerine göre alarin değerleri görülmektedir. Grafik’de evrelere göre alarin değerleri görülmektedir.



**Şekil 9.** Evrelere göre ortalama Alarin değerleri

**Tablo 14.** Yaş gruplarına göre Alarin değerlerinin karşılaştırılması

YAŞ	n	Ortalama	Medyan	X±S.S.	p değeri
20-30	3	30.97	17.75	30.97±24.12	
31-40	6	23.42	18.27	23.42±11.53	
41-50	8	28.39	9.39	28.39±30.22	<b>0.086</b>
50-60	26	26.32	9.79	16.55±19.02	
61 ve üstü	47	21.32	11.77	21.32±20.69	

Hasta grupta cinsiyete göre alarin değerleri bakıldığında istatistiksel açıdan fark bulunamamıştır ( $p=0.423$ ). Tablo 15’de cinsiyete göre alarin değerleri verilmiştir.

**Tablo 15.** Hasta gruptaki kişilerin cinsiyete göre alarin değerleri

	n	Ortalama	Medyan	X±S.S.	p değeri
<b>Kadın</b>	39	24.39	13.35	24.39±23.41	<b>0.423</b>
<b>Erkek</b>	51	18.47	11.70	18.47±18.24	

Hasta evrelerine göre bakılan alarin değerleri ile hasta evresi arasında pozitif yönde ve anlamlı korelasyon bulunmuştur. Korelasyon katsayısı  $r= 0.217$ ,  $p=0.017$  olarak bulunmuştur. Kontrol grubundan evre 5e doğru gidildikçe alarin değeri de artış göstermektedir. Aynı zamanda GFR değerleri ile alarin dğerleri arasında bakılan korelasyon ise negatif yönde ve anlamlı bulunmuştur. Korelasyon katsayısı  $r= - 0.268$ ,  $p=0.003$  olarak bulunmuştur. GFR değeri azaldıkça alarin değeri tersi yönde

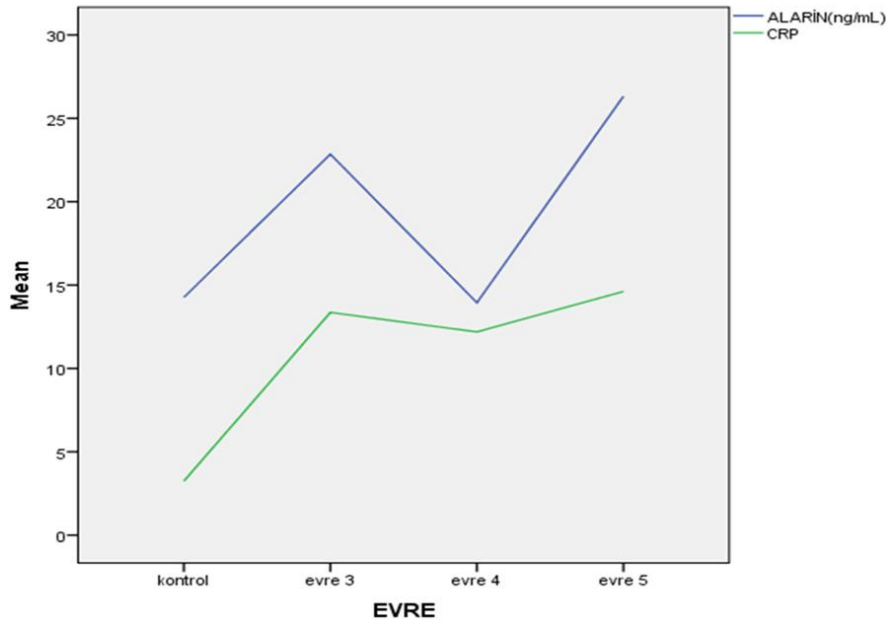
artmaktadır. Tablo 16’de hasta evreleri, GFR değerleri ve alarin arasındaki korelasyon ilişkisini gösteren değerler verilmektedir

