

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

**SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA  
MARESİN 1 DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Sedef ONAY DEMİR**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Bilge AYGİN**

**ELAZIĞ  
2021**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Nevzat GÖZEL

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı**

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

Prof. Dr. Bilge AYGEN \_\_\_\_\_ **Danışman**

**Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime olan katkılarından dolayı Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki kıymetli hocalarıma,

Bu çalışmanın oluşturulmasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım kıymetli tez danışmanım Prof. Dr. Bilge AYGEN'e,

Hasta gruplarının belirlenmesinde ve örneklerin alınması aşamasındaki yardımlarından dolayı birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesi hemşirelerine,

Hayatım boyunca beni destekleyen, sabır ve şefkatle yanımda olan, hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğimi bildiğim canım annem, babam ve kardeşime,

Hayatıma girdiği günden beri beni hep motive eden, her zaman yanımda olan, sevgisini bilgisini ve tecrübesini benden esirgemeyen hayat arkadaşım; kıymetli eşim Fatih DEMİR'e

Ve en büyük hayat enerjim, motivasyon kaynağım olan sevgili kızım İdil Bade DEMİR'e sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

Maresin 1 (MaR1), inflamasyonun çözünürlüğünü ve doku rejenerasyonunu düzenleyen antiinflamatuvar etkilere sahip endojen biyoaktif lipid aracıdır. Son dönem böbrek yetmezliğinde (SDBY) özellikle hemodiyaliz (HD) tedavisi uygulanan hastalarda kronik inflamasyon sık görülmektedir. Çalışmamızda SDBY hastalarında MaR1 düzeyinin inflamasyon parametreleriyle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışma, santral venöz kalıcı kateter ile HD tedavisi uygulanan 30 hasta (SVKK grubu), arteriyovenöz fistül ile HD tedavisi uygulanan 30 hasta (AVF grubu), kronik böbrek hastalığı (KBH) evre 3-4 olan 30 hasta (prediyaliz grubu) ve sağlıklı gönüllülerden oluşan 30 sağlıklı birey (kontrol grubu) olmak üzere 4 gruptan oluşuyordu.

MaR1 düzeyi HD öncesi ve sonrası değerlendirildi. Venöz kan örneklerinden biyokimya değerleri, CRP, ferritin, albümin, lipid profilleri (HDL, LDL, total kolesterol değerleri) ve MaR1 düzeyleri çalışıldı. Hasta ve kontrol grubunun vücut kitle indeksleri hesaplandı.

İstatistiksel analizler için SPSS 22 paket programı kullanıldı. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

Çalışmamızda sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da MaR1 düzeyi KBH hastalarında ve özellikle HD'ye giren hastalarda daha düşük bulunmuştur.

Fistül grubunda MaR1 ile HDL arasında pozitif yönde, prediyaliz grubunda MaR1 ile ferritin arasında pozitif yönde, bütün gruplar beraber değerlendirildiğinde MaR1 ile GFH ve platelet arasında pozitif yönde, MaR1 ile üre ve kreatinin arasında ise negatif yönde anlamlı korelasyon görülmüştür.

Sonuç olarak KBH hastalarında MaR1 düzeyi düşük saptanmıştır. Potansiyel antiinflamatuvar özelliği olan MaR1'in inflamatuvar süreçlerin yaygın olduğu KBH hastalarında düşük saptanması MaR1'in inflamatuvar parametreler arasında yer alabileceğini düşündürmektedir. Bulgularımız böbrek fonksiyonları ve inflamatuvar parametrelerin MaR1 düzeyi ile ilişkisini göstermekte yararlı olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** son dönem böbrek yetmezliği, maresin 1, inflamasyon, hemodiyaliz

**ABSTRACT**  
**LEVEL MARESIN 1 IN PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASE**  
**RESEARCH**

Maresin 1 (MaR1) is an endogenous bioactive lipid mediator with anti-inflammatory effects that regulate inflammation resolution and tissue regeneration. Chronic inflammation is common in patients with end-stage renal disease (ESRD), especially in patients undergoing hemodialysis (HD) treatment. In our study, we aimed to investigate the relationship of MaR1 level with inflammation parameters in ESRD patients.

The study consisted of 30 patients treated for HD with central venous permanent catheter (CVPC group), 30 patients treated with HD with arteriovenous fistula (AVF group), 30 patients with chronic kidney disease (CKD) stage 3-4 (predialysis group) and healthy volunteers. It consisted of 4 groups, including 30 healthy individuals (control group).

MaR1 level evaluated before and after HD. Biochemistry values, CRP, ferritin, albumin, lipid profiles (HDL, LDL, total cholesterol values) and MaR1 levels were studied from venous blood samples. Body mass indexes of the patient and control groups were calculated.

SPSS 22 package program was used for statistical analysis. Significance level was accepted as  $p < 0.05$ .

In our study, although it was not statistically significant when compared to healthy individuals, the level of MaR1 was found to be lower in CKD patients and especially in HD patients.

There was a positive correlation between MaR1 and HDL in the fistula group, a positive correlation between MaR1 and ferritin in the predialysis group, a positive correlation between MaR1 and glomerular filtration rate and platelet when all groups were evaluated together, and a negative significant correlation between MaR1 and urea and creatinine.

As a result, MaR1 level was found to be low in CKD patients. The low detection of MaR1, which has a potential anti-inflammatory property, in CKD patients with widespread inflammatory processes suggests that MaR1 may be among the

inflammatory parameters. Our findings will be useful in demonstrating the relationship between renal functions and inflammatory parameters and MaR1 level.

**Keywords:** end stage renal disease, maresin 1, inflammation, hemodialysis



## İÇİNDEKİLER

|                                                                        |     |
|------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>BAŞLIK SAYFASI</b>                                                  | i   |
| <b>DEKANLIK ONAYI</b>                                                  | ii  |
| <b>TEŞEKKÜR</b>                                                        | iii |
| <b>ÖZET</b>                                                            | iv  |
| <b>İÇİNDEKİLER</b>                                                     | vii |
| <b>TABLO LİSTESİ</b>                                                   | ix  |
| <b>ŞEKİL LİSTESİ</b>                                                   | xi  |
| <b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>                                             | xii |
| <b>1. GİRİŞ</b>                                                        | 1   |
| 1.1. Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)                                     | 2   |
| 1.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı                                  | 2   |
| 1.1.2. Kronik Böbrek Hastalığının Sıklığı ve Epidemiyolojisi           | 3   |
| 1.1.3. Kronik Böbrek Hastalığı Risk Faktörleri ve Etiyoloji            | 3   |
| 1.1.4. Kronik Böbrek Hastalığında Evreleme                             | 4   |
| 1.1.5. Kronik Böbrek Hastalığının Klinik Bulguları ve Komplikasyonları | 6   |
| 1.1.6. Kronik Böbrek Hastalığında İmmün Disfonksiyon Sebepleri         | 7   |
| 1.1.7. Kronik Böbrek Hastalığında İnflamasyon                          | 8   |
| 1.2. Renal Replasman Tedavileri                                        | 14  |
| 1.2.1. Hemodiyaliz                                                     | 16  |
| 1.2.1.1. Hemodiyalizde Diyaliz Yeterliliğinin Değerlendirilmesi        | 18  |
| 1.2.1.2. Hemodiyaliz Vasküler Erişim Yolları                           | 18  |
| 1.2.1.2.1. Arteriyovenöz Fistül (AVF)                                  | 20  |
| 1.2.1.2.2. Arteriyovenöz Graft (AVG)                                   | 21  |
| 1.2.1.2.3. AVF ve AVG'lerin Komplikasyonları                           | 22  |
| 1.2.1.2.4. Santral Venöz Hemodiyaliz Kateterleri                       | 22  |
| 1.2.1.2.5. Santral Venöz Hemodiyaliz Kateter Komplikasyonları          | 23  |
| 1.3. Maresin 1                                                         | 25  |
| <b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                                              | 29  |
| 2.1. Hasta Seçimi                                                      | 29  |
| 2.2. Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri                            | 30  |
| 2.3. Çalışmanın Yöntemi                                                | 30  |

|                           |    |
|---------------------------|----|
| 2.4. İstatistiksel Analiz | 30 |
| <b>3. BULGULAR</b>        | 32 |
| <b>5. TARTIŞMA</b>        | 43 |
| <b>5. KAYNAKLAR</b>       | 54 |
| <b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>        | 66 |



## TABLO LİSTESİ

|                  |                                                                                                                                             |    |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b>  | 2019 yılı içinde ilk RRT olarak HD'ye başlayan insidan hastaların SDBY etiyojisine göre dağılımı                                            | 4  |
| <b>Tablo 2.</b>  | KDIGO 2012 kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında GFH kategorileri                                                                      | 5  |
| <b>Tablo 3.</b>  | KDIGO 2012 kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında albüminüri kategorileri                                                               | 5  |
| <b>Tablo 4.</b>  | Kronik böbrek hastalığının klinik özellikleri                                                                                               | 7  |
| <b>Tablo 5.</b>  | KBH ve SDBY’de inflamasyonun muhtemel nedenleri                                                                                             | 10 |
| <b>Tablo 6.</b>  | Akut faz cevabında düzeyi değişen proteinler                                                                                                | 12 |
| <b>Tablo 7.</b>  | 2019 yılı içinde ilk kez RRT’ne başlayan hastaların (çocuk hastalar dahil) uygulanan RRT tipine göre dağılımı                               | 15 |
| <b>Tablo 8.</b>  | 2019 yılı içinde ilk RRT olarak HD’ye başlayan insidan hastaların HD başlangıcındaki damar erişim yoluna göre dağılımı                      | 20 |
| <b>Tablo 9.</b>  | 2019 yılı sonu itibarıyla prevalan HD hastalarının halen kullanılmakta olan damar erişim yoluna göre dağılımı                               | 20 |
| <b>Tablo 10.</b> | 2019 yılı içinde geçici (tünelsiz) kateter yerleştirilen tüm HD hastalarının (insidan ve prevalan) kateter yerleştirme yerine göre dağılımı | 20 |
| <b>Tablo 11.</b> | AVF bölgeleri                                                                                                                               | 21 |
| <b>Tablo 12.</b> | Çalışmaya dahil edilen grupların etiyojik nedenleri                                                                                         | 32 |
| <b>Tablo 13.</b> | Grupların demografik ve antropometrik ölçümlerine göre karşılaştırılması                                                                    | 33 |
| <b>Tablo 14.</b> | Grupların ilaç kullanımına göre karşılaştırılması                                                                                           | 35 |
| <b>Tablo 15.</b> | Grupların HD süresi ve kan basıncına göre karşılaştırılması                                                                                 | 35 |
| <b>Tablo 16.</b> | Grupların akut faz proteinlerine göre karşılaştırılması                                                                                     | 35 |
| <b>Tablo 17.</b> | Grupların lipid paneline göre karşılaştırılması                                                                                             | 36 |
| <b>Tablo 18.</b> | Grupların kan değerlerine göre karşılaştırılması                                                                                            | 37 |
| <b>Tablo 19.</b> | Grupların Kt/V oranına göre karşılaştırılması                                                                                               | 38 |
| <b>Tablo 20.</b> | Grupların maresin 1 düzeylerinin karşılaştırılması                                                                                          | 38 |
| <b>Tablo 21.</b> | Diyaliz öncesi ve sonrası maresin 1 düzeylerinin karşılaştırılması                                                                          | 39 |

|                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 22.</b> Kateter süresine göre maresin 1 ve akut faz proteinlerinin karşılaştırılması | 39 |
| <b>Tablo 23.</b> Grupların maresin 1 düzeylerinin tüm parametreler ile ilişkisi               | 40 |
| <b>Tablo 24.</b> KBH olma durumuna göre maresin 1 düzeyinin ROC analiz sonucu                 | 41 |
| <b>Tablo 25.</b> KBH olma durumuna göre CRP değerinin ROC analiz sonucu                       | 42 |



## ŞEKİL LİSTESİ

|                 |                                                        |    |
|-----------------|--------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.</b> | Türkiye’de RRT gerektiren SDBY insidansı ve prevalansı | 15 |
| <b>Şekil 2.</b> | Hemodiyaliz Şeması                                     | 16 |
| <b>Şekil 3.</b> | Hemodiyaliz Devresi                                    | 17 |
| <b>Şekil 4.</b> | Kateter giriş yeri enfeksiyonu                         | 24 |
| <b>Şekil 5.</b> | Maresin 1'in kimyasal yapısı                           | 26 |
| <b>Şekil 6.</b> | KBH olma durumuna göre maresin 1 düzeyinin ROC Eğrisi  | 41 |
| <b>Şekil 7.</b> | KBH olma durumuna göre CRP değerinin ROC Eğrisi        | 42 |



## KISALTMALAR LİSTESİ

|                  |                                                                         |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>AKO</b>       | : Albümin kreatinin oranı                                               |
| <b>AVF</b>       | : Arteriyovenöz Fistül                                                  |
| <b>CKD-EPI</b>   | : Chronic Disease Epidemiology Collaboration                            |
| <b>CRP</b>       | : C-Reaktif Protein                                                     |
| <b>DHA</b>       | : Dokosaheksaenoik asit                                                 |
| <b>DM</b>        | : Diyabetes Mellitus                                                    |
| <b>GFH</b>       | : Glomerüler filtrasyon hızı                                            |
| <b>HD</b>        | : Hemodiyaliz                                                           |
| <b>HT</b>        | : Hipertansiyon                                                         |
| <b>KBH</b>       | : Kronik böbrek hastalığı                                               |
| <b>KDIGO</b>     | : Kidney Disease Improving Global Outcomes                              |
| <b>KVH</b>       | : Kardiyovasküler Hastalıklar                                           |
| <b>MaR1</b>      | : Maresin 1                                                             |
| <b>MDRD</b>      | : The Modification of Diet in Renal Disease                             |
| <b>NKF-KDOQI</b> | : National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative |
| <b>NSAİİ</b>     | : Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar                                |
| <b>PEW</b>       | : Protein Enerji Malnütrisyonu                                          |
| <b>PTFE</b>      | : Polytetrafluoroethylene                                               |
| <b>ROS</b>       | : Reaktif Oksijen Türleri                                               |
| <b>RRT</b>       | : Renal Replasman Tedavisi                                              |
| <b>SDBY</b>      | : Son Dönem Böbrek Yetmezliği                                           |
| <b>SVK</b>       | : Santral venöz kateter                                                 |
| <b>SVKK</b>      | : Santral venöz kalıcı kateter                                          |
| <b>VKİ</b>       | : Vücut kitle indeksi                                                   |
| <b>DKB</b>       | : Diyastolik kan basıncı                                                |
| <b>SKB</b>       | : Sistolik kan basıncı                                                  |

## 1. GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbreğe ait bir bozukluk olmadan glomerüler filtrasyon hızı (GFH)'nin 3 aydan uzun süre  $< 60 \text{ ml/dk/1,73m}^2$  olması veya GFH'de azalma olsun ya da olmasın böbrekte 3 aydan uzun süredir yapısal ve fonksiyonel bozukluğun mevcut olması olarak tanımlanmaktadır (1, 2).

GFH'deki azalma devam ettikçe son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişir ve hastalar renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyar. SDBY hastalarında kronik inflamasyon sık görülmektedir. Bu grup hastalarda inflamasyon birçok komplikasyon ile ilişkilidir. SDBY hastalarında inflamasyon mortalitenin güçlü bir belirteçidir. Kronik inflamasyon, endotelyal disfonksiyon ve artmış oksidatif stres gibi risk faktörleri ateroskleroza katkıda bulunarak SDBY hastalarında beklenen yaşam süresini kısaltmaktadır (3). Bu hastalarda immün supresyon ve immünstimulasyon birlikteliği vardır. Üremiye bağlı olarak oluşan immün disfonksiyon, hem doğal hem de adaptif immün sistemdeki değişikliklere yol açmaktadır (2).

Klinikte hastalığın aktivitesine bağlı olarak inflamasyonun derecesi ve tedaviye verdiği cevap akut faz proteinlerinin değerlerindeki değişimlerle takip edilmektedir. CRP, ferritin, albümin, periferik kanda şekilli elemanların sayısı ve dağılımındaki değişim, akut faz yanıtının birer parçasıdır ve inflamasyon ya da enfeksiyon hakkında bilgi vermektedir (4).

Yapılan birçok çalışmada bir enfeksiyon ya da inflamasyon belirteci olan CRP'nin serum düzeyinin yüksek olması, diyaliz hastalarında morbidite ve mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur. Serum CRP seviyeleri, böbrek fonksiyonunun göstergesi olan GFH ile de negatif korelasyon göstermektedir (5). Maresin 1 (MaR1), potansiyel antiinflamatuvar etkilere sahip bir dokosaheksaenoik asit metabolitidir. M2 makrofajları, iltihaplanma ve ateroskleroz sırasında homeostazın korunmasına katkıda bulunur ve MaR1 bu işlevin en önemli araçlarından biridir. Farelerde ateroskleroz ilerledikçe MaR1 gibi antiinflamatuvar faktörlerin azaldığı gösterilmiştir. MaR1'in sistemik uygulamasından sonra neointimal hiperplazinin zayıfladığı gösterilmiştir. MaR1, vasküler düz kas aktivasyonunu inhibe ederek ve vasküler yaralanma bölgelerinde proliferatif yanıtı hafifleterek vasküler endotelin kalınlaşmasını azaltmaktadır (6).

Akut böbrek hasarı, akut pankreatit, akciğer fibrozu, serebral iskemi, diyabetik nefropati, sepsis gibi birçok hastalıkla ilişkisi araştırılan MaR1 düzeyinin inflamasyon ve iskemide rol aldığı ve yapılan hayvan deneylerinde güçlü antiinflamatuvar etkinliği gösterilmiştir. Özellikle sepsiste proinflamatuvar sitokin düzeylerini azaltmaktadır. MaR1 serumdaki bakteri yükünü azaltarak, inflamasyon yanıtını inhibe ederek ve hayati organ fonksiyonunu iyileştirerek sepsiste koruyucu etki göstermiştir (7). Yapılan birçok çalışmada mitokondriyal hasarı azaltarak iskemi/reperfüzyon hasarını azalttığı tespit edilmiştir (8).

SDBY'de özellikle HD tedavisi uygulanan hastalarda kronik inflamasyon sık görülmektedir (3). SDBY hastalarında, inflamasyonda rol oynadığı bilinen MaR1 düzeyleri ile ilgili olarak literatürde çalışma yayınlanmamıştır. Çalışmamızda arteriyovenöz fistül (AVF) veya santral venöz kalıcı kateter (SVKK) ile HD tedavisi uygulanan SDBY hastaları ve evre 3-4 kronik böbrek yetmezliği hastalarında kan MaR1 düzeylerinin değişimi ve CRP, ferritin, albümin gibi diğer inflamasyon belirteçleri ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

## **1.1. Kronik Böbrek Hastalığı**

### **1.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı**

Tüm dünyada yaygın bir sağlık problemi olan KBH, GFH'deki azalma sonucunda böbreğin metabolik ve endokrin fonksiyonlarının, sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesinin ilerleyici ve geri dönüşümsüz bir şekilde fonksiyon kaybıyla ilerleyen bir hastalıktır (9).

KBH; NFK-KDOQI tanımlama sisteminde böbreğe ait bozukluk olmaksızın GFH'nin 3 aydan uzun bir sürede 60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'den düşük olması veya GFH'de azalma olsun olmasın böbrekte 3 aydan uzun süren yapısal ve işlevsel bozukluk olarak tanımlanmaktadır (1, 2). KBH'yi akut böbrek hastalığından ayırmak için en az üç ay boyunca hasarın devam etmesi veya fonksiyonun azalması gerekir. Aşağıdaki bulguların bir hastada bulunması akut böbrek hastalığından ziyade KBH'nin varlığını düşündürür.

- Üç aydan uzun süredir var olan azotemi
- Uzun süreli üremik belirti ve bulgular
- Anemi varlığı

- Hiperfosfatemi varlığı
- Renal osteodistrofi belirti ve bulguları
- Hipokalsemi varlığı
- İdrar sedimentinde geniş silendirlerin görülmesi
- Radyolojik incelemelerde bilateral atrofik böbreklerin saptanması (10).

### **1.1.2. Kronik Böbrek Hastalığının Sıklığı ve Epidemiyolojisi**

KBH, dünyada ve ülkemizde oldukça sık görülen, yaşam kalitesini düşürüp ilerledikçe morbidite ve mortaliteyi arttıran önemli bir halk sağlığı problemidir. Türkiye’de insidans ve prevalansı gittikçe artmaktadır. Dünyada KBH %10-16, mikroalbuminüri ise %6-14 arasında görülmektedir (11). Dünyada yaklaşık 500 milyondan fazla insanda farklı evrelerde KBH olduğu düşünülmektedir. Bu orana bakılarak yaklaşık her 9-10 kişiden birinde değişen derecelerde böbrek hastalığı olduğu tahmin edilmektedir.

Türk Nefroloji Derneği’nin REGISTRY-2019’daki verilerine göre HD’ye yeni başlayan hasta sayısı 9.630, toplam hasta sayısı 83.783’dür. 2019 yılı sonu itibariyle renal replasman tedavisi (RRT) alan hastaların %57.32 erkek, %42.68 kadındır (12).

### **1.1.3. Kronik Böbrek Hastalığı Risk Faktörleri ve Etiyoloji**

Kronik böbrek hastalığının etiyolojisi çeşitli nedenlere bağlı olup ülkeden ülkeye, ırka, yaşa, cinsiyete göre toplumlar arasında büyük farklılık göstermektedir. Özellikle son yirmi yılda SDBY insidansında ciddi bir artış olmakla birlikte, KBH’nin etiyolojisinde rol oynayan faktörlerde teşhis ve tedavi olanaklarının değişmesi ile birlikte bir takım değişiklikler olmuştur. Geçmişte, glomerulonefritler SDBY’nin en sık nedeni iken, günümüzde diyabet ve hipertansiyon glomerulonefritlerin yerini almıştır. Etiyolojideki bu değişikliğin nedeni glomerulonefritler için gelişen etkin tedaviler, diyabet ve hipertansiyon prevalansının artması ve diyabetli ve hipertansiyonlu hastalarda tedavi modaliteleri ve erken tanı sayesinde mortalitenin azalmış olmasıdır (13).

