



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN HASTALARDA SERUM
İRİSİN DÜZEYİNİN BİYOEMPEDANS ÖLÇÜMLERİ VE
NÖROPATİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Neslihan KORKMAZ SEZER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Gülperi ÇELİK

Konya-2024

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN HASTALARDA SERUM
İRİSİN DÜZEYİNİN BİYOEMPEDANS ÖLÇÜMLERİ VE
NÖROPATİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Neslihan KORKMAZ SEZER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Danışman
Prof. Dr. Gülperi ÇELİK**

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından '23122029' proje numarası ile desteklenmiştir.

Konya –2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel katkı ve mesleki tecrübesini esirgemeyen destek ve ilgisini her zaman hissettiğim çok değerli tez hocam Prof. Dr. Gülperi ÇELİK'e,

İç hastalıkları uzmanı olarak yetişmemde bilgi ve deneyimlerinden katkıda bulunan üzerimde emeği geçen tüm değerli hocalarıma, asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük katkısı olan her zaman destekçim olan sevgili annem, babam ve sevgili kardeşlerim,

Varlığını her zaman hissettiğim çok değerli eşim Fatih Bilal SEZER'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr.Neslihan KORKMAZ SEZER

Konya, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
TABLO DİZİLİMİ	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı ve Evrelendirmesi	3
2.1.2 Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi	4
2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığının Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	5
2.1.4 Kronik Böbrek Hastalığının Tanı Testleri	6
2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığının Klinik Özellikleri	8
2.1.6. Üremik nöropati.....	10
2.2. Kronik Böbrek Hastalığında Nörolojik Bozukluklar	11
2.2.1.Merkezi Sinir Sistemi	11
2.2.2. Periferik Sinir Sistemi.....	11
2.2.2.1.Mononöropati.....	11
2.2.2.2.Polinöropati.....	12
2.2.2.3.Otonom nöropati	13
2.3.İrisin	14
2.4.Biyoempedans	20
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	26
3.1. Çalışmadan dışlanma kriterleri	26
3.2. İrisin düzeyi ölçülmesi	26
3.3. Biyoempedans	27
3.4. Elektromiyografi	28
3.5. İstatistiksel Verilerin Analizi	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA ..	51

6. SONUÇ.....	59
7. KAYNAKÇA.....	61
ÖZET.....	66
ABSTRACT.. ..	67
EKLER	68



SİMGELER VE KISALTMALAR

AS: Adenilat Siklaz

ATP: Adenozin Trifosfat

BİA: Biyoempedans Analizi

BKAP: Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli

BKİ: Beden Kitle İndeksi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BUN: Kan Üre Azotu (Blood Urea Nitrogen)

CAMP: Adenozin Monofosfat

CIMT: Karotis İntima-Media Kalınlığı

CKD-EPI: The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CREDIT: Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması

CRP: C Reaktif Protein

DBP: Diyastolik Kan Basıncı

DL: Distal Latans

DM: Diyabetes Mellitus

DSAP: Duysal Sinir Aksiyon Potansiyeli

DSPN: Distal Simetrik Sensorimotor Polinöropati

DTPA: Dietilen Triamin Pentaasetik Asit

EMG: Elektromiyografi

ERK: Extracelluler-signal regulated kinase

FA: Faz Açısı

FNDC5: Fibronektin Tip 3 Alanı İçeren Protein 5

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

HbA1c: Hemogloblin A1c

HD: Hemodiyaliz

HDK: Hücre Dışı Kitle

HDS: Hücre Dışı Su

HİS: Hücre İçi Su

HSK: PK Hormon Sensitif Kinaz

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

KTS: Karpal Tünel Sendromu

MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinaz
MDRD: The Modification of Diet in Renal Disease
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NSS: Nöropati Semptom Skoru
PGC-1 α : Peroksizom Proliferatör Koaktivatör -1 Alfa
PK: Protein Kinaz
PNP: Polinöropati
RZ: Rezistans
XC: Reaktans
Rz/Xc: Rezistansın Reaktansa Bölümünün Arktanjantı
SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SBP: Sistolik Kan Basıncı
TG: Trigliserit
tGFH: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızının
UCP1: Uncoupling protein-1
USRDS: Amerika Birleşik Devletleri Böbrek Veri Sistemi (United States Renal Data System)
VHK: Vücut Hücre Kitlesini
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
Z: Empedans

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: İrisin Etki Mekanizması	15
Şekil 2: İrisin Salınımı ve Etkileyen Faktörler	16
Şekil 3: İrisin Molekülü Görevleri	19
Şekil 4: Şemalaştırılmış Vücut Bileşenleri	21
Şekil 5: Kontrol Grubunda ve PNP'si Olan Evre 3-5 KBH Hastalarında İrisin Düzeyleri	50



