

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

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA
SERUM VE TÜKÜRÜK DECORİN DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr.Serap TOPALOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN**

**ELAZIĞ
2017**

TEŐEKKÖR

Eğitimim boyunca, uzmanlık eğitimime bŸyŸk katkısı olan, tez çalıőmamı yŸneten, yol gŸsteren Sn. Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN' a

Anabilim dalı baőkanı Sn. Prof. Dr. Emir DŸNDER ve Ÿđretim gŸrevlisi hocalarıma, tezimin tŸm aőamalarında bana verdiği destek ve tavsiyelerinden dolayı Sn. Prof. Dr. SŸleyman AYDIN'a, tez verilerini elde etmemde gŸsterdikleri yardım için araştırma gŸrevlisi ve çalışma arkadaőlarımve hayatımın her aşamasında olduğu gibi bu sŸrete de en bŸyŸk destekçim olan sevgili eőim Ufuk TOPALOĞLU ile anneme babama kardeőime bana verdikleri sonsuz destekten dolayı,

TeőekkŸrlerimi sunarım.



ÖZET

Kronik böbrek yetmezliği, insidansı gün geçtikçe artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu güne kadar çok sayıda peptit/proteinlerin böbrek yetmezliğinin etiyopatogenezinde rol aldığı öne sürülmektedir. Ancak yaptığımız literatür taramasında, protein yapılı bir molekül olan decorin isimli molekülün ileri dönem böbrek yetmezliği etiyopatogenezinde rolü olup olmadığının araştırılmadığını gördük. Bu nedenle bu çalışmada temel amacımız ileri dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda serum ve tükürük decorin düzeyleri araştırılarak, bu hastalığın etiyopatogenezinde rol alıp almadığı ortaya konulmaya çalışılacaktır. Literatürde decorin düzeyi ile ilgili olarak çalışmamıza benzer makale bulunmamaktadır.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı'na başvuran GFR ye göre evre 3, 4, 5 KBY'si olan 30'ar hasta ve sağlıklı bireylerden oluşan 30 kişi dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerden kan ve tükürük örneği alındı. Mevcut numunelerden decorin düzeyi çalışıldı. Gruplar arası karşılaştırma yapıldı. Decorin düzeyleri kan ve tükürükte karşılaştırıldı. Serum decorin düzeyleri evre 5 hastalarda evre 3, 4 grubu hastalara ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak arttığı gözlemlendi ($p<0.05$) tükürük decorin düzeylerinin kontrol grubuna göre evre 3, evre 4 ve evre 5 hastalarda azaldığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0.05$)

KBY'li hastalarda decorin düzeyleri ile patofizyoloji arasında ilişki olduğu düşünüldü

Anahtar Sözcükler: Kronik böbrek yetmezliği, decorin

ABSTRACT

INVESTIGATION OF SERUM AND SALIVA DECORIN LEVEL IN CHRONIC RENAL FAILURE PATIENTS

Chronic renal failure that increasing incidence day by day is an important public health problem. Until today, many peptid/proteins were depended to be role of etiopathogenesis of renal failure. But, when we performed a literature scanning, we saw no research about a protein molecule called decorin whether has a role of end stage renal failure etiopathogenesis in this study, our main purpose investigation of serum and saliva decorin level in chronic renal failure decorin is whether Rolling of this disease etiopathogenesis. In literature , no data were found similar to our study

In Firat university medicine faculty general medicine, nephrology department 30 patient according to GFR stage 3,4,5 chronic renal failure patient and 30 healthy people were included. We get blood and saliva sample from all individual. Decorin level was measured in all samples. We made a comparison between groups. Serum and saliva decorin levels were compared. Serum decorin levels in stage 5 patients, was significantly higher than control group and stage 3, 4 patients ($p<0.05$) saliva decorin levels in respectively in stage 3,4,5 patients were significantly lower than control groups ($p<0.05$)

It was thought that there is a relationship between chronic renal failure pathophysiology and decorin levels

Key Words: ChronicRenalFailure, Decorin

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	1
1.1.1. Kronik böbrek yetmezliği	1
1.1.1.1. Tanımı	1
1.1.1.2. insidans ve epidemiyoloji	2
1.1.1.3. prevalans	4
1.1.1.4. Böbrek hasarının fizyopatolojisi	4
1.1.1.5. Kronik Böbrek Yetmezliği Nde Kullanılan İnfalamasyon Parametreleri	6
1.1.1.6. Kronik Böbrek Yetmezliği Progresyonu	8
1.1.1.6.1. İntraglomeruler Hipertansiyon ve Glomeruler Hipertrofi	8
1.1.1.6.2. Proteinüri	9
1.1.1.6.3. Podosit Hasarı veya Kaybı	9
1.1.1.6.4. Tubulointerstisyel Fibrozis	9
1.1.1.6.5. Hiperlipidemi	10
1.1.1.6.6 Fosfat Retansiyonu	11
1.1.1.6.7. Aldosteron	11
1.1.1.6.8. Metabolik Asidoz ve Artmış Amonyum Üretimi	12
1.1.1.6.9. Endojen ve Eksojen Toksinler	12
1.1.1.6.10. Demir Toksisitesi	12
1.1.1.6.11. Glukokortikoidler	12
1.1.1.6.12. Anemi	12

1.1.1.6.13. Nitrik Oksit	13
1.1.1.6.14. Genetik Faktörler	13
1.1.1.6.15. Hiperürisemi	13
1.1.1.7. Kronik böbrek yetmezliğinde tedavi seçenekleri	14
1.1.1.7.1. Hemodiyaliz	14
1.1.1.7.1.1. Hemodiyaliz Tedavisinin Avantajları;	15
1.1.1.7.1.2. Hemodiyaliz Tedavisinin Dezavantajları:	15
1.1.1.7.2. Periton diyalizi	17
1.1.1.7.3. Renal transplantasyonu	19
1.1.1.8. KBY hastalarında başlıca morbidite ve mortalite nedenleri	21
1.1.2. Decorin	21
2. GEREÇ VE YÖNTEM	24
2.1. Çalışmadaki Hasta ve Kontrol Grubu Sayısı	24
2.2. Laboratuvar İncelemeleri	24
2.3. İstatistiksel Analiz	26
3. BULGULAR	27
4. TARTIŞMA	31
5. KAYNAKLAR	34
6. ÖZGEÇMİŞ	48

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	KBY'nin KDIGO çalışmasına göre kriterleri	1
Tablo 2.	KBY sınıflaması	2
Tablo 3.	Üremik Semptomlar	2
Tablo 4.	2010 yılında RRT alan hastaların etiyolojik nedene göre dağılımı	4
Tablo 5.	Glomerüler ve tübüler hasarın nedenleri ve sonuçları	6
Tablo 6.	Grupların demografik özellikleri	27
Tablo 7.	Grupların biyokimyasal özellikleri ve verilerinin karşılaştırılması	27



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Glomerüler ve tübüler hasarın nedenleri ve sonuçları	5
Şekil 2. DCN	23
Şekil 3. Dekorinin immünohistokimyasal olarak gösterilmesi	29
Şekil 4. Serum Dekorin ve Tükürük Dekorin'in Gruplarama Göre Analizi	30



KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE	: Anjiotensin Converting Enzim
ACR	:Albumin Kreatinin Oranı
AER	:Albumin Atılım Hızı
APD	: Aletli Periton Diyalizi
AT2	: Anjiotensin 2
BRT	: Böbrek Replasman Tedavisi
CADASİL	: Serebral Otosomal Dominant Subcortikal Enfarkt Ve Lökoensefalopati İle Seyreden Arteriopati
CMV	: Sitomegalovirüs
CREDİT	: Türkiye Böbrek Hastalığı Prevalans Araştırması
CRP	: C Reaktif Protein
DCN	: Dekorin
DM	: Diabetes Mellitus
DMT-1	: Divalan Metal Taşıyıcı-1
ENOS	: Endotelial Nitrik Oksid Sentaz
FSGF	: Fokal Segmental Glomeruloskleroz
GFR	:glomeruler filtrasyon hızı
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HD	: Hemodiyaliz
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virusu
HT	: Hipertansiyon
ICAM-1	: İntercellüler Adesin Molekül 1
IGM	: İmmunglobulin M
IL-1	: İnterlökin 1
IL-6	: İnterlökin - 6
İNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksid Sentaz
JAK	: Janus Ailesi Kinaz
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği

KVS	: Kardiyovasküler Sistem
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LFA-1	: Lenfosit Fonksiyon İlişkili Antijen 1
MCP	: Monosit Kemoatraktan Protein
MRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asid
NGAL	: Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin
NKF-K/DOQI	: National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
NKF-KDIGO	:National Kidney Foundation-Kidney Disease Improving Global Outcomes
NO	: Nitrik Oksid
NSAİD	: Non Steroid Antienflamatuvar İlaç
NSCLC	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
PD	: Periton Diyalizi
PDGF	: Plateler Derivated Growth Faktör
PEG 3	: Progresyon Artışına Yol Açan Gen 3
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
SAPD	: Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
STAT	: Transkripsiyon Sinyal Çevirici Ve Aktivatörü
TGF-B	: Transforming Growth Faktör - B
VEGFR2	: Vasküler Endotelial Growht Faktör Rseptör 2
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

1. GİRİŞ

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Kronik böbrek yetmezliği

1.1.1.1. Tanımı

Kronik böbrek hastalığı (KBH) böbrek fonksiyonlarında ilerleyici ve geri dönüşümsüz kayıp olarak tanımlanmaktadır. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan kreatinin artışı ya da glomeruler filtrasyon hızı (GFR) azalması genellikle nefronların %50 sinden daha fazlasının kaybı sonucu gerçekleşir (1). ABD ulusal böbrek vakfı NKF-K/DOQI alt grubu KBH tanımı için 2 kriter belirlemiştir (2).

1. GFR azalsın ve ya azalmasın 3 ay ve daha uzun süren böbreğin yapısal ve işlevsel bozukluğuna bağlı olarak kan ve idrar testlerinde bozukluk, anormal böbrek patolojisi, anormal görüntüleme bulgularından bir ya da birden fazlasının olması

2. GFR nin 3 ay ve ya daha uzun sürse ile 60 ml/dk/1.73 m² den düşük olmasıdır

National Kidney Foundation/Kidney Disease Improving Global Outcomes (NKF-KDIGO) çalışmasının 2013 yılında yayınlanan kılavuzunda ise KBY tanı kriterleri daha geliştirilmiş olarak verilmiştir. Bu sınıflamada böbrek nakli yapılmış hastalar da KBY sınıflamasına dahil edilmişlerdir. Tablo 1'da KBY'nin KDIGO çalışmasına göre kriterleri verilmiştir (3).

Tablo 1. KBY'nin KDIGO çalışmasına göre kriterleri

KBY tanı kriterleri (herhangi birinin >3 ay varlığı)

Böbrek hasarı belirteçleri(bir ya da daha fazla)	<ul style="list-style-type: none">• Albuminüri(AER≥30mg/24 saat; ACR≥30 mg/g(≥3mg/mmol)• İdrar sediment patolojileri• Tübüler hasara bağlı elektrolit ve diğer bozukluklar• Histolojik patolojiler• Görüntüleme ile saptanan yapısal bozukluklar• Böbrek nakli hikayesi
Azalmış GFR	<ul style="list-style-type: none">• GFR<60 ml/dk/1.73 m²

AER : albümin atılım hızı

ACR : albümin/kreatin oranı

Böbrek yetmezliği olan bir olguda kronik böbrek yetmezliğini akut böbrek yetmezliğinden ayırmak için renal osteodistrofi bulguları hiperfosfatemi, hipokalsemi idrar sedimentinde silendirler radyolojik olarak küçük böbrekler gibi bulgular aranmalıdır (4) yine NKF-K/DOQI kronik böbrek hastalığının ağırlığının belirlenmesi ve komplikasyonların yönetilmesi açısından hastalığı 5 evreye ayırmıştır bu evreleme GFR ağırlıklı olarak yapılmaktadır (2).

Tablo 2. KBY sınıflaması

EVRE	GFR	TANIM
1	90	Normal ya da yüksek gfr li böbrek hasarı
2	60-89	Hafif azalmış gfr li böbrek hasarı
3	30-59	Orta azalmış gfr li böbrek hasarı
4	15-29	Ağır azalmış gfr li böbrek hasarı
5	15	KBY

Hastaların semptom ve klinik bulguları altta yatan patoloji böbrek yetmezliğinin gelişme hızı ve derecesi ve derecesi ile yakından ilişki içindedir. Hastalardaki ilk semptomlar nokturi ve anemiye bağlı halsizliktir (6). Glomeruler filtrasyon hızı 20-25 ml/dk 1.73 m² olduğunda hastalarda üremik semptomlar oluşmaya başlar. Tablo 3 da üremik semptomlar gösterilmektedir.