Tablo 1’de 2019 yılında HD ihtiyacı gelişen SDBY olan hastaların etiyolojik nedene göre sayı ve yüzdeleri verilmiştir (14).

**Tablo 1.** 2019 yılı içinde ilk RRT olarak HD'ye başlayan insidan hastaların SDBY etiyojilerine göre dağılımı (60 merkezden elde edilen verilere göre)

|                                       | n    | %      |
|---------------------------------------|------|--------|
| <b>Diabetes mellitus</b>              | 505  | 39.00  |
| <b>Tip 1 DM</b>                       | 50   | 3.86   |
| <b>Tip 2 DM</b>                       | 455  | 35.14  |
| <b>Hipertansiyon</b>                  | 313  | 24.17  |
| <b>Glomerülonefrit</b>                | 74   | 5.71   |
| <b>Polikistik böbrek hastalıkları</b> | 39   | 3.01   |
| <b>Amiloidoz</b>                      | 22   | 1.70   |
| <b>Tübülointerstisyel nefrit</b>      | 18   | 1.39   |
| <b>Obstrüktif nefropati</b>           | 14   | 1.08   |
| <b>Renal vasküler hastalıklar</b>     | 7    | 0.54   |
| <b>Diğer</b>                          | 119  | 9.19   |
| <b>Etyolojisi bilinmeyenler</b>       | 184  | 14.21  |
| <b>Toplam</b>                         | 1295 | 100.00 |

Aşağıda belirtilen risk faktörlerinin varlığı durumunda ise KBH açısından hastaların yakın takip edilmesi önerilmektedir (15):

1. Diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), kardiyovasküler hastalıklar (KVH): KBH açısından yüksek risk taşımakta olup DM, HT, KVH tanıları ile takip edilen hastalar KBH açısından tetkik edilmelidir.
2. HIV, hepatit C veya diğer kronik viral enfeksiyonları içeren diğer kronik hastalıklar
3. Malignitesi veya malignite öyküsü olan bireyler
4. Nefrotoksik ilaç: Non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ), lityum gibi nefrotoksik ilaçlar KBH için yüksek risk oluşturur.
5. Obezite: Obez hastalar başka endikasyonları olmadıkça günümüzde KBH açısından tetkik edilmemektedir. Ancak yapılan çalışmalarda KBH ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (16).

#### **1.1.4. Kronik Böbrek Hastalığında Evreleme**

National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) kılavuzunda yayınlanan ve 2004 yılında Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) tarafından güncellenerek kabul edilen tanım ve evrelendirilmeye göre KBH 5 evrede sınıflandırılmıştır. Ayrıca spot idrarda albümin kreatinin oranı (AKO) ile yeni bir sınıflama oluşturulmuştur (17). KBH sınıflaması;

KBH'nin etiyolojisi, GFH kategorisi ve albüminüri seviyesi KDIGO 2012 rehberinde yeniden düzenlenmiş ve GFH'ye göre 5 evreye ayrılmıştır. Bu kılavuzda önceki evrelemelerden farklı olarak evre 3 KBH kendi içerisinde 3a ve 3b KBH olarak ikiye ayrılmıştır (Tablo 2, Tablo 3). Renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulan evre 5 KBH ise SDBY olarak tanımlanmıştır (18).

**Tablo 2.** KDIGO 2012 kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında GFH kategorileri

| Kategori | GFH (ml/dk/1,73 m <sup>2</sup> ) | Tanımlama                   |
|----------|----------------------------------|-----------------------------|
| G1       | ≥90                              | Normal ya da Artmış         |
| G2       | 60-89                            | Hafif Azalmış               |
| G3a      | 45-59                            | Hafif-Orta Derecede Azalmış |
| G3b      | 30-44                            | Orta-Ağır Derecede Azalmış  |
| G4       | 15-29                            | Ağır Derecede Azalmış       |
| G5       | <15 (veya diyaliz)               | Son Dönem Böbrek Yetmezliği |

**Tablo 3.** KDIGO 2012 kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında albüminüri kategorileri

| Albüminüri evresi | AER (mg/gün) | Tanımlama  |
|-------------------|--------------|------------|
| A1                | <30          | Normal     |
| A2                | 30-300       | Yüksek     |
| A3                | >300         | Çok Yüksek |

### Glomerüler Filtrasyon Hızının Hesaplanması

Yaklaşık 2 milyon nefron bulunan böbreklerden 1,2 lt/dk kan geçmektedir. Ortalama 1,73 m<sup>2</sup>'lik bir insanda bu bir litre kanın 125 ml'sinin Bowman kapsülüne geçmesiyle oluşan bu süzüntüye ultrafiltrat adı verilir. GFH glomerüllerde fonksiyon gören her bir nefronun birim zamandaki filtrasyon hızlarının toplamına eşittir. Nefron sayısındaki azalma GFH'yi azaltır. GFH'nin referans aralığı 75-145 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> arasındadır. 40 yaşından sonra her yıl ortalama 1 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> GFH azalır. Böbrek fonksiyonlarının ölçümü hastaların rutin kontrolü için hayati önem taşımaktadır (19).

GFH, klinik pratikte iki şekilde belirlenir;

1. Zamanlı idrar toplayarak yapılan kreatinin klirens ölçümünü esas alan hesaplamalar
2. Serum kreatinin düzeyini esas alan formüllerle yapılan hesaplamalar (tahmini GFH, t-GFH).

GFH bir laboratuvar parametresi değildir. Çeşitli hesaplamalar yapıldıktan sonra GFH tahmin edilebilir. GFH ölçülmesinde en çok tercih edilen formül kreatinin klirensidir.

$$\text{Kreatinin klirensi} = \frac{\text{İdrar kreatinin (mg/dl)} \times \text{Günlük idrar hacmi(ml)}}{\text{Serum kreatinin (mg/dl)} \times 1440 \text{ dk}}$$

Eğer kreatinin klirensi hesaplanan kişi kadın ise sonuç 0.85 ile çarpılır.

Ayrıca klinikte GFH hesaplamak için:

- Cockcroft-Gault formülü
- Chronic Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI )
- The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD )’den de faydalanılır (20).

#### **1.1.5. Kronik Böbrek Hastalığının Klinik Bulguları ve Komplikasyonları**

KBH evrelerinden 1 ve 2 genellikle klinik bulgu vermeyip sessiz seyreder ancak GFH 60’ın altına ve özellikle 30 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>’nin altına düştüğünde klinik bulgu ve komplikasyonlar ile kendini gösterir. Bu bulgulara Tablo 4’te değinilmiştir (21).

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda kardiyovasküler hastalıklar önemli bir mortalite sebebidir. Kardiyovasküler hastalıkların nedeni DM gibi ortak risk faktörlerine, kronik inflamasyona, ekstraselüler volümdeki aşırı değişikliklere ve muhtemelen diyaliz esnasında kardiyovasküler dinamiklerdeki değişikliklere bağlı olabilir. Yapılan çalışmalarda, genel popülasyona göre diyaliz hastalarında ölüm oranları 10-30 kat daha yüksek tespit edilmiştir (13). Ölümlerin yüzde 50’den fazlası kardiyovasküler olaylara bağlı olarak gelişmektedir. Foley ve arkadaşları (22) tarafından yapılan çalışmada, 24-35 yaş grubunda bir diyaliz hastasındaki kardiyovasküler ölüm olasılığının, genel popülasyonda 80 yaşında bir bireyinkine eşdeğer olduğu saptanmıştır.

**Tablo 4. Kronik Böbrek Hastalığının Klinik Özellikleri**

|                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sıvı-Elektrolit Bozuklukları</b>      | Hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hiponatremi, hipoglisemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermagnezemi                                                                                                                                            |
| <b>Sinir Sistemi</b>                     | Stupor, koma, konuşma bozuklukları, uyku bozuklukları, demans, konvülsiyon, polinöropati, baş ağrısı, sersemlik, irritabilite, kramp, konsantrasyon bozuklukları, yorgunluk, meningizm, huzursuz bacak sendromu, tik, tremor, myoklonus, ter fonksiyonlarında bozulma, ruhsal bozukluklar |
| <b>Gastrointestinal Sistem</b>           | Hıçkırık, parotit, gastrit, iştahsızlık, stomatit, pankreatit, ülser, bulantı, kusma, gastrointestinal kanama, kronik hepatit, motilite bozuklukları, özefajit (kandida, herpes...), intestinal obstruksiyon, perforasyon, asit                                                           |
| <b>Hematolojik ve İmmünolojik Sistem</b> | Normokrom normositer anemi, eritrosit fragilitesinde artış, kanama, lenfopeni, enfeksiyonlara yatkınlık, immün hastalıkların yatışması, kanser, mikrositer anemi (alüminyuma bağlı), aşıyla sağlanan immünitede azalma, tüberkülin gibi tanısal testlerde bozulma                         |
| <b>Kardiyovasküler Sistem</b>            | Perikardit, ödem, hipertansiyon, kardiyomyopati, hızlanmış ateroskleroz, aritmi, kapak hastalığı                                                                                                                                                                                          |
| <b>Pulmoner Sistem</b>                   | Plevral sıvı, üremik akciğer, pulmoner ödem                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Cilt</b>                              | Kaşıntı, gecikmiş yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon, üremik döküntü, ülserasyon, nekroz                                                                                                                                                                       |
| <b>Metabolik ve Endokrin Sistem</b>      | Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, büyüme geriliği, hipogonadizm, impotans, libido azalması, hiperürisemi, malnütrisyon, hiperprolaktinemi                                                                                                                              |
| <b>Kemik</b>                             | Üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi, amiloidoz, D vitamini metabolizması bozuklukları, artrit                                                                                                                                                                                        |
| <b>DİĞER</b>                             | Susuzluk, kilo kaybı, hipotermi, üremik ağız kokusu, miyopati, yumuşak doku kalsifikasyonu, akkiz renal kistik hastalık, karpal tünel sendromu, noktüri                                                                                                                                   |

#### 1.1.6. Kronik Böbrek Hastalığında İmmün Disfonksiyon Sebepleri

Üremiye bağlı gelişen immün disfonksiyon, hem doğal hem de adaptif immün sistemdeki değişiklikler arasındaki karmaşık bir etkileşim ile birliktedir. Üremik hastalardaki immün aktivasyon artmış sitokin seviyeleri ve akut faz cevabı ile ortaya çıkarken, immünsupresyon ise enfeksiyonlara karşı oluşan azalmış yanıt ve adaptif immünitenin zayıflığı ile birliktedir (2, 23). Son dönem böbrek hastalığında polimorf nüveli lökosit (PMNL) fonksiyonlarındaki bozukluk karakteristiktir. PMNL'ler immünitenin ilk basamağıdır ve kemoaktif gradyent doğrultusunda enfeksiyon bölgesine göç ederler. PMNL fonksiyonlarındaki herhangi bir aksaklık enfeksiyöz komplikasyon riskindeki artışı beraberinde getirir. Kronik böbrek hastalığında lökosit fonksiyon bozukluğunun birçok sebebi vardır. SDBY hastalarında üremik toksinler, diyaliz, aşırı demir yüklenmesi, artmış hücre içi kalsiyum, diyalizer biyouyumsuzluğu,

malnutrisyon gibi birçok faktörden kaynaklı lökosit işlev bozukluklarının oluşması enfeksiyon ve sepsis duyarlılığını artırabilir (24).

Yapılan çalışmalarda üremi; KBH hastalarında aşı yanıtının azalmasına sebep olmakla birlikte inflamasyona neden olarak bağışıklık sisteminin işlevini azaltır. Virüsle ilişkili kanserlere yatkınlık oluşturduğu da yine yapılan çalışmalar ile kanıtlanmıştır. KBH hastalarında aterosklerotik kalp hastalıklarında da artış görülür ve bu artış üremiye bağlı gelişen inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir (25). Ayrıca KBH’de renin, eritropoietin ve D vitamini üretiminin azalması ile birlikte böbreğin metabolik aktivitelerinin bozulması da bağışıklık sistemini olumsuz etkilemektedir (26).

Üremi lenfoid hücrelerin sayılarında ve işlevlerinde azalmaya yol açar ancak myeloid hücre sayısı normal ya da artan inflamatuvar sitokinler ve reaktif oksijen türleri üretimi ile artmıştır. Yapılan çalışmalarda başarılı bir böbrek nakli sonrasında immün sistemin hücrel birleşiminin normalleşmemesi de SDBY hastalarında bağışıklık sisteminin erken yaşlanmasının bir belirticidir. KBH’de lenfosit değişikliğinin sadece böbrek fonksiyonlarındaki bozulma ile ilişkili olmadığı, aynı zamanda bu hastalarda kardiyovasküler ve enfeksiyon olaylarını öngörebileceği ifade edilmiştir (25).

#### **1.1.7. Kronik Böbrek Hastalığında İnflamasyon**

İnflamasyon, enfeksiyon, travma veya toksik harabiyete karşı akut bir yanıt verildiğinde vücudu bu patofizyolojik tehditlere karşı kendini savunmasına yardım eden fizyolojik bir yanıttır. Herhangi bir enfeksiyöz ajan veya spesifik immünojenlerin yokluğunda gelişen inflamasyon olarak tanımlanan steril inflamasyon, lokalize koruyucu bir yanıt olarak tanımlanmaktadır ve renal fibrozisin başlatılmasında önemli bir role sahiptir (27, 28). Akut faz reaksiyonu inflamasyona eşlik eden major patofizyolojik bir olgudur ve proinflamatuvar sitokinlerin aktivitelerinin artmasıyla ilişkilidir (29). İnflamasyon daha sinsi ve daha az organ spesifik olabilir ve birçok organı veya tüm vücudu kapsayabilir. Eğer inflamasyon uzarsa ve kronik inflamasyon olarak adlandırılan persistan sürece girerse, iştah kaybı, iskelet kısı ve diğer dokulardaki protein tükeniminin artmış hızı, kas ve yağ dokusu kaybı, hiperkatabolizma, endotelial hasar ve ateroskleroz gibi ters sonuçlara götürebilir.

Kronik, düşük dereceli inflamasyon, yerleşik ve/veya dolaşımdaki immün hücreler ile parankimal hücreler arasındaki etkileşim yoluyla, KBH, obezite, bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci ve diyabet arasındaki ilişkinin altında yatan ana patojenik mekanizması olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, KBH'nin değerlendirilmesinde inflamasyonu hedefleyen tanı ve tedavi yaklaşımları mevcuttur (30).

Hem KBH hem de SDBY'li bireylerde inflamatuvar süreçler yaygındır. Kuzey Amerikalı ve Avrupalı diyaliz hastaları yaklaşık %30 oranında yükselmiş inflamatuvar marker seviyelerine sahiptir. Asya ülkelerindeki diyaliz hastalarında daha düşük bir inflamasyon prevalansı görülmektedir ki buna genetik faktörler ve diyet gibi çevresel faktörlerin etkisi olabilir (31). Son yıllarda, altta yatan böbrek hastalığıyla birlikte kötü sonuca götüren hızlanmış aterosklerozun muhtemel nedeni olarak inflamasyona daha fazla dikkat edilmektedir. Renal yetmezlik kendiliğinden kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için bağımsız bir risk faktörü olarak ele alınmaktadır (32, 33).

İnflamasyon normalde zararlı uyarılara karşı koruyucu ve fizyolojik bir yanıtıdır, ancak tipik olarak SDBY hastalarında kontrolsüz, uyumsuz ve kalıcı bir süreç haline gelir. SDBY hastalarında inflamasyon, kardiyovasküler hastalık ve protein-enerji kaybı (PEW) dâhil olmak üzere birçok komplikasyonla ilişkilidir. SDBY'de inflamasyon, üremik immün disfonksiyon, sitokinlerin böbreklerden yetersiz uzaklaştırılması ve diyalize karşı inflamatuvar yanıtlar ile daha da şiddetlenir. Bu hastalarda prognozu iyileştirmenin, inflamasyonun tek nedenlerini hedeflemek yerine, inflamatuvar kaskadın çeşitli seviyelerini hedeflemek bu kısır döngüyü/döngüleri bozarak mümkün olacaktır. Buna göre, üremik inflamasyon ve PEW tedavisi entegre bir yaklaşım gerekmektedir. Yaşam tarzı değişiklikleri, besin takviyeleri ve anti-inflamatuvar potansiyeli olan ilaçlara ek olarak, son zamanlarda yüksek retansiyon başlangıçlı membranların kullanıldığı gelişmiş diyaliz tedavisi ortaya çıkmıştır. Bu yeni diyaliz tekniği, genişletilmiş HD tedavisi olarak da adlandırılan bu yöntem, albümin kayıplarına karşı seçicilik ile inflamatuvar mediatörlerin kaskadında yer alan orta moleküllerin daha etkin bir şekilde uzaklaştırılmasını sağlayabilir ve yeni bir terapötik yaklaşım sunabilir (34).

İnflamasyonun renal yetmezlikle ilişkili kardiyovasküler hastalık ve mortalitenin artmış prevalansında önemli bir role sahip olabileceğine inanılmaktadır.

Renal yetmezlik Tablo 5'te özetlenen birçok mekanizma yoluyla artmış inflamatuvar yanıtlara götürebilir (35).

**Tablo 5. KBH ve SDBY’de İnflamasyonun Muhtemel Nedenleri**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>KBH veya azalmış GFH kaynaklı inflamasyon nedenleri:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Proinflamatuvar sitokinlerin azalmış klirensi</li><li>• Aşırı volüm yüklemesi</li><li>• Oksidatif stres (oksijen radikalleri)</li><li>• Karbonil stres (pentosidin ve ileri glikasyon son ürünleri)</li><li>• Düşük antioksidan düzeyleri (vitamin E, vitamin C, karotenoidler, selenyum, glutatyon)</li><li>• Kötüleşen protein enerji nutrisyonel hal ve besin alımı</li></ul> |
| <b>Komorbid koşullarla birliktelik:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Böbreği kapsayan inflamatuvar hastalıklar</li><li>• Komorbid koşulların artmış prevalansı (kardiyovasküler hastalık, diyabetes mellitus)</li></ul>                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Diyaliz tedavisiyle ilgili ek inflamatuvar faktörler:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Hemodiyaliz:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Diyaliz tüplemesine maruz kalma</li><li>• Azalmış biyokompatibiliteye sahip diyaliz membranları (kuprofan)</li><li>• Diyaliz suyunda ve/veya diyalizatta kontaminasyonlar</li><li>• Kontamine maddelerin geri filtrasyonu veya geri difüzyonu</li><li>• Diyaliz giriş greftindeki yabancı cisimler (poli-tetra-floro-etilen gibi)</li><li>• İntravenöz kateter</li></ul>         |
| <b>Periton diyalizi:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Aşıkâr veya latent peritonit epizodları</li><li>• Yabancı cisim olarak peritoneal diyaliz kateteri ve onunla ilgili enfeksiyonlar</li><li>• Peritoneal diyaliz solüsyonuna sabit maruz kalım</li></ul>                                                                                                                                                                           |

Komorbid koşullar diyaliz hastalarında inflamasyonun gelişimi ve sürdürülmesine anlamlı ölçüde katkıda bulunabilir. Bu bireylerde komorbid koşulların çok yüksek bir prevalansa sahip olması nedeniyle önceden var olmuş komorbidite olmaksızın inflamasyonun gerçek rolünü ortaya çıkarmak oldukça güç gibi görünmektedir. Böbrek hastalıklı bireylerde inflamasyonun şiddetinin derecesini belirlemede tek biçimli bir yaklaşım yoktur (36).

Kronik inflamasyon, KBH'de ve özellikle diyaliz hastalarında yaygın bir komorbid durum olarak kabul edilmelidir. İnflamasyon, KBH'deki GFH ile doğrudan ilişkilidir ve Tablo 5’te belirtildiği gibi diyaliz suyundaki safsızlıklar, diyalizatın mikrobiyolojik kalitesi ve diyaliz devresindeki biyouyumsuz faktörlerin ek bir rol oynaması nedeni ile inflamasyon diyaliz hastalarında doruğa ulaşır (37).

Diyaliz membranının tipinin, HD uygulanan hastaların hem morbidite hem de mortalite açısından uzun vadeli sonuçlarındaki farklılıklarla ilişkili olduğu ileri

sürülmüştür. Aynı zamanda HD’de kullanılan membran tipi ile inflamasyon arasında ilişki tespit edilmiştir. Yapılan birçok çalışma sonucunda diyaliz membranlarının tipi kaynaklı inflamasyon parametrelerinin düzeyinde değişiklikler saptanmıştır. Diğer KBH evreleri de ele alındığında SDBY hastalarında inflamasyonun daha fazla görülmesinde HD tedavisinin rolü de daha iyi anlaşılmıştır (38).

HD tedavisi uygulanan SDBY hastalarında yükselmiş CRP ve hipoalbuminemi güçlü mortalite belirleyicisidir. CRP yüksekliği ve hipoalbuminemi artmış proinflamatuvar sitokin düzeyleri, fibrinojen ve solübl adezyon molekülleri ile bağlantılıdır ve tümü de kötü durumu yansıtır. Bu bozukluklar endotel disfonksiyonunu kanıtlar (39). Albümin negatif akut faz proteinidir. Hipervolemi, albümin dağılım hacminde değişim, hipoalbuminemi kalp yetmezliği ve kalp kapak hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıklarla da ilişkilidir. Malnütrisyon ve hipervolemi gibi nedenlerle olsa da belirgin hipoalbumineminin esas nedeni inflamasyondur. Yapılan çalışmalarda KBH hastalarında kronik inflamasyona yol açan ana nedenlerden birisinin volüm yüklenmesi olduğu ortaya konulmuştur (40).