TABLO DİZİLİMİ

Tablo 1: 2012 Yılı KDIGO Kılavuzuna Göre KBH Kriterleri	3
Tablo 2: GFH ve Albüminüri Kategorilerine Göre Kronik Böbrek Hastalığı Risk ve Prognozu (KDIGO, 2012).....	4
Tablo 3: GFH Hesaplamada Kullanılan Formüller	7
Tablo 4: KBH’de Görülen Klinik Bulgular.....	8
Tablo 5: Yetişkinlerde Cinsiyete ve Yaşa Göre Vücut Yağ Yüzdesi	23
Tablo 6: Grupların Yaş, Cinsiyet ve Ek Hastalıklarının Karşılaştırılması.....	29
Tablo 7: Grupların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması.....	29
Tablo 8: Grupların Biyoempedans Değerlerinin Karşılaştırılması	30
Tablo 9: Grupların Üst Ekstremitte Motor Sinir EMG Bulgularının Karşılaştırılması	31
Tablo 10: Grupların Alt Ekstremitte Motor Sinir EMG Bulgularının Karşılaştırılması	33
Tablo 11: Grupların Duyusal Sinir EMG Bulgularının Karşılaştırılması	34
Tablo 12: Grupların Nöropati Bulgularının Karşılaştırılması	35
Tablo 13: Hasta ve Kontrol Gruplarında İrisin Düzeylerinin Yaş ve Laboratuvar Değerleriyle İlişkisi.....	37
Tablo 14: Hasta ve Kontrol Gruplarında İrisin Düzeylerinin Biyoempedans Değerleri ile İlişkisi.....	38
Tablo 15: Hasta ve Kontrol Gruplarında İrisin Düzeylerinin Üst Ekstremitte Motor Sinir EMG Değerleri ile İlişkisi	39
Tablo 16: Hasta ve Kontrol Gruplarında İrisin Düzeylerinin Alt Ekstremitte Motor Sinir EMG Değerleri ile İlişkisi	40
Tablo 17: Hasta ve Kontrol Gruplarında İrisin Düzeylerinin Duyusal Sinir EMG Değerleri ile İlişkisi.....	41
Tablo 18: KBH Hastalarının İrisin ve Üst Ekstremitte Motor Sinir EMG Değerlerinin Evrelere Göre Karşılaştırılması.....	42
Tablo 19: KBH Hastalarının Alt Ekstremitte Motor Sinir EMG Değerlerinin Evrelere Göre Karşılaştırılması	44
Tablo 20: KBH Hastalarının Duyusal Sinir EMG Değerlerinin Evrelere Göre Karşılaştırılması	46
Tablo 21: KBH Hastalarının Nöropati Bulgularının Evrelere Göre Karşılaştırılması	48

Tablo 22: Hastaların İrisin Düzeylerinin Pnp Varlığına Göre Karşılaştırılması..... 49



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek fonksiyonlarının zamanla azalmasıyla ortaya çıkan ve sıklıkla düşük glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ile tanımlanan durumdur. GFH, böbreklerin kanı temizleyerek atık ürünleri idrarla atma yeteneğinin göstergesidir. KBH tanısında, GFH'nin düşük olması temel bir belirleyicidir. KBH tanısı için kullanılan kriterlerden birisi GFH'nin 60 ml/dk/1.73 m²'nin altında olması durumudur. Bunun yanı sıra, böbrek hasarı belirteçlerinin idrar, kan ve radyolojik tetkiklerde tespit edilmesi veya belirtilerin en az 3 ay boyunca var olması da önemli bir kriterdir. Bu kriterler, kronik böbrek hasarının teşhis edilmesi ve KBH'nin sınıflandırılması için kullanılan temel ölçütler arasında yer alır. Tanı, tedavi ve takip süreçlerinde bu belirleyicilerin değerlendirilmesi önemlidir (1).

Kronik böbrek hastalığı hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde ciddi bir halk sağlığı problemi olarak ortaya çıkmaktadır. KBH, dünya genelinde yaşam kalitesini düşürmekte ve hastaların mortalite riskini artırmaktadır. Hastalığa bağlı sayısız komplikasyon, morbidite riskinin de yükselmesine neden olmaktadır (2). Bu komplikasyonlar arasında en yaygın görülen nörolojik sorun, üremik nöropati olarak da isimlendirilen periferik nöropatidir. Üremik nöropati, diyaliz hastalarının %90'ını etkilemektedir ve glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 12 mL/dk'nın altına düştüğü durumlarda klinik olarak belirginleşmektedir. Güncel çalışmalar, nöropatinin diyaliz öncesi hastaların %70'inde belirgin olduğunu göstermektedir (2, 3).

2012 yılında Boström ve arkadaşları tarafından keşfedilen irisin bir transmembran protein olan fibronektin tip 3 alanı içeren protein 5'in (FNDC5) bir parçası olarak ayrılan ve sekrete edilen bir adipo-miyokindir. İrisin, egzersiz sırasında başta iskelet kası olmak üzere çeşitli dokularda sentezlenir ve beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürerek enerji harcamasını ve ısı üretimini sebep olmaktadır (4, 5).