**Tablo 16.** Hastalık evresi, GFR değerleri ve alarin değerleri arasındaki korelasyon

	<b>n</b>	<b>r değeri</b>	<b>p değeri</b>
<b>Alarin-Evre</b>	120	0.217	0.017
<b>Alarin-GFR</b>	120	-0.268	0.003

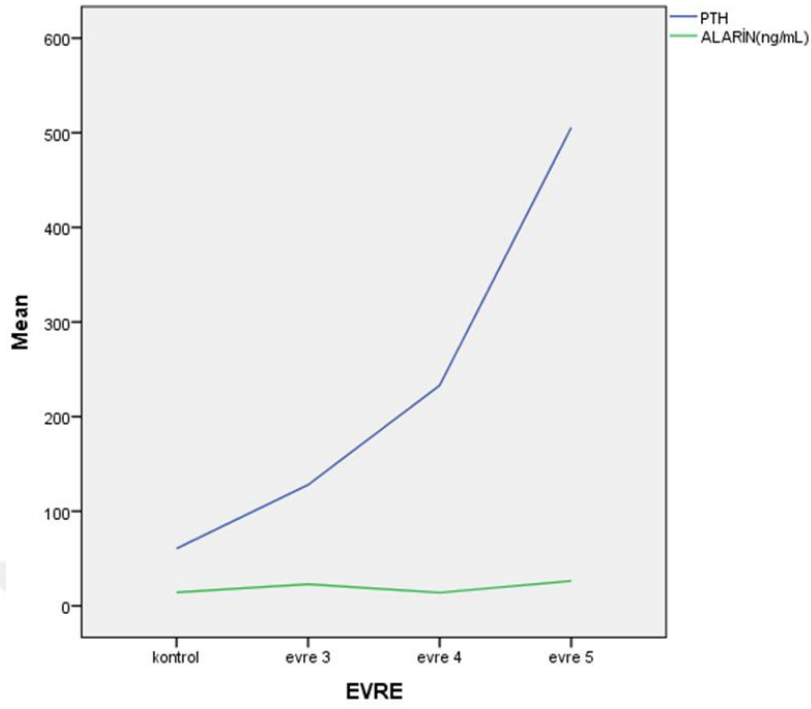
Diyabeti olan ve olmayanların alarin değerine bakıldığında istatistiksel fark bulunamamıştır( $p=0.425$ ).

CRP değerlerine baktığımızda hasta grupta anlamlı ve yüksek bulunmuştur ( $p\leq 0.001$ ) (Tablo11). CRP değerleri ve alarin arasında pozitif bir ilişki vardır fakat anlamlı korelasyon bulunamamıştır ( $p=0.458$ ,  $r=0.079$ ) (Şekil10).



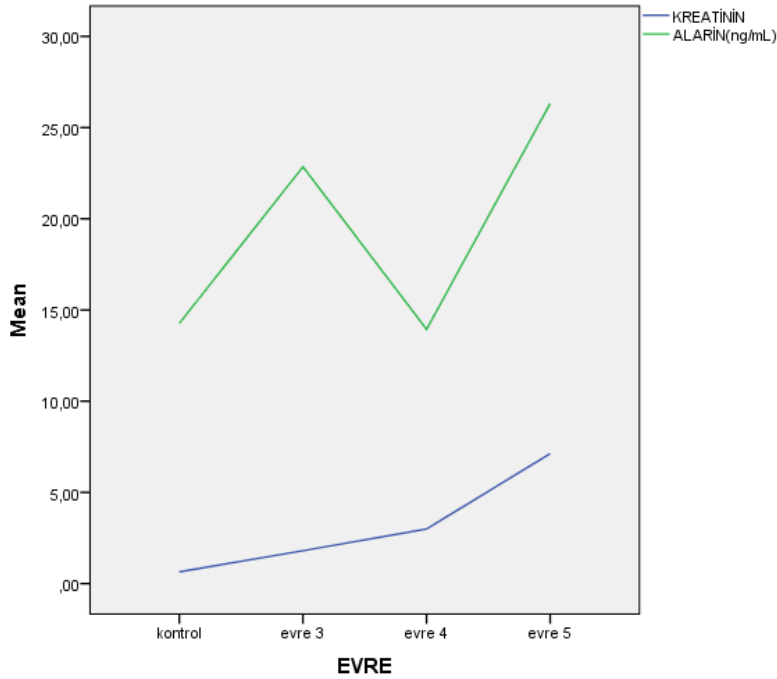
**Şekil 10.** Evrelere göre ortalama Alarin ve CRP değerleri