Tablo 3. Üremik Semptomlar

SİSTEM	BULGU
Sıvı elektrolit bozuklukları	Hipovolemi hipervolemi hipernatremi hiponatremi hiperkalemi
Sinir sistemi	Stupor koma konuşma bozuklukları uyku bozuklukları
Gastrointestinal sistem	Hıçkırık parotit iştahsızlık stomatit pankreatit ülser bulantı
Hematoloji-immünoloji	Normokrom normositer anemi eritrosit fragilitesinde artma
Kardiyovasküler	Perikardit ödem hipertansiyon kardiyomiyopati
Pulmoner	Plevral sıvı üremik akciğer pulmoner ödem
Cilt	Kaşıntı gecikmiş yara iyileşmesi solukluk tırnak atrofisi
Metabolik endokrin kemik	Glukoz intoleransı hiperlipidemi hiperparatiroidi üremik kemik

1.1.1.2. İnsidans ve epidemiyoloji

Kronik böbrek yetmezliği tüm dünyada yaygın hale gelmiş önemli bir halk sağlık sorunudur. Batı ülkelerinde erişkin toplumun %10-15'ini etkileyen bu hastalık, tedavi maliyetlerinin giderek artmasına neden olmuştur. Üçüncü Ulusal Sağlık ve

Beslenme Araştırma Çalışması [The National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III)] ve NKF raporuna göre Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yaklaşık 26 milyon kişi KBY tanısı almış ve 20 milyon kişi ise başka hastalıklar nedeni ile KBY riski taşımaktadır (5-8) Kronik böbrek yetmezliğinin en sık görüldüğü ülkeler Meksika, Tayvan, Japonya ve ABD'dir. Kırktan fazla ülke ve bölgede yapılan araştırmalara göre Türkiye ilk 10 arasına girmektedir (9). Türkiye'de yılda ortalama 15000 hastaya son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) tanısı konmaktadır ve prevalansı %15,7'dir (10, 11). Türk Nefroloji Derneği'nin kayıtlarına göre Aralık 2010'da renal replasman tedavisi (RRT) gerektiren SDBY nokta prevalansı, milyon nüfus başına (çocuk hastalar dahil) 853 olarak saptanmıştır (10). Renal replasman tedavi insidansı ise 264 olarak hesaplanmıştır. (10). Son dönem böbrek yetmezliği hastalarına RRT uygulanmaktadır (5, 6, 12, 13). Hemodiyaliz ülkemizde en sık uygulanan RRT yöntemidir (10). Bunu izleyen diğer RRT yöntemleri ise periton diyalizi (12) ve böbrek naklidir (14, 15). Böbrek nakli, her iki yonteme göre hem maliyet hem de uzun dönem sağ kalım açısından avantajlıdır. Ülkemizde böbrek nakli sayısı önceki yıllara göre artsa da kadavra vericilerinde istenilen artış olamamaktadır (10, 14). Kronik böbrek yetmezliğinde değişik etiyojiler etken olmaktadır. Türk Nefroloji Derneği'nin 2010 yılı kayıt verilerine göre ülkemizdeki bir yıllık dönemde KBY hastalarının etiyojileri tablo 2 de gösterilmiştir (10).

Kronik böbrek yetmezliği hastaları, normal topluma göre kardiyovasküler sistem (KVS) hastalıkları nedeniyle artmış ölüm riski taşımaktadırlar (5-8) Güney Amerika'da RRT alan hastaların yarısı KVS hastalıkları, Hong Kong'da ise yaklaşık %30-40'ı infeksiyon nedeni ile yaşamlarını kaybetmektedir. Ülkemizde ise en sık rastlanan ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (%53.0). Bunu malignite, serebrovasküler hastalık ve infeksiyonlar izlemektedir (10). Tablo 4'de 2010 yılında RRT alan hastaların etiyojistik nedene göre dağılımı verilmiştir

Tablo 4. 2010 yılında RRT alan hastaların etiyolojik nedene göre dağılımı

Tanı	Yüzde (%)
Tip 1 DM	4,4
Tip 2 DM	26,1
HT	27,2
Glomerulonefrit	7,5
Polikistik böbrek hastalıkları	4,9
Pyelonefrit	3,2
Amiloidoz	2,1
Renal vasküler hastalık	0,8
Diğer	9,1
Bilgi olmayan hastalar	1
Etiyolojisi bilinmeyen	9,1

1.1.1.3. Prevalans

Amerika Birleşik Devleti haricindeki ülkelerde KBY prevalansı rapor edilmiştir ancak ülkeler arası karşılaştırma çalışma dizaynı farklılıkları, kullanılan tanım farklılıkları, laboratuvar standardizasyon eksiklikleri, yaş ve komorbidite gibi prediktif faktörlerin bilinmemesi nedeniyle oldukça zordur. KBY' nin tanımı artmış serum kreatinin veya mikroalbuminüri veya azalmış eGFR şeklinde yapıldığında prevalansı yaklaşık %1-30 arasında rapor edilmiştir (16, 17).

Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans tarafından 2010 yılında gerçekleştirilen araştırmada (CREDİT) KBY prevalansı %15.7 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) prevalansı %0.2 olarak saptanmıştır (18).

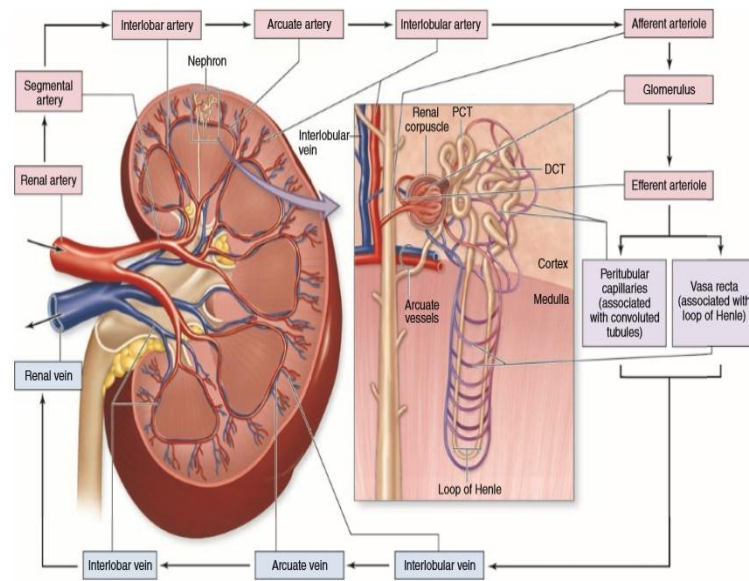
1.1.1.4. Böbrek hasarının fizyopatolojisi

Böbrek hasarının ilk aşamasında kalp, beyin gibi diğer çok kanlanan dokulardan daha fazla kan akımı (yaklaşık 400 ml/100gr) böbreğe gelmektedir (20). Bunun sonucu olarak gerçekleşen hiperfiltrasyon, glomerül kapillerlerini hemodinamik hasara duyarlı hale getirir ve dolaşımda bulunan zararlı biyomolekül ve ilaçlar kan akımı ile böbreğe daha çok taşınacağından böbrek dokusu belirgin olarak zarar görür (19-22) Artan glomerüler basıncın glomerül membran bariyerini hasara uğratmasına bağlı olarak membran, negatif anyonik makromoleküllere karşı

geçirgenlik kazanmaktadır. Bunun sonucunda, plazma proteinleri glomerüler filtrata geçer ve proteinüri tablosu gelişir. Elektrolit, su, küçük molekül ağırlıklı yapıları içeren filtrat, büyük molekül ağırlıklı proteinleri de içeren anormal filtrat haline dönüşmüştür (20, 22, 23)

Nefron vaskülaritesinde oluşan ardışık yeni yapılanmalar (glomerüllerde kıvrılmalar ve peritubuler kapiller ağ oluşumu) ve glomerüllerden tübüllere doğru olan akım, glomerüler hasarın tübülointerstisyel alana da yayılmasını kolaylaştırır ve tübüler epitel hücreleri de anormal filtrata maruz kalırlar (20). Glomerüllerde oluşan inflamatuvar reaksiyon sonucu ortaya çıkan sitokinler, büyüme faktörleri gibi bazı mediyatörler (20,24), glomerüler dolaşımın temeli olan peritübüler dolaşımı bozarak glomerüllerde interstisyel hasarı başlatır. Bunun yanında glomerüler perfüzyondaki en ufak bir artış, peritübüler kan akımında azalmaya neden olmaktadır. Böylece hasarlı nefron, renal hastalıkların patofizyolojisinde rol oynayan halini almış olmaktadır (20, 25) Glomerüler endotel, mezansiyal, visseral ve pariyetal epitel hücreleri, podositler ve bu hücrelerin ekstraselüler matriksleri nefronun temel bileşenleridir. Bu bileşenlerin herhangi birinde oluşan hücre-hücre komşuluğu veya kemokin, sitokin, büyüme faktörleri gibi mediyatörler ile diğer bileşende de hasar oluşturur (20).

Glomerüler ve tübüler hasarın nedenleri ve sonuçları Şekil 1 ve Tablo 5 de gösterilmektedir (20).



Şekil 1. Glomerüler ve tübüler hasarın nedenleri ve sonuçları

Tablo 5. Glomerüler ve tübüler hasarın nedenleri ve sonuçları

Glomerüler hasarın nedenleri:	Tübüler Hasarın Nedenleri:
<ul style="list-style-type: none">• İntrakapiller hipertansiyon;• İmmünolojik hasar;• Metabolik hasar: glukoz, lipitler, paraproteinler;• Genetik bozukluklar	<ul style="list-style-type: none">• Toksik ya da metabolik hasar: glukoz, lipitler, kompleman faktörleri, sitokinler, proteinler,• İskemi/hipoksi
Glomerüler hasarın sonuçları:	Tübüler hasarın sonuçları:
Büyüme faktörlerinin azlığı; <ul style="list-style-type: none">• Bozulmuş hücre-matriks etkileşimleri;• Mezaşiyal matriks ve bazal membran genişlemesi;• Mezaşiyal ve endotel hücrelerinin proliferasyonu ya da kaybı;• Podosit biyolojisinde değişiklikler;• Podositlerin kaybı;• Seçicilikte bozulma ve proteinüri;• Kan akımı ve glomerüler kapiller alanda azalma	<ul style="list-style-type: none">• Endoplazmik retikulum stresi;• Reaktif oksijen radikali yapımı;• İnflamasyon mediyatörlerinin yapımı;• Sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin bozulmuş yapımı;• Ekstraselüler matriks döngüsündeki değişiklikler.

1.1.1.5. Kronik Böbrek Yetmezliği Nde Kullanılan İnflamasyon Parametreleri

C Reaktif Protein (CRP): Sistemik inflamasyona yanıt veren duyarlı, özgül olmayan bir akut faz reaktandır (28). Enfeksiyon ve doku hasarının sistemik bir belirteci olarak kullanılmaktadır. İnflamatuvar hastalıkta artacak olan serumda ilk yükselen akut faz proteinlerinden ve aynı zamanda en dramatik düzey artışı gösterenlerden biridir. Serum CRP düzeyi inflamatuvar, enfeksiyöz ve neoplastik hastalıklarda hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanışlı bir biyolojik belirteçtir (27, 28) Artmış CRP düzeyleri kronik böbrek hastalarında yüksek kardiyovasküler hastalık riskini göstermektedir (29, 30).

İnterloklin - 6: IL-6, T hücreleri ve makrofajlar başta olmak üzere lenfoid ve lenfoid olmayan hücrelerce üretilmektedir (26, 31-34). enfeksiyon süresince, travma sonrası, inflamasyona bağlı doku hasarı ve yanık gibi durumlarda düzeyi belirgin olarak artmaktadır (34). IL-6 kronik inflamasyonda anahtar rol oynamaktadır (32,

34-36) Böbrek fonksiyon kaybı nedeniyle kanda yükselmiş IL-6 düzeyleri, SDBY hastalarında kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörüdür (37, 38). Ayrıca böbrek nakline akut rejeksiyon izleminde de kullanılan immün belirteçlerdendir (36)

Hepsidin: iskelet kası ve beyinde de sentezlenmektedir (39-43). Böbrekler sadece sentezinde değil vücuttan atılımında da etkindir (40). Hepsidin, tübüllerdeki epitel hücrelerinde ve toplayıcı kanallarda intrinsik bir peptid olarak sentezlenir ve idrara verilir (39) Renal tübüler sistemdeki hepsidin, demir düzenleyici rolünü demir taşıyıcı protein olan divalan metal taşıyıcısı-1 (DMT-1) ile etkileşerek gerçekleştirmektedir. Divalan metal taşıyıcısı-1 (DMT-1) sentezinin, hepsidin sentezinin gerçekleştiği bölgelerde etkin olduğu görülmektedir (41). Hepsidin sentezi, inflamasyonda, IL-6'nın gp130 reseptörüne bağlanıp, JAK ve STAT3'ü aktive etmesi ile proksimal hepsidin promoteri indüklenerek artar (43). Artan hepsidin düzeyleri ile organizmada toksik reaksiyonları katalizleyen demir hücre içinde tutulur (41-43).

Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL): Nötrofil jelatinazla ilişkili lipokalin (insan nötrofil lipokalinini, lipokalin-2, siderokalin, 24p3, LCN2, NGAL) 25 kd (44) ağırlığında, α 1-mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein-4, prostaglandin D sentaz ve nitroforinleri de içeren (44, 46, 47) lipokalin protein ailesinin üyesi küçük bir moleküldür (45). Bu proteinler hidrofobik molekülleri bağlama ve taşımada görev almaktadırlar (44-46).

Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalinin en önemli ligandları sideroforlardır (44, 46) Sideroforlar bakteri, bitki ve memeli hücrelerinde üretilen küçük, peptid yapısında bulunmayan demiri taşıyan ve hücre büyümesi ile yaşamının devamında rol alan ve aynı zamanda bakteriyel infeksiyon ve böbrek hasarı gibi önemli mekanizmalarda rol alan moleküllerdir (44, 46, 47) NGAL, akut böbrek hasarını göstermenin yanında kronik böbrek yetmezliğinde de yol gösterici bir parametredir. Bu protein hasarlı böbrek tübüllerinden birçok etken sonucu üretilmekte ve spesifik demir aracılı yolları aktive ederek hücreyi oksidatif stres ve hücresel apoptozdan korumaktadır (48).

1.1.1.6. Kronik Böbrek Yetmezliği Progresyonu

1.1.1.6.1. İntraglomeruler Hipertansiyon ve Glomeruler Hipertrofi

Sistemik kan basıncının yüksek olmasının veya spesifik glomerüler sürecin sonucu gelişen intraglomeruler hipertansiyon uzun dönemde zararlı olabilir. Eşzamanlı unilateral renal arter stenozu ve glomeruler hastalığı (poststreptokoksik glomerulonefrit veya diabetik nefropati) olan hastalar üzerinde yapılan gözlemler renal perfüzyon basıncının önemli olduğunu göstermiştir. Bu hastalarda hipoperfüze böbreğin göreceli olarak korunmasıyla unilateral glomeruler hastalık gelişebilir (49, 50). İntraglomeruler basınçtaki artış, korunmuş nefrondaki kompensatuar filtrasyon artışı (hiperfiltrasyon) ile birlikte hayvan modellerinde gösterilmiştir. İndirek çalışmalar insanda da benzer yanıt olduğunu işaret etmektedir. Renal hemodinamideki bu değişiklikleri en az 3 faktör tetiklemektedir (51, 52) Total GFR'yi sürdürebilmek için nefron kaybına verilen kompensatuar yanıt, DM'de olduğu gibi primer renal vasodilatasyon ve glomeruler kapiller duvarın küçük solütler ve suya geçirgenliğinin azalmasına kompensatuar adaptasyondur (53).