Yapılan bazı çalışmalarda en düşük irisin seviyeleri, KBH'nin 5. evresi olan hastalarda gözlenmiştir (6, 7).

İrisin düzeylerinin antropometrik parametrelerle korelasyonu, dolaşımdaki irisinin biceps çevresi, yağsız ktle ve VKİ (vücut kitle indeksi) ile pozitif korelasyona sahip olduğunu ortaya koymuştur. Buna karşılık, yaşın irisin seviyeleri ile negatif ilişkili olduğu bildirilmektedir (8).

İrisin, vücutta egzersiz yapılmasıyla salgılanan bir hormon olarak bilinir ve son zamanlarda sinir sistemi üzerindeki potansiyel etkileri üzerine yapılan araştırmalar artmaktadır. İrisinin nöroprotektif (sinir koruyucu) etkilere sahip olabileceği öne sürülmüştür, ancak bu mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır (9).

Çalışmamızda, elektromiyografik incelemelerle KBH olmayan bireyler ile KBH hastalarında nöropati gelişen ve gelişmeyenlerin karşılaştırılarak nöropati varlığı ile irisin düzeylerinin ilişkisini belirlemeyi, ayrıca irisin düzeylerinin biyoempedans ölçümleri ile vücut kitle indeksi ve yağsız kitle ölçüleri ile ilişkisinin olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı ve Evrelendirmesi

Kronik Böbrek Hastalığı dünyanın pek çok yerinde giderek artan önemli bir halk sağlığı sorunu olup çeşitli nedenlere bağlı olarak nefron sayısı ve fonksiyonlarının progresif azalması ve buna bağlı olarak ortaya çıkan sıvı-elektrolit dengesinin, metabolik-endokrin fonksiyonların kronik ve ilerleyici bozulması ile karakterize bir hastalıktır (10) . KBH etiyojisinden bağımsız olarak en az 3 ay devam eden fonksiyonel veya yapısal bozukluğunun böbrek hasarı oluşturması ve/veya tahmini glomerüler filtrasyon hızının (tGFH) 60 ml/dk/1,73 m²'nin altına düşmesiyle tanımlanmaktadır (1).

2012 yılında Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) tarafından yayınlanan Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirme ve Yönetim Kılavuzu, kronik böbrek hastalığının tanımı ve değerlendirilmesi konularında önemli değişikliklere işaret etmektedir (Tablo 1) (11).

Tablo 1: 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre KBH kriterleri (11)

KBH Kriterleri (Kriterlerden en az biri 3 aydan uzun süredir olmalı)	
Böbrek Hasarının Belirteçleri	Albüminüri İdrar sediment anormallikleri Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler Histolojik olarak saptanmış anormallikler Görüntüleme ile saptanmış yapısal anormallikler Böbrek nakli öyküsü
GFH azalması	GFH'nin 60 ml/dk/1.73 m ² 'nin altında olması

2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre KBH, GFH kategorisine ve albüminüri kategorisine göre sınıflandırılır (11). KDIGO 2012 kılavuzunda GFH azaldıkça ve/veya albüminüri miktarı arttıkça KBH'nin progresyonu da arttığı bildirilmektedir. Bu kılavuzda risk grupları renklerle belirtilmiştir. Kırmızı renkle işaretlenen kısım böbrek hastalığı progresyonu hızlı olup prognozu kötü olan hasta grubudur (Tablo 2) (11).

Tablo 2: GFH ve albüminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı risk ve prognozu (KDIGO, 2012) (11)

				Albüminüri Kategorileri		
				A1	A2	A3
				Normal / yüksek normal	Yüksek	Çok yüksek
				<30 mg/gr <3 mg/mmol	30-300 mg/gr 3-30 mg/mmol	>300 mg/gr >30 mg/mmol
GFH Kategorileri (ml/dk/1.73 m ²)	G1	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif - orta derecede azalmış	45-59			
	G3b	Orta - şiddetli derecede azalmış	30-44			
	G4	Şiddetli azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			

2.1.2 Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi

Amerika Birleşik Devletleri Böbrek Veri Sistemi (United States Renal Data System-USRDS) 2011 yılı ulusal raporunda nüfus genelinde 2001–2004 yılları arasında KBH prevalansı %15,8, 2005-2008 yılları arası KBH prevalansı %15,1 olarak belirtilmiştir. GFH <60 ml/dk/1,73 m² olan hasta grubunun prevalansı ise %7,8'dir (12).

Yapılan çeşitli araştırmalarda Avrupa'da 45-74 yaş aralığında KBH prevalansı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Norveç'te bu oran %6,3 iken Almanya'da %25,6 olarak belirlenmiştir. Bu veriler, KBH yaygınlığının ülkeler arasında ne kadar değişebildiğini göstermektedir (13). 44 ülkenin yer aldığı bir meta-analizde, küresel KBH prevalansı %13,4 olarak belirlenmiştir. Ayrıca, 33 ülkede yapılan başka bir meta-analizde erkeklerde KBH prevalansı %13,4, kadınlarda ise %11,8 olarak tespit edilmiştir (14, 15).