#### **Akut Faz Belirteçleri**

Akut faz belirteçleri, inflamasyon ve doku hasarına bağlı olarak serum konsantrasyonunda değişiklik olan proteinlerdir. Klinikte inflamasyonun derecesi ve hastanın tedaviye verdiği yanıt akut faz proteinlerinin serum konsantrasyonundaki değişimler ile takip edilmektedir (40). Akut faz proteinleri arasında fibrinojen, C-reaktif protein (CRP), komplemanlar, serüloplazmin, ferritin, alfa-1 antitripsin, haptoglobin, hepsidin ve serum amiloid A gibi serum konsantrasyonları artan proteinlere pozitif akut faz proteinleri; inflamatuvar durumlarda serumdaki seviyeleri azalan albumin, transferrin ve transtiretin gibi akut faz proteinlerine ise negatif akut faz proteinleri denilir (41) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Akut Faz Cevabında Düzeyi Değişen Proteinler (42).

|                         | Artan                                                | Azalan                                |
|-------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Koagülasyon Faktörleri  | Fibrinojen<br>Plazminojen Protrombin<br>Faktör VIII  |                                       |
| Proteinaz inhibitörleri | Alfa-antitripsin<br>C1s<br>C2 B                      | Inter-alfa-antitripsin                |
| Kompleman proteinleri   | C3<br>C4<br>C5<br>C1 inhibitör                       | Properdin                             |
| Transport proteinleri   | Haptogloblin<br>Hemopeksin Serüloplazmin             | Transferrin                           |
| Diğer                   | CRP<br>SAA<br>Fibronektin<br>Alfa1-asit glikoprotein | Albumin<br>Transtiretin<br>HDL<br>LDL |

**C-Reaktif Protein (CRP) :** İnflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi IL-6) etkisi ile esas olarak karaciğerde sentezi gerçekleşir. CRP, enfeksiyonun, travmanın, inflamatuvar ve malign hastalıkların yol açtığı inflamasyonu göstermede kullanılan en önemli testlerden biridir (43). KBH insan sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Yine KBH tanılı hastalarda inflamasyon nedeni ile akut faz proteinlerinde yükseklik tespit edilebilir ve HD gerekçesi ve baskılanmış immün disfonksiyon nedeni ile bu hastalar enfeksiyonlara daha açık haldedir. KBH tanılı hastalarda yapılan birçok çalışmada CRP düzeyleri yüksek tespit edilmiş olup yine bu hastalarda HD tedavisi sonrası CRP düzeylerinde düşüş tespit edilmiştir (44). Yaklaşık 1 yıl boyunca HD tedavisi alan hastalarda yapılan çalışmada malnutrisyon ve inflamasyon ile yakından ilişkili olan düşük serum albümini ve yüksek CRP düzeylerinin saptanmasının kardiyovasküler mortalite riskini arttırdığı bulunmuştur (45). Farklı çalışmalara göre, KBH evre 3 veya daha yüksek evreli hastaların yarısından fazlasında, hastalığın son evrelerindeki hastalarda ve HD hastalarında ise daha da yüksek bir prevalans ile CRP düzeyleri artırmıştır (46).

HD hastalarında SVK'nin sık kullanımı enfeksiyöz komplikasyon, hastaneye yatış ve mortalite riskini artırmaktadır. Kateterden kaçınma ve azaltma, bu komplikasyonlardan kaçınmak için bariz stratejilerdir. Ancak diyaliz kateterlerinin kullanımının kaçınılmaz olduğu durumlar mevcuttur (47). HD hastalarında vasküler erişim yollarının kronik inflamasyona katkısı büyüktür. Bununla ilgili yapılan bir

çalışmada AVF'lere göre SVKK varlığı ve uzamış kateter süresi artmış inflamatuvar belirteçler ile ilgili bulunmuştur. SVKK'lerin AVF'lere göre inflamasyona ve enfeksiyonlara daha fazla yol açtığı ve akut faz belirteçlerinde daha fazla artış yaptığı tespit edilmiştir (48). Periton diyalizi ile HD hastalarının hastaneye acil yatış oranları retrospektif gözlemsel kohort çalışmasında incelenmiş olup artmış CRP ve ferritin düzeyleri enfeksiyon ve inflamasyon ile yakın ilişkili bulunmuştur (49). Brezilyada yapılan bir çalışmada dalgalı seyir gösteren CRP düzeylerine karşın HD hastalarında kalıcı CRP yüksekliğinin olması daha yüksek oranda mortalite ile ilişkili saptanmıştır (50).

Farklı KBH evrelerinde 155 diyalize girmeyen hastada yapılan çalışmada böbrek fonksiyonu azaldıkça artan bir oksidatif stres durumu gözlenmiş olup GFH azaldıkça akut faz proteinlerinde artış gözlenmiştir (51). Diyalize bağımlı olmayan kronik böbrek hastalarının inflamasyon ve CRP ile ilişkisi birçok çalışmada araştırılmıştır. 2010 yılında Lemos ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada asemptomatik olsa dahi diyaliz bağımlı olmayan KBH'li hastalarda inflamatuvar belirteç düzeylerinden CRP ve IL-6'nın daha yüksek bulunması bu grup hastalarda da inflamasyon ile ilişkisini göstermiştir (52).

Yapılan bir çalışmada KBH'de daha yüksek CRP düzeylerinin bağımsız olarak daha hızlı böbrek fonksiyon kaybı oranları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (53).

Normal böbrekler stabil bir asit-baz dengesi sağlar. KBH'nin ilerlemesi, bikarbonat seviyesi ve hidrojen iyonlarının atılımının azalmasına yol açar. Asidik üremik ortama maruz kalan makrofajlar, tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) üretimini uyatarak akut faz yanıtını başlatır ve metabolik asidoz ile ilişkili olarak artan CRP konsantrasyonu gözlemlenmiştir (54).

**Ferritin:** Pozitif akut faz proteini olan ferritin demir depolarını yansıtmakla birlikte akut faz proteini de olup KBH hastalarında önemi büyüktür. Demir eksikliği anemisinin, demir kısıtlı eritropoezin ve inflamasyonun göstergesi olarak birçok konuda fikir vermektedir. KBH tanılı hastalarda TSAT  $< \%20$  ve ferritin  $< 100$  ng/dl ve HD hastalarında ferritin  $< 200$  ng/dl ise bu durum mutlak demir eksikliği olarak tanımlanmaktadır (55). KBH'de inflamasyon veya enfeksiyon durumunda demir düzeyinden bağımsız ferritin artabilir (56). Orta dereceli hiperferritinemi (500 ile 2000 ng/ml) çoğunlukla inflamasyon, yetersiz beslenme, karaciğer hastalığı, enfeksiyon ve

malignite gibi demir ile ilişkili olmayan koşullardan kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Bu nedenle orta dereceli hiperferritinemi demir depolarını göstermekte yanıltıcı bir belirteçtir (57).

**Albümin:** Akut ve kronik inflamatuvar durumlardan düzeyi etkilenmekle birlikte nutrisyonel bir parametre olarakta sık kullanılmaktadır. HD hastalarında yüklenme önemli bir problemdir ve inflamatuvar bir sürece yol açmaktadır. Bu durum hipoalbüminemi ile karşımıza çıkmaktadır (58). Hipoalbüminemi SDBY hastalarında mortalite ile ilişkili bulunmuştur. SDBY hastalarında serum albümin değeri; hem katabolizmasının hızlanmasına bağlı, hem de inflamasyon aracılı nutrisyonel yetersizlik nedeniyle gelişen kısır döngü sonucunda genellikle düşmektedir. Aynı zamanda bir inflamasyon belirteci ve akut faz proteini olarak da değerlendirilen albümin değerinin KBH varlığında daha düşük değerlerde tespit edildiği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (59–61).

**Tam Kan Sayımı:** Tam kan sayımı ucuz, hızlı sonuç veren ve kolay ulaşılabilen bir laboratuvar testidir. İnflamasyon durumunda bazı tam kan sayımı parametreleri de bize bilgi verir. Lökositler; granülositler (nötrofil, eozinofil ve bazofil) ve agranülositler (monosit ve lenfosit) olmak üzere ikiye ayrılır. Lökositlerin vücuttaki inflamatuvar hastalıklarda konak savunmasında görev aldıkları bilinmektedir. Bu nedenle inflamasyonun rol aldığı hastalıklarda lökosit değerlerinde yükseklik tespit edilmesi beklenen bir durumdur (62). Dolaşımda yer alan lökositlerin stres durumunda verdikleri fizyolojik cevap nötrofil sayısında artışı ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan klinik pratiğinde bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılabilir (63). Trombositler kemik iliğinde megakaryositlerin parçalanması ile oluşan çekirdeksiz kan hücreleridir. Trombositler hemostazda görev almasının yanı sıra inflamasyonda da önemli rol oynamaktadırlar. İnflamasyon sürecinde aktive olan trombositler çeşitli sitokinler üretilip dolaşıma salarak nötrofil ve makrofajların inflamasyon bölgesine göç edip aktive olmasını sağlar (64).

## 1.2. Renal Replasman Tedavileri

Son dönem böbrek yetmezliği geliştikten sonra hastalara renal replasman tedavileri (RRT) hakkında bilgilendirmede bulunmak ve yeterli hazırlığın yapılması

morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir. Hastaların diyaliz tedavisine optimal bir zamanda başlamasına olanak sağlayıp renal transplantasyon açısından hasta ve aile bireylerinin hazırlanmasına olanak sağlar (65).

Genel kural olarak GFH 15 ml/dk'nın ve diyabetik hastalarda ise GFH 20 ml/dk'nın altına indiğinde diyaliz tedavilerine başlanmalıdır.

Kronik böbrek hastalığında kullandığımız RRT olarak;

1) Renal transplantasyon

2) Periton diyalizi

3) Hemodiyaliz

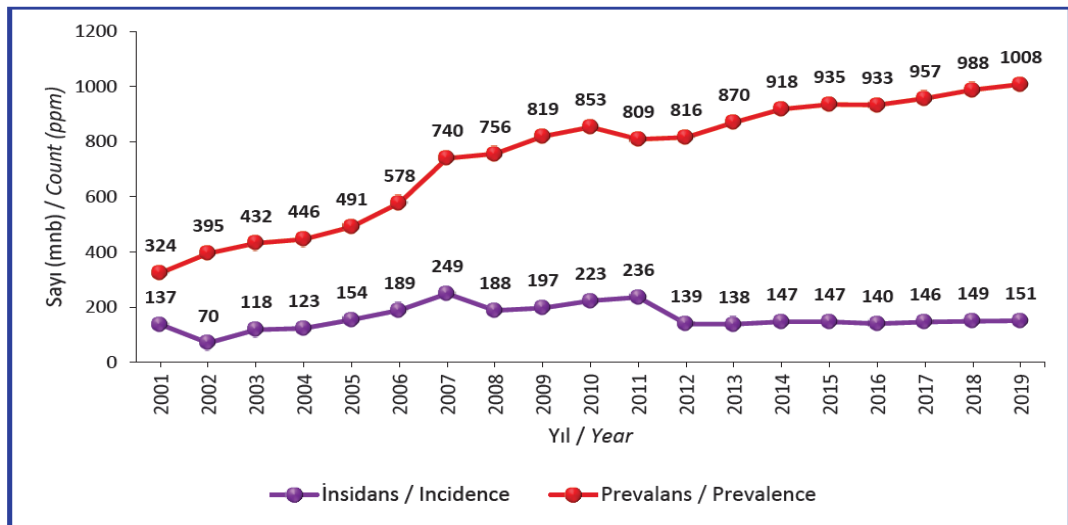
ve konservatif tedaviler kullanılmaktadır.

Ülkemizde en sık kullanılan RRT hemodiyalizdir (Tablo 7) (66).

**Tablo 7.** 2019 yılı içinde ilk kez RRT'ne başlayan hastaların (çocuk hastalar dahil) uygulanan RRT tipine göre dağılımı

|                         | n      | %      |
|-------------------------|--------|--------|
| <b>Hemodiyaliz</b>      | 9.630  | 76.93  |
| <b>Periton diyalizi</b> | 1.109  | 8.86   |
| <b>Transplantasyon</b>  | 1.779  | 14.21  |
| <b>Toplam</b>           | 12.518 | 100.00 |

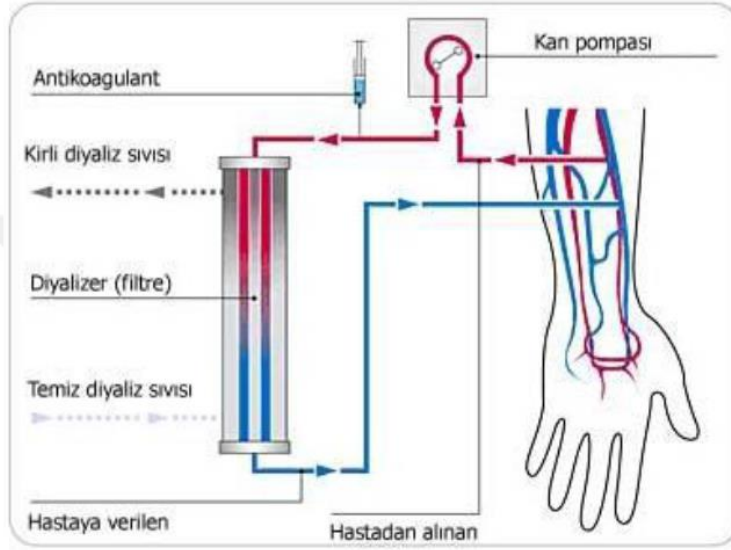
2019 yılında Türkiye'de RRT gerektiren SDBY olan hastaların nokta prevalansı milyon nüfus başına 1007.6 ve insidansı milyon nüfus başına 150.5 olarak hesaplanmıştır (bu sayıya çocuk hastalar dahildir) (Şekil 1) (12).



**Şekil 1.** Türkiye'de RRT gerektiren SDBY insidansı ve prevalansı.

### 1.2.1. Hemodiyaliz

Diyaliz; yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimini temel alan bir tedavi şeklidir. Diyalizdeki temel amaç kanı güvenli bir şekilde hastadan diyalizere taşımak, üremik toksinleri ve suyu yeterli düzeyde uzaklaştırmak ve temizlenmiş kanın hastaya geri dönüşünü sağlamaktır (Şekil 2) (67).



Şekil 2. Hemodiyaliz Şeması

HD işleminin gerçekleşebilmesi için yeterli kan akımının sağlanması (erişkinlerde 200-600 ml), bir membran ve HD makinesi gerekmektedir. Diyaliz sisteminin ana bileşenleri vücut dışındaki kan dolaşımını sağlayan diyaliz seti, diyalizer, diyaliz makinesi ve su arıtma sistemidir (Şekil 3). Difüzyon prensiplerine göre membranın iki yanındaki konsantrasyon farkı nedeni ile solütün konsantrasyonu yüksek olan taraftan düşük olan tarafa hareketi ile diyaliz gerçekleşir. Suda eriyebilen, plazma proteinlerine bağlı olmayan düşük molekül ağırlıklı maddeler HD ile vücuttan uzaklaştırılabilir (68).



**Şekil 3.** Hemodiyaliz Devresi

Kronik böbrek hastalığında HD'ye başlama endikasyonlarına aşağıda yer verilmiştir (69).

**Kesin endikasyonlar**

- Üremik perikardit
- Üremik ensefalopati veya nöropati (konvülsiyon, oryantasyon bozukluğu, konfüzyon, miyoklonüs)
- Pulmoner ödem ve tıbbi tedaviye cevapsız hipervolemi
- Kontrol altına alınamayan hipertansiyon
- Üremik kanamalar
- Sık bulantı, kusma ve halsizlik
- Kreatinin düzeyi  $>12$  mg/dl ve BUN  $>100$  mg/dl
- Akut psikoz
- Malnütrisyon

**Rölatif endikasyonlar**

- Hafızada ve bilişsel fonksiyonlarda bozulmalar
- Erken periferik nöropati
- Diüretiklere yanıtı olmayan periferik ödem
- İnatçı kaşıntı
- Serum kalsiyum ve fosfor düzeyinin iyi kontrol edilememesi

- Eritropoietin tedavisine dirençli anemi

HD'nin avantajlarının olduğu gibi komplikasyonları da mevcuttur. Sık karşılaşılan komplikasyonlar arasında hipotansiyon, kas krampları, bulantı ve kusma, baş ağrısı, göğüs ağrısı, sırt ağrısı ve hipoksemi bulunur. Disequilibrium sendromu, diyaliz set reaksiyonları, aritmiler, kalp tamponadı, intrakranial kanama, hemoliz, hava embolisi ve konvülsiyonlar ise nadir görülen ancak ölümcül olabilen komplikasyonlardır (70).

### **1.2.1.1.Hemodiyalizde Diyaliz Yeterliliğinin Değerlendirilmesi**

SDBY hastalarında diyaliz yeterliliğinin morbidite ve mortalite üzerinde önemli etkisi vardır. Bu nedenle diyaliz yeterliliğini bazı parametrelerle göstermek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır ve günümüzde hala yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda diyaliz yeterliliği göstergesi olarak kullanılan üre klirensi kavramı diyaliz yeterliliği parametrelerinin de temelini oluşturmuştur (71).

Gotch ve Sargent 1985'de yayınladıkları çalışmalarında diyaliz dozunu üre klirensini esas alan dinamik bir modele göre tarif etmişlerdir. Bu retrospektif analizin sonucu olarak Kt/V oranı ortaya çıkmıştır. Kt/V diyaliz dozunu değerlendirmek için en sık kullanılan parametredir.

- $Kt$ =Total temizlenen plazma hacmi
    - \* $K$ =Diyalizerin kan üre klirensi (litre/saat)
    - \* $t$ =Diyaliz seans süresi (saat)
  - $V$ =Dağılım hacmi (litre)
  - $Kt/V=1$ : Diyaliz uygulanan plazma hacmi = üre dağılım hacmi
- Optimal HD için Kt/V en az 1.3 olmalıdır (71, 72).

### **1.2.1.2. Hemodiyaliz Vasküler Erişim Yolları**

Hastalarda HD tedavisinin sağlanması için yeterli miktarda kan akımının sağlanacağı vasküler erişim yoluna ihtiyaç vardır.

HD tedavisinde kullanılan vasküler erişim yolları:

- 1-Arteriyovenöz fistül (AVF)
- 2-Arteriyovenöz greft (AVG)
- 3-Santral venöz kateterler (SVK)
  - a-Tünelsiz-Geçici kateter

b-Tünelli-Kalıcı kateterdir (73).

HD hastaları için ideal vasküler erişim yolu özellikleri:

- Kolay ve tekrarlayıcı iğne kanülasyonlarına uygun olmalı
- Yeterli kan akımını (300-600 ml/dk) sağlayabilmeli
- Uzun dönem açık kalmaya ve kullanılmaya müsait olmalı
- Acil durumlarda implantasyondan hemen sonra kullanılabilmeli
- Kanama kontrolünün kolay ve hızlı bir şekilde sağlanmasına HD işlemi sonunda olanak vermeli
- Komplikasyon riski az olmalı
- Kozmetik olarak kabul edilebilir olmalıdır (74).

HD tedavisi için en düşük enfeksiyon ve tromboz oranı ile en uzun süre açık kalma oranına sahip olan AVF'ler ideal vasküler erişim yolu olarak kabul edilmektedir. NKF-KDOQI klinik uygulama rehberi diyaliz ünitelerinde AVF kullanım oranının % 65'in üzerinde ve kateter kullanım oranının da % 10'un altında olmasını önermektedir (75).

2019 yılında düzenli HD tedavisine yeni başlayan hastalarda damara ulaşım yolu olarak % 18.7 hastada tünelsiz (geçici), % 44.8 hastada tünelli (kalıcı) kateterizasyon, % 35.9 hastada ise AV fistül kullanılmıştır (Tablo 8). Hastaların HD başlangıcından itibaren AV fistül kullanılması istenilen bir durumdur. Ancak, bu oran geçen yıla göre (% 38) az da olsa azalmıştır. Ayrıca kalıcı kateter kullanım oranında bir artış olduğu dikkat çekmiştir (geçen yıl % 42.5). 2019 yılı sonu itibariyle düzenli HD hastalarında en sık kullanılan damara erişim yolu AV fistüldür (% 76.5) (Tablo 9). Takipte olan hastalarda kateter (tünelli ve tünelsiz) kullanım oranı % 22.3'dür. Takipteki hastalarda yüksek oranda AV fistül kullanımı ülkemizdeki HD tedavisi açısından olumlu ve istenilen bir bulgudur. Ancak, son yıllarda fistül kullanım oranında tespit edilen azalma eğilimi devam etmektedir. Bu, damar erişim yolu problemlili olan diyabetik ve yaşlı hastaların artışına bağlı olabilir. Tip 2 DM, periferik damar hastalığı, obezite, ileri yaş gibi durumlarda kateter kullanım oranında artış saptanmıştır. Femoral kateter kullanım oranındaki (% 32.6) geçen yıl tespit edilen artış (geçen yıl % 27.8) bu yıl da devam etmiştir (Tablo 10). Bu durumun damar erişim yolu oluşturulması rutininde kalıcı bir yaklaşım değişimine yol açmasına engel olunmalıdır (76).

**Tablo 8.** 2019 yılı içinde ilk RRT olarak HD'ye başlayan insidan hastaların HD başlangıcındaki damar erişim yoluna göre dağılımı (77)

|                           | n     | %      |
|---------------------------|-------|--------|
| AV fistül                 | 3.457 | 35.90  |
| AV greft                  | 59    | 0.61   |
| Kalıcı (tünelli) kateter  | 4.311 | 44.77  |
| Geçici (tünelsiz) kateter | 1.803 | 18.72  |
| Toplam                    | 9.630 | 100.00 |

**Tablo 9.** 2019 yılı sonu itibarıyla prevalan HD hastalarının halen kullanılmakta olan damar erişim yoluna göre dağılımı (77)

|                           | n      | %      |
|---------------------------|--------|--------|
| AV fistül                 | 46.929 | 76.51  |
| AV greft                  | 713    | 1.16   |
| Kalıcı (tünelli) kateter  | 12.434 | 20.27  |
| Geçici (tünelsiz) kateter | 1.265  | 2.06   |
| Toplam                    | 61.341 | 100.00 |

**Tablo 10.** 2019 yılı içinde geçici (tünelsiz) kateter yerleştirilen tüm HD hastalarının (insidan ve prevalan) kateter yerleştirme yerine göre dağılımı (77)

|                       | n     | %      |
|-----------------------|-------|--------|
| İnternal juguler ven  | 1.094 | 55.59  |
| Femoral ven           | 642   | 32.62  |
| Subklavian ven        | 123   | 6.25   |
| Eksternal juguler ven | 97    | 4.93   |
| İnferior vena kava    | 12    | 0.61   |
| Toplam                | 1.968 | 100.00 |

GFH<30 ml/dl'nin altında olan KBH evre 4 ve 5 hastalara tüm tedavi modaliteleri hakkında bilgi vermek gerekir ve HD tedavisi planlanıyorsa tahmin edilen HD başlangıcından 6 ay önce AVF ya da 3-6 hafta önce AVG operasyonu yapılması önerilmektedir (78).