Burada makula densaya gelen akımın azalması ve sonrasında tubuloglomeruler geribildirim aktivasyonu intraglomeruler basıncı artırarak

Glomeruler filtrasyon hızı'deki düşüşü en aza indirmektedir. Glomeruler hipertansiyon ve hipertrofinin glomeruler hasar mekanizması tam olarak anlaşılammıştır ve birçok faktörü içerebilir (52, 54, 55).

a) Sistemik hipertansiyona benzer direk endotel hücre hasarı

b) Artmış duvar stresi ve glomerul çapı glomerul epitel hücrelerinin glomerul kapiller duvarından ayrılmasına neden olabilir (52, 54, 56).

Bu aşınma alanları artmış su ve solut akışına izin verebilir ancak dolaşan çok büyük makromoleküller (IgM, fibrinojen ve kompleman metabolitleri) glomerul bazal membranın geçemez ve subendotelyal boşlukta hapsolür (56) Bu hyalin depozitlerin karakteristik birikimi kapiller lümeni progresif olarak daraltır, glomeruler perfüzyon ve filtrasyonu azaltır.

c) Mezengial hücrelerdeki artmış gerinim onların sitokin ve daha fazla ekstrasellüler matriks üretmelerini stimüle eder (55, 57, 58) Mezengial genişleme daha da ilerleyerek kapiller yüzey alanına zarar verebilir. Tumor growth factor-beta

(TGF-beta) ve PDGF (platelet derived growth factor) izoformları matriks sentezini tetikleyerek glomeruler hasarı tetikleyebilir (57, 59, 60).

Deneysel çalışmalar çeşitli böbrek hastalıklarında TGF-betanın matriks üretimini ve glomeruloskleroz gelişimini tetiklediğini öne sürmektedir. Hayvan modelinde glomeruler basıncı bir ACE inhibitörü ile düşürmenin sitokin gen ekspresyonundaki artışı önlediği gösterilmiştir. Bu da %50'den az glomerulun etkilendiği durumda glomerulosklerozun gerilemesi ile sonuçlanabilir (57, 61, 62).

Glomerulu etkileyen süreçlerin yanısıra sekonder tubulointerstisyel hastalık da sık görülmektedir. Bu değişiklik sıklıkla hafife alınsa da GFR ve uzun dönem prognoz, glomeruler hasardan ziyade tubulointerstisyel hasarın derecesi ile ilgilidir.

1.1.1.6.2. Proteinüri

Proteinüri kendi başına hastalık progresyonunu tetikleyebilir (63, 64). Öne sürülen mekanizmalar; mezengial toksisite, tubuler overload ve hiperplazi, transferrin-demir gibi spesifik bileşimlerin toksisitesi, albumin bağlı yağ asitleri, MCP (monocyte chemoattractant protein-1) ve inflamatuvar sitokinlerdir (63, 65, 66).

1.1.1.6.3. Podosit Hasarı veya Kaybı

Podosit fonksiyon kaybı proteinüri ile ilişkili olabilir. Ayrıca podosit hasarı FSGS'de glomeruloskleroz gelişiminde önemli olabilir (67, 68)

1.1.1.6.4. Tubulointerstisyel Fibrozis

Tüm kronik renal hastalıklarda primer olay glomerulopati dahi olsa belirgin tubulointerstisyel fibrozis (tubuler dilatasyon, interstisyel fibrozis saptanır (69, 70). Üstelik tubulointerstisyel hastalığın derecesi IgA nefropatisi, membranöz nefropati, membranoproliferatif glomerulonefrit ve lupus nefriti gibi hemen tüm kronik renal hastalıklarda GFR ve prognozu belirlemede glomeruler hasarın derecesinden daha önemlidir (70, 71). Tubulointerstisyel fibrozisin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Peritubuler damarların hipoksi veya antianjiogenik uyarıyla yoğunluğunun azalması ve peritubuler epitel hücrelerinin proinflamatuvar sitokinler üretmesi etkili olabilir. Bu sitokinler inflamatuvar hücrelerin ve fibroblastların renal birikimini tetikleyebilir (72) Böbreğin makrofaj ve T lenfositlerle (73, 74)

infiltrasyonu ve proksimal tubul hücrelerinin G2/M fazında hücre döngüsünün arresti (75) TGF-beta ve diğer profibrotik sitokinleri upregule edebilir.

Anjiotensin 2'nin nonhemodinamik etkileri glomeruldeki tip-1 reseptör üzerinden tubulointerstisyel fibrozise yol açmaktadır (76). Hayvan çalışmaları anjiotensin 2 reseptör 1b' nin (büyük oranda glomerulde bulunur) renal hasarı hızlandırdığını göstermektedir (77). Bu etki TGF-beta, konnektif doku büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü ve diğer kemokinler üzerinden olmaktadır (78) Renin de ayrıca AT2 den bağımsız olarak TGF-beta'da reseptör aracılı artışa neden olmaktadır (79).

Glomerulonefritlerde ayrıca aktif bir immünolojik prosesin aktive olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Aktivasyon hastalığın erken döneminde başlar ve glomerul inflamasyonunun bir uzantısıdır (70, 73, 80-82). Örneğin immünaktivasyon sonucu indüklenen sitokin salınımı ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) upregulasyonuna neden olur. ICAM-1 aktive olan T hücrelerinde bulunan LFA-1 (lymphocyte function associated antigen-1) reseptörüne bağlanır. T hücre adezyonu ve ardından interstisyuma migrasyonuna neden olur (83).

Gözlemler interstisyel fibrozis gelişimini baskılamının progresif tubulointerstisyel hastalık tedavisinde etkili olabileceğini göstermektedir (84, 85) Örneğin ACE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör antagonistleri antihipertansif ve antiproteinürik etkilerinin yanısıra antifibrotik role sahip olabilir.

1.1.1.6.5. Hiperlipidemi

Hiperlipidemi KBY' li hastalarda özellikle de nefrotik sendromda belirgindir. Sistemik ateroskleroza hızlandırmanın yanında deneysel çalışmalar yüksek lipid düzeylerinin renal hastalık progresyonunu desteklediğini göstermektedir (86, 87). Bu hipotezi destekleyen en büyük deneysel kanıt kolesterol yüklemenin deney hayvanlarında glomeruler hasarı tetiklemesi ve lipid düzeylerini lovastatin gibi lipid düşürücü bir ajanla düşürmenin progresif hasarı yavaşlattığıdır (86, 88-90). Lipid düzeyini düşürmenin faydası kan basıncını düşürmedeki katkısından kaynaklanabilir (89). Lipid etkilerinin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Farklı hayvan modellerinde yüksek kolesterol alımı intraglomeruler basınç artışı ile hasara neden olabilir (88). Lipid düşürücü ajanlar ise glomeruler hemodinamiyi etkilemeden

faydalı olabilir (86). Bu birbirinden tamamen farklı gözlemler tek başına intraglomeruler basınçtan ziyade farklı mekanizmaların rol oynadığını gösterebilir. Örneğin deneysel olarak hiperlipidemi, LDL reseptörü olan mezengial hücrelerin proliferasyonunu stimüle eder ve makrofaj kemotaktik faktörlerin, fibronektinin (ekstrasellüler matriksin bir komponenti), tip 4 kolajenin, plazminojen aktivatör 1'in ve reaktif oksijen moleküllerinin üretimi artar (86, 91, 92). Bu değişikliklerin herbiri glomeruler hasarı tetikleyebilir (86). Ayrıca statinler direk plazma lipid düzeylerinden bağımsız olarak mezengial hücre proliferasyon ve monosit kemoatraktan üretimini inhibe edebilir (93, 94). Ancak bu bulguların insanlar için geçerliliği kesinlik kazanmamıştır.

1.1.1.6.6. Fosfat Retansiyonu

Kronik Böbrek Yetmezliğinde GFR'nin düşmesiyle beraber fosfat retansiyonu ortaya çıkar. Artan fosfat kemik hastalığına yol açmanın yanında KBY progresyonunu tetikleyebilir (81, 95, 96) Yüksek serum fosfor konsantrasyonu artmış progresyon riski ile ilişkilidir. Potansiyel nedensel mekanizma renal interstisyumda kalsiyum fosfat presipitasyonunun inflamatuvar reaksiyonu tetikleyerek interstisyel fibrozis ve tubuler atrofiye neden olmasıdır (97). Bu gözlemsel çalışmalar bir neden sonuç ilişkisini ve kalsiyum fosfor kontrolünün KBY progresyonunu yavaşlattığını kanıtlamamaktadır. Ancak zaten KBY' de kalsiyum-fosfor kontrolünün gerektiren nedenler mevcuttur.

1.1.1.6.7. Aldosteron

Glomeruler hastalıkta glomeruler prostaglandin üretimi artma eğilimindedir (98). Bu uygun bir intranefronal adaptasyonun göstergesi olabilir. Çünkü altta yatan hastalık glomeruler permeabiliteyi belirgin azaltır ve renal vazodilatasyon ile GFR sürüdürülmeye çalışılır (53). NSAİD ile renal vazokonstriksiyon ve intraglomeruler basınçta düşüş sonucu bu etki geri döner (98). Bu değişiklik klinikte GFR' de yaklaşık %20 düşüş ve protein ekskresyonunda yaklaşık %50 artış olarak kronik glomerulonefritte kendini gösterir (99, 100). Ayrıca KBY' li hastalarda NSAİD kullanımını hiperkalemi ve GFR' de belirgin azalma ile kendini gösterebilir.

1.1.1.6.8. Metabolik Asidoz ve Artmış Amonyum Üretimi

Fonksiyone nefron sayısı azaldıkça kalan nefronlar daha fazla asit salgılar (primer olarak amonyum şeklinde). Lokal amonyum birikimi direkt olarak komplemanı aktive edebilir ve sekonder tubulointerstisyel fibrozise neden olabilir (101). Diğer yandan asidi alkali ile tamponlama amonyum üretiminin artmasını önler ve renal hasarı en aza indirger (101). Ancak insanlarda alkali terapinin renal protektif etkisi kanıtlanmadığından asidemi tedavisinin geçerli nedenleri osteopeni ve kas kaybıdır.

1.1.1.6.9. Endojen ve Eksojen Toksinler

Glomerulosklerozlu ve üremik olmayan hayvanlarda diyaliz GFR' yi korumakta ve glomeruler hasarı yavaşlatmaktadır (102). Bu gözlem ultrafiltre edilebilen toksinlerin progresif renal hastalıkta sekonder renal hasara neden olduğunu göstermektedir.

Organik solvent maruziyeti glomerulonefrit progresyonunu hızlandırmaktadır (103).

1.1.1.6.10. Demir Toksisitesi

Artmış glomeruler permeabilite normalde filtre edilmeyen demir transferrin kompleksinin filtrasyonuna neden olur. Bu kompleksin ayrılması sonucu lümene serbest demir salınımı olur. Serbest demir tubuler hasarı ve hidroksil radikali oluşumunu destekler (104).

1.1.1.6.11. Glukokortikoidler

Artmış glukokortikoid üretimi KBY progresyonunu hızlandırabilir (105, 106).

1.1.1.6.12. Anemi

Eritropoetin eksikliğine bağlı progresif anemi dializ öncesi dönemde de KBY' nin yaygın bir komplikasyonudur. Anemi KBY progresyonunda bir risk faktörü olabilir. Örneğin 4 yıl süren ve 1500' den fazla diabetik nefropati hastasının alındığı bir çalışmada; hemoglobini 13.8 gr/dl'nin altında olan grupta hemoglobini 13.8 gr/dl'nin üzerinde olan gruba göre SDBY gelişim riski 2 kat fazla saptanmıştır

(107). İskemik ve nefrotoksik renal hasarlı hayvan çalışmalarında eritropoetinin çeşitli mekanizmalar aracılığı ile renoprotektif etkisi saptanmıştır. Bu mekanizmalar; azalmış apoptozis, artmış tübüler rejenerasyon ve azalmış kaspaz aktivitesini içermektedir (108, 109).

Aneminin düzeltilmesinin progresyon üzerine etkisi ile ilgili ise çelişkili sonuçlar mevcuttur (110, 111).

1.1.1.6.13. Nitrik Oksit

NO'in böbrekte 3 önemli görevi vardır: Renal hemodinaminin düzenlenmesi, sıvı ve elektrolit transportunun düzenlenmesi, renal hasara karşı yanıtın düzenlenmesi. Endotel kaynaklı NO glomerulonefritte renal hasarı en aza indirmede etkili olabilir. Bu etki fareler üzerinde eNOs geni inhibisyonu sonucu glomerul hasarına artmış duyarlılık şeklinde gösterilmiştir (112, 113). Ancak inflamasyon yanıtı olarak mezengial hücreler ve tubul epitel hücreleri tarafından iNOs gen ekspresyonu indüklenir. İnflamatuvar uyarı ile artmış iNOs aktivasyonu eNOs üretimini baskılar (vazokonstriksiyon ile sonuçlanır) ve direk epitel hücre hasarına neden olur (114). Hücre hasarı NO' den peroksinitrit oluşumu ve superoksit radikale bağlıdır.

1.1.1.6.14. Genetik Faktörler

Çeşitli genetik faktörler; immün yanıt, inflamasyon, fibrozis ve ateroskleroz aracılığı ile KBY progresyonunu hızlandırır (115, 116). Apolipoprotein E polimorfizmi ateroskleroz riskini ve dolayısıyla KBY progresyon riskini değiştirebilir. Gelecekte genetik testler ve renal biopsi örneklerinin moleküler analizi prognostik bilgi açısından yarar sağlayabilir.