Ülkemizde 2006-2008 yılları arasında KBH prevalansı ile eşlik eden komorbiditelerin görülme durumlarının yaygınlığı Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması (CREDIT) ile araştırılmıştır. Çalışmaya Türkiye’deki 23 ilden seçilen 10748 birey dahil edilmiştir. Türkiye’de genel yetişkin nüfusta KBH prevalansı %15,7 olarak ve mikroalbüminüri %10,2, makroalbüminüri ise %2 bulunmuştur. Ülkemizdeki yetişkin nüfusta böbrek hastalığı yaygınlığını belirlemek için yapılan çalışmalar sonucunda, her 6-7 kişiden birisinde çeşitli evrelerde böbrek hastalığı bulunduğu ortaya çıkmıştır. KBH prevalansı incelendiğinde, %18,4 kadınlarda ve %12,8 erkeklerde olarak belirlenmiştir. Bu veriler, kadınlarda erkeklere göre KBH riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu tür sağlık verileri, toplum sağlığını yönetmek ve önleyici sağlık tedbirleri geliştirmek için önemli bir bilgi kaynağı sağlar. KBH prevalansı 40 yaşın altında <%10 iken 80 yaşın üzerinde >%50’dir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) düşük olan (<60 ml/dk/1,73 m²) hastaların oranı %5,09 olarak belirtilmiştir. Bu durumda, her 20 yetişkinden birinde kritik seviyede KBH var olduğu anlamına gelir. Prevalans bölgeler arasında da farklılık göstermektedir. Marmara ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde, diğer bölgelere kıyasla daha yüksek oranlar belirlenmiştir. Aynı çalışmada, kronik böbrek hastalığı riski taşıyan komorbid durumlar şu oranlarda tespit edilmiştir: %76,3 dislipidemi, %35,2 aktif sigara kullanımı, %32,7 hipertansiyon, %32,1 abdominal obezite, %31,3 metabolik sendrom, %20,1 obezite ve %12,2 diyabet (16).

2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığının Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Kronik böbrek hastalığının en sık nedenleri aşağıdaki gibidir (17) .

- Diyabet mellitus tip 2 (%30-50)
- Hipertansiyon (%27,2)
- Primer glomerülonefrit (%8,2)
- Diyabet mellitus tip 1 (%3,9)
- Kronik tübülointerstisyel nefrit (%3,6)
- Kistik veya kalıtsal hastalıklar (%3,1)
- Sekonder glomerülonefrit veya vaskülit (%2,1)
- Plazma hücre hastalıkları veya neoplazmı (%2,1)

Kronik böbrek hastalığının başlamasına ve ilerlemesine neden olan, toplumlar arasında sıklığı değişen birçok risk faktörü vardır. Kişinin genetik yapısı ve çevresel

faktörleri onu böbrek hastalığı açısından riskli duruma getirir. Soy, doğum ağırlığının düşük olması, cinsiyet, ileri yaş ve ailede böbrek hastalığı öyküsü gibi faktörler bunlardandır. Gelişmiş ülkelerde; ileri yaş, hipertansiyon öyküsü, diyabet varlığı, obezite ve kronik sigara kullanımı KBH ile bağlantılıdır (18).

2.1.4 Kronik Böbrek Hastalığının Tanı Testleri

Kronik böbrek hastalığına sahip birçok insan asemptomatiktir veya kaşıntı veya iştahsızlık gibi spesifik olmayan semptomlara sahiptir. Tanı genellikle idrar veya kan testleri sırasında tesadüfi bulgulardan sonra veya semptomlar şiddetlendiğinde konulur. Böbrek fonksiyonunun göstergesi olan GFH ya ekzojen belirteçlerden [DTPA (Dietilen Triamin Pentaasetik Asit), iohexol gibi] ya da formüller kullanılarak tahmin edilir. Böbrek biyopsi örnekleri, glomerüler skleroz, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis gibi yaygın değişiklikler yoluyla kesin KBH kanıtı gösterilebilir (17).

Glomerüler filtrasyon hızı ekzojen filtrasyon belirteçlerinin renal klirensi ile dolaylı olarak ölçülebilir. Referans standart belirteci inülin'dir. İnülin, plazma proteinine bağlanmaz; böbrek tarafından serbestçe süzülür. Metabolizmaya, tübüler sekresyona veya yeniden emilime uğramaz, bu nedenle glomerüler filtrasyonla hızla idrarla atılır. Pahalı olduğu için nadiren tercih edilen inülin yerine genellikle diğer filtrasyon belirteçleri kullanılır (19).