Paratiroid hormonu değerlerine baktığımızda hasta grupta istatistiksel açıdan ileri derece anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p\leq 0.001$ ) (Tablo 11). PTH değerleri ve alarin arasında pozitif bir ilişki vardır ve anlamlı korelasyon bulunmuştur ( $p=0.040$ ,  $r=0.188$ ) (Şekil11).



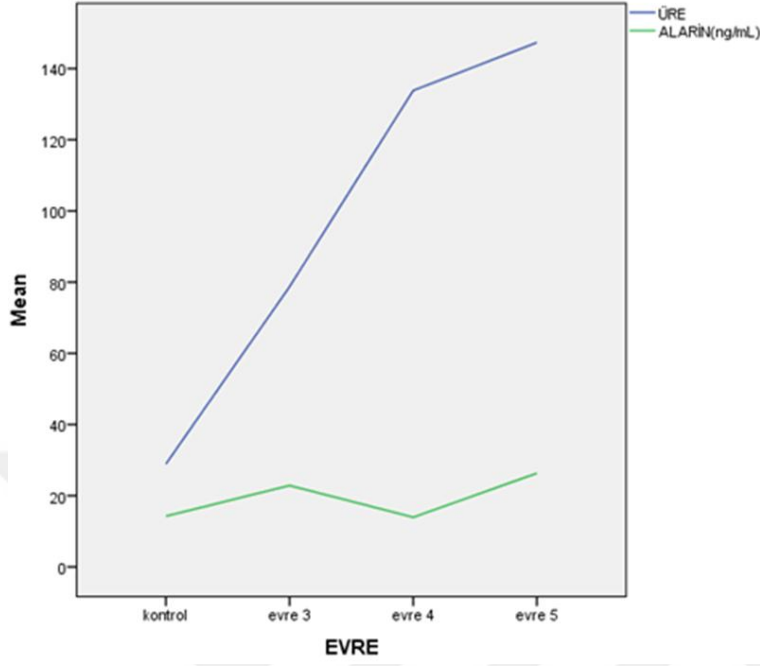
**Şekil 11.** Evrelere göre ortalama Alarin ve PTH değerleri

Hastaların kreatinin değerleri ve alarin değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığında pozitif yönde ve anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p=0.009$ ,  $r=+0.238$ ). Şekil 12’de evrelere göre alarin ve kreatinin değerlerindeki ortalama değerler verilmiştir.



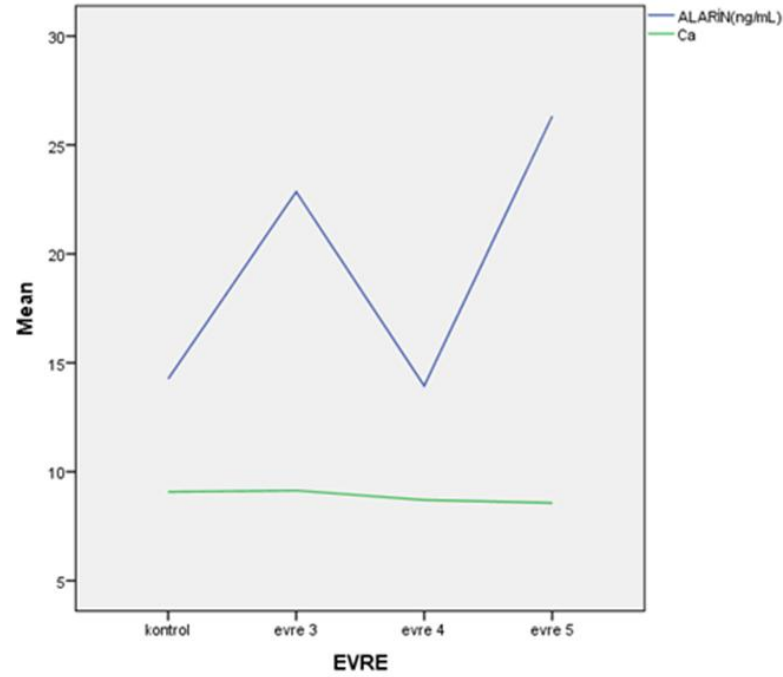
**Şekil 12.** Evrelere göre ortalama Alarin ve Kreatinin değerleri