#### 1.2.1.2.1. Arteriyovenöz Fistüller

Arteriyovenöz fistül, arter ile komşu ven arasında cerrahi olarak oluşturulan subkutan anastomozdur. Arteriyovenöz fistüller, diğer vasküler erişim yolları ile

kıyaslandığında, en güvenli ve uzun ömürlü vasküler erişim yoludur. Bu nedenle, HD hastalarında vasküler erişim için ilk seçilecek yoldur (75).

Fistül oluşturulması için en çok tercih edilen ve en sık kullanılan bölge Brescia-Cimino fistülü olarakta adlandırılan el bileği düzeyinde radial arter ile sefalik ven arasındaki anastomozdur. Fistül oluşturulabilecek diğer bölgelere ise Tablo 11’de yer verilmiştir (79).

**Tablo 11.** AVF bölgeleri

| Üst ekstremité                                                                                                                                                                                           | Alt ekstremité                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Radio-sefalik</li><li>• Ulna-bazilik</li><li>• Brakio-sefalik</li><li>• Brakio-bazilik(ters akımlı)</li><li>• Safen venin loop tarzında interpozisyonu</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Safeno-femoral (loop)</li><li>• Safeno-popliteal (düz)</li></ul> |

Arteriyovenöz fistüller dominant olmayan kolda oluşturulur. Bu nedenle AVF planlanan hastalarda özellikle dominant olmayan ön kolun arter ve venlerine herhangi bir girişimden kaçınılması önerilir.

AVF oluşturulması arter yapısının kötü olduğu diyabetik, obez ve şiddetli ateroskleroz bulunan hastalarda, kısa ve derin ven yapısına sahip kişilerde, daha önce tromboze olup rekanalize olan damar yapısı olanlarda zor ve komplikedir (80).

#### 1.2.1.2.2. Arteriyovenöz Greftler

Genellikle birkaç defa fistül açılmış ve başarılı olmamış ya da zaman içinde fistülü susmuş hastalarda AVF için uygun bir ven bulunamayabilir. Bu durumlarda sentetik/biyolojik greftler kullanılabilir. SDBY olan hastalarda yaşam süresi uzadıkça HD tedavisi için vasküler erişim yolları seçimi de problem olabilmektedir. Özellikle damar yapıları iyi olmayan, obez ve fistül olgunlaşmasına yeterli zamanın olmadığı hastalarda da AVG akla getirilmelidir (81).

AVG’lerde polytetrafluoroethylene (PTFE), dakron ve teflon yapıdaki tüp greftler ya da otojen (sıklıkla safen) ven yardımı ile arter ile ven arasında bir bağlantı oluşturulur ve genellikle dominant olmayan kolun, radyal arter ile bazilik veni veya brakial arter ile bazilik veni arasına cilt altına düz ya da loop şeklinde interpoze edilir (81,82).

#### **1.2.1.2.3. AVF ve AVG Komplikasyonları**

AV fistül ve greftlerde komplikasyon gelişmesinin sebepleri arasında; akım şekli değişikliği (laminar akımdan turbülan akıma), akım sahası değişikliği (stenoz ve/veya anevrizma) ve disequilibrium gibi anatomik ve fonksiyonel nedenler bulunur. Komplikasyonlar erken ve geç dönemde görülebilir (83).

##### **Erken dönem komplikasyonları:**

- Hematom
- Tromboz
- Kanama

##### **Geç dönem komplikasyonları:**

- Anevrizma
- Stenoz ve tromboz
- Kanama
- Enfeksiyon
- Periferik iskemi
- Yüksek debi

Enfeksiyonlar AVF’lerde oldukça nadir görülmekle birlikte fistül kayıplarının %20’sinden sorumludur ve daha çok ponksiyon bölgesinde görülüp en sık etken stafilocoklardır. AVG’lerde ise enfeksiyon %5-20 oranında görülmektedir. PTFE greftlerinin diğer sentetik greftlere oranla enfeksiyon riskinin daha az olduğu görülmüştür bu nedenle günümüzde en çok tercih edilen materyal PTFE’dir (82, 83).

#### **1.2.1.2.4. Santral Venöz Hemodiyaliz Kateterleri**

Kateterler kullanım sürelerine göre kısa süreli (geçici) ve uzun süreli (kalıcı) olabilmektedir. AVF’lerin olgunlaşma süresi olması nedeni ile genel olarak AVF kullanımı mümkün olana dek KBH hastalarında HD tedavisi için vasküler erişim yolu sağlamak amacıyla ve akut böbrek yetmezliği gelişip acil HD ihtiyacı olan hastalarda kateter tercih edilir (84).

Akut gelişen durumlarda hastayı HD’e almak için kullanılan esas kateter tipi daha kolay takılabilen birçok farklı tipi bulunan çift lümenli kafsız-tünelsiz geçici kateterlerdir. Kronik HD hastalarında ise kalıcı-tünelli kateterler tercih edilir ama ilk tercih bu hastalarda AVF’lerdir (81, 85).

Kateterlerin AVF'lerle karşılaştırıldığında 5-7 kat artmış enfeksiyon riskinin olduğu ve kimi verilerde hasta mortalitesi ile ilişkili olduğu görülmüştür (84, 86).

Kateter kullanımının avantajları;

- Çoğu merkezde yatak başında yerleştirilebilir olması,
- Vücutta farklı yerlere (femoral ven, subklavian ven, internal juguler ven) takılabilmeleri,
- Hemen kullanılabilir olması,
- AV fistüller gibi hemodinamik değişikliklere neden olmamaları,
- Trombolitik komplikasyonların düzeltilmesinin kolay olması,
- Her HD seansında fistül ve greftte olduğu gibi iğne kanülasyonu gerektirmemesi ve ağrı olmamasıdır.

Dezavantajları ise;

- Kateterde tıkanma ve enfeksiyon riski,
- Kateterizasyona bağlı kalıcı santral venöz stenoz ve oklüzyon riski,
- Hastalarda estetik kaygı oluşturmaması,
- Hastaya rahatsızlık hissi vermesi,
- AVF'ler ile kıyaslandığında kullanım sürelerinin ve sağladıkları kan akım hızının daha az olmasıdır (73, 84).

Yaşlı hastalar, diyabetikler ve ciddi periferik damar hastalığı olan ve periferik damar problemi yaşayan KBH tanılı hasta sayılarının artması nedeniyle AVF oluşturulmasında yetersizlikler ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda SVK sıklıkla kullanılmaktadır.

#### **1.2.1.2.5. Santral Venöz Hemodiyaliz Kateter Komplikasyonları**

Komplikasyonlar erken (yerleştirme işlemi ile ilişkili) ve geç dönem olmak üzere iki grupta toplanmaktadır.

**Erken dönem komplikasyonlar:**

- Arteriyel yaralanma
- Kateter malpozisyonu, embolizasyonu ve migrasyonu
- Brakial pleksus hasarı
- Pnömotoraks ve hemotoraks
- Hava embolisi

- Vena cava süperior yaralanması
- Alerji (anesteziye bağlı)
- Kateter veya yol gösterici telin fazla ilerletilmesi nedeniyle endokardiyal irritasyona bağlı gelişen aritmiler
- Myokard perforasyonu
- Torasik kanal hasarı
- Venöz tromboz ve kanama

#### **Geç Dönem Komplikasyonlar:**

- Kateter enfeksiyonu
- Çıkış yeri veya tünel enfeksiyonları
- Fibrin kılıf oluşumu ve kateter tıkanmasıdır (87).

#### **Kateter İlişkili Enfeksiyonlar**

Enfeksiyonlar kateterlerin en sık komplikasyonu olup tünelsiz geçici kateterlerde daha sık görülür. Asemptomatik bakteriyemi olabildiği gibi sepsis, septik şok ve ölüme kadar ilerleyen olgular da mevcuttur. Kolonize kateter tablosunda hastalarda enfeksiyon tablosu yoktur ancak kültürde anlamlı sayıda bakteri üremesi mevcuttur. Giriş yeri enfeksiyonları kateterin takıldığı bölgedeki 2 cm'lik alanda selülit tablosu olup tünel enfeksiyonlarında 2 cm'den daha geniş bir alanda enfeksiyon mevcuttur (Şekil 4) (88).



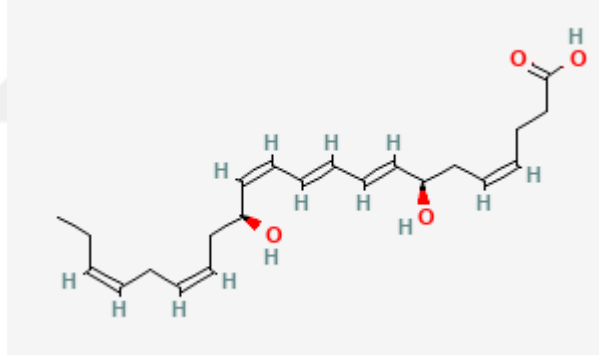
**Şekil 4.** Kateter giriş yeri enfeksiyonu

Kateter ilişkili bakteriyemi; sistemik enfeksiyon bulguları olan HD hastasında eğer başka bir enfeksiyöz odak bulunamıyorsa akla gelmelidir. HD hastalarında bakteriyemi riski oldukça yüksektir ve AVF'lere göre 10 kat daha artmış enfeksiyon riski taşıyan kateterler ise bu hastalarda en önemli risk faktörüdür. Ayrıca hastaneye yatış oranları kateter ile HD tedavisi gören hastalarda 2-3 kat daha fazladır. Yine geçici tünelsiz kateterlerde ise kalıcı tünelli kateterlere göre 5 kat daha artmış enfeksiyon riski bulunur (89, 90).

Kalıcı kateterlerde belli bir süre kullanım sonrasında iç ve dış biyofilm tabakası gelişir ve bakteriyemi veya sepsis olsun veya olmasın bu biyofilm tabakası kronik bir inflamatuvar duruma neden olabilir (91).

### 1.3. Maresin 1

Maresin 1 (MaR1) ( 7,14-dihydroxydocosa-4,8,10,12,16,19-hexaenoic acid), potansiyel antiinflamatuvar etkilere sahip bir dokosaheksaenoik asitten (DHA) türetilmiş maresinin kimyasal izomeridir (Şekil 5) (3).



**Şekil 5.** Maresin 1'in kimyasal yapısı (3).

M2 makrofajları, iltihaplanma ve ateroskleroz sırasında homeostazın korunmasına katkıda bulunur ve MaR1 bu işlevin en önemli araçlarından. Farelerde ateroskleroz ilerledikçe MaR1 gibi antiinflamatuvar faktörlerin azaldığı gösterilmiştir. MaR1'in sistemik uygulamasından sonra neointimal hiperplazinin zayıfladığı gösterilmiştir. MaR1, vasküler düz kas aktivasyonunu inhibe ederek ve vasküler yaralanma bölgelerinde proliferatif yanıtı hafifleterek vasküler endotelin kalınlaşmasını azaltmaktadır (6).

Akut böbrek hasarı, akut pankreatit, akciğer fibrozu, serebral iskemi, diyabetik nefropati, sepsis gibi birçok konuda etkisi araştırılan MaR1'in inflamasyon ve iskemide rol aldığı, yapılan hayvan deneylerinde güçlü antiinflamatuvar etkinliği olduğu gösterilmiştir (7,92–94). Özellikle sepsiste proinflamatuvar sitokin düzeylerini azaltır, T hücre yanıtını düzenleyerek immünmodülatör gibi davranır. MaR 1 serumdaki bakteri yükünü azaltarak, inflamasyon yanıtını inhibe ederek ve hayati organ fonksiyonunu iyileştirerek sepsiste koruyucu etki gösterir ve sepsis ilişkili akut böbrek hasarına karşı koruyucu etkisi gösterilmiştir (7).

Yapılan birçok çalışmada mitokondriyal hasarı azaltarak iskemi/reperfüzyon hasarını azalttığı tespit edilmiştir (8). MaR1 uygulamasının karaciğer hasarını azaltıp azaltamayacağını belirlemek için konkanavalin A (ConA) kaynaklı akut karaciğer hasarı fare modeli oluşturularak yapılan çalışmada MaR1'in akut karaciğer hasarına karşı koruyucu etkiler sağladığı, karaciğer fonksiyonunu ve sağkalımı iyileştirdiği ve histopatolojik hasarı azalttığı gösterilmiştir. Makrofajda reaktif oksijen türlerini (ROS) belirgin şekilde azaltarak inflamatuvar yanıtı zayıflatmış ve hepatosit apoptozunu azaltmıştır (92).

Obezite, adipoz dokuda inflamasyonu destekleyen tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi yüksek düzeyde proinflamatuvar sitokinlerle ilişkili bulunmuştur. Obezite ile ilgili yapılan bir çalışmada MaR1'in 48 saat sonra TNF-alfa ile indüklenen gliserol salınımını inhibe ettiği ortaya konulmuştur. Mevcut veriler, MaR1'in adipositlerde lipoliz ve otofajide TNF-alfa'nın neden olduğu değişiklikleri iyileştirebileceğini, yağ dokusu üzerindeki yararlı etkileri olabileceği ve obezitede insülin duyarlılığına da katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (95). MaR1'in, proinflamatuvar sitokinler tarafından indüklenen bozulmuş insülin sinyali ve glukoz alımını azalttığı görülmüştür. Mevcut veriler MaR1 tedavisinin obezite ile ilişkili hiperglisemi ve insülin direncini azaltmak için faydalı olabileceğini desteklemektedir (96).

Glomerüler mezangial hücreler üzerinde MaR1'in koruyucu etkisinin olup olmadığını belirlemek amacı ile yapılan çalışmada MaR1'in diyabetik nefropatinin patofizyolojisinde rol oynayan NLRP3 inflamasyonunu ve TGF-  $\beta$ 1'i inhibe ederek inflamasyonu ve erken fibrozisi azaltarak diyabetik nefropati üzerinde koruyucu etkisi olabileceği bulunmuştur (93).

Akut akciğer hasarı oluşturulan fareler üzerinde yapılan çalışmada farelere MaR1 uygulanıp NO konsantrasyonu ve iNOS seviyeleri MaR1 tedavisi ile baskılanmıştır. Bronkoalveoler lavaj sıvısında ve serumda IL-6 ve TNF-alfa aşırı üretimi MaR1 tarafından baskılanıp TLR4/p38MAPK/NF-kappaB yolu aktivasyonunun MaR1 tedavisi ile inhibe edildiği tespit edilmiştir (97). Yine aynı şekilde akut pankreatite sahip fareler üzerinde yapılan çalışmada da MaR1 ile tedaviyi takiben doza bağlı olarak serum amilaz, lipaz, TNF-alfa, IL-1 $\beta$  ve IL-6 seviyeleri azalmış, süperoksit dismutaz (SOD) ve indirgenmiş glutatyon/oksidlenmiş glutatyon (GSH/GSSG) oranının arttığı tespit edilmiştir. MaR1 ile tedavi edilen akut pankreatitli farelerinde pankreas iltihabı ve inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu, pankreas asiner hücre apoptozisi, Bcl-2 ekspresyonunun azaldığı tespit edilmiştir. Böylece MaR1 ile tedavinin oksidatif stresi, iltihabı ve apoptozu azalttığı görülmüştür (98).

Sepsisin yaygın ve ciddi komplikasyonlarından biri olan akut böbrek hasarında, akut inflamasyonun gerilemesinde MaR1'in rolünü incelemek için yapılan çalışmada da diğer çalışmalarla benzer şekilde MaR1'in güçlü antiinflamatuvar etkinliğini kanıtlayan veriler elde edilmiştir. MaR1, IL-10'u önemli ölçüde artırırken, bakteri yükünü ve proinflamatuvar sitokinleri (TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-1 $\beta$ ) azalttığı ve renal nötrofil infiltrasyonu ve miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesini inhibe ederken, septik farelerde renal hasar skorlarını ve serum kreatinin ve üre nitrojen seviyelerini doza bağlı olarak azalttığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak, MaR1'in nötrofil infiltrasyonunu azaltabildiğini ve NF- $\kappa$ B/STAT3/MAPK'yi inhibe edebildiğini ve inflamatuvar sitokin seviyesini düzenleyebildiğini bu çalışma göstermiştir (7).

MaR1 inflamasyondan sonra doku hemostazını geri kazanmada kritik öneme sahiptir (99). MaR1'in güçlü doku rejeneratif etkilerine sahip olduğunu kanıtlamak amacı ile fareler üzerinde yapılan çalışmada omurilik kontüzyonu sonrası MaR1 uygulamasının lokomotor iyileşmeyi önemli ölçüde iyileştirdiği, inflamasyonu baskıladığı ve yaralanmanın ilerlemesini azalttığı tespit edilmiştir (100).

Patogenezinde inflamasyonun aktif bir rol oynadığı Alzheimer hastalığı en yaygın nörodejeneratif hastalıklardan biridir. İnflamasyon çözünürlüğü, inflamasyonu sonlandıran ve iltihaplı dokunun homeostaza geri dönüşünü kolaylaştıran aktif bir süreçtir. İnflamasyonun çözülmesinin, lipoksinler, resolvinler, koruyucular ve maresinler (MaR'ler) dahil olmak üzere bir grup uzmanlaşmış ön-çözünür lipid

aracıları tarafından yürütüldüğü gösterilmiştir. Son çalışmalar, inflamasyon çözümlemesindeki başarısızlığın kronik inflamasyona yol açabileceğini ve dolayısıyla Alzheimer hastalığının ilerlemesine katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Fareler üzerinde yapılan çalışmada MaR1 uygulamasının bilişsel olarak gerilemeyi iyileştirdiği, sağkalımı iyileştirerek proinflamatuvar glia hücrelerinin aktivasyonunu iyileştirdiği, inflamasyonu ve apoptoz yollarını ise inhibe ettiği görülmüştür. Böylece patogenezinde inflamasyonun rol oynadığı hastalıkların tedavisinde antiinflamatuvar olarak MaR1'in kullanılması fikri desteklenmiştir (101).

MaR1'in kalp hasarını hafiflettiği ve kalp fonksiyon bozukluğuna karşı koruduğunu ve sepsis kaynaklı kalp hasarını azaltmada faydalı olabileceği tespit edilmiştir (102).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Fırat Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı koordinatörlüğünde yapılmıştır. Çalışmamız için Fırat Üniversitesi Rektörlüğü Etik kurul Başkanlığından 15.10.2020 tarih ve 2020/14-04 sayılı karar ile izin alınmıştır.

### 2.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Polikliniğinde ve Hemodiyaliz Ünitesinde takip edilen KBH tanısı olan toplam 90 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak 30 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Kasım 2020 – Mayıs 2021 tarihleri arasında çalışmanın gerçekleştirildiği gruplar aşağıda belirtildi. Çalışmanın gerçekleştirildiği gruplar:

- SVKK ile HD'ye giren 30 hasta (SVKK grubu)
- AVF ile HD'ye giren 30 hasta (AVF grubu)
- Evre 3-4 KBH olan 30 hasta (prediyaliz grubu)
- Sağlıklı kontrol grubu (n=30)

Kontrol grubu ve hastalar çalışma öncesi bilgilendirilerek yazılı onamları alındı. Hastalar başlangıçta enfeksiyonun varlığı ile ilgili anamnez alınıp muayene edilerek değerlendirildi. Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet, medeni durumu, eğitim durumu özellikleri ile kronik hastalıklarının varlığı, ne kadar süredir KBH tanısının olduğu ve HD tedavisi aldığı, haftada kaç kere HD tedavisi aldığı, santral venöz kateter ya da AVF ile HD'ye girdiği, kateter ile HD giriyor ise süresi, HD esnasında hastaların kan basınçları, KBH'nin etiyolojisinde rol oynayan neden ya da nedenler, Kt/V oranları, kullandığı ilaçlar ve HD kan akım hızları kayıt altına alındı. Bütün hastalar için çalışmaya özgü formlar düzenlendi ve hastaların klinik ve laboratuvar bulguları formlara çalışma boyunca kaydedildi.

HD tedavisi, haftada üç kez 4 saat süreyle sentetik polisülfon içerikli membranlar kullanılarak 280-350 ml/dk kan akım hızıyla bikarbonatlı diyaliz olarak uygulandı.

Çalışmaya katılan gruplardaki hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ); [vücut ağırlığı/boy<sup>2</sup>] formülü ile hesaplandı.

## **2.2. Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri**

Fırat Üniversitesi Hastanesi Nefroloji Polikliniği ve Hemodiyaliz Ünitesinde takip edilen 18 yaş üstü, evre 3-4 KBH olanlar, en az 3 ay boyunca haftada 3 kez SVKK veya AVF ile HD'ye giren hastalar çalışmaya dahil edildi. Aktif inflamatuvar veya enfeksiyöz hastalığı olanlar, malignite, koagülopati, malabsorbsiyon sendromu olanlar, steroid tedavisi, antiinflamatuvar veya antioksidan tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

## **2.3. Çalışmanın Yöntemi**

Çalışma gruplarında venöz kan örnekleri en az 8-10 saatlik açlık sonrası alındı. HD hastalarında MaR1 düzeyi Fırat Üniversitesi Hemodiyaliz Ünitesi'nde hastaların HD öncesi ve sonrası alınan kan örnekleri ile; KBH evre 3-4 olan hastalarının ise aylık nefroloji polikliniği kontrolü esnasında alınan venöz kan örneği ile değerlendirildi. Hastaların biyokimya ve hemogram değerleri, CRP, ferritin, albümin, lipid profilleri (HDL, LDL, total kolesterol değerleri) aynı gün çalışıldı. Çalışmaya katılan katılımcılardan her birinden 5 ml venöz kan alındı. Alınan kan 4000 rpm'de santrifüj edilerek elde edilen serumlar çalışmaya kadar -80 C° de saklandı. Tüm biyolojik materyaller toplandıktan sonra serumların MaR1 düzeyleri ELISA yöntemi ile üretici firmanın kataloğunda belirtildiği şekilde çalışıldı.

### **MaR1 düzeyinin ELISA ile ölçümü**

Hastaların ve kontrol grubunun; serum örneklerinde human maresin 1 (MaR1) (Katalog no: 201-12-7349) kitleri Sunred Bioscience (Shanghai, CHINA) firmasından temin edildi. ELISA ölçümleri kitlerin kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Plate yıkamalarında otomatik yıkayıcı Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, ABD) cihazı, absorbans okumalarında ChroMate, Microplate Reader P4300 cihazı (Awareness Technology Instruments, ABD) kullanıldı. MaR1 ELISA kitinin ölçüm aralığı (assay range) 0.05 ng/ml- 10 ng/ml, minimum ölçülebilir düzeyi (sensitivity) 0.042 ng/ml idi.