Böbrek fonksiyonundaki değişikliği izlemenin daha basit ve daha ucuz bir yöntemi, GFH'yi tahmin etmek için endojen bir filtrasyon belirteci kullanmaktır. Yaygın olarak kullanılan biyobelirteçler kreatinin ve sistatin C'dir. Biyobelirteçlerin kullanımının başlıca sınırlaması, ölçülen konsantrasyonlarının GFH'deki farklılıklar dışındaki nedenlerle değişmesidir. Kas metabolizmasının bir yan ürünü olan kreatinin, genellikle oldukça sabit oranda üretilir ve glomerül tarafından serbestçe filtrelendir. Konsantrasyonlar azalan GFH ile artar, fakat aynı zamanda artan kas kitlesi ile de artar (17). Yaş, cinsiyet, etnik köken ve vücut ağırlığı gibi değişkenleri içeren kreatinin temelli GFH tahmini denklemleri, popülasyonlar arasındaki kas kitlesi değişimine bağlı olarak kusurlu ölçümlere yol açabilir (17).

Kullanılan denklemler Cockcroft-Gault, The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) gibi formüllerdir (Tablo 3) (20).

Tablo 3: GFH hesaplamada kullanılan formüller

MDRD formülü: $GFH (mL/dk/1.73 m^2) = (175 \times Skr) - 1.154 \times (Yaş) - 0.203 \times (0.762 \text{ kadın ise}) \times (1.212 \text{ Afrikalı-Amerikalı ise})$
Cockcroft-Gault formülü: $GFH C\&G = (140 - Yaş) \times Vücut \text{ Ağırlığı (kg)} / 72 \times Serum \text{ Kreatinini (mg/dl)} [Kadınlar için \times 0,85]$
CKD-EPI formülü: $GFHCKD-EPI = 141 \times min.(Skr./ k, 1)^a \times maks.(Skr./ k, 1) - 1,209 \times 0,993^{Yaş} [Kadınlar için \times 1,018], [Siyah ırk için \times 1,159]$

Skr.= serum kreatinin; k= kadınlar için 0,7; erkekler için 0,9; a= kadınlar için -0,329; erkekler için -0,41; min= Scr / k minimumu ya da 1; maks.= Scr / k maksimumu ya da 1

Kreatinin konsantrasyonunu etkileyen ek faktörler arasında aşırı protein alımı ya da protein takviyelerinin kullanımı, fiziksel aktivite, tübüler sekresyon, böbrek dışı atılım ve etkileri GFH düştükçe değişebilen kreatinin yıkımı yer alır. Bazı ilaçlar, tübüler kreatinin sekresyonunun ilaca bağlı inhibisyonu nedeniyle (örn., trimetoprim, simetidin, fenofibrat veya pirimetamin) veya tahlil tekniğiyle etkileşim (örn. sefalosporinler, askorbik asit, metildopa, levodopa, glukoz, bilirubin veya flusitozin) ile kreatinin konsantrasyonlarının yanlış bir şekilde yükselmesine neden olabilir (17).

Sistatin C, tüm çekirdekli hücrelerde üretilen, kas kitlesi ve diyetle göre daha az değişen, düşük moleküler ağırlıklı bir proteindir. Bununla birlikte, sistatin konsantrasyonları yaş ve cinsiyetten etkilenir. Kortikosteroid kullanımı, inflamasyon, sigara kullanımı ve hipertiroidizmde arttığı görülmektedir (21, 22).

Renal kreatinin klirensi, serumdaki ve belirli bir süre (genellikle 24 saatlik) idrarda toplanan kreatinin konsantrasyonu ölçülerek de belirlenebilir. Ancak bu yöntem daha az kullanılmaktadır ve tüm GFH aralıklarında, hasta özelliklerinden bağımsız olarak, kreatinin klirensinin GFH'yi daha doğru tahmin ettiği ve yalnızca serum kreatinin konsantrasyonundan GFH'yi tahmin etmek için kullanılan diğer yöntemlerden daha az kesin olduğu konusunda bazı kanıtlar bulunmaktadır.(23).

Böbrek hasarının ölçüsü olarak proteinüri de kullanılır. Sağlıklı yetişkinlerde idrarda protein kaybı günde 150 mg'dan az ve albümin kaybı günde 30 mg'dan azdır. Bu değerlerin üzerindeki kalıcı proteinüri, böbrek hasarına işaret edebilir. Albüminürinin geçici olarak yükselebileceği durumlar arasında menstrüel kan kontaminasyonu, idrar yolu enfeksiyonu, yorucu egzersiz, ortostatik proteinüri ve sepsis gibi durumlar bulunmaktadır. Bu durumlar vasküler geçirgenliği artırabilir ve geçici proteinüriye neden olabilir. Proteinüri, yani idrarda protein bulunması, böbrek hastalıklarının bir belirtisi olabilir. Kronik proteinüri, son dönem böbrek yetmezliği riskini artırabilir ve erken ölüm ile ilişkilendirilebilir. Ancak, proteinüri daha erken azalıyorsa, bu durum böbrek hastalığının daha yavaş ilerlediği veya daha az ciddi olduğu anlamına gelebilir. Üriner protein kaybını ölçmek için referans standart, albüminin 24 saat idrar toplanarak ölçülmesidir (24).