1.1.1.6.15. Hiperürisemi

Hiperürisemi KBY seyrinde azalmış ürik asit klirensine bağlı olarak sık rastlanan bir durumdur. Ancak böbrek hastalığı progresyonunda risk faktörü olarak rolü tartışmalıdır. Böbrek hasarı için primer bir gösterge ve böbrek hastalığı gelişimi için sadece sekonder bir bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ancak güncel çalışmalar ürik asidin kardiyovasküler ve renal hastalıkta nedensel rolü olduğuna dair olasılığı güçlendirmektedir (117).

1.1.1.7. Kronik böbrek yetmezliğinde tedavi seçenekleri

Son dönem böbrek yetmezliği, üç farklı tedavi seçeneğine sahiptir. Bu tedavi seçenekleri sırasıyla hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) ve böbrek transplantasyonudur. (Şekil 1) Bu böbrek replasman tedavilerinin her biri kendine özgü fayda ve risklere sahiptir. Replasman tedavilerinin seçimi, hastanın kliniğine ve tercihinine göre ayarlanmaktadır. Bu tedavilerin birbirinin alternatifi veya tamamlayıcısı olabileceği ve klinik duruma göre tedavi seçiminin ayarlanabileceği hekim ve hasta tarafından bilinmelidir. Burada anahtar nokta, ilerleyici böbrek yetmezliği olan hastaların erken tespit edilmesi ve bu hastaların yaşam tarzlarına ve sosyoekonomik düzeylerine uygun tedavinin seçilmesidir. Tedavi şeklinin erken belirlenmesi, acil servise başvuruları, gelişebilecek komplikasyonları ve maliyeti önemli ölçüde azaltacaktır (118-120) .

1.1.1.7.1. Hemodiyaliz

Willem Koff tarafından 1946 yılında ilk hemodiyaliz uygulaması, başlangıçta akut böbrek yetmezliğinin tedavisinde yapılmıştır. 1960'lardan itibaren de giderek KBY bulunan hastalarda uygulanmaya başlanmıştır (121). Böbrek yetmezliği nedeniyle uygulanan ekstrakorporal tedavilerde temel amaç, hastanın vücudunun dışında sıvı ve solutlerin kandan uzaklaştırılması ve/veya eklenmesidir.

Bu işlem sırasında hastanın kanı yapay bir yarı geçirgen membran içeren bir hemodiyalizör veya hemofiltreden sürekli olarak geçirilir. Hemodiyaliz tedavisinde difüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensip vardır (122). Diyaliz yarı geçirgen bir membranın iki tarafında yer alan iki farklı solüsyon arasında sıvı ve elektrolit alışverişidir. Su ve küçük molekül ağırlıklı maddeler membranın deliklerinden kolayca geçer. protein gibi büyük 9 molekül ağırlıklı maddeler geçiş gösteremezler ve membranın iki yanındaki konsantrasyonları değişmez (123).

Hemodiyaliz işleminin gerçekleşmesi için yeterli kan akımı gereklidir ve bir membran ile makine kullanılmalıdır. Yeterli olan kan akımının sağlanması için; kalıcı (arteriovenöz fistül, kalıcı tünelli katater gibi) veya geçici vasküler giriş yolu (geçici diyaliz katateri gibi) sağlanmalıdır. Diyalizin etkinliğini arttırmak amacıyla diyalizat ve kan akımları ters yönlüdür (124).

1.1.1.7.1.1. Hemodiyaliz Tedavisinin Avantajları;

- Diyaliz tedavisinin haftada 2–3 kez 4–6 saat sürmesi ve diğer zamanlarda hastanın serbest olması,
- Metabolik dengeyi daha az etkilediği için obeziteye daha az yol açması
- Malnütrisyon ile daha az karşılaşılması,
- Hastaneye yatma gereksiniminin daha az olması,
- Karına ait komplikasyon görülmemesi,
- Serum trigliseridlerinin düşürülmesi,
- Etkili potasyum uzaklaştırılmasıdır (122, 125).

1.1.1.7.1.2. Hemodiyaliz Tedavisinin Dezavantajları:

- Vasküler giriş yeri problemleri,
- Diyet ve sıvı kısıtlaması,
- Heparinizasyon gereksinimi,
- Fazla araç gereksinimi,
- Diyaliz sırasında dengesizlik sendromu ve hipotansiyon,
- Anemiye neden olan artmış kan kaybı,
- Özel yetiştirilmiş personel gereksinimidir (122, 125)

1.1.1.7.1.3. Hemodiyaliz Komplikasyonları

A. Hemodiyalizde Akut Komplikasyonlar:

Hemodiyalizde sık görülen fakat az tehlikeli olan komplikasyonlar:

Hipotansiyon, kas krampları, bulantı kusmalar, baş ağrıları, göğüs ve sırt ağrıları, ateş ve titreme, antikoagülasyona bağlı komplikasyonlardır.

Hemodiyalizde daha az görülen fakat ciddi olan komplikasyonlar:

Disekilibriyum sendromu, aşırı duyarlılık reaksiyonları, aritmiler, kalp tamponadı, intrakranial kanamalar, konvülsiyonlar, hemoliz, hava embolisidir (126).

B. Hemodiyalizde Kronik Komplikasyonlar:

Üremi, asetat birikimi, alüminyum toksisitesi, yetersiz diyaliz veya yetersiz beslenmeye bağlı olarak gelişir.

Hematolojik komplikasyonlar: Anemi, kanama diatezi, hipokomplementemi, lökopeni ve enfeksiyona eğilim.

Kalp damar sistemi komplikasyonları: HT, sistemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, perikardit.

Gastrointestinal sistem komplikasyonları: Gastroenterit, GİS kanaması, konstipasyon, karaciğer hastalıkları, asit.

İskelet sistemi komplikasyonları: Üremik kemik hastalığı

Dermatolojik komplikasyonlar: Üremik kaşıntı ve küçük damarlardaki kalsifikasyonlara bağlı gelişen cilt nekrozları.

Metabolik ve endokrin komplikasyonları: Hiperlipidemi, endokrin anormallikleri, infertilite ve seksüel fonksiyon bozuklukları.

Nörolojik komplikasyonlar: Alüminyum nörotoksitesisi, üremik periferik nöropati.

Enfeksiyonlar: Hepatitler, HIV.

Fistül komplikasyonları

Diyaliz amiloidozu

Psikososyal sorunlar (126, 127)

1.1.1.7.1.4. Diyalizin Klinik Endikasyonları

- Akut böbrek yetmezliği
- Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kreatinin klirensi 10-15 ml/dk'nin altına inince BRT başlanır, ancak bazı hastalarda kreatinin klirensi bu değere düşmeden çeşitli nedenlerle hipervolemi, hiperpotasemi, asidoz ve üremik komplikasyonlar (perikardit, plörit, ensefelopati, üremik akciğer, bulantı, kusma, kontrol edilemeyen hipertansiyon, kaşıntı v.b) gelişebilir. Bu hastalar konservatif tedavi ile düzeltilemez ise diyaliz ihtiyacı duyarlar.
- Yüksek doz ilaç alımı ve zehirlenmelerde
- Aşırı ve tedaviye dirençli ödem
- İleri derecede sıvı - sodyum dengesizliği (hiponatremi, hipervolemi)
- Hiperpotasemi (serum potasyumunun 6,5 -7 mEq/L ve üzerinde olması)
- Metabolik asidoz (plazma bikarbonat 15 mEq/L ve kan pH'sı 7,15'den düşük olması)

- Kan üresinin 200-300 mg/dl'den fazla olması
- Kan üresinin günde 100 mg/dl veya kan potasyumunun günde 1 mEq/L'den fazla yükseldiği katabolik durumlar
- Hiperfosfatemi
- Hiperkalsemi
- Hiperürisemi (127-129)

1.1.1.7.2. Periton diyalizi

Bir BRT şekli olan PD son 20 yılda basit, rahat ve ucuz olması nedeni ile tercih edilmektedir. Esas olarak sıvı içeren iki kompartmanı ayıran bir membran aracılığıyla su ve solütlerin transportundan ibarettir. Burada diyalizer olarak iş gören periton zarıdır. Periton diyalizi tekniğinde amaç vücuttan ozmotik yolla uzaklaşmasını istediğimiz maddeleri kapsamayan, uzaklaşmasını istemediğimiz maddeleri ise bileşiminde kanda bulunduğu oranda içeren steril bir diyaliz solüsyonunu periton boşluğu içine güvenli bir 12 teknikle doldurmak, ozmotik eşitlemenin sağlanmasına kadar orada tutmak ve daha sonra bu sıvıyı vücuttan uzaklaştırarak bu işlemi gerektiği sürece tekrarlamaktır (130). Periton diyalizi, Sürekli Ayaktan Periton Diyaliz, Aletli Periton Diyalizi (APD) ve bunların karma tipleri olarak üç grupta incelenebilir.

1. Sürekli ayaktan periton diyalizi günde 4 kez 2–2,5 lt değişimin yapıldığı en yaygın kronik diyaliz tipidir. Her değişim 5-6 saat önce periton boşluğuna doldurulmuş olan diyalizatın boşaltılması ile başlar, yeni torbanın verilmesi, sistemin kapatılması ile biter. Bu işlem 30 dk. kadar sürer takip eden 5–6 saat içinde hasta günlük aktivitesine devam ederken periton boşluğundaki sıvı plazmadaki üremik toksinlerle ozmotik eşitlenmeye girer ve diyaliz sağlanmış olur (131).

2. Aletli periton diyalizi ile gece otomatik bir makine kullanılarak 3 ile 10 kez değişim yapılır. Otomatik periton diyalizi, 5 litrelik diyaliz solüsyonu torbalarının özel otomatik periton diyaliz araçlarına takılması ve ev veya hastane şartlarında diyaliz solüsyonunun programlandığı sıklıkta ve volümde hastanın periton boşluğuna doldurulması ve boşaltılması ile gerçekleşir. Otomatik periton diyalizi tiplerinin ortak olumlu yönleri; solüsyon değişimi saatlerinin hastanın gereksinimine göre günün aktif olmayan saatlerine özellikle uyku dönemine kaydırılabilmesi, hastanın

bu işleme kişisel katkısının en aza indirilebilmesi, peritonit sıklığının en az sağlanan, klirensin en yüksek olduğu periton diyalizi tipi olmasıdır. Olumsuz yönleri ise hastanın ev ve diyaliz makinesine bağımlılığının tekrar ortaya çıkması ve araca bağlı iken uyku kalitesi bakımından bazı hastaların sorunlar yaşamasıdır (131).

3. Karma rejimler: Standart SAPD ve APD ile sağlanan klirensleri ve ultrafiltrasyonu hastanın yaşam tarzını bozmayacak şekilde ayarlamak için geliştirilen karma bir yöntemdir (132).

1.1.1.7.2.1. Periton Diyalizinin Komplikasyonları

Periton diyalizinin komplikasyonları aşağıda belirtilmiştir (133).

1. Peritonit: Paryetal ve visseral peritonun enflamasyonudur. Peritonite Sebep Olan ve En Sık Rastlanan Mikroorganizmalar: %65–75 Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, Streptococcus mitis/species, %25–30 Enterobacterecae, Esherishia coli, Pseudomonas auroginosa, %5 Candida albicans'tır (133).

Peritonit Komplikasyonları:

- Ultrafiltrasyon yetersizliği ve kilo artışı,
- Periton membranının geçirgenliğinin bozulması,
- Peritoneal protein kaybının artması,
- İntraperitoneal apse oluşumu,
- Sepsis,
- Abdominal yapışıklık,
- Katater kaybı,
- HD'e transfer,
- Ölüm (133).

2. Katater çıkış yeri enfeksiyonu

3. Katater tünel enfeksiyonu

4. Peritoneal serozit, peritonda kronik değişiklikler ve sklerozan peritonit: Peritoneal serozit periton sıvısının bulanık ve hücre içeriği yönünden zengin olduğu halde kültürlerin negatif geldiği bir durumdur. Mezotelyumun hyalinize kollajen bir bant ile yer değiştirmesi sonucu gelişen tabaklanmış periton durumunda periton kuru ve buruşmuştur. Histolojik değişiklikler mural fibrozise kadar ilerleyerek intestinal obstrüksiyona neden olabilir.

5. Dislipidemi ve obezite: Periton diyaliz solüsyonlarından aşırı glukoz emilimi ile ilişkilendirilmiştir. VLDL, trigliserid ve apolipoproteinlerde belirgin, total kolesterol ve LDL de orta derecede yükselme ve HDL de azalma görülür. Aterojenik risk unsuru olarak görülmektedir.

6. Diğer: Hipotansiyon, fitik, hidrotoraks, skrotal ödem gibi basınçla ilgili problemler, psikolojik problemler, hipoproteinemi vb. (133).

1.1.1.7.3. Renal transplantasyonu

Son dönem böbrek yetmezliğine erişen veya HD, sürekli periton diyaliz ve böbrek nakli gibi böbrek replasman tedavisi gerektiren KBY olguları için koşulların uygunluğunda gerek morbidite, gerek mortalite, gerekse yaşam kalitesi bakımından en seçkin uygulama böbrek naklidir (134). Vericinin böbreği hasta böbreklerin görevini üstlendiğinden hastanın yaşam kalitesi yükselir. Böbrek nakli son dönem böbrek hastalığı olan kişilerin yaşam süresini uzatır. Böbrek nakli sonrası 5 yıllık yaşam süresi genel olarak %69 iken bu oran diyaliz hastalarında %32 dir (127).