Üre ve alarin arasındaki korelasyona bakıldığında, ilişkinin pozitif yönde olduğu fakat istatistiksel açıdan fark olmadığı görülmüştür ( $p=0.082$ ,  $r= +0.160$ ).



Şekil 13. Evrelere göre ortalama Alarin ve Üre değerleri

Kalsiyum ile alarin arasındaki ilişkinin negatif yönde ve anlamsız olduğu tespit edilmiştir ( $p=0.099$ ,  $r= -0.151$ ).



Şekil 14. Evrelere göre ortalama Alarin ve Kalsiyum değerleri

#### 4. TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), glomerüler filtrasyon hızında meydana gelen azalma sonucu vücuttaki sıvı-elektrolit dengesinin bozulduğu, metabolik ve endokrin fonksiyonlarını kronik ve progresif şekilde bozulma hali olarak tanımlanabilir (1). KBY’de neredeyse bütün sistemler etkilenir. Bu çalışma ile yeni bir nöropeptid olan alarinin KBY’de nasıl etkilendiğini tespit etmeye çalıştık.

Çalışmamıza katılan doksan hastanın % 56,6’sı erkek geri kalanı ise kadındır. Yaş ortalaması  $56.17 \pm 16.16$  ve hastaların % 80’inden fazlası 50 yaş ve üstünde bulunuyordu. Hastaların ileri yaş grubundan olması literatürü desteklemektedir. Türkiye’de KBY Prevalans Çalışmasının sonuçlarına göre yaşlanma ile KBY’nin sıklığının giderek arttığı gösterilmiştir. Kırk yaş altında % 10’dan düşük olan prevalansın, 80 yaş üzerinde % 50’nin üstüne çıktığı saptanmıştır. Aynı çalışmada hastalığın kadınlarda ve yaşlılarda daha fazla görüldüğü saptanmıştır (1). Bizim çalışmamızın bulguları yaşlı olma faktörünü desteklerken, cinsiyet açısından farklılık mevcuttur. Bu farklılık bizim çalışmamızın toplum tabanlı olmayışı ve hastaneye başvuran kişiler üzerinde çalışmanın yapılmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışma grubumuzdaki hastaların % 10’unda komorbid hastalık olarak diyabet tesbit edilmiştir. CREDIT çalışmasının sonuçlarına göre KBY olan kişilerde % 12.7 oranında diyabetüs mellitus eşlik ettiği görülmüştür (1). KBY’nin etyolojisinin son dönemlerde değiştiği göz önüne alınırsa ilk sıralara diyabetik, hipertansif nefropatilerin yerleştiği düşünülürse bizim bulgumuzda varolan literatürle paralellik göstermektedir (1).

Çalışmamızda KBY olan evre 3-5 arası hastalar bulunmaktadır. Kronik böbrek hastalığı olan kişilerin en büyük grubu bu evrelerde bulunmaktadır. Bu kişiler progresif KBY ve onun komplikasyonları açısından daha büyük bir risk grubunda bulunmaktadır. Bütün KBY’li hastalar içinde evre 3 hastaların sayısı artmaktadır (1,40). Bu muhtemelen yaşlanma, tip 2 DM ve obezitenin genel popülasyonda artması ile ilişkilidir. Bu yüzden bu evre hastaların çalışmaya dahil edilmesi daha büyük önem taşımaktadır.