2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığının Klinik Özellikleri

Kronik böbrek hastalığının evreleri ile klinik durum arasında yakın bir ilişki vardır. KBH'de etkilenmeyen organ veya sistem neredeyse bulunmamaktadır. Üremik semptomlar GFH 35-50 ml/dk değerine ulaşınca ortaya çıkar ve GFH 15 ml/dk'nın altına indiğinde son dönem böbrek yetmezliği durumu söz konusu olur. GFH 15-30 mL/dk iken hastaların %75'inde hipertansiyon, %50'sinde anemi, % 20'sinde asidoz, hiperparatiroidizm, hiperfosfatemi ve hipokalsemi ve %5-10'unda serum albumin düşüklüğü saptanır (25).

Kronik böbrek hastalığında görülmekte olan klinik bulgular ve etkilediği sistemler Tablo 4'te gösterilmiştir (26, 27).

Tablo 4: KBH'de ortaya çıkan klinik bulgular

Etkilediği Sistem	Etkileri
Santral Sinir Sistemi	Konsantrasyon bozukluğu, huzursuzluk, ajitasyon, konvülsiyon, koma, konuşma bozukluğu, uyku düzensizlikleri, demans, baş ağrısı, sersemlik, yorgunluk, meningism, tik, titreme, kasılma, terleme
Periferik Sinir Sistemi	Polinöropati, mononöritis multiplex huzursuz bacak (restless leg), kramplar

Dolaşım Sistemi	Hipertansiyon, perikardit, ödem, ateroskleroz, kardiyomiyopati, aritmi, kalp kapak hastalığı
Sindirim Sistemi	İştahsızlık, hıçkırık, parotit, bulantı, kusma, kanama, gastrit, ağız yarası, pankreatit, ülser, kronik hepatit, reflü, özofajit (kandida, herpes...), ileus, bağırsak perforasyonu, asit
Solunum Sistemi	Üremik akciğer, akciğer ödemi, plevral sıvı
Deri	Kaşıntı, hiperpigmentasyon, solukluk, tırnak bozuklukları, üremik döküntü, ciltte yara, yara iyileşmesinde gecikme
Kas-İskelet Sistemi	Üremik kemik hastalığı, osteomalazi, osteoporoz, hiperparatiroidi, beta2-mikroglobülin amiloidozu, D vitamini metabolizması bozuklukları, artralji, artrit
Hematolojik Sistem	Kanama bozuklukları, anemi, eritrosit fragilitesinde artış, lenfopeni
İmmünolojik Sistem	Enfeksiyonlara eğilim, bağışıklık sisteminin zayıflaması
Endokrin Sistemi	Glukoz intoleransı, kolesterol ve trigliserit yüksekliği, büyüme-gelişme geriliği, libido azalması, hipogonadizm, impotans, hiperürisemi, hiperprolaktinemi, beslenme bozukluğu
Sıvı ve Elektrolit Dengesi	Hipo ve hipervolemi, hipo ve hipernatremi, hipokalsemi, hipo ve hiperpotasemi, hiperfosfatemi, hipermagnezemi, metabolik asidoz
Ayrıca	Kilo kaybı, susuzluk, hipotermi, ağız kokusu, cilt ve cilt altı kalsifikasyonu, karpal tünel sendromu, gece sık idrara çıkma

Kronik böbrek hastalığının erken evresinden itibaren anemi ortaya çıkmaya başlar (11). Sindirim sistemi komplikasyonları arasında yer alan iştahsızlık, bulantı, kusma, ağızda koku, stomatit, gastrit, peptik ülser ve kanama kronik böbrek hastalığının ilk belirtilerindendir. Kronik böbrek hastalığında; baş ağrısı, huzursuzluk, ajitasyon, konvülsiyon, koma, konuşmada bozukluk, uykuda düzensizlik, demans, sersemlik, yorgunluk, meningism, tik, titreme, kasılma, terleme bozuklukları, huzursuz bacak sendromu, periferik nöropati ve otonomik nöropatiye bağlı ortostatik hipotansiyon sıkça görölmektedir. Genellikle vücudun distal bölgelerinde başlayan ve zamanla vücudun daha proksimaline doğru ilerleyen sinir hasarı durumuna periferik nöropati denir. Üremik periferik nöropati ise böbrek yetmezliği gibi durumlarda ortaya çıkan bir tür periferik nöropatidir. Bu durumda, ilk belirtiler genellikle uyuşma şeklinde ortaya çıkar. Bu belirti, genellikle ayaklarda ve ellerde başlar ve zamanla ilerler (28).