## **2.4. İstatistiksel Analiz**

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 23.0 paket programı kullanılmıştır. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse

normal dağılım gösteren veriler için ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler için medyan interquartile range (25-75) persantil değerleri olarak özetlenmiştir. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare ve fisher exact test istatistiği kullanıma uygun yerlerinde kullanılmıştır. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogorov Smirnov testi ile test edilmiştir. Normal dağılım göstermeyen ikili grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren sayısal ölçümlerin ikiden fazla grup karşılaştırıldığında One Way ANOVA testi normal dağılım göstermeyen ikiden fazla grup karşılaştırıldığında ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Tekrarlı testlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanılmıştır. Nicel verilerin birbirleri ile ilişkisinin incelenmesinde normal dağılım gösterenlerde Pearson, normal dağılım göstermeyenlerde ise Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. MaR1 ve CRP değerinin tanıdaki değerini ölçmek için Receiver operating characteristic (ROC) eğrileri çizilmiştir. Gerekli yerlerde yaş ve cinsiyetin etkisinin ortadan kaldırılması için yaş ve cinsiyete göre ayarlama yapılmıştır. Tüm analizlerde  $p < 0,05$  sonucu istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### 3. BULGULAR

Çalışmaya SVKK ile HD'ye giren 30 hasta, AVF ile HD'ye giren 30 hasta, evre 3-4 KBH olan 30 hasta ve 30 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 120 kişi dahil edildi.

SVKK grubunun (12 kadın, 18 erkek) yaş ortalaması  $54,0 \pm 16,0$  yıl olarak, AVF grubunun (13 kadın, 17 erkek) yaş ortalaması  $57,6 \pm 14,5$  yıl olarak bulunmuştur. Prediyaliz grubunun (13 kadın, 17 erkek) yaş ortalaması  $55,6 \pm 14,7$  yıl olarak ve kontrol grubunun (23 kadın, 7 erkek) yaş ortalaması ise  $39,7 \pm 13,9$  yıl olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık görülmüştür. Kontrol grubunun yaş ortalamasının diğer grupların yaş ortalamasından anlamlı şekilde düşük olduğu belirlenmiştir ( $p < 0,001$ ).

Ancak bu veriler ışığında yaş ve cinsiyete göre tekrardan yapılan istatistiksel analizde Kt/V için  $p:0,627$  (Tablo 5), MaR1 DÖ için  $p: 0,361$  (Tablo 6) ve MaR1 DS için  $p:0.049$  (Tablo 6) olup anlamlı farklılık görülmemiştir.

Çalışmamıza dahil edilen HD tedavisi alan ve KBH evre 3-4 olan hastaların etiyolojik nedenleri aşağıda tablo 12'de gösterilmiştir.

**Tablo 12.** Çalışmaya Dahil Edilen Grupların Etiyolojik Nedenleri

|                             | <b>SVKK</b><br>N=30 (%) | <b>AVF</b><br>N=30 (%) | <b>Prediyaliz</b><br>N=30 (%) |
|-----------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------------|
| Diyabetes Mellitus          | 46.6                    | 26.8                   | 33.4                          |
| Hipertansiyon               | 23.3                    | 43.3                   | 40                            |
| Glomerülo nefrit            | 9.9                     | 3.3                    | 13.3                          |
| Polikistik Böbrek Hastalığı | 6.6                     | 6.6                    | -                             |
| Pyelonefrit                 | 6.6                     | -                      | 3.3                           |
| Bilinmeyen                  | 7                       | 20                     | 10                            |

Gruplar arasında kilo açısından anlamlı farklılık görülmüştür ( $p=0,029$ ). Bu farklılığın ise sadece SVKK grubu ile prediyaliz grubu arasındaki farktan kaynaklandığı ve prediyaliz grubunun kilosunun SVKK grubunun kilosundan fazla olduğu belirlenmiştir.

Gruplar arasında boy ( $p=0,497$ ) ve VKİ ( $p=0,139$ ) açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 13).

**Tablo 13.** Grupların demografik ve antropometrik ölçümlerine göre karşılaştırılması

|                                              |       | <b>SVKK</b>            | <b>AVF</b>               | <b>Prediyaliz</b>      | <b>Kontrol</b>           | <b>P</b>           |
|----------------------------------------------|-------|------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------|
|                                              |       | n (%)                  | n (%)                    | n (%)                  | n (%)                    |                    |
| <b>Cinsiyet (K/E)</b>                        | Kadın | 12 (40,0)              | 13 (43,3)                | 13 (43,3)              | 23 (76,7)                | <b>0,013*</b>      |
|                                              | Erkek | 18 (60,0)              | 17 (56,7)                | 17 (56,7)              | 7 (23,3)                 |                    |
| <b>Yaş, Ort±SS (yıl)</b>                     |       | 54,0±16,0 <sup>a</sup> | 57,6±14,5 <sup>a</sup>   | 55,6±14,7 <sup>a</sup> | 39,7±13,9 <sup>b</sup>   | <b>&lt;0,001**</b> |
| <b>Boy, Ortanca (IQR) (cm)</b>               |       | 161,0<br>(155,0-170,0) | 162,5<br>(160,0-174,0)   | 167,5<br>(160,0-172,0) | 162,0<br>(160,0-170,0)   | 0,497***           |
| <b>Kilo, Ort±SS (kg)</b>                     |       | 61,2±14,7 <sup>a</sup> | 65,6±12,8 <sup>a,b</sup> | 71,1±10,2 <sup>b</sup> | 65,2±12,0 <sup>a,b</sup> | <b>0,029**</b>     |
| <b>VKİ, Ortanca (IQR) (kg/m<sup>2</sup>)</b> |       | 22,7<br>(20,7-25,4)    | 24,3<br>(21,2-24,9)      | 24,4<br>(23,0-26,9)    | 24,1<br>(22,7-25,6)      | 0,139***           |

\*Kikare analizi, \*\*One Way ANOVA testi, \*\*\*Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. IQR: Interquartile Range. <sup>a,b</sup>Farklılığın kaynaklandığı grup

SVKK grubunun %33,3'ü, AVF grubunun %43,3'ü sevelamer kullanmıştır. Gruplar arasında sevelamer kullanımı açısından anlamlı farklılık görülmüştür (p=0,005).

SVKK grubunun %50'si, AVF grubunun %56,7'si ve prediyaliz grubunun ise %20'si eritropoetin kullanmıştır. Gruplar arasında eritropoetin kullanımı açısından anlamlı farklılık görülmüştür (p=0,009).

SVKK grubunun %10'u, AVF grubunun %6,7'si ve prediyaliz grubunun ise %53,3'ü antihipertansif kullanmıştır. Gruplar arasında antihipertansif kullanımı açısından anlamlı farklılık görülmüştür (p<0,001).

Gruplar arasında Demir (p=0,679) ve D vitamini (p=0,108) kullanımı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 14).

**Tablo 14.** Grupların ilaç kullanımına göre karşılaştırılması

|                        |     | SVKK |      | AVF  |      | Prediyaliz |      | p*               |
|------------------------|-----|------|------|------|------|------------|------|------------------|
|                        |     | Sayı | %    | Sayı | %    | Sayı       | %    |                  |
| <b>Sevelamer</b>       | Var | 10   | 33,3 | 13   | 43,3 | 0          | 0    | <b>0,005</b>     |
|                        | Yok | 20   | 66,7 | 17   | 56,7 | 30         | 100  |                  |
| <b>Eritropoetin</b>    | Var | 15   | 50,0 | 17   | 56,7 | 6          | 20,0 | <b>0,009</b>     |
|                        | Yok | 15   | 50,0 | 13   | 43,3 | 24         | 80,0 |                  |
| <b>Demir</b>           | Var | 10   | 33,3 | 7    | 23,3 | 8          | 26,7 | 0,679            |
|                        | Yok | 20   | 66,7 | 23   | 76,7 | 22         | 73,3 |                  |
| <b>Antihipertansif</b> | Var | 3    | 10,0 | 2    | 6,7  | 16         | 53,3 | <b>&lt;0,001</b> |
|                        | Yok | 27   | 90,0 | 28   | 93,3 | 14         | 46,7 |                  |
| <b>D vitamini</b>      | Var | 12   | 40,0 | 16   | 53,3 | 8          | 26,7 | 0,108            |
|                        | Yok | 18   | 60,0 | 14   | 46,7 | 22         | 73,3 |                  |

\*Kikare analizi uygulanmıştır.

AVF grubunun HD süresi SVKK grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Gruplar arasında sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) açısından anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ). Bu farklılığın kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki farktan kaynaklandığı belirlenmiştir (Tablo 15).

**Tablo 15.** Grupların HD süresi ve kan basıncına göre karşılaştırılması

|                       | SVKK                | AVF                 | Prediyaliz      | Kontrol       | P                  |
|-----------------------|---------------------|---------------------|-----------------|---------------|--------------------|
|                       | Ortanca (IQR)       | Ortanca (IQR)       |                 |               |                    |
| <b>HD süresi (ay)</b> | 16,0 (5,0-36,0)     | 37,0 (36,0-72,0)    | -               | -             | <b>&lt;0,001**</b> |
| <b>SKB (mmHg)</b>     | 130,0 (120,0-150,0) | 120,0 (110,0-130,0) | 130,0 (120-140) | 110 (100-120) | <b>&lt;0,001**</b> |
| <b>DKB (mmHg)</b>     | 80,0 (70,0-90,0)    | 70,0 (70,0-80,0)    | 80,0 (70-90)    | 70 (60-70)    | <b>&lt;0,001**</b> |

\*Mann Whitney U testi uygulanmıştır. \*\*Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. IQR: Interquartile Range.

Gruplar arasında CRP açısından anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Bu farklılığın SVKK grubu ile diğer gruplar arasındaki farktan kaynaklandığı ve SVKK grubunun CRP değerinin diğer grupların CRP değerinden yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen gruplar arasında ferritin açısından anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Bu farklılığın SVKK grubu ile AVF grubu arasındaki fark hariç diğer tüm gruplar arasındaki farktan kaynaklandığı görülmüştür (SVKK=AVF>prediyaliz>kontrol).

Gruplar arasında albumin açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p=0,116$ ) (Tablo 16).

**Tablo 16.** Grupların akut faz proteinlerine göre karşılaştırılması

|                 | SVKK                         | AVF                         | Prediyaliz                | Kontrol                 | P*               |
|-----------------|------------------------------|-----------------------------|---------------------------|-------------------------|------------------|
|                 | Ortanca (IQR)                | Ortanca (IQR)               | Ortanca (IQR)             | Ortanca (IQR)           |                  |
| <b>Ferritin</b> | 518,0                        | 644,5                       | 105,0                     | 24,5                    | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>(ng/ml)</b>  | (211,0-919,0) <sup>a,b</sup> | (369,0-1043,0) <sup>b</sup> | (34,0-272,0) <sup>c</sup> | (9,1-74,4) <sup>d</sup> |                  |
| <b>CRP</b>      | 13,0                         | 4,7                         | 3,1                       | 3,1                     | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>(mg/ml)</b>  | (4,9-31,2) <sup>a</sup>      | (3,1-9,7) <sup>b</sup>      | (3,1-6,3) <sup>b</sup>    | (3,1-5,6) <sup>b</sup>  |                  |
| <b>Albumin</b>  | 3,9                          | 4,0                         | 4,1                       | 4,1                     | 0,116            |
| <b>(g/dl)</b>   | (3,7-4,1)                    | (3,8-4,2)                   | (3,8-4,3)                 | (3,8-4,2)               |                  |

\*Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. IQR: Interquartile Range. <sup>a,b</sup>Farklılığın kaynaklandığı grup

Gruplar arasında HDL açısından anlamlı farklılık görülmüştür ( $p<0,001$ ). Bu farklılığın kontrol grubu ile SVKK grubu ve prediyaliz grubu arasındaki farktan kaynaklandığı ve kontrol grubunun HDL düzeyinin hem SVKK grubunun hem de prediyaliz grubunun HDL düzeyinden yüksek olduğu görülmüştür.

Gruplar arasında LDL açısından anlamlı farklılık görülmüştür ( $p=0,013$ ). Bu farklılığın prediyaliz grubu ile SVKK grubu arasındaki farktan ve prediyaliz ile kontrol grubu arasındaki farktan kaynaklandığı belirlenmiştir.

Gruplar arasında kolesterol açısından anlamlı farklılık görülmüştür ( $p<0,001$ ). Bu farklılığın SVKK grubu ile prediyaliz grup ve kontrol grubu arasındaki farktan kaynaklandığı ve SVKK grubunun kolesterol düzeyinin hem prediyaliz grubunun hem de kontrol grubunun kolesterol düzeyinden yüksek olduğu görülmüştür.

Gruplar arasında TG açısından anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür ( $p=0,083$ ) (Tablo 17).

**Tablo 17.** Grupların lipid paneline göre karşılaştırılması

|                                       | SVKK<br>Ortanca (IQR)            | AVF<br>Ortanca (IQR)               | Prediyaliz<br>Ortanca (IQR)      | Kontrol<br>Ortanca (IQR)         | P        |
|---------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------|
| <b>Trigliserit<br/>(mg/dl)</b>        | 129,5<br>(88,0-181,0)            | 145,5<br>(96,0-209,0)              | 146,5<br>(108,0-200,0)           | 102,0<br>(81,0-139,0)            | 0,083*   |
| <b>HDL<br/>(mg/dl)</b>                | 37,5<br>(32,0-41,0) <sup>a</sup> | 42,0<br>(36,0-51,0) <sup>a,b</sup> | 38,5<br>(31,0-51,0) <sup>a</sup> | 49,5<br>(42,0-53,0) <sup>b</sup> | <0,001*  |
| <b>LDL,<br/>Ort±SS (mg/dl)</b>        | 85,1±28,9 <sup>a</sup>           | 93,6±34,2 <sup>a,b</sup>           | 109,0±35,4 <sup>b</sup>          | 83,8±23,1 <sup>a</sup>           | 0,013**  |
| <b>Kolesterol,<br/>Ort±SS (mg/dl)</b> | 138,8±32,8 <sup>a</sup>          | 166,2±42,2 <sup>a,b</sup>          | 183,5±42,3 <sup>b</sup>          | 178,9±45,5 <sup>b</sup>          | <0,001** |

\*Kruskal Wallis testi, \*\*One Way ANOVA testi uygulanmıştır. IQR: Interquartile Range. <sup>a,b</sup> Farklılığın kaynaklandığı grup

Çalışmaya alınan gruplar arasında fosfor değeri açısından anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Bu farklılığın kontrol grubu ile SVKK grubu (SVKK>kontrol), kontrol grubu ile AVF grubu (AVF>kontrol) ve SVKK grubu ile prediyaliz grubu (SVKK>prediyaliz) arasındaki farktan kaynaklandığı tespit edilmiştir.

Gruplar arasında PTH açısından anlamlı farklılık görülmüştür ( $p<0,001$ ). Bu farklılığın kontrol grubu ile diğer gruplar ve AVF grubu ile prediyaliz grubu arasındaki farktan kaynaklandığı görülmüştür.

Gruplar arasında AST açısından anlamlı farklılık belirlenmiştir ( $p=0,001$ ). Bu farklılığın SVKK grubu ile prediyaliz grubu (prediyaliz>SVKK), SVKK grubu ile kontrol grubu (kontrol>SVKK) ve AVF grubu ile kontrol grubu (kontrol>AVF) arasındaki farktan kaynaklandığı belirlenmiştir.

Gruplar arasında GFH açısından anlamlı farklılık görülmüştür ( $p<0,001$ ). Bu farklılığın SVKK ile AVF grubu arasındaki fark hariç diğer tüm grupların aralarındaki farkından kaynaklandığı tespit edilmiştir (kontrol>prediyaliz>AVF=SVKK).

Gruplar arasında üre açısından anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ( $p<0,001$ ). Bu farklılık kontrol grup ile diğer gruplar arasındaki farktan kaynaklanmaktadır (kontrol<SVKK=AVF=prediyaliz).

Gruplar arasında kreatinin açısından anlamlı farklılık görülmüştür ( $p<0,001$ ). Bu farklılığın SVKK ile AVF grubu arasındaki fark hariç diğer tüm grupların aralarındaki farkından kaynaklandığı tespit edilmiştir (kontrol>prediyaliz>AVF=SVKK). Gruplar arasında lökosit ve nötrofil açısından anlamlı farklılık görülmüştür ( $p=0,005$ ). Bu farklılığın sadece AVF grubu ile prediyaliz grubu arasındaki farktan kaynaklandığı tespit edilmiştir (prediyaliz>AVF).

Gruplar arasında Hgb açısından anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ( $p<0,001$ ). Bu farklılık kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki farktan kaynaklanmaktadır (kontrol>SVKK=AVF=prediializ).

Gruplar arasında Hct açısından anlamlı farklılık görülmüştür ( $p<0,001$ ). Bu farklılığın ise prediializ ile AVF dışındaki tüm gruplar arasındaki farktan kaynaklandığı belirlenmiştir (kontrol>prediializ=AVF>SVKK).

Gruplar arasında platelet açısından anlamlı farklılık görülmüştür ( $p=0,03$ ). Bu farklılığın sadece SVKK grubu ile kontrol grubu arasındaki farktan kaynaklandığı tespit edilmiştir (kontrol>SVKK).

Gruplar arasında Ca ( $p=0,065$ ), ALT ( $p=0,151$ ) ve glukoz ( $p=0,128$ ) açısından anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (Tablo 18).

**Tablo 18.** Grupların kan değerlerine göre karşılaştırılması

|                                      | SVKK                                  | AVF                                 | Prediializ                           | Kontrol                               | p*      |
|--------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------|
|                                      | Ortanca (IQR)                         | Ortanca (IQR)                       | Ortanca (IQR)                        | Ortanca (IQR)                         |         |
| <b>Ca (mg/dl)</b>                    | 8,9±0,6                               | 9,3±0,7                             | 9,1±0,8                              | 9,2±0,4                               | 0,065** |
| <b>P (mg/dl)</b>                     | 5,1 (4,5-6,5) <sup>a</sup>            | 4,6 (3,7-5,5) <sup>a,b</sup>        | 4,0 (3,6-4,6) <sup>c</sup>           | 3,8 (3,7-4,0) <sup>c</sup>            | <0,001  |
| <b>PTH (pg/ml)</b>                   | 360,5(239-684,) <sup>a,b</sup>        | 476,5 (240,0-822,0) <sup>a</sup>    | 215,0 (115,0-312,0) <sup>b</sup>     | 47,5 (42,0-58,0) <sup>c</sup>         | <0,001  |
| <b>AST (u/l)</b>                     | 15,0 (9,0-20,0) <sup>a</sup>          | 12,5 (11,0-20,0) <sup>a,b</sup>     | 19,5 (16,0-23,0) <sup>b,c</sup>      | 19,5 (17,0-24,0) <sup>c</sup>         | 0,001   |
| <b>ALT (u/l)</b>                     | 14,0 (9,0-19,0)                       | 14,0 (10,0-18,0)                    | 17,0 (12,0-23,0)                     | 18,0 (14,0-21,0)                      | 0,151   |
| <b>GFH (ml/dk/1,73m<sup>2</sup>)</b> | 6,5 (5,1-8,1) <sup>a</sup>            | 6,3 (5,6-7,2) <sup>a,b</sup>        | 20,6 (15,0-42,0) <sup>c</sup>        | 90,0 (90,0-90,0) <sup>d</sup>         | <0,001  |
| <b>Üre (mg/dl)</b>                   | 131,0 (108,0-167,0) <sup>a</sup>      | 112,0 (92,0-137,0) <sup>a</sup>     | 93,5 (57,0-128,0) <sup>a</sup>       | 24,5 (18,0-30,0) <sup>b</sup>         | <0,001  |
| <b>Kreatinin (mg/dl)</b>             | 7,7 (6,5-9,5) <sup>a</sup>            | 7,3 (6,4-8,8) <sup>a,b</sup>        | 2,3 (1,6-4,2) <sup>c</sup>           | 0,6 (0,6-0,8) <sup>d</sup>            | <0,001  |
| <b>Glukoz (mg/dl)</b>                | 90,0 (74,0-111,0)                     | 109,0 (81,0-133,0)                  | 91,5 (83,0-107,0)                    | 90,5 (84,0-95,0)                      | 0,128   |
| <b>Lökosit (10<sup>3</sup>/µl)</b>   | 7205,0 (5730,0-9510,0) <sup>a,b</sup> | 5975,0 (4610,0-7310,0) <sup>a</sup> | 7875,0 (6240,0-10650,0) <sup>b</sup> | 6800,0 (5590,0-9530,0) <sup>a,b</sup> | 0,005   |
| <b>Nötrofil (10<sup>3</sup>/µl)</b>  | 4970,0 (3620,0-6260,0) <sup>a,b</sup> | 3745,0 (2890,0-4710,0) <sup>a</sup> | 5040,0 (4290,0-7600,0) <sup>b</sup>  | 3990,0 (2870,0-5260,0) <sup>a,b</sup> | 0,005   |
| <b>Hgb (g/dl)</b>                    | 10,6 (9,4-12,1) <sup>a</sup>          | 11,5 (10,4-12,3) <sup>a</sup>       | 12,0 (10,3-14,0) <sup>a</sup>        | 13,9 (13,4-14,8) <sup>b</sup>         | <0,001  |
| <b>Htc, Ort±SS (%)</b>               | 31,1±6,2 <sup>a</sup>                 | 35,3±4,6 <sup>b</sup>               | 35,7±7,2 <sup>b</sup>                | 41,4±4,8 <sup>c</sup>                 | <0,001  |
| <b>Platelet (10<sup>3</sup>/µl)</b>  | 202166,7±59396,4 <sup>a</sup>         | 206600,0±71690,2 <sup>a,b</sup>     | 221643,3±107513,7 <sup>a,b</sup>     | 257366,7±64948,0 <sup>b</sup>         | 0,03**  |

\*Kruskal Wallis testi, \*\*One Way ANOVA testi uygulanmıştır. IQR: Interquartile Range. <sup>a,b,c,d</sup>Farklılığın kaynaklandığı grup

Çalışmaya dâhil edilen SVKK ve AVF grubunun Kt/V değerleri hesaplanmıştır ve bu iki grup arasında Kt/V açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p=0,623$ ) (Tablo 19).