Hasta ve kontrol grubunun aların değerlerine bakıldığında hasta olan grubun ortalama aların değeri ( $21.03 \pm 20.73$ ), kontrol grubunun aların değerinden ( $14.26 \pm 15.29$ ) anlamlı olarak daha yüksektir ( $p=0.018$ ). Ayrıca hasta evrelerine göre

aların değerlerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ( $p=0.014$ ). Fark özellikle evre 5 KBY ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ortaya çıkmaktadır. Kan aların düzeyi ve hasta evresi arasında korelasyon bakıldığında pozitif yönde ve anlamlı düzeyde korelasyon bulunmuştur. Yine GFR ile aların arasındaki ilişkiye bakıldığında ise negatif yönde ve ileri derecede anlamlı ilişki bulunmuştur. Bütün bu bulgular aların ve GFR arasında negatif bir ilişkinin olduğunu desteklemektedir. Yani hastalığın evresi arttıkça, GFR azaldıkça kan aların düzeyi anlamlı olarak artmaktadır. Bu bulgular alarının böbrekten atılımının olduğunu ve GFR azaldıkça atılımın da azaldığını düşündürmektedir. Kreatinin ve aların arasındaki ilişkinin pozitif ve anlamlı olması evre arttıkça ve GFR düştükçe alarının yükselmesi ile uyumludur ( $p=0.009$ ,  $r=+0.238$ ). Ancak üre ve aların arasındaki korelasyona bakıldığında, ilişkinin pozitif yönde olduğu fakat istatistiksel açıdan fark olmadığı görülmüştür ( $p=0.082$ ,  $r= +0.160$ ).

Diyabeti olan ve olmayanların aların değerlerine bakıldığında istatistiksel fark bulunamamıştır ( $p=0.425$ ). Erişkin çağda obezite ve bel çevresi genişliği ile ilişkilendirilen Tip 2 DM ve aların hakkında literatürde çalışma mevcut değildir. Ancak alarının ratlarda beslenme davranışlarını etkilediği önceki çalışmalarda gösterilmiştir (55, 56, 58, 59, 62, 63). Bu çalışmalar alarının yeni bir oreksijenik (iştah açıcı) peptid olduğunu düşündürmektedir (55, 56, 58, 59, 62, 63). Fakat iştah açıcı etkisinin diğer majör oreksijenik mediatör olan nöropeptid Y ile karşılaştırıldığında zayıf olduğu görülmektedir. Farklı nöropeptidler farklı türlerde farklı etki gösterebilir (61). Bu çelişkili literatür sonuçları ve bizim çalışmamızda diyabeti olan ve olmayanların aların düzeylerinde fark olmayışı, ancak çalışmamızda katılımcıların vücut kitle indekslerinin hesaplanmamış oluşu bu konuda da daha fazla çalışma yapılması gerektiğini desteklemektedir

Aların ile yapılmış hatta böbrek yetmezlikli hastalarda yapılmış çalışma sayısı yok denecek kadar azdır. Genellikle hayvan çalışmaları literatürde mevcuttur. Bizim çalışmamızda hasta grupta aların yüksek olmasına rağmen KBY olan kişilerin özellikle son dönem böbrek yetmezliği olanların zayıf, hatta kaşektik olduğu göz önüne alınırsa alarının zayıf bir anoreksijenik nöropeptid olduğu düşünülmektedir. Bu da 2017'de yapılan bir çalışma ile uyumludur (4).

Yaş grupları açısından bakıldığında aların düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bunun sebebi küçük yaş aralıklarındaki hastaların sayısının yetersiz olması, hastaların ileri yaşlarda birikmiş olması olabilir. Aynı şekilde cinsiyet açısından bir fark görülmemiştir. Cinsiyet arasındaki farksızlığın tesadüfi nedenlere bağlı olduğu düşünülmektedir. CRP ile arasında pozitif bir ilişkinin olması aların ile kronik inflamasyon arasında bir nedenselliğin olabileceğini akla getirmektedir. 2017de yapılan bir çalışmada, hastalık davranışına etkilerinden söz edilmiş ve ileri araştırmalar yapılmasına ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (4). Bizim çalışmamız da bu yönde sonuç vermesine rağmen ilişkinin anlamlı olmaması yorum yapmayı güçleştirmektedir. Bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına duyulan gereklilik aşikardır.