2.1.6. Üremik nöropati

Kronik böbrek hastalığı bulunan hastalarda üremiye bağlı bulunan toksinler, hem santral sinir sistemi (beyin ve omurilik) hem de periferik sinir sistemi (vücudun diğer bölgelerindeki sinirler) üzerinde çeşitli bozukluklara neden olabilir. İlk olarak 1962 yılında Hegstrom tarafından üremik nöropati tanımlanmıştır (29). Üremik nöropatinin merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sistemi üzerinde çeşitli etkileri olabilir (30). KBH'nin ilerlemesiyle birlikte üre ve diğer metabolik atıkların birikimi nedeniyle üremik nöropati gelişebilir. Üremik nöropati, KBH olan hastalarda sinir sistemi fonksiyonlarında bozulmaya neden olan bir durumdur. Bu durum, hastalığın süresi ve şiddetiyle ilişkilidir ve görülme sıklığı %10 ile %80 arasında değişebilir. Üreminin toksik etkileri ve diyaliz sırasında metabolik denge değişiklikleri, özellikle beyin ve beyin sapındaki bazı bölgelerde belirgin değişikliklere yol açabilir (31).

Kronik böbrek hastalığında, hem merkezi sinir sistemi hem periferik sinir sistemi bozukluklarına yol açan etkenler tam olarak anlaşılmamıştır (32). Kronik böbrek hastalığında vücutta biriken üremik toksinler (üre, kreatinin, ürik asit, guanidin bileşikleri, hippürik asit, bazı amino asitler, poliaminler, polipeptidler, indolik asit, fenoller, aseton, glukuronik asit, miyoinositol, karnitin, parathormon, fosfat ve sulfat gibi organik ve inorganik maddeler) nörolojik sistemin tamamını etkileyebilmektedir (33).

Azalan GFH ile nöropati gelişme riski artmakta olup kadınlara göre erkeklerde fazla saptanmaktadır. Nöropatide görülen ilk belirtiler, bacaklarda ortaya çıkan yorgunluk ve akşamları artmakta olan yanma şeklindeki ağrılardır. Muayene bulguları arasında ilk olarak vibrasyon duyusu kaybı ve derin tendon reflekslerinin azalması ya da kaybı gözlemlenir (34, 35).

2.2. Kronik Böbrek Hastalığında Nörolojik Bozukluklar

2.2.1. Merkezi Sinir Sistemi

Kronik Böbrek Hastalığında saptanan santral sinir sistemi komplikasyonları arasında huzursuz bacak sendromu, fırsatçı enfeksiyonlar, intrakraniyal hipotansiyon, intrakraniyal hipertansiyon, üremik ensefalopati, diyaliz disequilibrium sendromu, diyaliz demansı, serebrovasküler hastalıklar, osmotik myelinozis, maligniteler sayılabilir (36, 37).

2.2.2. Periferik Sinir Sistemi

2.2.2.1. Mononöropati

Üremide periferik sinirlerin lokal iskemi ve basıya karşı duyarlılığı artar (36). Hemodiyaliz (HD) hastalarında mononöropatiler, klinik komplikasyonlardan sıklıkla görülmektedir, ulnar, median ve femoral sinirlerde daha çok ortaya çıkar. Karpal tünel sendromu (KTS), hemodiyaliz hastalarında sıklığı daha fazla görülen mononöropatidir ve %6-31 arasında değişen prevalansı vardır. Uzun zamanlı hemodiyaliz tedavisi almakta olan hastalarda β 2-mikroglobulin amiloidozu komplikasyon olarak karşılaşılan ve KTS'nin etyolojisinde sorumlu en önemli etkindir. Diğer nedenler arasında distal ekstremiteden kan akışını sağlamak için yerleştirilmiş olan arteriovenöz fistüllerin ve üremik tümöral kalsinozis de yer alır. Semptomlar, elin ventral yüzeyi ve parmak I-III ile parmak IV'ün medial yüzeyini kapsayan yanıcı ağrı ve paresteziyi içerir. Tenar kas atrofisi meydana gelebilir. Böbrek nakli semptomları hafifletir ancak amiloidozu tersine çevirmez (36).

Ulnar nöropati, kronik böbrek hastalığı (KBH) olan bireylerde sıkça rastlanan bir durumdur ve hemodiyaliz tedavisi gören hastaların yaklaşık %51'inde görülmektedir. Uzun diyaliz tedavisi sırasında ortaya çıkabilecek bazı komplikasyonlar arasında eksternal kompresyon ve Karpal Tünel Sendromu (KTS) gibi durumlar sayılabilir. Bu tür komplikasyonların ortaya çıkmasında özellikle arteriovenöz fistüller ve üremik tümöral kalsinozis önemli faktörler arasında yer alır.