**Tablo 19.** Grupların Kt/V oranına göre karşılaştırılması

|             | <b>SVKK</b><br>Ortanca (IQR) | <b>AVF</b><br>Ortanca (IQR) | <b>p*</b> |
|-------------|------------------------------|-----------------------------|-----------|
| <b>Kt/V</b> | 1,7 (1,4-2,0)                | 1,6 (1,5-1,8)               | 0,623     |

\*Mann Whitney U testi uygulanmıştır. IQR: Interquartile Range.

Gruplar kendi aralarında MaR1 düzeyi açısından karşılaştırılmıştır. Kontrol grubuna göre SVKK, AVF ve prediyaliz gruplarında MaR1 düzeyi daha düşük saptanmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,311).

SVKK ve AVF grubunun hem diyaliz öncesi hem de diyaliz sonrası MaR1 düzeyleri ölçülmüştür. Yapılan analize göre SVKK grubunda diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası arasında MaR1 düzeyi açısından anlamlı bir değişiklik olmamıştır (p=0,308).

**Tablo 20.** Grupların maresin 1 düzeylerinin karşılaştırılması

|                                          | <b>SVKK</b><br>Ortanca (IQR) | <b>AVF</b><br>Ortanca (IQR) | <b>Prediyaliz</b><br>Ortanca (IQR) | <b>Kontrol</b><br>Ortanca (IQR) | <b>p</b>       |
|------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|---------------------------------|----------------|
| <b>Maresin 1 (D.Ö)</b><br><b>(ng/ml)</b> | 0,80<br>(0,63-1,40)          | 0,83<br>(0,67-1,37)         | 0,93<br>(0,67-1,20)                | 1,07<br>(0,92-2,09)             | 0,311*         |
| <b>Maresin 1 (D.S)</b><br><b>(ng/ml)</b> | 0,77<br>(0,64-1,37)          | 1,27<br>(0,83-1,97)         | -                                  | -                               | <b>0,009**</b> |

\*Kruskal Wallis testi, \*\*Mann Whitney U testi uygulanmıştır. IQR: Interquartile Range.

SVKK ve AVF grubunun diyaliz sonrası MaR1 düzeyleri incelenmiştir. AVF grubunun diyaliz sonrası MaR1 düzeyi SVKK grubunun diyaliz sonrası MaR1 düzeyinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,009) (Tablo 20). AVF grubunun diyaliz sonrası MaR1 düzeyi, diyaliz öncesi MaR1 düzeyinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0,001).

SVKK ve AVF grubu beraber değerlendirildiğinde diyaliz sonrası MaR1 düzeyi diyaliz öncesi MaR1 düzeyinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,007) (Tablo 21).

**Tablo 21.** Diyaliz öncesi ve sonrası maresin 1 düzeylerinin karşılaştırılması

|                 | <b>Diyaliz öncesi</b> | <b>Diyaliz sonrası</b> | <b>p*</b>        |
|-----------------|-----------------------|------------------------|------------------|
|                 | Ortanca (IQR)         | Ortanca (IQR)          |                  |
| <b>SVKK</b>     | 0,80 (0,63-1,40)      | 0,77 (0,64-1,37)       | 0,308            |
| <b>AVF</b>      | 0,83 (0,67-1,37)      | 1,27 (0,83-1,97)       | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>SVKK+AVF</b> | 0,83 (0,65-1,39)      | 1,00 (0,72-1,55)       | <b>0,007</b>     |

\*Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi uygulanmıştır.

Çalışmaya alınan kateterli hastaların 13'ünün (%43,3) kateter süresi 6 aydan kısa iken 17'sinin (%56,7) kateter süresi 6 aydan uzun olarak belirlenmiştir. Kateter süresi ile diyaliz öncesi MaR1 (p=0,869), diyaliz sonrası MaR1 (p=0,563), ferritin (p=0,934), CRP (p=0,457) ve albumin (p=0,123) açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 22).

**Tablo 22.** Kateter süresine göre maresin 1 ve akut faz proteinlerinin karşılaştırılması

|                                | <b>6 aydan kısa</b> | <b>6 aydan uzun</b> | <b>p*</b> |
|--------------------------------|---------------------|---------------------|-----------|
|                                | Ortanca (IQR)       | Ortanca (IQR)       |           |
| <b>Maresin 1 (D.Ö) (ng/ml)</b> | 0,76 (0,69-1,13)    | 1,15 (0,63-1,47)    | 0,869     |
| <b>Maresin 1 (D.S) (ng/ml)</b> | 0,75 (0,71-1,23)    | 0,78 (0,59-1,47)    | 0,563     |
| <b>Ferritin (ng/ml)</b>        | 469,0 (211,0-935,0) | 571,2 (241,0-819,4) | 0,934     |
| <b>CRP (mg/l)</b>              | 12,0 (9,7-29,0)     | 14,0 (4,0-40,0)     | 0,457     |
| <b>Albumin (g/dl)</b>          | 3,7 (3,6-4,0)       | 3,9 (3,8-4,1)       | 0,123     |

\*Mann Whitney U testi uygulanmıştır. IQR: Interquartile Range.

AVF grubunda MaR1 ile HDL arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür. Prediyaliz grubunda MaR1 ile ferritin arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Bütün gruplar beraber değerlendirildiğinde MaR1 ile GFH ve platelet arasında pozitif yönde, MaR1 ile üre ve kreatinin arasında ise negatif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür (Tablo 23).

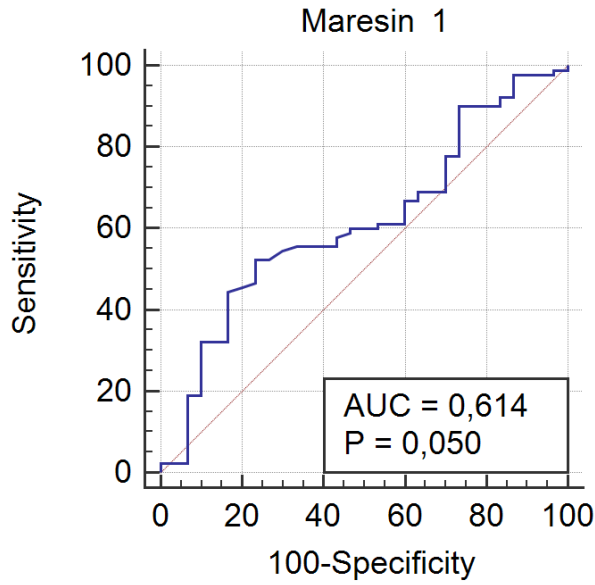
**Tablo 23.** Grupların maresin 1 düzeylerinin tüm parametreler ile ilişkisi

|                     |   | SVKK  | AVF         | Prediyaliz  | Kontrol | Tümü         |
|---------------------|---|-------|-------------|-------------|---------|--------------|
| <b>Yaş</b>          | r | -,148 | ,076        | ,202        | -,152   | -,088        |
|                     | p | ,435  | ,691        | ,284        | ,423    | ,340         |
| <b>Boy</b>          | r | ,019  | ,213        | ,120        | ,160    | ,111         |
|                     | p | ,921  | ,258        | ,527        | ,398    | ,229         |
| <b>Kilo</b>         | r | -,179 | -,054       | ,076        | ,082    | -,039        |
|                     | p | ,344  | ,775        | ,688        | ,666    | ,673         |
| <b>VKİ</b>          | r | -,327 | -,131       | ,083        | ,096    | -,080        |
|                     | p | ,078  | ,491        | ,664        | ,616    | ,388         |
| <b>SKB</b>          | r | ,172  | ,148        | ,169        | -,042   | ,019         |
| <b>DKB</b>          | r | -,127 | ,037        | -,004       | ,003    | -,111        |
| <b>TG</b>           | r | ,012  | -,219       | ,211        | ,163    | -,046        |
|                     | p | ,951  | ,246        | ,263        | ,388    | ,615         |
| <b>HDL</b>          | r | -,024 | <b>,430</b> | -,212       | -,200   | ,073         |
|                     | p | ,901  | <b>,018</b> | ,260        | ,289    | ,429         |
| <b>LDL</b>          | r | -,032 | -,054       | ,074        | ,135    | -,002        |
|                     | p | ,865  | ,778        | ,699        | ,582    | ,986         |
| <b>T.kolesterol</b> | r | ,059  | ,014        | ,088        | -,021   | ,026         |
|                     | p | ,757  | ,940        | ,645        | ,913    | ,779         |
| <b>Ferritin</b>     | r | ,069  | -,127       | <b>,472</b> | ,184    | -,030        |
|                     | p | ,718  | ,505        | <b>,008</b> | ,331    | ,743         |
| <b>CRP</b>          | r | -,154 | ,269        | ,107        | -,002   | ,006         |
|                     | p | ,416  | ,151        | ,572        | ,993    | ,946         |
| <b>Albumin</b>      | r | ,002  | -,210       | ,162        | -,175   | -,017        |
|                     | p | ,993  | ,265        | ,391        | ,356    | ,856         |
| <b>Ca</b>           | r | ,208  | -,159       | ,235        | -,188   | ,088         |
|                     | p | ,270  | ,401        | ,211        | ,321    | ,341         |
| <b>P</b>            | r | ,110  | ,185        | ,029        | -,208   | ,006         |
|                     | p | ,563  | ,327        | ,877        | ,270    | ,946         |
| <b>PTH</b>          | r | ,169  | -,121       | -,067       | -,171   | -,160        |
|                     | p | ,372  | ,522        | ,726        | ,366    | ,080         |
| <b>AST</b>          | r | -,135 | ,265        | ,043        | -,244   | ,069         |
|                     | p | ,476  | ,157        | ,823        | ,194    | ,456         |
| <b>ALT</b>          | r | -,095 | ,155        | ,195        | -,111   | ,088         |
|                     | p | ,618  | ,415        | ,303        | ,558    | ,337         |
| <b>GFR</b>          | r | ,016  | ,248        | ,162        | ,321    | <b>,196</b>  |
|                     | p | ,933  | ,187        | ,393        | ,084    | <b>,032</b>  |
| <b>Üre</b>          | r | ,099  | -,315       | -,143       | -,215   | <b>-,195</b> |
|                     | p | ,603  | ,090        | ,450        | ,253    | <b>,033</b>  |
| <b>Kreatinin</b>    | r | ,028  | -,259       | -,212       | -,040   | <b>-,182</b> |
|                     | p | ,883  | ,168        | ,261        | ,834    | <b>,046</b>  |
| <b>Glukoz</b>       | r | ,093  | ,264        | ,131        | -,105   | ,109         |
|                     | p | ,625  | ,158        | ,490        | ,580    | ,238         |
| <b>Lökosit</b>      | r | ,034  | -,030       | ,128        | ,121    | ,043         |
|                     | p | ,856  | ,873        | ,500        | ,523    | ,639         |
| <b>Hgb</b>          | r | ,162  | -,182       | ,079        | ,098    | ,143         |
|                     | p | ,392  | ,337        | ,676        | ,607    | ,119         |
| <b>Htc</b>          | r | ,191  | -,096       | ,081        | ,237    | ,167         |
|                     | p | ,311  | ,613        | ,671        | ,208    | ,069         |
| <b>Platelet</b>     | r | ,156  | ,326        | ,221        | -,169   | <b>,190</b>  |
|                     | p | ,410  | ,079        | ,241        | ,371    | <b>,038</b>  |
| <b>Nötrofil</b>     | r | -,090 | ,036        | ,154        | ,182    | ,028         |
|                     | p | ,634  | ,850        | ,418        | ,336    | ,758         |
| <b>Kt/V</b>         | r | ,143  | -,093       | -           | -       | ,048         |
|                     | p | ,451  | ,624        | -           | -       | ,715         |

KBH durumuna göre MaR1 düzeyi üzerinden yapılan ROC analizine göre kesme noktası 0,91 olarak bulunmuştur. Bu kesme noktasındaki duyarlılık %52,22, özgüllük ise %76,67 olarak bulunmuştur. Pozitif prediktif değer %87,43 olarak, negatif prediktif değer ise %34,84 olarak bulunmuştur. Çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,614 olarak bulunmuştur (Tablo 24, Şekil 6).

**Tablo 24.** KBH olma durumuna göre maresin 1 düzeyinin ROC analiz sonucu

|                               |             |
|-------------------------------|-------------|
| Kesme noktası                 | 0,91        |
| Duyarlılık                    | %52,22      |
| Özgüllük                      | %76,67      |
| Pozitif prediktif değer       | %87,43      |
| Negatif prediktif değer       | %34,84      |
| AUC (eğri altında kalan alan) | 0,614       |
| AUC %95 güven aralığı         | 0,521-0,702 |
| AUC p değeri                  | 0,049       |

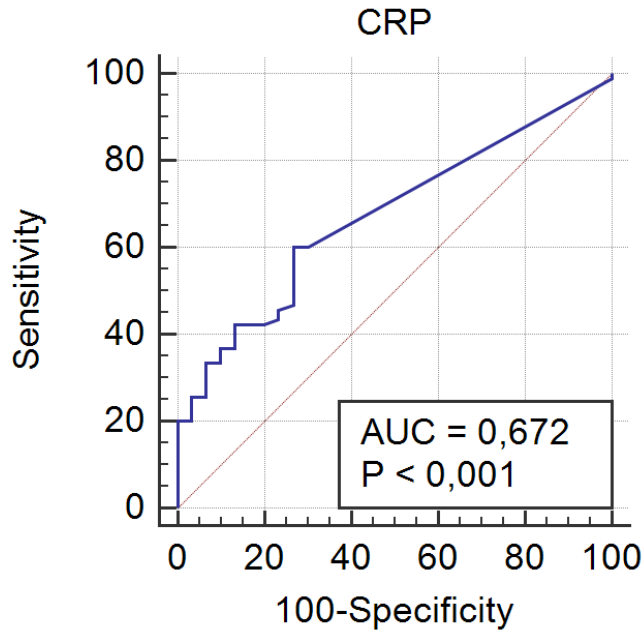


**Şekil 6.** KBH olma durumuna göre maresin 1 düzeyinin ROC Eğrisi

KBH durumuna göre CRP değeri üzerinden yapılan ROC analizine göre kesme noktası 3,3 olarak bulunmuştur. Bu kesme noktasındaki duyarlılık %60, özgüllük ise %73,33 olarak bulunmuştur. Pozitif prediktif değer %87,08 olarak, negatif prediktif değer ise %37,92 olarak bulunmuştur. Çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,672 olarak bulunmuştur (Tablo 25, Şekil 7).

**Tablo 25.** KBH olma durumuna göre CRP değerinin ROC analiz sonucu

|                               |             |
|-------------------------------|-------------|
| Kesme noktası                 | 3,3         |
| Duyarlılık                    | %60         |
| Özgüllük                      | %73,33      |
| Pozitif prediktif değer       | %87,08      |
| Negatif prediktif değer       | %37,92      |
| AUC (eğri altında kalan alan) | 0,672       |
| AUC %95 güven aralığı         | 0,581-0,755 |
| AUC p değeri                  | <0,001      |



**Şekil 7.** KBH olma durumuna göre CRP değerinin ROC Eğrisi

## 6. TARTIŞMA

Tüm dünyada yaygın bir sağlık problemi olan KBH, GFH'deki azalma sonucunda böbreğin metabolik ve endokrin fonksiyonlarının, sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesinin ilerleyici ve geri dönüşümsüz bir şekilde fonksiyon kaybıyla ilerleyen bir hastalıktır (9).

KBH farklı etiyolojik temellere sahip çeşitli koşullar tarafından başlatılsa da KBH'de progresyon kronik bir inflamatuvar reaksiyon gelişmesiyle ilerlemektedir. Enfeksiyöz ajanların veya spesifik immün ajanların yokluğunda inflamasyon olarak tanımlanan steril inflamasyon, renal fibrozisin başlatılmasında önemli bir role sahiptir (2).

Normal koşullar altında çeşitli zararlı uyaranlara karşı koruyucu ve fizyolojik bir yanıt olan inflamasyon, KBH'de kontrolsüz, uyumsuz ve kalıcı bir süreç haline gelmektedir. Sistemik kronik inflamasyon KBH'de KVVH, protein enerji malnutrisyonu, anemi gibi komplikasyonlara önemli katkıda bulunur aynı zamanda kardiyovasküler ve toplam mortalitenin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (28).

KBH'de inflamatuvar durumun oluşmasına katkıda bulunan birçok faktör vardır. Bu faktörler arasında; diyaliz membranları ve SVKK gibi ekzojen faktörler, oksidatif stres ve hücrel yaşlanma gibi hücrel faktörler, hipoksi, aşırı sıvı yüklenmesi ve aşırı sodyum yüklenmesi gibi doku faktörleri, bağışıklık fonksiyon bozukluğu ve bağırsak disbiyozu gibi mikrobiyal faktörler ve son olarak indoksil sülfat, gelişmiş glikasyon son ürünleri ve kalsioprotein partikülleri gibi üremik toksinlerin tutulması bulunmaktadır (46).

KBH'deki inflamatuvar aktivasyon, genetik ve epigenetik koşullardan da etkileniyor gibi görünmektedir. Bu nedenle, yaşam tarzı değişiklikleri, ilaçlar ve diyaliz optimizasyonu dahil olmak üzere, KBH'de inflamasyonu hedeflemek için çeşitli yaklaşımlar önerilmiştir (103).

KBH'de düşük dereceli sistemik inflamasyon durumunda proinflamatuvar ve antiinflamatuvar moleküller arasında dengesizlik mevcuttur. Bu dengesizlik proinflamatuvar moleküllerinin oluşumunda artış ve lipoksinler, resolvinler ve maresinler gibi antiinflamatuvar biyoaktif lipidlerde azalma şeklinde olabilir. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar molekül düzeylerinin ölçümü hem tanısal hem de tedaviye yanıtta prognostik belirteç olarak kullanılabilir. Ek olarak gelecekte

inflamasyonla giden hastalıkların tedavisinde antiinflamatuvar biyoaktif lipid çözücülerin uygulanması yeni bir yaklaşım oluşturabilir (30, 101).

Akut faz belirteçleri, inflamasyon ve doku hasarına bağlı olarak serum konsantrasyonunda değişiklik olan proteinlerdir. Klinikte inflamasyonun derecesi ve hastanın tedaviye verdiği yanıtı akut faz proteinlerinin serum konsantrasyonundaki değişimler ile takip edilmektedir. CRP, ferritin, serum albümin düzeyi sık kullanılan akut faz belirteçleridir (41).

HD tedavisi gören hastalar ile HD tedavisi uygulanmayan KBH tanılı hastalarda inflamasyon düzeyleri araştırıldığında GFH'deki düşüş ile paralel bir şekilde inflamasyonun arttığı tespit edilmiştir. KBH Evre 3 veya daha yüksek evreli hastaların yarısından fazlasında, hastalığın son evrelerindeki hastalarda ve diyaliz hastalarında daha da yüksek bir prevalans ile CRP düzeyleri artmıştır (46).

Vasküler erişim yollarının HD hastalarında kronik inflamasyona katkısı büyüktür ve bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada AVF'lere göre SVK varlığı ve uzamış kateter süresi artmış inflamatuvar belirteçler ile ilişkili bulunmuştur (49).

Li ve arkadaşlarının (44) yaptığı çalışmada HD öncesi ve sonrası serum inflamatuvar belirteçleri ile üremi arasındaki ilişki incelenmiş olup Ağustos 2013 ile Ağustos 2015 yılları arasında HD tedavisi alan hastalar ile sağlıklı grup kıyaslanmıştır. Çalışma sonucunda KBH tanılı hastalarda inflamasyon ve immün disfonksiyon nedeni ile akut faz proteinlerinde yükseklik tespit edilmiştir. KBH tanılı hastalarda yapılan bu çalışmada yüksek verimli HD tedavisi sonrası CRP, IL-2 ve TNF-  $\alpha$  düzeylerinde düşüş tespit edilmiştir.

Üremi insan sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Üremik immün disfonksiyonun ve üremik inflamasyonun erken farkedilip tedavi edilmesi KBH tanılı hastalarda prognoza olumlu anlamda ciddi katkıda bulunacaktır (33).

MaR1, potansiyel antiinflamatuvar etkilere sahip bir dokosaheksaenoik asit (DHA)'ten türetilmiş maresinin kimyasal izomeridir. Akut böbrek hasarı, akut pankreatit, akciğer fibrozu, serebral iskemi, diyabetik nefropati, sepsis, inflamatuvar ağrı, omurilik kontüzyonu gibi birçok konuda düzeyi araştırılan MaR1'in inflamasyon ve iskemide rol aldığı, yapılan hayvan deneylerinde güçlü antiinflamatuvar ve analjezik etkinliği olduğu gösterilmiştir (7, 86–88). MaR1 makrofaj fonksiyonunun güçlü bir düzenleyicisidir. Özellikle sepsiste proinflamatuvar sitokin düzeylerini

azaltır, T hücre yanıtını düzenleyerek immünmodülatör gibi davranır. MaR1 serumdaki bakteri yükünü azaltarak, inflamasyon yanıtını inhibe ederek sepsiste hayati organ fonksiyonunu iyileştirir. MaR1'in sepsis ilişkili akut böbrek hasarına karşı koruyucu etkisi gösterilmiştir (7). MaR1 endotel hücrelerinde makrofaj aktivasyonu ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunu azaltarak vasküler inflamasyonu iyileştirir. Vasküler düz kas hücrelerinde proinflamatuvar sitokin seviyesi azalır ve NFKB aktivasyonunu inhibe eder. MaR1 tedavisi vasküler hemostazı iyileştirir ve vasküler hasarının resolüsyonuna fayda sağlar (104). MaR1'in güçlü doku rejeneratif etkilerine sahip olduğu, omurilik kontüzyonu sonrası MaR1 uygulanan farelerde lökomotor iyileşmeye katkıda bulunduğu, intratekal olarak uygulandığında inflamatuvar ağrıda etkinliği olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Sepsis kaynaklı kalp hasarını azaltmada faydalı olabileceği tespit edilmiştir (6, 100, 102). MaR1 inflamasyondan sonra doku hemostazını geri kazanmada kritik öneme sahiptir (99). Kardiyovasküler patolojilerin, özellikle aterosklerozun pro-çözücü lipid mediatörler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. MaR1 uygulamasının kolit, ateroskleroz gibi çeşitli kronik inflamatuvar hastalıklarda yararlı etkileri gösterilmiştir. MaR1'in metabolik etkileri ve potansiyel terapötik pro çözücü lipid mediatörü olarak kullanılabilmesi için çalışmalara ihtiyaç vardır (105).