En başarılı sonuç doku uyumu tam olan kişilerden yapılan nakil ile olmaktadır ve 10 yıllık greft yaşam oranı %82 dir. Bununla birlikte büyük bir cerrahi operasyon gerektirmesi, rejeksiyon riskinin olması ve kullanılan çok sayıda ilacın yan etkisi (enfeksiyonlara eğilim, mide rahatsızlıkları vb) olması gibi dezavantajları mevcuttur. Özellikle immüsupresiflerin gelişmesi ile birlikte böbrek nakli başarısında artış olmuştur. Kullanılan başlıca ajanlar azotipirin, mikofenolat mofetil, glukokortikoidler, siklosporin, takrolimus (FK- 506), sirolimusdur (135, 136)

1.1.1.7.3.1 Renal Transplantasyonun Komplikasyonları

Böbrek transplantasyonunun komplikasyonları cerrahi ve medikal komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılmıştır (136). Cerrahi komplikasyonları: Yara enfeksiyonları, kanama, greft rüptürü, idrar kaçağı, arteryel ve venöz tromboz, lenfösel, renal arter darlığı ve tıkanma. Medikal komplikasyonlar: Organ nakli sonrasında görülen medikal komplikasyonlar iki ana başlık altında incelenebilir. Allogreftte gözlenen komplikasyonlar ve sistemik komplikasyonlar.

A. Allogreftte gözlenen komplikasyonlar

1. Rejeksiyonlar

- Hiperakut rejeksiyonlar
- Akselere (hızlanmış) rejeksiyonlar
- Akut rejeksiyonlar
- Kronik rejeksiyonlar

2. Akut tübüler nekroz

3. Primer böbrek hastalığının allogreftte nüksü

4. “De-novo” böbrek hastalığı

5. Üriner sistem enfeksiyonu

6. Kalsinörin nefrotoksitesi (takrolimus, siklosporinA nefrotoksitesi)

B. Sistemik Komplikasyonlar

1. Enfeksiyon,

2. Sıvı elektrolit, asit- baz dengesi ile ilgili bozukluklar,

3. Kalp damar sistemi komplikasyonları (koroner arter hastalığı en sık, hipertansiyon),

4. Pulmoner komplikasyonlar (akciğer enfeksiyonları, pulmoner ödem, tümör vb),

5. Gastrointestinal sistem komplikasyonları 16

6. Hematolojik komplikasyonlar (anemi, eritrositoz, trombositopeni, lökopeni),

7. Endokrin ve metabolik komplikasyonlar (hiperkalsemi, sekonder hiperparatiroidi, tübüler fonksiyon bozukluğu, hipofosfatemi, ilaçlara bağlı diyabet, hiperlipidemi),

8. Lokomotor sistem komplikasyonları (aseptik nekrozis, enfeksiyöz artrit vb),

9. Psikiyatrik komplikasyonlar (depresyon, steroid psikozu),

10. Göz ile ilgili komplikasyonlar (katarakt, CMV retiniti, viral ve fungal enfeksiyonlar)

11. Kanser (135, 136).

1.1.1.8. KBY hastalarında başlıca morbidite ve mortalite nedenleri

Kalp damar hastalıkları böbrek replasman tedavisi altında olan hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni olup, tüm ölümlerin yaklaşık %50'sinden ve toplam yatışların %20'sinden sorumludur (137). Günümüzde böbrek replasman tedavisindeki gelişmelere rağmen son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda, kalp damar hastalığı riski genel popülasyonla karşılaştırıldığında yaklaşık 10 ila 20 kat daha fazladır (138). ABD'de 25-34 yaş grubundaki diyaliz hastalarının yıllık kalp damar hastalığı mortalite oranı 85 yaş üzerindeki sağlıklı insanların yıllık kalp damar hastalığı mortalite oranına denk olduğu tespit edilmiştir (137).

1.1.2. Decorin

Decorin (DCN) tipik olarak kollajen fibrilleri ile ilişkili olan, konnektif dokuda var olan küçük lösün yönü ile zengin proteoglikan ailesinin iyi tanımlanmış bir üyesidir (139). Decorinin antifibrotik antiinflamatuvar ve antikanser etkiler gibi klinik durumlar ile önemli bir ilişkisi vardır. Decorin (DCN) uterin desidual hücreler, dermal fibroblastlar, kondrositler gibi mezenkimal hücrelerden salınan lösinden zengin TGF- β bağlayan bir proteoglikandır. Kollajen fibrillogenesis, miyogenez ve plasental invazyonun sınırlandırılması gibi fizyolojik görevleri vardır (140).

Decorin genellikle bir tümör supressör gen olarak tanınır ve antiangiogenetik bir aktivite sergiler (141, 142). Decorin, epitelyal ve stromal hücrelerde bulunur. Kanıtlar göstermiştir ki insan tümörlerinin büyük bir kısmında düzensiz ekspresyonu mevcuttur ve kanser hücrelerinin büyüme, metastaz ve angiogenez gibi doğal davranışlarını etkiler. Ayrıca, decorin A549 proliferasyonunu etkilemektedir; TGF- β 1, cyclin D1 ekspresyonunu azaltırken P53 ve P21 ekspresyonunu artırmaktadır. Decorin NSCLC (küçük hücreli dışı akciğer kanseri)'li hastalarda prediktif bir faktör ve tedavi hedefi olabilir (143).

Hem osteolitik kemik lezyonları olmayan ve hem de olan multiple myelomlu hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında decorin seviyesinin düşük olduğu gözlenmiştir (144).

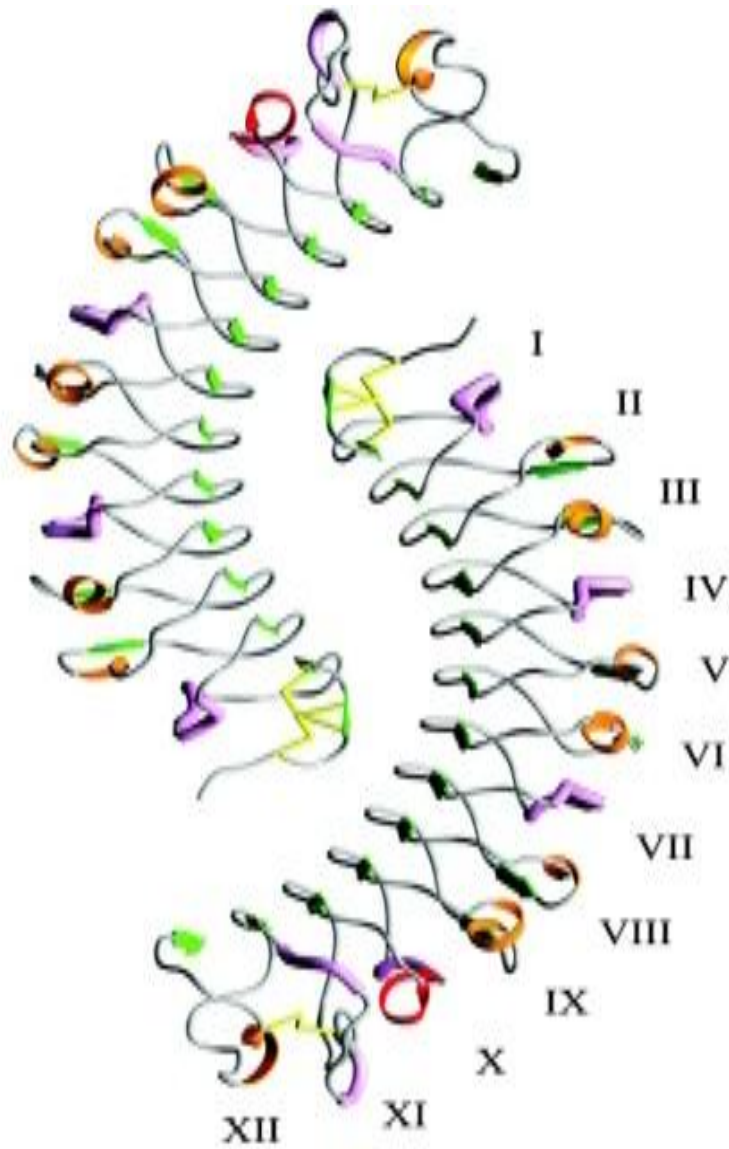
Decorinin, CADASIL (Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) sendromunda etkilenen leptomeningeal ve küçük penetran damarlarda ekspresyonu artmıştır ve kontrol

gruplardaki normal arterlerde daha zayıf olduğu tespit edilmiştir (145). Decorin bir miyokin olarak da adlandırılmaktadır, miyostatine bağlanarak kas hipertrofinde öncülük eder (146).

Endotelial hücrelerin otofajisinde yer almaktadır ve anjiogenezi inhibe etmektedir. Bu etkisi, PEG3 olarak adlandırılan tumor suppressor gen seviyelerinde artışa yol açan VEGFR2 ile yüksek afinite reaksiyonu ile düzenlenmektedir (147).

Decorin preproprotein olarak kodlanır, daha sonra proteolitik olarak matur protein haline dönüştürülür. Bu protein kollajen fibriller dağılımda rol oynar ve çeşitli yüzeylere bağlanması ile tumor suppressif etkisi, otofaji ve inflamasyon üzerindeki stimulan etkisi, tümörögenезis ve anjiyogenезis üzerindeki inhibitor etkisi ortaya çıkar (148). Renal zedelenmede sitokinler ve büyüme faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada TGF- β nın mezengial hücrelerden invitro proteoglikanlardan decorin ve biglikan sentezini stimule ettiği gösterilmiştir (149).

a



b

LRR	Length	Seq
GPV PFR QCH		22-32
I LRVVQ SDLGLEKVPKDLPPD	21	33-53
II TALLDLQNNKITEIKDGDFFKNLKN	24	54-77
III LHTLILINNKISKISPGAFAPLVK	24	78-101
IV LERLYLSKNQLKELPEKMPKT	21	102-122
V LQELRVHENEITKVRKSVENGLNQ	24	123-146
VI MIVVELGTNPLKSSGIENGAFQGMKK	26	147-172
VII LSYIRIADTITTIPTQGLPFS	21	173-193
VIII LTELHLDGNKITKVDAA8LKGLNN	24	194-217
IX LAKLGLSFSNISAVDGS LANTPH	24	218-241
X LRELHLNHNKLVKVPGG LADHKY	23	242-264
XI IQVVYLHNNISAI8SNDFFPGYNTKKAS	30	265-294
XII YSGVSLFSNPVQYWEIQPSTFRVYVR	27	295-321
AAVQL		322-326

Şekil 2: DCN

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışmadaki Hasta ve Kontrol Grubu Sayısı

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı'na başvuran GFR ye göre evre 3, 4, 5 KBY si olan 30'ar hasta ve sağlıklı bireylerden oluşan 30 kişi dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerden proteaz inhibitörünü içeren (aprotinin) tüplere kan ve tükürük örneği alındı, yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri kayıt edildi.

2.2. Laboratuvar İncelemeleri

Glomerüler Filtrasyon hızı (GFR) evre 3, 4 ve 5 kronik böbrek yetmezliği olan ve kontrol grubundaki hastalardan başvuru anında 5 ml kan örneği alınarak proteaz inhibitörünü içeren (aprotinin) tüplere daha önceden tarif edildiği şekilde alındı (150). Alınan numuneler 3500-4000 rpm 5-10 dakika santrifuj edildikten sonra eppendorf tüplere alınarak çalışmaya kadar -80 santigrat derecede saklandı. Hastalardan tükürük örnekleri daha önceden tarif edildiği şekilde alındı (151). Hastaların GFR hesabı 24 saatlik idrar toplanarak hesaplandı. Hastaların ve kontrol grubunun; serum ve tükürüğünde Decorin düzeyleri, Human Decorin (DCN) ELISA KIT SUNRED BIOSCIENCE, Katalog no: 201-12-3612 Shanghai, CHINA) kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Tükürük numunelerinde Decorin kitinin decorini ölçüp ölçmediği Aydın'ın daha önce yayınladığı prosedüre göre test edilmiş olup tıpkı kan numunelerinde olduğu gibi tükürük numunelerinde de ölçtüğü tespit edildi (152). 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. Numunelerdeki değerler arasında varyasyonlar fazla olduğundan numunelerin tümü duplike olarak çalışılmış ve ortalamaları alındı.

Human Decorin (DCN) ELISA KIT

ASSAY RANGE (ölçüm aralığı): 0,2 ng/mL- 40 ng/mL

SENSİTİVİTY: 0.144 ng/mL.

İmmünohistokimyasal olarak da Parafin bloklardan 5–6 µm kalınlığında alınan kesitler polilizinli lamlara alındı. Deparafinize edilen dokular dereceli alkol serilerinden geçirilip antigen retrieval için sitrat tampon solüsyonunda pH:6'da mikrodalga fırında (750W) 7+5 dakika kaynatıldı. Kaynatma sonrası oda ısısında yaklaşık 20 dakika soğutmak için bekletilen dokular PBS (Phosphate Buffered Saline, P4417, Sigma-Aldrich, USA) ile 3x5 dakika yıkandıktan sonra endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için hidrojen peroksid blok solusyonu ile 5 dakika inkübe edildi (Hydrogen Peroxide Block, TA-125-HP, Lab Vision Corporation, USA). PBS ile 3x5 dakika yıkanana dokulara zemin boyasını engellemek için 5 dakika Ultra V Block (TA-125-UB, Lab Vision Corporation, USA) solüsyonu uygulandıktan sonra 1/200 oranında dilue edilen primer antikor (Anti-DCD/Dermcidin Antibody, aa96-110, Life Span BioSciences, Inc. Seattle USA) ile 60 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. Dokular, primer antikor uygulanmasından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkandıktan sonra sekonder antikor (biotinylated Goat Anti-Poliyvalent (anti-mouse/rabbit IgG), TP-125-BN, Lab Vision Corporation, USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. Dokular, Sekonder antikor uygulanmasından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkayıp Streptavidin Peroxidase (TS-125-HR, Lab Vision Corporation, USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildikten sonra PBS içerisine alındı. Dokulara 3-amino-9-ethylcarbazole (AEC) Substrate + AEC Chromogen (AEC Substrate, TA-015 ve HAS, AEC Chromogen, TA-002-HAC, Lab Vision Corporation, USA) solusyonu damlatılıp ışık mikroskopunda görüntü sinyali alındıktan sonra eş zamanlı olarak PBS ile yıkamaya alındı. Mayer's hematoksilen ile zıt boyaması yapılan dokular PBS ve distile sudan geçirilerek uygun kapatma solusyonu (Large Volume

Vision Mount, TA-125-UG, Lab Vision Corporation, USA) ile kapatıldı. Hazırlanan preparatlar Leica DM500 mikroskobunda incelenerek fotoğraflandı (Leica DFC295).