Hastalarda PTH ve CRP değerleri yüksek bulunmuştur (40, 47, 49). Bu bulgular klasikleşmiş bilgiler olup bir kere daha teyit edilmiştir. CRP değerlerine baktığımızda hasta grupta anlamlı ve yüksek bulunmuştur ( $p \leq 0.001$ ). CRP değerleri ve aların arasında pozitif bir ilişki vardır fakat anlamlı korelasyon bulunamamıştır ( $p=0.458$ ,  $r=0.079$ ). PTH değerlerine baktığımızda hasta grupta istatistiksel açıdan ileri derece anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p \leq 0.001$ ). PTH değerleri ve aların arasında pozitif bir ilişki vardır ve anlamlı korelasyon bulunmuştur ( $p=0.040$ ,  $r=0.188$ ). Kalsiyum ile aların arasındaki ilişkinin negatif yönde ve anlamsız olduğu tespit edilmiştir ( $p=0.099$ ,  $r= -0.151$ ). Bu bulgular KBY evresi arttıkça PTH düzeyinde artış olması ve KBY evresi arttıkça aların düzeylerinde yükselmenin eş zamanlı gerçekleşmesi ile açıklanabileceği gibi Aların ile PTH ve Kemik mineral metabolizması arasında olası bir ilişkiyle de açıklanabilir. Aların PTH ve kemik mineral dengesi hakkında literatürde çalışma bulunmadığından bu konu yoruma açıktır ve çalışmamız daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunduğunu göstermektedir.

## 5. KAYNAKLAR

1. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population based survey of chronic renal disease in Turkey - The CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1862-1871.
2. Santic R, Fenninger K, Graf K, Schneider R, Hauser-Kronberger C, Schilling FH, et al. Gangliocytes in neuroblastic tumors express alarin, a novel peptide derived by differential splicing of the galanin-like peptide gene. *J Mol Neurosci* 2006; 29: 145–152.
3. Sugimoto T, Nagake Y, Sugimoto S, Akagi S, Ichikawa H, Nakamura Y, et al. Plasma orexin concentrations in patients on hemodialysis. *Nephron* 2002; 90: 379–383.
4. Miko A, Füredi N, Tenk J, Rostás I, Soós S, Solymár M, et al. Acute central effects of alarin on the regulation on energy homeostasis. *Neuropeptides* 2017; 64: 117-122.
5. Fang P, Yu M, Shi M, Zhang Z, Sui Y, Guo L, et al. Galanin peptide family as a modulating target for contribution to metabolic syndrome. *Gen Comp Endocrinol*. 2012; 179:115–120.
6. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Lindholm B et al. Factors influencing malnutrition in hemodialysis patients. A cross-sectional study. *Kidney Int* 1998; 53: 773–782
7. Oner G, Böbreklerde idrar oluşumu: Glomerüler filtrasyon, böbrek kan akımı ve kontrolü. In *Tıbbi Fizyoloji*, Guyton AC, Hall JE (eds), 11th ed. Ankara: Nobel Tıp, 2007: 307-347.
8. Beeuwkes R. The vascular organization of the kidney. *Annu Rev Physiol* 1980; 42: 531.
9. Bell PD, Lapointe JY, Peti-Peterdi J. Macula densa cell signaling. *Annu Rev Physiol* 2003; 65: 481.
10. Cowley AW, Mori T, Mattson D, Zou AP. Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284: 1355.