Çalışmamızda; KBH olan hastalarda serum MaR1 düzeyini ve MaR1 düzeyi ile inflamasyon ilişkisini, akut faz proteinlerinin düzeylerindeki değişiklikler ile MaR1 düzeyi arasındaki ilişkiyi, HD tedavisi öncesi ve sonrasındaki MaR1 düzeylerini incelemeyi amaçladık. Ayrıca AVF ile HD tedavisi alan hastalar ile SVKK ile HD tedavisi alan hastalar arasında MaR1 düzeyi ve inflamatuvar belirteçler araştırılıp karşılaştırıldı. Çalışmamızda KBH hastalarında inflamasyonun değerlendirilmesi için CRP, albümin ve ferritin değerleri kullanıldı.

İnflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi IL-6) etkisi ile esas olarak karaciğerde sentezlenen CRP, enfeksiyonun, travmanın, inflamatuvar ve malign hastalıkların yol açtığı inflamasyonu göstermede kullanılan en önemli testlerden biridir. KBH tanılı hastalarda yapılan birçok çalışmada CRP düzeyleri yüksek tespit edilmiş olup yine bu hastalarda HD tedavisi sonrası CRP düzeylerinde düşüş tespit edilmiştir (33, 44, 46, 49, 106).

Pozitif akut faz proteini olan ferritin demir depolarını yansıtmakla birlikte inflamasyonun göstergesi olarak kullanılan önemli bir parametredir (29). Akut ve kronik inflamasyon durumunda negatif akut faz proteini olarak kullanılan serum albümin düzeyi malnutrisyon ile de ilişkili olup hipoalbüminemi SDBY hastalarında yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (107).

Çalışmamızda gruplar arasında CRP açısından anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Bu farklılığın SVKK grubu ile diğer gruplar arasındaki farktan kaynaklandığı ve SVKK grubunun CRP değerinin diğer grupların CRP değerinden yüksek olduğu tespit edilmiştir. CRP, inflamasyonun bir biyolojik belirteçidir. KBH hastaları, kronik enfeksiyon da dahil olmak üzere birden fazla inflamatuvar uyarana maruz kalmaktadır (108). HD hastalarında vasküler erişim yollarının kronik inflamasyonla ilişkili olduğu bilinmektedir. Kronik böbrek hastalığında özellikle HD hastalarında SVKK veya AVF varlığında inflamasyon ile ilgili parametrelerde yükseklik saptanmıştır. Bununla ilgili yapılan bir çalışmada AVF'lere göre SVKK varlığı ve uzamış kateter süresi artmış inflamatuvar belirteçler ile ilişkili bulunmuştur (49). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde, bir inflamasyon belirteci olan CRP'nin, sağlıklı gruba göre KBH varlığında ve özellikle HD hastalarında yüksek olduğu görülmüştür. SVKK grubunun CRP düzeyinin AVF grubuna göre yüksek saptanması literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur. Ancak; KBH hastalarında CRP ile MaR1 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır.

Çalışmamızda AVF'li hastalarda HD süresi daha uzun olmasına rağmen CRP düzeyi SVKK hastalarında daha yüksek bulunmuştur. SVKK ve AVF ile HD'ye giren hasta grupları arasında Kt/V üre değerlerinde fark olmaksızın SVKK grubunda CRP'nin daha yüksek olması ayrıca daha uzun HD sürelerinin olmasına rağmen AVF grubunda CRP'nin daha düşük bulunması SVKK varlığının inflamasyon üzerinde daha etkili rol oynadığını göstermektedir. SVKK hastalarında gözlenen inflamasyon tablosu nedeniyle bu hastalarda sağ kalım sürelerinin azaldığı bilinmektedir (109). Son zamanlarda HD tedavisine yeni başlayan hastalarda SVK kullanımında artış mevcuttur. Bu hasta grubunda morbidite ve mortaliteye etkilerinden dolayı vasküler erişim tipi seçiminde titiz davranılmalıdır.

SDBY hastalarında serum albümin değeri; hem katabolizmasının hızlanmasına bağlı, hem de inflamasyon aracılı yetersiz protein ve kalori alımı nedeniyle gelişen kısır döngü sonucunda genellikle düşmektedir. Aynı zamanda bir inflamasyon belirteci ve akut faz proteini olarak da değerlendirilen albümin değerinin KBH varlığında daha düşük değerlerde tespit edildiği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (58, 59). Yine bir başka çalışmada SDBY hastalarında hipoalbüminemi ile artan kardiyovasküler komplikasyonlar ve mortalite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (60). Çalışmamızda gruplar arasında albümin değerleri açısından fark saptanmadı. Çalışmamızda KBH hastalarındaki MaR1 düzeyi ile serum albümin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

KBH varlığında düşük eritropoietin seviyeleri ve fonksiyonel demir eksikliği anemiye katkıda bulunur. Vücut demir depolarının bir ölçüsü olan serum ferritin değeri, demir eksikliği anemisi varlığında azalır. Ancak KBH ile ilişkili inflamasyonda ise, vücudun demir bileşiminden bağımsız olarak ferritin ve hepsidin artmaktadır (56, 57). Bizim çalışmamızda da KBH varlığında özellikle HD hastalarında inflamasyon ilişkili olarak ferritin seviyeleri yüksek bulunmuştur. Bu bulgumuz mevcut literatür bilgileri ile uyumlu bulunmuştur. Prediyaliz grubunda ferritin ile MaR1 düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüş olup, bu bulgu MaR1'in bir akut faz belirteci olarak değerlendirilebileceğini destekler niteliktedir.

Literatürde KBH hastalarında MaR1 düzeyi ile yapılmış başka çalışma bulunmamaktadır. MaR1'in inflamasyonu inhibe edici özelliği sayesinde analjezik etkinliği saptanmıştır. Glomerüler hücre hasarını azaltıcı özellikleri deney farelerinde gösterilmiştir. MaR1 alveolar yatağı koruyan ve yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olan antiinflamatuvar bir moleküldür (7, 88, 89). Sepsisin en yaygın ve ciddi komplikasyonlarından biri olan akut böbrek hasarında, akut inflamasyonun gerilemesinde MaR1'in rolünü incelemek için yapılan çalışmada diğer çalışmalarla benzer şekilde MaR1'in güçlü antiinflamatuvar etkinliğini kanıtlayan veriler elde edilmiştir. MaR1'in IL-10'u önemli ölçüde artırırken, bakteri yükünü ve proinflamatuvar sitokinleri (TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-1 $\beta$ ) azalttığı ve renal nötrofil infiltrasyonunu ve miyeloperoksidaz aktivitesini inhibe ederken, septik farelerde MaR1 uygulamasının renal hasar skorlarını ve serum kreatinin ve üre nitrojen seviyelerini doza bağlı olarak azalttığı tespit edilmiştir (7). Bununla birlikte MaR1

düzeyinin biyolojik fonksiyonları ve klinik etkileri hala tam olarak aydınlatılamamıştır.

Çalışmamızda KBH hastaları ve sağlıklı kişiler arasında yapılan değerlendirmede, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sağlıklı kişilerde MaR1 düzeyi daha yüksek bulunmuş olup, KBH hastalarında ve özellikle HD tedavisi alan hastalarda düşük bulunmuştur. Tang ve arkadaşlarının (93) 2017 yılında yaptığı çalışmada yüksek MaR1 düzeyinin glomerüler hücre hasarına karşı koruyucu olduğu görüşü bizim çalışmamızla da desteklenebilir.

KBH hastalarında malnutrisyon en sık karşılaşılan problemlerden biridir. Bir DHA türevi olan MaR1'in balık yağı gibi gıdalarla vücuda alındığı düşünüldüğünden bu gıdalardan yoksun beslenme durumunda MaR1'in düşmüş olması kaçınılmazdır (110). Ancak hasta albümin seviyeleri kontrol grubuna göre fark olmamakla birlikte kritik eşiğin altında olmadığı kayıtlarımız arasındadır. MaR1'in muhtemelen KBH'de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşük bulunmasının beslenme kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu bulgu da MaR1'in nutrisyonel parametreler arasında yer alabilmesi için yol gösterici olabilir.

KBH'de böbrek fonksiyon bozukluğu ilerledikçe ve hastalarda diyaliz ihtiyacı gelişince inflamasyon parametrelerinde de bir artış görülmektedir. Bizim çalışmamızda KBH tanılı hastalarda MaR1 düzeyi GFH düşüşü ile paralel olacak şekilde daha düşük bulunmuştur. Antiinflamatuvar etkinliği olan MaR1'in inflamasyonun daha fazla görüldüğü HD hastalarında düşük bulunması literatür ile uyumludur. Bu bulgular gelecek zamanlarda KBH tanılı hastalarda inflamasyonu baskılamak adına MaR1 tedavisi uygulanması için yol gösterici olabilir.

Çalışmamızda ayrıca MaR1 düzeyinin HD'den etkilenip etkilenmediği de araştırılmış olup SVKK ve AVF grubu beraber değerlendirildiğinde HD öncesi (0,83 ng/dl ) ve sonrasında (1,00 ng/dl ) ölçülmüş olan MaR1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Kateter ve fistül grubu beraber değerlendirildiğinde HD sonrası MaR1 düzeyi HD öncesi MaR1 düzeyinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,007). Bu sonuçlar MaR1 düzeyinin HD işleminden etkilendiğini göstermektedir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında MaR1 düzeyinin HD hastalarında daha düşük saptanması ve HD ile seviyesinin değişmesi MaR1 metabolizmasında böbreklerin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Periton diyaliz

hastaları gibi farklı diyaliz modalitesi hasta gruplarının olmaması çalışmamızın eksikliklerindendir. Daha kesin sonuçlara varabilmek için daha geniş bir örneklem grubunda yeni çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

HD'ye giren hastalardan AVF ve SVKK grubu MaR1 düzeyi açısından değerlendirildiğinde AVF grubunda HD sonrası MaR1 düzeyi anlamlı şekilde yüksek tespit edilmiş olup aynı durum SVKK grubunda gözlenmemiştir. Yapılan çalışmalarda yüksek verimli HD tedavisi sonrası CRP düzeyinde düşüş tespit edilmiştir (43). Ancak bizim çalışmamızda HD tedavisi sonrası her iki grup birlikte değerlendirildiğinde MaR1 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulgu MaR1 düzeyinin negatif akut faz reaktanı olarak kullanılabilirliği konusunda yapılacak çalışmalar için yol gösterici olabilir.

Çalışmamızda MaR1'in KBH olan hastalarda inflamasyon ile ilgili tanısal değeri ROC analizi ile değerlendirildi. MaR1 düzeyi üzerinden yapılan ROC analizine göre kesme noktası 0,91 olarak bulundu. Bu kesme noktasındaki duyarlılık %52,22, özgüllük ise %76,67 olarak bulundu. Pozitif prediktif değer %87,43 olarak, negatif prediktif değer ise %34,84 olarak bulundu. KBH durumuna göre CRP değeri üzerinden yapılan ROC analizine göre kesme noktası 3,3 olarak bulundu. Bu kesme noktasındaki duyarlılık %60, özgüllük ise %73,33 olarak bulundu. Pozitif prediktif değer %87,08 olarak, negatif prediktif değer ise %37,92 olarak bulunmuştur. Bulgularımız MaR1 ve CRP'nin inflamasyondaki tanısal değerini göstermektedir. Çalışmamız KBH'de özellikle HD hastalarında MaR1 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da değişiklik olduğunu göstermektedir. MaR1'in ROC analizine göre kesme noktası olarak saptanan 0,91 değeri KBH'de inflamasyona gidişi öngörebilir. KBH ve inflamasyonun patogenezi arasındaki ilişkide MaR1'in rolünün aydınlatılması, KBH ve inflamasyonun önlenmesi ve tedavisinde yeni stratejilerin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır. Ayrıca ROC eğrisi verileri MaR1 düzeyi ölçümlerinin inflamasyonda yeni bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir.

SDBY'de SVKK ile AVF hastaları inflamasyona yakınlık açısından değerlendirildiğinde, yapılan birçok çalışma SVKK'li hastaların inflamasyona ve enfeksiyona daha yatkın olduklarını vurgulamaktadır (49, 51). Bu açıdan değerlendirildiğinde SVKK ile HD tedavisi uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında antiinflamatuvar molekül olan MaR 1'in inflamasyonun daha az olduğu bilinen AVF

grubunda yüksek saptanması niteliksel olarak anlamlı bir veri olabilir. Ancak bulgularımızı destekleyecek daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda kateter süreleri 6 aydan kısa ve 6 aydan uzun olan hastalar MaR1, ferritin, CRP ve albümin açısından kıyaslandığında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü.

Çalışmamızda MaR1 düzeyi ile üre ve kreatinin arasında negatif korelasyon bulduk. Bütün gruplar beraber değerlendirildiğinde GFH ile MaR1 arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon vardı. Deneysel hayvan modelleri ile yapılan çalışmada MaR1 düzeyinin yüksekliğinin glomerüler hücre hasarına karşı koruyucu özellik gösterdiği saptanmıştır (93). Bu nedenle GFH'deki düşmenin, MaR1 düzeyindeki düşme ile paralellik göstermesi beklenen bir durumdur. KBH'de böbrek hasarı ve inflamasyon ilerledikçe MaR1 düzeyinde azalma olmaktadır. KBH hastalarında yükselen üre kreatinin değerlerine karşılık MaR1 düzeyleri düşmekte ve bu da aralarındaki negatif korelasyonu desteklemektedir. MaR1 uygulamasının sepsiste dahi inflamasyonu azalttığı rapor edilmiş olup bizim çalışmamızda da KBH'de inflamasyonu ortadan kaldırmak maksadı ile kompansatuvar olarak endojen MaR1 düzeyinin azaldığını öngörmekteyiz.

KBH hastalarında erken evrelerde dahi dislipidemi vardır ve bu ilişki birçok nedene bağlıdır. KBH'deki dislipidemi çoğunlukla artan trigliserit seviyelerine, düşük HDL'ye ve değişen LDL seviyeleri ile kendini göstermektedir (111). KBH varlığında LDL seviyeleri değişken olmakla beraber genellikle HDL seviyeleri sağlıklı bireylere göre düşüktür. Çalışmamızda kontrol grubunun HDL düzeylerinin yüksek bulunması beklenen bir durum olmakla beraber literatür çalışmalarıyla uyumludur. HDL'nin antioksidatif, antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkileri vardır. HDL kardiyovasküler hastalıkların bağımsız negatif belirleyicisidir (112). HDL'nin koruyucu bir lipid molekülü olduğu bilinmekle birlikte, MaR1 de sitoprotektif, antiinflamatuvar bir moleküldür. Tip 2 DM tanılı hastalarda yapılan çalışmada MaR1 konsantrasyonu VKİ, DKB, LDL, HbA1C, açlık plazma glukozu, HOMA-IR ile negatif korele, HDL ile pozitif korele tespit edilmiştir (113). Oliveira Derucci ve arkadaşlarının 2019 yılında preeklampsili hastalarda yaptığı çalışmada MaR1 düzeyi VKİ ve trigliserit ile negatif korele saptanmış ve MaR1'in lipid metabolizmasını regüle edebileceği ileri sürülmüştür (114). Hiperlipidemik koşullar altında MaR1'in lipid metabolizması ve

hepatosteatoz üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmada MaR1 uygulaması farelerde yüksek yağlı diyetin neden olduğu artmış yağ asit ve trigliserit seviyelerini önemli ölçüde azaltmıştır. MaR1, AMPK/SERCA2b aracılı ER stresini baskılaması yoluyla hepatosteatozu iyileştirmiştir. MaR1'in sadece karaciğer üzerindeki doğrudan etkiler yoluyla değil, hiperlipidemiye azaltarak hepatosteatozu iyileştirebileceği ileri sürülmüştür (115). MaR1'in obez farelerde inflamasyon ve insülin direncini iyileştirebileceği bildirilmiştir (116). Aşırı kilo ve obezitenin insidans ve prevalansı dünya çapında hızla artmakta olup yapılan çalışmalarda böbrek hastalığı ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (117). Çalışmamızda AVF grubunda HDL ve MaR1 arasında pozitif korelasyon görülmesi MaR1-HDL ilişkisi ile ilgili yapılmış diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. KBH'de lipid metabolizması ve MaR1 düzeyi ile bağlantısı hakkında yapılacak daha geniş katılımlı ve kapsamlı çalışmalar KBH'li hastalarda lipid metabolizması bozukluklarına yönelik uygulanacak tedaviler açısından yol gösterici olabilecektir.

KBH ile birlikte fosfor metabolizmasındaki dengesizlikler ve böbreklerden fosfor atılımındaki yetersizlik nedeniyle genellikle hiperfosfatemi gelişmekte, nadiren ise hipofosfatemi görülebilmektedir. Özellikle hiperfosfatemi varlığı mortalite üzerinde olumsuz sonuçlara neden olmaktadır (59, 61, 118, 119). Çalışmamızda benzer şekilde fosfat değerlerini SDBY'de ve özellikle HD'ye giren hastalarda daha yüksek bulundu. Çalışmamızda fosfat değerlerindeki değişiklikler ile MaR1 düzeyi arasında korelasyon saptanmadı.

KBH ile birlikte PTH değerlerinde yükselme, sekonder hiperparatiroidizm, kalsiyum metabolizması ve dolayısıyla kemik mineralizasyon bozuklukları gelişmektedir. Genellikle sağlıklı grupta normal seyreden ve KBH ile birlikte evre ilerledikçe yükselen PTH değerinin, miyokartta kalsiyum birikimine, ateroskleroza, artan kardiyak komplikasyonlara ve artan mortaliteye sebep olduğu gösterilmiştir (120–122). Çalışmamızda özellikle SVKK ve AVF olmak üzere her üç grupta da kontrol grubuna göre PTH değerleri anlamlı yüksek saptandı. Çalışmamızda MaR1 düzeyi ile kalsiyum ve PTH arasında korelasyon saptanmadı.

KBH hastalarında platelet fonksiyonlarında bozulma meydana gelmekte ve bu da kanama-pıhtılaşma kaskatında anormallikler ile sonuçlanmaktadır (64). Literatürde MaR1 biyosentezi ile platelet arasında ilişki saptanmıştır. Platelet hücre-hücre

etkileşimleri sırasında, nötrofiller, trombosit 12-lipoksijenazdan türetilmiş ara ürünler 14S-HpDHA ve 13S,14S-epoksi-maresinin MaR1'e dönüştürülmesi yoluyla MaR1 oluşumunu güçlendirdiği tespit edilmiştir (123). MaR1'in proinflatuvar ve protrombotik mediatörlerin salınımını baskımlarken platelet agregasyonunu ve yayılmasını artırarak platelet hemostatik fonksiyonunu farklı şekilde düzenlediği başka bir çalışmada gösterilmiştir (124). Çalışmamızda KBH hastalarında platelet ile MaR1 düzeyi arasında pozitif korelasyon saptadık. Bu bulgu literatür ile uyumludur.

Sonuç olarak, çalışmamızda KBH hastaları ve sağlıklı kişiler arasında yapılan değerlendirmede, sağlıklı kişilerde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da MaR1 düzeyi daha yüksek bulunmuş olup, KBH hastalarında ve özellikle HD tedavisi alan hastalarda düşük bulunmuştur. AVF grubunda MaR1 ile HDL arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür. Prediyaliz grubunda MaR1 ile ferritin arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Bütün gruplar beraber değerlendirildiğinde MaR1 ile GFH ve platelet arasında pozitif yönde, MaR1 ile üre ve kreatinin arasında ise negatif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür. Bulgularımız böbrek fonksiyonları ve inflamasyon markerlarının MaR1 düzeyi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Potansiyel antiinflatuvar özelliğe sahip olan MaR1 düzeyinin inflamatuvar süreçlerin yaygın olduğu KBH hastalarında düşük saptanması MaR1'in inflamatuvar parametreler arasında yer alabileceğini düşündürmektedir. SDBY hastalarında mevcut olan kronik inflamasyon morbiditeye ve mortaliteye neden olmaktadır. MaR1'in KBH hastalarında kullanımının inflamatuvar ve aterojenik süreç üzerine faydalı etkiler sağlayabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte böbrek hastalıklarında MaR1 düzeyi, özellikle MaR1 metabolizmasında böbreklerin rolü, renal replasman tedavi modalitelerinin, HD vasküler erişim tiplerinin ve enfeksiyöz olmayan inflamasyonun MaR1 düzeyi ile ilişkisini açığa çıkarmak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Tüm bu bulguları biraraya getirdiğimizde MaR1 KBH'nin yeni bir biyobelirteci olma adayıdır. Her çalışmada olduğu gibi bu çalışmanın da bir takım kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında vaka sayısının yetersiz olması, KBH evre 1-2 hastalarının olmaması, periton diyaliz vakalarının çalışmaya dahil edilmemesi ve ayrıca hastaların nutrisyonel parametrelerinin değerlendirilmeyip iştah skorumlama testinin kullanılamaması yer almaktadır. Bundan sonra yukarıdaki kısıtlamalar göz önüne

alınarak yapılan çalışmaların bilime daha fazla katkı yapacağını düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamız bu konuda yapılan ilk çalışma olup hayvan deneyleriyle de desteklenmesi'nin KBH hastalarına yeni bir umut ve ışık olabileceğini düşünmekteyiz.