2.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerin yapılmasında SPSS 21 paket programı kullanıldı. Gruplar arası verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, tekrarlayan ölçümlerin istatistiksel anlamlılığının belirlenmesinde ise Wilcoxon rank testi uygulandı. Parametreler arasındaki ilişkiler ise Pearson's testi uygulanarak değerlendirildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışma parametreleri eksi artı standart sapma şeklinde sunuldu

3. BULGULAR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı'na başvuran GFR ye göre Evre 3, 4, 5 KBY'si olan 30'ar hasta ve sağlıklı bireylerden oluşan 30 kişi dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerden proteaz inhibitörünü içeren (aprotinin) tüplere kan ve tükürük örneği alındı, yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri kayıt edildi.

Tablo 6. Grupların demografik özellikleri

	Kontrol	Evre 3	Evre 4	Evre 5
	ort(min-max)	ort(min-max)	ort(min-max)	ort(min-max)
Yaş(min-max)	37 (19-87)	64 (45-84)	62 (20-92)	58 (25-78)
Cinsiyet (k/e)	24/6	10/20	12/18	16/14

Tablo 7. Grupların biyokimyasal özellikleri ve verilerinin karşılaştırılması

	Kontrol	Evre 3	Evre 4	Evre 5
	ort(min-max)	ort(min-max)	ort(min-max)	ort(min-max)
Serum kreatinin	0,7 (0,4-1,10)	1,75 (1,30-2,26)	3,29 (2,30-4,50)	6 (3,26-10,40)
GFR	89 (60-90)	40 (30-54)	18,8 (15-29)	9,2 (6-15)
Serum dekorin	11,8 (1-51)	13,5 (0-60)	9,6 (0-22)	38,1 (0-148)
Tükürük dekorin	16,8 (0,6-58)	9,2 (0,13-16)	9,3 (0,5-39)	8,4 (2-15)

Çalışmaya dahil edilen gruplar incelendiğinde kontrol grubu yaş ortalamasının 37 olduğu görüldü. Bireyler minimum 19 maximum 87 yaşında idi. Standart sapma 18 olarak hesaplandı. Evre 3 hastalarda minimum yaş 45 maximum yaş 84 idi. Ortalama yaş 64 olarak hesaplandı ve standart sapma değeri 14,55 di. Evre 4 hasta grubunda minimum hasta yaşı 20 maximum yaş ise 92 idi. Ortalam yaş 58 olarak hesaplandı ve standart sapma değeri 13,95 idi. Evre 5 hastalarda minimum yaş 25 maximum yaş 78 di. Ortalama yaş 55 olarak hesaplandı ve standart sapma değeri 18,18 di. Serum kreatinin düzeyleri ve glomeruler filtrasyon hızları tüm gruplar incelendiğinde kontrol grubu ve KBY evrelerine uyumlu şekildeydi.

Bireylerin serum dekorin düzeyleri incelendiğinde kontrol grubundaki en düşük serum dekorin seviyesi 1 en yüksek serum dekorin seviyesi 51 olarak ölçüldü. Kontrol grubunun ortalama serum dekorin seviyesi 11,8 olarak hesaplandı ve standart sapma değeri 11,2 di. Evre 3 hastalarda tespit edilen en düşük serum dekorin

seviyesi 0,0 en yüksek serum dekorin seviyesi 60 dı hastaların ortalama serum dekorin seviyesi 13,53 bulundu ve standart sapma değeri 13,8 di.

Evre 4 hastalarda en düşük serum dekorin seviyesi 0,0 en yüksek ise 22 di. Ortalama değeri 9,60 hesaplandı ve standart sapma değeri 5,79 du.

Evre 5 hastalarda serum dekorin seviyesi en düşük 0,0 en yüksek 148 olarak ölçüldü ve ortalama değeri 38,1 olarak hesaplandı. Standart sapma değeri ise 46,3 dü.

Tükürük dekorin düzeyleri incelendiğinde kontrol grubunda en düşük değeri 0,6 en yüksek değeri 58 bulundu. Ortalama değeri 16 olarak hesaplandı ve standart sapma değeri 14 dü.

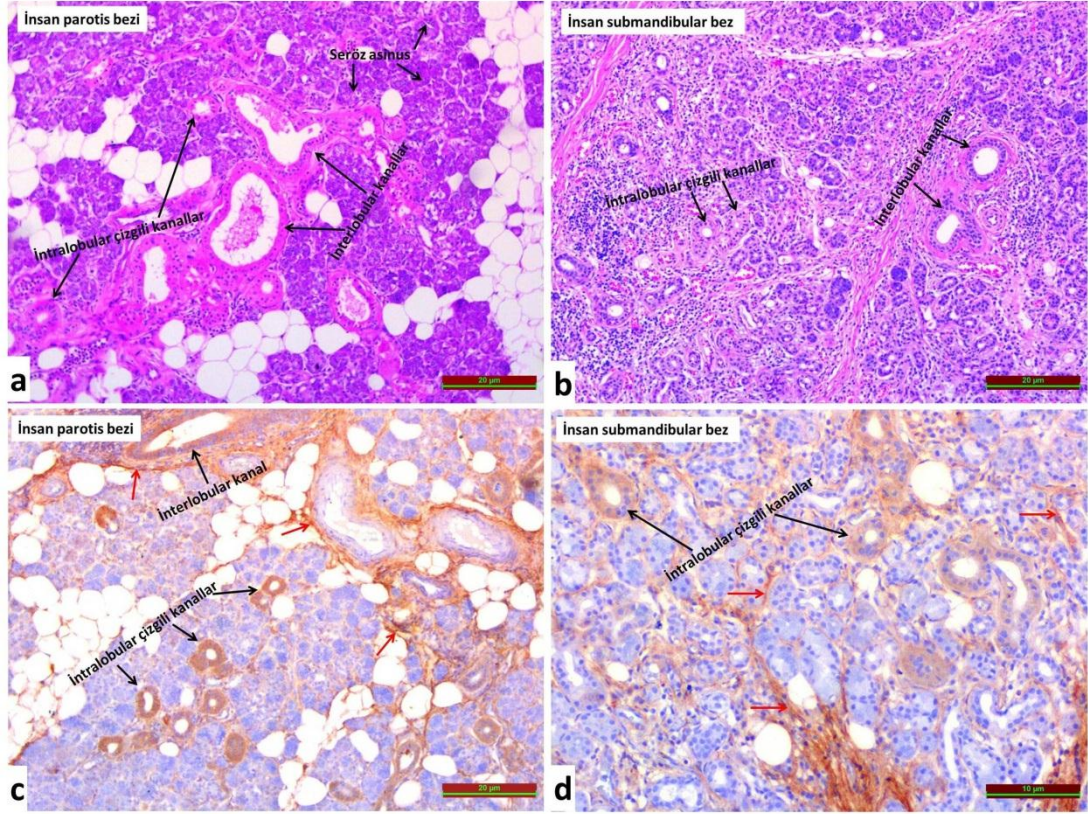
Evre 3 hasta grubunda en düşük değeri 0,13 en yüksek değeri 16 bulundu. Ortalama değeri 9,2 olarak hesaplandı ve standart sapma değeri 3,58 di. Evre 4 hasta grubunda en düşük değeri 0,5 en yüksek değeri 39 bulundu. Ortalama değeri 9,3 olarak hesaplandı ve standart sapma değeri 7,40 dı. Evre 5 hasta grubunda en düşük değeri 2 en yüksek değeri 15 bulundu. Ortalama değeri 8,4 olarak hesaplandı ve standart sapma değeri 8,9 du.

Tüm bireylerde serum dekorin parametresi ve tükürük dekorin incelendiğinde gruplar arası ve grup içi anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.05$).

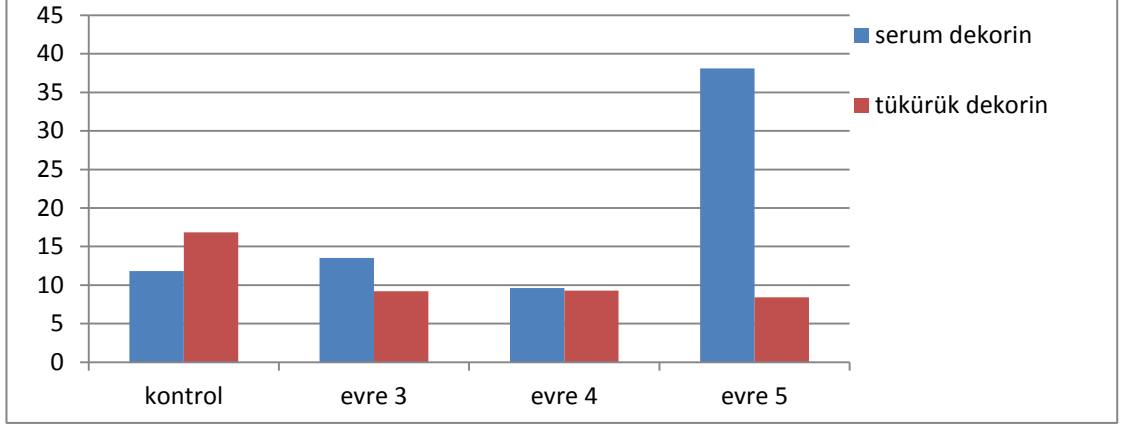
Evre 3 hasta grubunda serum dekorin düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bir miktar artmış olduğu gözlemlendi bu istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($p>0.05$) yine evre 3 hastalar evre 4 hasta grubu hastalar ile karşılaştırıldığında serum dekorin düzeyi evre 3 hastalarda daha yüksek bulunmuştur bu istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($p>0.05$) evre 3 hasta grubu ile evre 5 hasta grubu serum dekorin düzeyleri karşılaştırıldığında evre 5 hastalarda serum dekorin düzeyi yüksek bulundu. Bu istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ($p<0.05$)

Kontrol grubu evre 3 evre 4 ve evre 5 hastaların tükürük dekorin düzeyleri karşılaştırıldığında en yüksek değeri kontrol grubunda tespit edilmiştir. Kontrol grubu ve evre 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kontrol grubu ve evre 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kontrol grubu ve evre 5 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kronik böbrek yetmezliği evreleri ile korele olarak tükürük dekorin düzeylerinin azaldığı tespit edildi ve bu istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0.05$).

Dekörin immünreaktivitesi için tükürük bezlerinden parotis (Şekil 3a ve submandibular (Şekil 3b) bezler kullanıldı. Dekörin immünreaktivitesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskopi altında incelenmesi sonucu; Dekörin immünreaktivitesi; parotis (şekil3 c ve submandibular (Şekil 3d) bezlerde intralobular çizgili kanallar ve interlobular kanallar ile bezlerin stromal bağ dokularında (kırmızı ok) gözlemlendi.



Şekil 3: Dekörinin immünohistokimyasal olarak gösterilmesi



Şekil 4. Serum Dekorin ve Tükürük Dekorin'in Gruplarama Göre Analizi



4. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı (KBH) böbrek fonksiyonlarında ilerleyici ve geri dönüşümsüz kayıp olarak tanımlanmıştır. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan kreatinin artışı ya da glomeruler filtrasyon hızı (GFR) azalması genellikle nefronların %50 sinden daha fazlasının kaybı sonucu gerçekleşir. NKF-K/DOQI kronik böbrek hastalığının ağırlığının belirlenmesi ve komplikasyonların yönetilmesi açısından hastalığı 5 evreye ayırmıştır bu evreleme GFR ғыrlıklı olarak yapılmıştır (2). Böbrek yetmezliğinin fizyopatolojisinden pek çok molekül kemokin sitokin suçlanmıştır (20). Proteoglikan ailesinin bir üyesi olan dekorin ile KBH arasında yapılmış bir çalışma yoktur fakat dekorinin pek çok hastalıkta rol oynadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

Jarvien ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada farelerde dekorin yokluğunda tümör gelişimi gözlenmiş ve dekorin molekülünün bir tümör supressor gen gibi çalıştığı ortaya konulmuştur. Dekorinin infalamtuvar hücrelerden salınan pek çok proteaz tarafından inhibe edildiği ortaya konmuş ve dekorinin inflmatuvar süreçle meydana gelen hastalıklarda rol oynayabileceği öngörülmüştür (139).

Nandi ve arkadaşlarının 16 sağlıklı ve 16 preeklampsili kadında yaptığı bir çalışmada extravillöz trofoblastların endovasküler diferansiyasyonun dekorin ile düzenlendiği ve bunun preeklampsideki dekorin rolünü açıklayabileceği öne sürülmüş ve ektopik dekorin üretimi sonucu extravillöz trofoblastların proliferasyonunun migrasyonun ve invazyonunun azaldığı in vitro gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada ikinci trimesterdaki annelerin kanında dekorin seviyelerindeki yükselme sonucu preeklampsisi bulgularında artış tespit edilmiştir (140).

Nyman ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada normal premalign ve malign kolon mukozasında dekorin ekspresyonu taranmış, kolorektal kanserli dokuların dekorin mRNA larından ve immünoreaktiviteden yoksun olduğu gözlemlenmiştir (141). Yine Boström ve ark. (141) yılında yapmış oldukları çalışmada meme ve mesane kanserlerinde dekorin transdüksiyonunun kanser hücrelerinde azaldığından bahsedilmektedir.

Järveläinen ve ark. (142) yapmış olduğu çalışmada dekorinin angiogenezde direkt olarak rolü olmasa da inhibitör ve ya aktivatör olarak rol oynadığı, dekorinin etkisinin diğer extracellüler matrix bileşenleri growth faktörler ve sitokinler ile

reseptör düzeyinde reüle olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada dekorinin ölü ve canlı hücrelerde tespit edildiği gösterilmiştir.