11. Davis MJ, Hill MA. Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response. *Physiol Rev* 1999; 79: 387.
12. Deen WM, Lazzara MJ, Myers BD: Structural determinants of glomerular permeability. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 281: 579.
13. DiBona GF. Neural control of the kidney: past, present and future. *Hypertension* 2003; 41: 621.
14. Hall JE. Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 258.
15. Hall JE, Brands MW. The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory home. Seldin Giebisch G (ed). *The Physiology and Pathophysiology*. 3rd ed. New York: Raven Press, 2000: 1009-1046.
16. Haraldsson B, Sorensson J. Why do we not all have proteinuria? An update of our current understanding of the glomerular barrier. *News Physiol Sci* 2004; 19: 7-8.
17. Kriz W, Kaissling B. Structural organization of the mammalian kidney. Seldin DW, Giebisch (eds). *The Kidney- Physiology and Pathophysiology*. 3rd ed. New York: Raven Press, 2000: 587-654.
18. Navar LG, Kobori H, Prieto-Carrasquero M: Intrarenal angiotensin II and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 135.
19. Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K. Physiology of the renal medullary microcirculation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: 253.
20. Barreth K, Brooks H, Boitano S, Barman S. *Ganong's Review of Physiology*, 23th edition. Lange, 2010: 665-686.
21. Schnermann J, Levine DZ. Paracrine factors in tubuloglomerular feedback: adenosine, ATP, and nitric oxide. *Annu Rev Physiol* 2003; 65: 501.
22. Whelton A. Renal aspects of treatment with conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus cyclooxygenase-2-specific inhibitors. *Am J Med* 2001; 110: 33-35.

23. Aronson PS. Ion exchangers mediating NaCl transport in the renal proximal tubule. *Cell Biochem Biophys* 2002; 36: 147.
24. Benos DJ, Fuller CM, Shlyonsky VG. Amiloride- sensitive Nat channels: insights and outlooks, *News Physiol Sci* 1997; 12: 55-56.
25. Féraille E, Doucet A. Sodium-potassium-adenosine-trip- hosphatase-dependent sodium transport in the kidney: Hormonal control. *Physiol Rev* 2001; 81: 345-347.
26. Granger JP, Alexander BT, Llinas M. Mechanisms of pres sure natriuresis. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4: 152.
27. Hall JE, Brands MW. The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. Seldin DW, Giebisch G (eds). *The Kidney Physiology and Pathophysiology*. 3rd ed. New York: Raven Press, 2000.
28. Humphreys MH, Valentin JP. Natriuretic hormonal. agents. Seldin DW, Giebisch G (eds): *The Kidney- Physiology and Pathophysiology*, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000.
29. Kellenberger S, Schild L. Epithelial sodium channel/dege- nerin family of ion channels: A variety of functions for a shared structure. *Physiol Rev* 2002; 82: 735.
30. Nielsen S, Froki AJ, Manples D. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev* 2002; 82: 2005.
31. Palmer LG, Frindt G Aldosterone and potassium secreti- by the cortical collecting duct. *Kidney Int* 2000; 57: 1324-1325.
32. Rahn KH, Heidenreich S, Bruckner D. How to assess glomerular function and damage in humans. *J Hypertens* 1999; 17: 309.
33. Reeves WB, Andreoli TE. Sodium chloride transport in the loop of Henle, distal convoluted tubule and collecting duct. Seldin DW, Giebisch G (eds). 3rd ed. *The Kidney- Physiology and Pathophysiology*. New York: Raven Press, 2000.
34. Reilly RF, Ellison DH. Mammalian distal tubule: physiology, pathophysiology, and molecular anatomy *Physiol Rev* 2000; 80: 277.

35. Rossier BC, Praderv S, Schild L, Hummler E. Epithelial sodium channel and the control of sodium balance: in teraction between genetic and environmental factors. *Annu Rev Physiol* 2002; 64: 877.
36. Russell JM. Sodium-potassium-chloride cotransport. *Physiol Rev* 2000; 80: 211.
37. Schafer JA. Abnormal regulation of ENaC. Syndromes of salt retention and salt wasting by the collecting duct *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: 221.
38. Weinstein AM. Mathematical models renal fluid and electrolyte transport: acknowledging our uncertainty *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: 871.
39. Wright EM. Renal Na(+)-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: 10-12.
40. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150.
41. Dobre M, Meyer TW, Hostetter TH. Searching for uremic toxins. *Clin JAnn Soc Nephrol.* 2013; 8: 322-327.
42. Parsa A, Kao WH, Xie D. APOLI risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 2183-2196.
43. United States Renal Data System, USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, 2013.
44. El Nahas M. The global challenge of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 2918-29.
45. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2012; 379: 165-180.
46. United States Renal Data System. 2014 Annual Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End Stage Renal Disease in the United States, Bethesda, MD. National institutes of Health National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2014.
47. Dennis LK, Antony S. FAUCI. 19th Ed. Harrison's Principles of Internal Medicine New York, 2010: 1814-1816.

48. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013; 15: 820-830.
49. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Kidney Int Suppl* August 2009; 110-135.
50. Székely M, Pétervári E, Balaskó M. Thermoregulation, energy balance, regulatory peptides: recent developments. *Front Biosci* 2010; 1: 1009–1046.
51. Székely M, Balaskó M, Soós S, Pétervári E. Peptidergic regulation of food intake: changes related to age and body composition. Morrison JL (Ed.), *Food Intake: Regulation, Assessing and Controlling*. Nova Science Publishers Inc, New York: 2012: 83–104.
52. Jeanrenaud B, Rohner-Jeanrenaud F. Effects of neuropeptides and leptin on nutrient partitioning: dysregulations in obesity. *Annu Rev Med* 2001; 52: 339–351.
53. Akdemir A, Örsel S, Karaoğlan A. Depresyon etyolojisinde Nöropeptidler Klinik Psikiyatri Ek: 2002; 4: 24-29.
54. Santic R, Schmidhuber SM, Lang R, Rauch I, Voglas E, Eberhard N, et al, Alarin is a vasoactive peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 10217–10222.
55. Boughton CK, Patterson M, Bewick GA, Tadross JA, Gardiner JV, Beale KE, et al. Alarin stimulates food intake and gonadotrophin release in male rats. *Br J Pharmacol* 2010; 161, 601–613.
56. Van Der Kolk N, Madison FN, Mohr M, Eberhard N, Kofler B, Fraley GS. Alarin stimulates food intake in male rats and LH secretion in castrated male rats. *Neuropeptides* 2010; 44: 333–340.
57. Eberhard N, Mayer C, Santic R, Navio RP, Wagner A, Bauer HC, et al. Distribution of alarin immunoreactivity in the mouse brain. *J Mol Neurosci* 2012; 46: 18–32.

58. Lawrence CB, Baudoin FM, Luckman SM. Centrally administered galanin-like peptide modifies food intake in the rat: a comparison with galanin. *J. Neuroendocrinol* 2002; 14: 853–860.
59. Fraley GS, Leathley E, Lundy N, Chheng E, King I, Kofler B. Effects of alarin on food intake, body weight and luteinizing hormone secretion in male mice. *Neuropeptides* 2012; 2: 99–104.
60. Miko A, Balla P, Ten BM, Soos S, Székely M, Brunner S, Kofler B, Pétervari E. Thermoregulatory effect of alarin, a new member of the galanin peptide family. *Temperature* 2014; 1: 51-56.
61. Matsumoto Y, Watanabe T, Adachi Y, Itoh T, Ohtaki T, Onda H, et al. Galanin-like peptide stimulates food intake in the rat. *Neurosci Lett* 2002; 322: 67–69.
62. Kuramochi M, Onaka T, Kohno D, Kato S, Yada T. Galanin-like peptide stimulates food intake via activation of neuropeptide Y neurons in the hypothalamic dorsomedial nucleus of the rat. *Endocrinology* 2006; 147: 1744–1752.
63. Fraley GS, Leathley E, Nickols A, Gerometta E, Coombs E, Colton S, et al. Alarin 6–25Cys antagonizes alarin-specific effects on food intake and luteinizing hormone secretion. *Neuropeptides* 2013; 47: 37–41.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

Malatya doğumluyum ilk orta ve lise eğitimim babamın görevi nedeniyle yurdun değişik illerinde geçti. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İngilizce Tıp Bölümü 2008 mezunuyum. Mecburi hizmetimi Sivas ili Gürün ilçesinde tamamladıktan sonra aynı ilçede bir süre Sağlık Grup Başkanlığı ve sonrasında Aile Hekimliği yaptım. 2013 yılında Elazığ Fırat Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım. Halen Fırat Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında Araştırma Görevlisi Doktor olarak görev yapmaktayım.