## 5. KAYNAKLAR

1. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137–47.
2. Levey AS, Eckardt K-U, 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 Int* 2005; 67: 2089–2100.
3. Lu J, Feng X, Zhang H, Wei Y, Yang Y, Tian Y, et al. Maresin-1 suppresses IL-1 $\beta$ -induced MMP-13 secretion by activating the PI3K/AKT pathway and inhibiting the NF- $\kappa$ B pathway in synovioblasts of an osteoarthritis rat model with treadmill exercise. *Connect Tissue Res* 2020; 16: 1–11.
4. Yasmin D. Ortopedide Kırık Cerrahisinde Postoperatif İnfeksiyon Takibinde Prokalsitonin Yeni Bir Tanı ve Takip Kriteri midir? Uzmanlık Tezi, İstanbul: Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, 2005.
5. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Díez J, Hart RG, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011; 80: 572–586.
6. Li QF, Hao H, Tu WS, Guo N, Zhou XY. Maresins: anti-inflammatory pro-resolving mediators with therapeutic potential. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 7442–7453.
7. Sun S, Wang J, Wang J, Wang F, Yao S, Xia H. Maresin 1 Mitigates Sepsis-Associated Acute Kidney Injury in Mice via Inhibition of the NF- $\kappa$ B/STAT3/MAPK Pathways. *Front Pharmacol* 2019; 10: 1323.
8. Xian W, Li T, Li L, Hu L, Cao J. Maresin 1 attenuates the inflammatory response and mitochondrial damage in mice with cerebral ischemia/reperfusion in a SIRT1-dependent manner. *Brain Res* 2019; 1711: 83–90.
9. Kara B. Hemodiyalize Giren Son Donem Bobrek Yetmezlikli Hastalarda Oncelikli Sorunlardan Biri: Yasam Kalitesi. *TAF Prev Med Bull* 2012; 11(5): 631-633.
10. Kopple JD. National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. *Am J Kid Dis* 2001; 37: 66–70.

11. Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme Ve Kontrol Programı 2014-2017. 2018: 5-9.
12. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye’de nefroloji, diyaliz ve transplantasyon-registry 2019; 6. Erişim Yeri  
[https://www.nefroloji.org.tr/pdf/Turkiye\\_Bobrek\\_Hastaliklari\\_Onleme\\_ve\\_Kontrol\\_Programi.pdf](https://www.nefroloji.org.tr/pdf/Turkiye_Bobrek_Hastaliklari_Onleme_ve_Kontrol_Programi.pdf)
13. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Ishani A, et al. US Renal Data System 2013 Annual Data Report. Am J Kidney Dis 2014; 63: 7.
14. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye’de nefroloji, diyaliz ve transplantasyon-registry Türk Nefroloji Derneği Yayınları 2019; 10. Erişim Yeri  
[https://www.nefroloji.org.tr/pdf/Turkiye\\_Bobrek\\_Hastaliklari\\_Onleme\\_ve\\_Kontrol\\_Programi.pdf](https://www.nefroloji.org.tr/pdf/Turkiye_Bobrek_Hastaliklari_Onleme_ve_Kontrol_Programi.pdf)
15. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt K-U, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. Kidney Int 2007; 72: 247–259.
16. Ferris M, Hogan SL, Chin H, Shoham DA, Gipson DS, Gibson K, et al. Obesity, albuminuria, and urinalysis findings in US young adults from the Add Health Wave III study. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 1207–1214.
17. Kopple JD. National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. Am J Kidney Dis 2001; 37: 66–70.
18. 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; 158: 825–830.
19. Levey AS, Titan SM, Powe NR, Coresh J, Inker LA. Kidney Disease, Race, and GFR Estimation. Clin J Am Soc Nephrol 2020; 15: 1203–1212.
20. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31–41.
21. Becker GJ, Garigali G, Fogazzi GB. Advances in Urine Microscopy. Am J Kidney Dis 2016; 67: 954–964.

22. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 112–119.
23. Floege Jürgen, Johnson Richard J., Feehally John. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 4th edition. 2010; 965-966.
24. Carpi A, Donadio C, Tramonti G. *Progress in Hemodialysis: From Emergent Biotechnology to Clinical Practice*. BoD – Books on Demand, 2011: 460.
25. Betjes MGH. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9: 255–265.
26. Cohen G. Immune Dysfunction in Uremia 2020. *Toxins (Basel)* 2020; 12: 439-442.
27. Newman Dorland W, Anderson D. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*, 32nd edition Philadelphia, PA, Saunders, 2000: 756-760.
28. Lv W, Booz GW, Wang Y, Fan F, Roman RJ. Inflammation and renal fibrosis: Recent developments on key signaling molecules as potential therapeutic targets. *Eur J Pharmacol* 2018; 820: 65–76.
29. Gabay C, Kushner I. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. *New Eng J Med* 1999; 340: 448–454.
30. Chiurchiù V, Leuti A, Dalli J, Jacobsson A, Battistini L, Maccarrone M, et al. Pro-resolving lipid mediators Resolvin D1, Resolvin D2 and Maresin 1 are critical in modulating T cell responses. *Sci Transl Med* 2016; 8: 353.
31. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(3): 469–476.
32. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1956–1960.
33. Adejumo OA, Okaka EI, Okwuonu CG, Iyawe IO, Odujoko OO. Serum C-reactive protein levels in pre-dialysis chronic kidney disease patients in southern Nigeria. *Ghana Med J* 2016; 50: 31–38.

34. Jankowska M, Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation and Protein-Energy Wasting in the Uremic Milieu. *Contrib Nephrol* 2017; 191: 58–71.
35. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Bárány P, Suliman M, Fehrman-Ekholm I, Lindholm B, et al. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1212–1218.
36. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, Peterson RA, Weihs KL, Alleyne S, et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 236–244.
37. Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2015; 39: 84–92.
38. Kreusser W, Reiermann S, Vogelbusch G, Bartual J, Schulze-Lohoff E. Effect of different synthetic membranes on laboratory parameters and survival in chronic haemodialysis patients. *NDT Plus* 2010; 3: 12–19.
39. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *New Eng J Med* 2004; 351: 1296–1305.
40. Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S, Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2002; 80: 99–102.
41. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today* 1994; 15: 81–88.
42. Yücel AE. C-Reaktif Protein (CRP) ve Diğer Akut Faz Proteinlerinin Klinik Kullanımı. *Türkiye Tıp Dergisi* 2004; 11: 42-52.
43. Hutchinson WL, Koe GW, Frochlich M. Immunoradiometric assay of circulating C reactive protein: Age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000; 46: 34–38.
44. Li G, Ma H, Yin Y, Wang J. CRP, IL-2 and TNF- $\alpha$  level in patients with uremia receiving hemodialysis. *Mol Med Rep* 2018; 17: 3350–3355.

45. Choi SR, Lee YK, Cho AJ, Park HC, Han CH, Choi MJ, et al. Malnutrition, inflammation, progression of vascular calcification and survival: Inter-relationships in hemodialysis patients. *PLoS One* 2019;14: e0216415.
46. Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 35–40.
47. Golestaneh L, Mokrzycki MH. Prevention of hemodialysis catheter infections: Ointments, dressings, locks, and catheter hub devices. *Hemodial Int* 2018; 22: 75–82.
48. Yigit IP, Dogukan A, Taskapan H, Comert M, Ilhan N, Ulu R, et al. Relationships between plasma pentraxin 3 levels and inflammation markers patients with tunneled permanent catheter in hemodialysis. *J Vasc Access* 2015; 16: 377–381.
49. Banshodani M, Kawanishi H, Moriishi M, Shintaku S, Tsuchiya S. Association between Dialysis Modality and Infectious Diseases: Peritoneal Dialysis versus Hemodialysis. *Blood Purif* 2021; 50: 370–379.
50. Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Qureshi AR, Hayashi SY, Manfro RC, Pachaly MA, et al. The prognostic impact of fluctuating levels of C-reactive protein in Brazilian haemodialysis patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2803–2809.
51. Tomás-Simó P, D'Marco L, Romero-Parra M, Tormos-Muñoz MC, Sáez G, Torregrosa I, et al. Oxidative Stress in Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease Patients. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 7806-7810.
52. Lemos MM, Jancikic ADB, Sanches FMR, Christofalo DM, Ajzen SA, Carvalho AB, et al. Intima-media thickness is associated with inflammation and traditional cardiovascular risk factors in non-dialysis-dependent patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2010; 115: 189-194.
53. Amdur RL, Feldman HI, Gupta J, Yang W, Kanetsky P, Shlipak M, et al. Inflammation and Progression of CKD: The CRIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 1546–1556.
54. Maraj M, Kuśnierz-Cabala B, Dumnicka P, Gala-Błądzińska A, Gawlik K, Pawlica-Gosiewska D, et al. Malnutrition, Inflammation, Atherosclerosis Syndrome (MIA) and

Diet Recommendations among End-Stage Renal Disease Patients Treated with Maintenance Hemodialysis. *Nutrients* 2018; 10: 69-72.

55. Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B. Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Acta Haematol* 2019;142: 44–50.
56. Ueda N, Takasawa K. Impact of Inflammation on Ferritin, Hepcidin and the Management of Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Nutrients* 2018; 10: 1173-1177.
57. Kalantar-Zadeh K, Kalantar-Zadeh K, Lee GH. The fascinating but deceptive ferritin: to measure it or not to measure it in chronic kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 9-18.
58. Rippe B, Öberg CM. Albumin Turnover in Peritoneal and Hemodialysis. *Semin Dial* 2016; 29: 458–462.
59. Molony DA, Stephens BW. Derangements in phosphate metabolism in chronic kidney diseases/endstage renal disease: therapeutic considerations. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18: 120–131.
60. Haller C. Hypoalbuminemia in Renal Failure: Pathogenesis and Therapeutic Considerations. *KBR* 2005; 28: 307–310.
61. Bellasi A, Cozzolino M, Adragao T, Di Iorio B, Russo D. Phosphate binders in moderate chronic kidney disease: where do we stand? *J Nephrol* 2013; 26: 993–1000.
62. Acar E, Özcan Ö, Deliktaş H, Beydilli H, Kırılı İ, Alataş ÖD, et al. Laboratory markers has many valuable parameters in the discrimination between acute appendicitis and renal colic. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2016; 22: 17–22.
63. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102: 5–14.
64. Thachil J. Platelets in inflammatory disorders: a pathophysiological and clinical perspective. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, Thieme Medical Publishers 2015; 41: 572–581.

65. Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy, Update 2006. Am J Kidney Dis 2006; 48: 2–10.
66. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz Ve Transplantasyon-Registry 2019; 3. Erişim Yeri  
[https://www.nefroloji.org.tr/pdf/Turkiye\\_Bobrek\\_Hastaliklari\\_Onleme\\_ve\\_Kontrol\\_Programi.pdf](https://www.nefroloji.org.tr/pdf/Turkiye_Bobrek_Hastaliklari_Onleme_ve_Kontrol_Programi.pdf)
67. Elliott DA. Hemodialysis. Clin Tech Small Anim Pract 2000; 15: 136–48.
68. Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. (Eds). Harrison’s Principles of Internal Medicine. 18th ed, Chapter 305, 2010: 2294.
69. Tanrıverdi MH Kronik Böbrek Yetmezliği. Konuralp Medical Journal 2010; 2: 27–32.
70. Valderrábano F, Jofre R, López-Gómez JM. Quality of life in end-stage renal disease patients. Am J Kidney Dis 2001; 38: 443–464.
71. Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, Sargent JA. Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study. N Engl J Med 1981; 305: 1176–1181.
72. 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.
73. Ethier J, Mendelssohn DC, Elder SJ, Hasegawa T, Akizawa T, Akiba T, et al. Vascular access use and outcomes: an international perspective from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 3219–3226.
74. Wilmink T. Vascular Access: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery. Eur J Vasc Endovasc Surg 2018; 55: 753–754.
75. Añel RL, Yevzlin AS, Ivanovich P. Vascular access and patient outcomes in hemodialysis: questions answered in recent literature. Artif Organs 2003; 27: 237–241.
76. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye’de nefroloji, diyaliz ve transplantasyon-registry 2019; 27. Erişim Yeri  
[https://www.nefroloji.org.tr/pdf/Turkiye\\_Bobrek\\_Hastaliklari\\_Onleme\\_ve\\_Kontrol\\_Programi.pdf](https://www.nefroloji.org.tr/pdf/Turkiye_Bobrek_Hastaliklari_Onleme_ve_Kontrol_Programi.pdf)

77. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye’de nefroloji, diyaliz ve transplantasyon-registry 2019; 14. Erişim Yeri  
[https://www.nefroloji.org.tr/pdf/Turkiye\\_Bobrek\\_Hastaliklari\\_Onleme\\_ve\\_Kontrol\\_Programi.pdf](https://www.nefroloji.org.tr/pdf/Turkiye_Bobrek_Hastaliklari_Onleme_ve_Kontrol_Programi.pdf)
78. Lok CE, Huber TS, Lee T, Shenoy S, Yevzlin AS, Abreo K, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *Am J Kidney Dis* 2020; 75: 1–164.
79. Rooijens PPGM, Burgmans JPJ, Yo TI, Hop WCJ, de Smet A a. EA, van den Dorpel MA, et al. Autogenous radial-cephalic or prosthetic brachial-antecubital forearm loop AVF in patients with compromised vessels? A randomized, multicenter study of the patency of primary hemodialysis access. *J Vasc Surg* 2005; 42: 481–487.
80. NKF-DOQI clinical practice guidelines for vascular access. National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 150-191.
81. Lenz BJ, Veldenz HC, Dennis JW, Khansarinia S, Atteberry LR. A three-year follow-up on standard versus thin wall ePTFE grafts for hemodialysis. *J Vasc Surg* 1998; 28: 464–470.
82. Hurlbert SN, Mattos MA, Henretta JP, Ramsey DE, Barkmeier LD, Hodgson KJ, et al. Long-term patency rates, complications and cost-effectiveness of polytetra fluoroethylene (PTFE) grafts for hemodialysis access: a prospective study that compares Impra versus Gore-tex grafts. *Cardiovasc Surg* 1998; 6: 652–656.
83. Konner K, Hulbert-Shearon TE, Roys EC, Port FK. Tailoring the initial vascular access for dialysis patients. *Kidney Inter* 2002; 62: 329–338.
84. Combe C, Pisoni RL, Port FK, Young EW, Canaud B, Mapes DL, et al. Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study: data on the use of central venous catheters in chronic hemodialysis. *Nephrologie* 2001; 22: 379–384.
85. Coryell L, Lott JP, Stavropoulos SW, Mondschein JI, Patel AA, Kwak A, et al. The Case for Primary Placement of Tunneled Hemodialysis Catheters in Acute Kidney Injury. *J Vasc Int Radiol* 2009; 20: 1578–1581.

86. Roberts TL, Obrador GT, Peter WLS, Pereira BJB, Collins AJ. Relationship among catheter insertions, vascular access infections, and anemia management in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66: 2429–2436.
87. Lefrant J-Y, Muller L, De La Coussaye J-E, Prudhomme M, Ripart J, Gouzes C, et al. Risk factors of failure and immediate complication of subclavian vein catheterization in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002; 28:1036–1041.
88. Canaud B. Haemodialysis catheter-related infection: time for action. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2288–2290.
89. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977; 296: 1305–1309.
90. Wang EE, Prober CG, Ford-Jones L, Gold R. The management of central intravenous catheter infections. *Pediatr Infect Dis* 1984; 3: 110–113.
91. Saeed Abdulrahman I, Al-Mueilo SH, Bokhary HA, Ladipo GOA, Al-Rubaish A. A prospective study of hemodialysis access-related bacterial infections. *J Infect Chemother* 2002; 8: 242–246.
92. Zhang P, Yin Y, Wang T, Li W, Li C, Zeng X, et al. Maresin 1 mitigates concanavalin A-induced acute liver injury in mice by inhibiting ROS-mediated activation of NF- $\kappa$ B signaling. *Free Radic Biol Med* 2020; 147: 23–36.
93. Tang S, Gao C, Long Y, Huang W, Chen J, Fan F, et al. Maresin 1 Mitigates High Glucose-Induced Mouse Glomerular Mesangial Cell Injury by Inhibiting Inflammation and Fibrosis. *Mediators Inflamm* 2017; 2017: 2438247.
94. Wang CW, Yu SH, Fretwurst T, Larsson L, Sugai JV, Oh J, et al. Maresin 1 Promotes Wound Healing and Socket Bone Regeneration for Alveolar Ridge Preservation. *J Dent Res* 2020; 99: 930–937.
95. Laiglesia LM, Lorente-Cebrián S, López-Yoldi M, Lanas R, Sáinz N, Martínez JA, et al. Maresin 1 inhibits TNF- $\alpha$ -induced lipolysis and autophagy in 3T3-L1 adipocytes. *J Cell Physiol* 2018; 233: 2238–2246.
96. Martínez-Fernández L, González-Muniesa P, Sáinz N, Escoté X, Martínez JA, Arbones-Mainar JM, et al. Maresin 1 regulates insulin signaling in human adipocytes as well as

- in adipose tissue and muscle of lean and obese mice. *J Physiol Biochem* 2021; 77: 167–173.
97. Ma H, Mo S, Yi Q, Lai J, Liu H, Shi Z. Role and Mechanism of Maresin-1 in Acute Lung Injury Induced by Trauma-Hemorrhagic Shock. *Med Sci Monit* 2020; 26: e923518.
  98. Lv C, Jin Q. Maresin-1 Inhibits Oxidative Stress and Inflammation and Promotes Apoptosis in a Mouse Model of Caerulein-Induced Acute Pancreatitis. *Med Sci Monit* 2019; 25: 8181–8189.
  99. Levy BD, Serhan CN. Resolution of acute inflammation in the lung. *Annu Rev Physiol* 2014; 76: 467–492.
  100. Francos-Quijorna I, Santos-Nogueira E, Gronert K, Sullivan AB, Kopp MA, Brommer B, et al. Maresin 1 Promotes Inflammatory Resolution, Neuroprotection, and Functional Neurological Recovery After Spinal Cord Injury. *J Neurosci* 2017; 37: 11731–11743.
  101. Yin P, Wang X, Wang S, Wei Y, Feng J, Zhu M. Maresin 1 Improves Cognitive Decline and Ameliorates Inflammation in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Front Cell Neurosci* 2019; 13: 466-470.
  102. Li D, Wang M, Ye J, Zhang J, Xu Y, Wang Z, et al. Maresin 1 alleviates the inflammatory response, reduces oxidative stress and protects against cardiac injury in LPS-induced mice. *Life Sci* 2021; 277: 467-470.
  103. Mihai S, Codrici E, Popescu ID, Enciu A-M, Albulescu L, Necula LG, et al. Inflammation-Related Mechanisms in Chronic Kidney Disease Prediction, Progression, and Outcome. *J Immunol Res* 2018; 2018: 373-380
  104. Chatterjee A, Sharma A, Chen M, Toy R, Mottola G, Conte MS. The pro-resolving lipid mediator maresin 1 (MaR1) attenuates inflammatory signaling pathways in vascular smooth muscle and endothelial cells. *PLoS One* 2014; 9: e113480.
  105. Jung TW, Park HS, Choi GH, Kim D, Ahn SH, Kim D-S, et al. Maresin 1 attenuates pro-inflammatory reactions and ER stress in HUVECs via PPAR $\alpha$ -mediated pathway. *Mol Cell Biochem* 2018; 448: 335–347.

106. Alfano G, Fontana F, Mori G, Magistroni R, Cappelli G. The definition of chronic kidney disease in a context of aging population. *G Ital Nefrol* 2020; 37: 2020-2024.
107. Yılmaz G, Sevinç C, Akgün R. Tip 2 diabetes mellituslu hemodiyaliz hastalarında diyaliz yeterliliği ve enflamasyonla ilişkisi. *Med Bull Haseki* 2015; 53: 209-213.
108. Günalay S, Öztürk YK, Akar H, Mergen H. The relationship between malnutrition and quality of life in haemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2018; 64: 845–852.
109. Sachdeva M, Hung A, Kovalchuk O, Bitzer M, Mokrzycki MH. The initial vascular access type contributes to inflammation in incident hemodialysis patients. *Int J Nephrol* 2012; 2012: 917465.
110. Horrocks LA, Yeo YK. Health benefits of docosahexaenoic acid (DHA). *Pharmacol Res* 1999; 40: 211–225.
111. Hager MR, Narla AD, Tannock LR. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18: 29–40.
112. Nagao M, Nakajima H, Toh R, Hirata K-I, Ishida T. Cardioprotective Effects of High-Density Lipoprotein Beyond its Anti-Atherogenic Action. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25: 985–993.
113. Miao T, Huang B, He N, Sun L, Du G, Gong X, et al. Decreased Plasma Maresin 1 Concentration Is Associated with Diabetic Foot Ulcer. *Mediators Inflamm* 2020; 2020: 4539035.
114. Oliveira Perucci L, Pereira Santos TA, Campi Santos P, Ribeiro Teixeira LC, Nessralla Alpoim P, Braga Gomes K, et al. Pre-eclampsia is associated with reduced resolvin D1 and maresin 1 to leukotriene B4 ratios in the plasma. *Am J Reprod Immunol* 2020; 83(2): e13206.
115. Jung TW, Kim HC, Abd El-Aty AM, Jeong JH. Maresin 1 attenuates NAFLD by suppression of endoplasmic reticulum stress via AMPK-SERCA2b pathway. *J Biol Chem* 2018; 293: 3981–3988.

116. Laiglesia LM, Lorente-Cebrián S, Martínez-Fernández L, Sáinz N, Prieto-Hontoria PL, Burrell MA, et al. Maresin 1 mitigates liver steatosis in ob/ob and diet-induced obese mice. *Int J Obes (Lond)* 2018; 42: 572–579.
117. Nehus E. Obesity and chronic kidney disease. *Current Opinion in Pediatrics* 2018; 30: 241.
118. Jiang M, Zheng H, Xu C, Wang Y, Wan T. Meta-Analysis Treatment Hyperphosphatemia Chronic Renal Failure Based on Nano Lanthanum Hydroxide. *J Nanosci Nanotechnol* 2020; 20: 6555–6560.
119. Suki WN, Moore LW. Phosphorus Regulation in Chronic Kidney Disease. *Methodist Debaquey Cardiovasc J* 2016;12:6–9.
120. Waller S. Parathyroid hormone and growth in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:195–204.
121. Rostand SG, Drüeke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56: 383–392.
122. Asche CV, Marx SE, Kim J, Unni SK, Andress D. Impact of elevated intact parathyroid hormone on mortality and renal disease progression in patients with chronic kidney disease stages 3 and 4. *Current Medical Research and Opinion* 2012; 28:1527–1536.
123. Abdalnour R-EE, Dalli J, Colby JK, Krishnamoorthy N, Timmons JY, Tan SH, et al. Maresin 1 biosynthesis during platelet-neutrophil interactions is organ-protective. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111:16526–16531.
124. Lannan KL, Spinelli SL, Blumberg N, Phipps RP. Maresin 1 induces a novel pro-resolving phenotype in human platelets. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 802–813.