Shi ve ark. (143) yayınladığı çalışmada, akciğer kanseri olan olgularda dekorin tayini yapılmış, NSCLC 3 alt subtipinde ve küçük hücreli akciğer kanserinde dekorin ekspresyonunda anlamlı azalma izlenmiştir. Yine aynı çalışmada tümör çapı küçük olan kanserlerde dekorin ekspresyonunun, lenf nodu tutulumu ve metastatik hastalığa göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu da dekorinin ortalama sağkalımda prognostik bir role sahip olduğunu göstermektedir.

Nemani ve ark. (144) CD138 + multiple myelom hastalar ile sağlıklı donörlerdeki dekorin gen ekspresyonunu karşılaştırmıştır. Multiple myelom hastalarının plazmasında normal plazmaya göre dekorin seviyeleri azalmış bulundu. Aynı çalışmada multiple myelom hücre viabilitesi üzerine exojen dekorinin etkileri de araştırıldı. Dekorin reseptörlerinin tayini de yapıldı. CD 138 + myelom hücrelerinde exojen dekorinin etkisi olmadı. Bu reseptör yokluğundan değil, dekorinin HGF-mediated myelom hücre göçünü met reseptör sinyal yolağına göre azaltmasından kaynaklanmaktaydı. Çalışmada sonuç olarak dekorinin direkt olarak myelom hücre viabilitesine etkis olmasa da met reseptörü olmasına rağmen CD138 + myelom hücrelerinde düşük olduğu tespit edilmiştir.

Yine Lee ve ark. (145) iki bağımsız monoklonal antikor kullanarak yaptığı çalışmada beyinde immünohistokimyasal olarak dekorin lokalize edilmiştir. 8 CADASIL hastasının beyni otopsi sonrası incelendi. Leptomeningeal arterlerin adventisiasında ve dejenere vasküler mediasında dekorin reaktivitesi kuvvetli tespit edildi. İntimal hiperplazi alanlarında daha az reaktivite tespit edildi. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak fark tespit edildi ve dekorinin arttığı tespit edildi.

Yapılan çalışmalarda inflamatuvar süreç ile seyreden hastalıklarda dekorinin bir şekilde rol aldığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda kontrol grubu ve Evre 3,4,5 Kbh hastalarının serum ve tükürük dekorin düzeyleri karşılaştırıldı. Evre 5 hasta grubunda diğer gruplara göre serumda dekorin düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu. Yine tükürük dekorin düzeylerinde evrelere göre değişkenlik izlendi. KBH evresi arttıkça tükürük dekorin seviyesinin anlamlı olarak azaldığı tespit edildi. Çalışmamızda aynı zamanda immünohistokimyasal olarak tükürük bezinde dekorin

bulunduğu ortaya konuldu. Henüz tam anlaşılmamış bir mekanizma ile KBH hastalarında dekorinin tükürükteki ekspresyonun azaldığı tespit edildi. Kbh patofizyolojisi göz önüne alındığında infalamtuar sitokinlerin süreçte yer aldığı görülmüştür. Dekorinin de TGF- b anatgonsiti olarak görev yaptığı düşülenecek olursa (149) renal inflamasyonda rolü olduğu anlaşılacaktır. Dekorinin renal klirensinde evrelere göre azalma olabileceği düşünülse de bununla ilgili yeterli veri olmadığından çalışmamızda KBH patofizyolojisinde dekorinin rolü olduğu düşünöldü.

Çalışmamızda gerek kronik böbrek yetmezliği hastalarında gerekse kotnrol gruplarında tükürük dekorin düzeyi ve kan dekorin düzeyi paralel olarak artış ve/ve ya azalma göstermiş olup, tükürük dekorin seviyelerinin kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek yetmezliği fonksiyonunu göstermesi açısından invaziv bir yöntem olmaması nedeni ile kana göre daha avantajlı olabileceği düşünöldü. Yine de renal inflamasyonda dekorinin rolü hakkında ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Anarat A. Kronik Böbrek Hastalığı ve Takibi. Türkiye Klinikleri 2008; 4: 132-143.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39: 12-26.
3. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, 2013; 3: 1-5.
4. Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik Böbrek Yetersizliği, Temel İç Hastalıkları, 1996: 769-776.
5. Levey AS, Eckardt K, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), Kidney International 2005; 67: 2089–2100.
6. KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2006; 47: 16–21
7. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU. Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives- a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes, Kidney International 2007; 72: 247-259.
8. Hebert K, Dias A Delgado MC, Franco E, Tamariz L, Steen D. Epidemiology and survival of the five stages of chronic kidney disease in a systolic heart failure population, European Journal of Heart Failure 2010; 2: 861–865.
9. Atlas of Chronic Kidney Disease in The United States, United States Renal Data System 2011 Annual Data Report Volume One, Chapter Twelve, 2011: 291–302.
10. Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak M. Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon Raporu. İstanbul: Türk Nefroloji Derneği Yayınları, 2011: 61–70

11. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR. A population-based survey of chronic renal disease in Turkey-the CREDIT study *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1862–1871.
12. Yalçınkaya F, Turner N, Günlemez A, Ekim M, Özkaya N, Çakmak M. Kronik böbrek yetmezlikli çocuklarda sürekli ayaktan periton diyaliz (sapd) uygulaması, *Türk Nefroloji Diyaliz Ve Transplantasyon Dergisi*, 1997; 3: 154-158.
13. Fleming GM. Renal replacement therapy review. *Organogenesis* 2011; 7: 2-12.
14. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. *Nefroloji El Kitabı*, Akpolat T, Yalçın AU (ed). *Renal Transplantasyon ve Hasta Seçimi*. İstanbul: Güzel Sanatlar Matbaası, 2011: 263–265.
15. Abecassis M, Bartlett ST, Collins AJ, Davis CL, Delmonico FL, Friedewald JJ, et al. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: NKF/KDOQI Conference. *CJASN* 2008; 3: 263-265.
16. Choi HS, Sung KC, Lee KB. The prevalence and risk factors of microalbuminuria in normoglycemic, normotensive adults. *Clin Nephrol* 2006; 65: 256-259.
17. Hsu CC, Hwang SJ, Wen CP. High prevalence and low awareness of CKD in Taiwan: a study on the relationship between serum creatinine and awareness from a nationally representative survey. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 727-730.
18. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey-the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 1862-1871.
19. *Atlas of Chronic Kidney Disease in The United States, United States Renal Data System 2011 Annual Data Report Volume One, Chapter Twelve*, 2011: 291–302
20. Matovinović MS. *Pathophysiology and Classification of Kidney Diseases*. JIFCC <http://www.ifcc.org>, 2010.
21. Choudhury D, Ahmed Z. Drug-associated renal dysfunction and injury, *Nature Clinic Practice Nephrology* 2006; 2: 80–91.

22. Palatini P, Glomerular hyperfiltration: a marker of early renal damage in pre-diabetes and pre-hypertension [Editorial] *Nephrol Dial Transplant* 2012; 10: 1–7.
23. Menon MC, Chuang PY, He CJ. The glomerular filtration barrier: components and crosstalk. *Int J Nephrol* 2012; 8: 1-9.
24. Kalman S. Renal zedeelenmede sitokinler ve büyüme faktörleri, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2002; 11: 140-143.
25. Pillebout E, Burtin M, Yuan HT, Briand P, Woolf SA, Friedlander G, et al. Proliferation and remodeling of the peritubular microcirculation after nephron reduction, *Am J Pathol* 2001; 159: 547-558.
26. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia: W.B Saunders Company, 2012: 30-56.
27. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine, *Structure* 1999; 7: 169–177.
28. Ledue B. T, Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment, *Clinical Chemistry* 2003; 49; 258–1271.
29. Ünal HÜ, Korkmaz M, Selçuk H. Kronik Böbrek Hastalarında Malnütrisyon Patogenezi ve Değerlendirilmesi, *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, 2009; 14: 103–111.
30. Ortega O. Biomarkers in Chronic Kidney Disease. The linkage between inflammation, ventricular dysfunction and overhydration, progress in hemodialysis – from emergent. *Biotechnology to Clinical Practice* 2003; 14: 265-280.
31. Heinrich PC, Behrmann I, Muller-Newen G, Schaper F, Graeve L. Interleukin–6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *Biochemical Journal* 1998; 334: 297–314.
32. Tadimitsu K. IL–6: from its discovery to clinical applications, *International Immunology* 2010; 22; 347–352.

33. Somers W, Stahl M, Seehra SJ. 1,9 a crystal structure of interleukin 6: implications for a novel mode of receptor dimerization and signaling, *The EMBO Journal* 1997; 16: 989–997.
34. Smith JPA, D'Aluto F, Palmen J, Cooper AJ, Samuel J, Thompson S, et al. Association of serum interleukin-6 concentration with a functional IL6-6331T>C polymorphism. *Clinical chemistry* 2008; 54: 841-850.
35. Memoli B, Procino A, Calabro P, Esposito P, Grandaliano G, Pertosa G, et al. Inflammation may modulate IL-6 and C-reactive protein gene expression, *American Journal of Physiology. Endocrinology Metabolism* 2007; 293: 1030–1035.
36. Chen G, Mi J, Xiao M. Z, Fu Y. R. PDIA3 mRNA expression and IL-2, IL-4, IL-6, and CRP levels of acute kidney allograft rejection in rat. *Molecular Biology Reports* 2012; 39: 5233–5238.
37. Okada R, Wakai K, Naito M, Morita E, Kawai S, Hamajima N, et al. Pro/anti-inflammatory cytokine gene polymorphisms and chronic kidney disease a cross-sectional study *BMC Nephrology* 2012; 13: 2-4.
38. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Axelsson J, Stenvinkel P. Update on interleukin-6 and its role in chronic renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2003; 18: 1042-1045.
39. Coyne WD. Hepcidin: clinical utility as a diagnostic tool and therapeutic target *Kidney International* 2011; 80: 240–244.
40. Kwapisz J, Slomka A, Zekanowska E. Hepcidin and its Role in Iron Homeostasis- *eJIFCC* <http://www.ifcc.org>. Erişim Tarihi 04.03.2017.
41. Ganz T. Hepcidin- a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages, *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2005; 18: 171–182.
42. Malyszko J, Mysliwiec M. Hepcidin in Anemia and Inflammation in Chronic Kidney Disease, *Kidney Blood Press Res* 2007; 30: 15–30.
43. Babitt LJ, Lin YH. Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD. *AJKD* 2010; 55: 726–741.

44. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Campo S, Fazio RM, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *CJASN* 2009; 4: 337-344.
45. Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buerni A, Lacquaniti A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *American Journal of Kidney Diseases* 2008; 52: 595-605.
46. Malyszko J, Kozminski P, Malyszko SJ, Koc-Zorawska E, Mysliwiec M, Macdougall I. Possible relationship between neutrophil gelatinase-associated lipocalin, hepcidin, and inflammation in haemodialysed patients. *Nephron Clinical Practice* 2010; 115: 268-275.
47. Schmidt-Ott MK, Mori K, Yi Li J, Kalandadze A, Cohen JD, Devarajan P, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 407-413.
48. Bolignano D, Coppolino G, Campo S, Coppolino G, Arena A, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease. *Reflects Kidney Blood Press Res* 2008; 31: 255-258.
49. Dikman SH, Strauss L, Berman LJ. Unilateral glomerulonephritis. *Arch Pathol Lab Med* 1976; 100: 480-485.
50. Berkman J, Rifkin H. Unilateral nodular diabetic glomerulosclerosis (Kimmelstiel-Wilson): Report of a case. *Metabolism* 1973; 22: 715-723.
51. Schieppati A, Remuzzi G. The June 2003 Barry M. Brenner Comgan lecture. The future of renoprotection: frustration and promises. *Kidney Int* 2003; 64: 724-726.
52. Rennke, HG, Anderson S, Brenner BM. Structural and functional correlations in the progression of renal disease. *Renal Pathology*, Tisher CC, Brenner BM (Eds), Philadelphia: Lippincott 1989: 43-66.
53. Ting RH, Kristal B, Myers BD. The biophysical basis of hypofiltration in nephrotic humans with membranous nephropathy. *Kidney Int* 1994; 45: 390.

54. Nagata M, Kriz W. Glomerular damage after uninephrectomy in young rats. II. Mechanical stress on podocytes as a pathway to sclerosis. *Kidney Int* 1992; 42: 148-150.
55. Cortes P, Riser BL, Yee J, Narins RG. Mechanical strain of glomerular mesangial cells in the pathogenesis of glomerulosclerosis: clinical implications. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1351-1352.
56. Rennke HG. How does glomerular epithelial cell injury contribute to progressive glomerular damage? *Kidney Int Suppl* 1994; 45: 58-59.
57. Shankland SJ, Ly H, Thai K, Scholey JW. Increased glomerular capillary pressure alters glomerular cytokine expression. *Circ Res* 1994; 75: 844-852.
58. Yasuda T, Kondo S, Homma T, Harris RC. Regulation of extracellular matrix by mechanical stress in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1996; 98: 1991-1995.
59. Gaedeke J, Noble NA, Border WA. Curcumin blocks multiple sites of the TGF-beta signaling cascade in renal cells. *Kidney Int* 2004; 66: 112.
60. Eitner F, Bücher E, van Roeyen C. PDGF-C is a proinflammatory cytokine that mediates renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 281
61. Brewster UC, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *Am J Med* 2004; 116: 263-266.
62. Fogo AB. Progression versus regression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 281.
63. Burton C, Harris KP. The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 765-769.
64. Hirschberg R, Wang S. Proteinuria and growth factors in the development of tubulointerstitial injury and scarring in kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 43-46.
65. Wang Y, Chen J, Chen L. Induction of monocyte chemoattractant protein-1 in proximal tubule cells by urinary protein. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1537-1545.

66. Eardley KS, Zehnder D, Quinkler M. The relationship between albuminuria, MCP-1/CCL2, and interstitial macrophages in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69: 1189-1192.
67. Kriz W, Gretz N, Lemley KV. Progression of glomerular diseases: is the podocyte the culprit? *Kidney Int* 1998; 54: 687-689.
68. Lemley KV, Lafayette RA, Safai M. Podocytopenia and disease severity in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2002; 61: 1475-1483.
69. Ong AC, Fine LG. Loss of glomerular function and tubulointerstitial fibrosis: cause or effect? *Kidney Int* 1994; 45: 345-350.
70. Nath KA. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 1-8.
71. Meyer TW. Tubular injury in glomerular disease. *Kidney Int* 2003; 63: 774-780.
72. Zeisberg M, Neilson EG. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1819-1896.
73. Lan HY, Paterson DJ, Atkins RC. Initiation and evolution of interstitial leukocytic infiltration in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 1991; 40: 425-430.
74. Kie JH, Kapturczak MH, Traylor A. Heme oxygenase-1 deficiency promotes epithelial-mesenchymal transition and renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1681-1685.
75. Yang L, Besschetnova TY, Brooks CR. Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury. *Nat Med* 2010; 16: 535-544.
76. Ruiz-Ortega M, Rupérez M, Esteban V. Angiotensin II: a key factor in the inflammatory and fibrotic response in kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 16-22.
77. Crowley SD, Vasievich MP, Ruiz P. Glomerular type 1 angiotensin receptors augment kidney injury and inflammation in murine autoimmune nephritis. *J Clin Invest* 2009; 119: 943-950.

78. Aros C, Remuzzi G. The renin-angiotensin system in progression, remission and regression of chronic nephropathies. *J Hypertens Suppl* 2002; 20: 45-52.
79. Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J. Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int* 2006; 69: 105-110.
80. Eddy AA. Experimental insights into the tubulointerstitial disease accompanying primary glomerular lesions. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1273.
81. Loghman-Adham M. Role of phosphate retention in the progression of renal failure. *J Lab Clin Med* 1993; 122: 16-20.
82. Anders HJ, Vielhauer V, Schlöndorff D. Chemokines and chemokine receptors are involved in the resolution or progression of renal disease. *Kidney Int* 2003; 63: 401-410.
83. Hill PA, Lan HY, Nikolic-Paterson DJ, Atkins RC. ICAM-1 directs migration and localization of interstitial leukocytes in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 1994; 45: 32-34.
84. Shimizu T, Kuroda T, Hata S. Pirfenidone improves renal function and fibrosis in the post-obstructed kidney. *Kidney Int* 1998; 54: 99-106.
85. Bonegio RG, Fuhro R, Wang Z. Rapamycin ameliorates proteinuria-associated tubulointerstitial inflammation and fibrosis in experimental membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2063-2068.
86. Keane WF. Lipids and the kidney. *Kidney Int* 1994; 46: 910-913.
87. Gröne EF, Gröne HJ. Does hyperlipidemia injure the kidney? *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 424-428.
88. Diamond JR, Karnovsky MJ. Exacerbation of chronic aminonucleoside nephrosis by dietary cholesterol supplementation. *Kidney Int* 1987; 32: 671-675.
89. Rubin R, Silbiger S, Sablay L, Neugarten J. Combined antihypertensive and lipid-lowering therapy in experimental glomerulonephritis. *Hypertension* 1994; 23: 92-96.

90. Michel O, Heudes D, Lamarre I. Reduction of insulin and triglycerides delays glomerulosclerosis in obese Zucker rats. *Kidney Int* 1997; 52: 1532-1536.
91. Rovin BH, Tan LC. LDL stimulates mesangial fibronectin production and chemoattractant expression. *Kidney Int* 1993; 43: 218-220.
92. Kume S, Uzu T, Araki S. Role of altered renal lipid metabolism in the development of renal injury induced by a high-fat diet. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2715-2719.
93. Kim SY, Guijarro C, O'Donnell MP. Human mesangial cell production of monocyte chemoattractant protein-1: modulation by lovastatin. *Kidney Int* 1995; 48: 363.
94. Fried LF. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) on progression of kidney disease. *Kidney Int* 2008; 74: 571-575.
95. Schwarz S, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of disorders in mineral metabolism with progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 825-830.
96. Chue CD, Edwards NC, Davis LJ. Serum phosphate but not pulse wave velocity predicts decline in renal function in patients with early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2576-2582.
97. Gimenez LF, Solez K, Walker WG. Relation between renal calcium content and renal impairment in 246 human renal biopsies. *Kidney Int* 1987; 31: 93-96.
98. Takahashi K, Schreiner GF, Yamashita K. Predominant functional roles for thromboxane A₂ and prostaglandin E₂ during late nephrotoxic serum glomerulonephritis in the rat. *J Clin Invest* 1990; 85: 1974-1978.
99. Shemesh O, Ross JC, Deen WM. Nature of the glomerular capillary injury in human membranous glomerulopathy. *J Clin Invest* 1986; 77: 868-868.
100. Vriesendorp R, Donker AJ, de Zeeuw D. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on proteinuria. *Am J Med* 1986; 81: 84-88.

101. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J Clin Invest* 1985; 76: 667-670.
102. Motojima M, Nishijima F, Ikoma M. Role for "uremic toxin" in the progressive loss of intact nephrons in chronic renal failure. *Kidney Int* 1991; 40: 461-466.
103. Jacob S, Héry M, Protois JC. Effect of organic solvent exposure on chronic kidney disease progression: the GN-PROGRESS cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 274-278.
104. Alfrey AC, Froment DH, Hammond WS. Role of iron in the tubulo-interstitial injury in nephrotoxic serum nephritis. *Kidney Int* 1989; 36: 753-757.
105. Walser M. Progression of chronic renal failure in man. *Kidney Int* 1990; 37: 1195-2000.
106. Walser M, Hill S. Effect of ketoconazole plus low-dose prednisone on progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 503-507.
107. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int* 2004; 66: 1131-1135.
108. Chatterjee PK. Pleiotropic renal actions of erythropoietin. *Lancet* 2005; 365:1890.
109. Chung SD, Huang KH, Liao CH. Acute heart failure with elevated cardiac enzymes. *Kidney Int* 2007; 72: 521-526.
110. Jungers P, Choukroun G, Oualim Z. Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 307-310.
111. Singh AK, Szczech L, Tang KL. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-2090.
112. Knowles JW, Reddick RL, Jennette JC. Enhanced atherosclerosis and kidney dysfunction in eNOS(-/-)Apoe(-/-) mice are ameliorated by enalapril treatment. *J Clin Invest* 2000; 105: 451-455.

113. Heeringa P, van Goor H, Itoh-Lindstrom Y. Lack of endothelial nitric oxide synthase aggravates murine accelerated anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2000; 156: 879-892.
114. Goligorsky MS, Noiri E. Duality of nitric oxide in acute renal injury. *Semin Nephrol* 1999; 19: 263-265.
115. Nordfors L, Lindholm B, Stenvinkel P. End-stage renal disease-not an equal opportunity disease: the role of genetic polymorphisms. *J Intern Med* 2005; 258: 1-3.
116. Hsu CC, Bray MS, Kao WH. Genetic variation of the renin-angiotensin system and chronic kidney disease progression in black individuals in the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 504-510.
117. Davies NS. The cardiovascular and renal relations and manifestations of gout. *J Am Med Assoc* 1897; 29: 261-263.
118. D'Amico G. Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy, and membranoproliferative glomerulonephritis: survey of the recent literature. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 315-323.
119. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı, Akpolat T, Yalçın AU (ed). Kronik Böbrek Yetmezliği. İstanbul: Güzel Sanatlar Matbaası, 2011: 273-305.
120. Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik Böbrek Yetmezliği -Son Dönem Böbrek Yetmezliğinin Tedavisi. Temel İç Hastalıkları. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi 2003; 1298-1338
121. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single - pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1205-1213.
122. Akpolat T. Utaş C. Renal replasman tedavisi, diyaliz hakkında genel bilgiler, hemodiyaliz. In Akpolat T. Utaş C. Süleymanlar G. (eds) Nefroloji El Kitabı 4. İstanbul: Baskı Nobel Yayınevi, 2007: 324-339.

123. Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik Böbrek Yetmezliği -Son Dönem Böbrek Yetmezliğinin Tedavisi. Temel İç Hastalıkları. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi 2003; 1298-1338.
124. Utaş C, Akpolat T. Diyaliz Genel Bilgileri. Akpolat T, Utaş C (eds). Hemodiyaliz Hemşire El Kitabı 3. Baskı, İstanbul: Güzel Sanatlar Matbaası A.Ş, 2001: 29–38
125. Lewis SM, Collier IC, Heitkemper M. Nursing Assesment And Management. Medical Surgical Nursing Assesment And Management Of Clinical Problems, osby, Fourty Edition, 2000:1392–1401.
126. Akpolat T, Utaş C. Renal replasman tedavisi, diyaliz hakkında genel bilgiler. Hemodiyaliz. Akpolat T, Utaş C. Süleymanlar G (eds). Nefroloji El Kitabı 4. Baskı İstanbul: Nobel Yayınevi, 2007: 324–339
127. Çınar MS. Hemodiyaliz Komplikasyonları Akoğlu E. Çınar MS, Tuğlular S. Hemodiyaliz El Kitabı. Ankara: Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2000: 27–60
128. Akpolat T, Utaş C. Hemodiyaliz. Hemodiyaliz Hekimi El kitabı 2001: 15–22.
129. Hemodiyaliz Hemşire El Kitabı 3. Baskı, Güzel Sanatlar Matbaası A.Ş, İstanbul 2001: 29–38.
130. Daugirdas JT, Blake GP, Ing TS. Diyaliz El Kitabı. Bozfakıoğlu S (Çev. Ed.). Ankara, Güneş Kitabevi, 2003: 281-330.
131. Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik Böbrek Yetmezliği. Son Dönem Böbrek Yetmezliğinin Tedavisi. Temel İç Hastalıkları. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi 2003; 1298-1338.
132. Levy J, Morgan J, Brown E. Oxford Diyaliz El Kitabı. Usfan I (Çev. ed), İstanbul: Nobel Kitabevi, 2002: 262-300.
133. Akçiçek F. Renal replasman tedavisi, sürekli ayaktan periton diyaliz (SAPD). Akpolat T, Utaş C. Süleymanlar G. (eds) Nefroloji El Kitabı 4. Baskı. İstanbul: Nobel Yayınevi, 2007: 340–348.

134. Yenicesu M. Böbrek Transplantasyonu, Arık N.(eds) Nefroloji 1.Baskı İstanbul: Deniz Matbaacılık, 2001: 251–267.
135. Carpenter CB, Milford EL, Sayegh MH Böbrek yetmezliği tedavisinde transplantasyon, Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL (eds) Harrison İç Hastalıklar Prensipleri (Çev. Edit: Yahya Sağlıkler) Cilt 2 İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Sti, McGraw Hill Co, 2004: 1567–1572
136. Ecdar T, Akpolat T. Renal replasman tedavisi, Renal Transplantasyon. Akpolat T, Utas C, Süleymanlar G. (eds) Nefroloji El Kitabı 4. Baskı. İstanbul: Nobel Yayınevi, 2007: 349–364.
137. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39: 1–266.
138. Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. Am J Med Sci 2003; 325:163-167.
139. Järvinen TA, Prince S. Decorin: a growth factor antagonist for tumor growth. Inhibition Biomed Res Int 2015; 765: 1-15.
140. Nandi P, Siddiqui MF, Lala PK. Restraint of Trophoblast Invasion of the Uterus by Decorin: Role in Pre-eclampsia. Am J Reprod Immunol 2016; 75: 351-360.
141. Nyman MC, Sainio AO, Pennanen MM, Lund RJ, Vuorikoski S, Sundström JT, Järveläinen HT. Decorin in Human Colon Cancer: Localization In Vivo and Effect on Cancer Cell Behavior In Vitro. J Histochem Cytochem 2015; 63: 710-720.
142. Järveläinen H, Sainio A, Wight TN. Pivotal role for decorin in angiogenesis. Matrix Biol 2015; 43: 15-26.
143. Shi X, Liang W, Yang W, Xia R, Song Y. Decorin is responsible for progression of non-small-cell lung cancer by promoting cell proliferation and metastasis. Tumour Biol 2015; 36: 3345-3354.

144. Nemani N, Santo L, Eda H, Cirstea D, Mishima Y, Patel C, et al. Role of decorin in multiple myeloma (MM) bone marrow microenvironment. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 465-470.
145. Lee SJ, Zhang X, Wang MM. Vascular accumulation of the small leucine-rich proteoglycan decorin in CADASIL. *Neuroreport* 2014; 25: 1059-1063.
146. Kanzleiter T, Rath M, Görgens SW, Jensen J, Tangen DS, Kolnes AJ, et al. The myokine decorin is regulated by contraction and involved in muscle hypertrophy. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 450: 1089-1094.
147. Buraschi S, Neill T, Goyal A, Poluzzi C, Smythies J, Owens RT, et al. Decorin causes autophagy in endothelial cells via Peg3. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013 9; 110: 2582-2591.
148. DCN décorin gene, Pubmed Gene ID: 1634, updated on 6-Dec-2016
149. Brees DK, Ikegaya N, Kerteler M, Noble NA, Border WA. Deficiency of the TGF- β antagonist, decorin, precedes matrix deposition in experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 801-807.
150. Aydın S. A short history, principles, and types of ELISA and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides* 2015; 72: 4-15.
151. Li BB1, Chen ZB, Li BC, Lin Q, Li XX, Li SL, Ding C, Wu LL, Yu GY. Expression of ghrelin in human salivary glands and its levels in saliva and serum in Chinese obese children and adolescents. *Arch Oral Biol* 2011; 56: 389-394.
152. Aydın S. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides* 2015; 72: 4-15

6. ÖZGEÇMİŞ

01.10.1987 tarihinde Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 2005 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım ve 2012 yılında mezun oldum. 2012--2013 yılları arasında Elazığ'ın Kovancılar ilçesinde Sağlık Bakanlığı'na bağlı toplum sağlığı merkezinde aile hekimi olarak görev yaptım. 2013 yılında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım, uzmanlık eğitiminin son yılından itibaren Fırat üniversitesi tıp fakültesi iç hastalıkları ana bilim dalında halen devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk annesiyim