Bolton ve arkadaşları tarafından tanımlanan ve daha sonra iskemik monomelik nöropati olarak adlandırılan, üst ekstremité arteriovenöz fistüllerinde ortaya çıkan akut başlayan nöropati de görülebilir. Akut ekstremité iskemisi, arteriyel kanın ekstremitenin distal bölgelerinde venöz sisteme geçiş yaparak şant oluşturması sonrası meydana gelir. İskeminin şiddeti genellikle sinirleri etkiler, ancak kas gibi iskemik hasara karşı yüksek eşik değeri olan diğer dokularda değişikliklere neden olmaz. Diyabetik hastalar, özellikle periferik vasküler hastalığı veya nöropatisi bulunanların riski daha yüksektir. Elektromiyografi sonuçları, proksimal kasların sağlam olduğunu, ancak distal ekstremité kaslarında nörojenik anormallikler olduğunu ortaya koyar. Median sinirin etkilenmesi mümkündür, ancak bu sinirdeki iletim bloğu çoğunlukla geri dönüşümlüdür. Fistülün erken dönemde ligasyonu veya revizyonu, klinik ve elektrofizyolojik açıdan anlamlı bir iyileşme sağlar (38).

2.2.2.2. Polinöropati

Metabolik hastalıklarla ilişkili nöropatiler genellikle yavaş seyirlidir. Distal Simetrik Sensorimotor Polinöropati (DSPN), parestezi, bozulmuş titreşim hissi, derin tendon reflekslerinde azalma, kas erimesi ve güçsüzlükle karakterize olup aylar içinde ilerler, ancak bazen daha hızlı bir seyir izleyerek belirgin sakatlığı tetikleyebilir (39).

Böbrek yetmezliğine bağlı periferik nöropati (üremik nöropati) ile ilgili olarak, KBH olan hastaların yaklaşık %60-90'ında, özellikle hemodiyalizde evre 5'de (glomerüler filtrasyon hızı <12 mL/dak) DSPN gelişir (39).

Polinöropati, böbrek yetmezliği ile ilişkili bir komplikasyondur ve gelişimindeki önemli faktörler arasında böbrek yetmezliğinin ne kadar süredir var olduğu ve şiddeti yer alır. Ayrıca, ileri yaşlarda nöropati sıklığı daha çok görülmektedir. Polinöropatiye neden olan temel patolojik bozukluk, segmental demiyelinizasyona yol açan aksonal dejenerasyondur. Üremik nöropatinin patogenezi tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, bazı faktörlerin bu süreçte rol oynadığı düşünülmektedir. Bu faktörler arasında tiamin eksikliği, transketolaz aktivitesinde azalma, dolaşımdaki biotin ve çinko konsantrasyonlarında azalma, fenol ve miyoinozitol konsantrasyonlarında artma ve hiperparatiroidizm bulunmaktadır (40, 41).

Motor semptomlar duysal semptomlara kıyasla genellikle sıklığı daha az görölmekte ve bu semptomlar genellikle hastalığın ilerlemiş aşamalarını yansıtmaktadır. Motor semptomlar arasında kas atrofisi (kasların küçölmesi), miyoklonus (kaslarda ani ve istemsiz kasılmalar) ve sonunda paralizi (felç) bulunur (41).

Üremik nöropatinin tipik semptomları sinsi başlangıçlıdır ve ağrı ile paresteziyi içerebilir; bunlar en yaygın ve en erken semptomlar olarak kabul edilir. Alt ekstremitelerde güçsüzlük ve atrofi duysal semptomları takip eder. Hastalığın ilerlemesiyle bu semptomlar proksimale doğru ilerler ve üst ekstremiteleri de içine alır (39).

Elektrofizyolojik incelemelerde genellikle aksonal dejenerasyon ve sekonder demiyelinizasyon tespit edilebilir. Üremik nöropatinin tanısında sıkça kullanılan parametreler arasında alt ekstremitelerde F dalga parametreleri, ayaklardaki vibrasyon algılama eşiğı, sural sinirin duysal aksiyon potansiyeli amplitüdü ve azalmış sinir iletim hızı yer almaktadır. Ayaktaki vibrasyon eşiğı nöropatinin klinik derecesiyle ilişkilidir. Fistölün bulunduğu taraftaki üst ekstremitelerdeki sinirler lokal sinir lezyonları nedeniyle tanı için kullanılmamalıdır (42). Çoğı hastada, üremik nöropati kronik diyaliz sırasında stabilize olur ve hatta iyileşir (36).

2.2.2.3. Otonom nöropati

Postural hipotansiyon, yetersiz terleme, ishal, konstipasyon veya impotans semptomları ile kendini gösterebilir. Üremik otonomik nöropatiye neden olan mekanizmalar tam olarak bilinmemekle birlikte, hiperparatiroidizm ile ilişkili olabileceğı düşünölmektedir (36). Otonomik fonksiyonun değeriendirilmesinde kullanılan testler (örneğin parasempatik fonksiyon için R-R interval varyasyonu ve sempatik deri yanıtı) diyaliz tedavisi almakta olan kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastaların yaklaşık %62'sinde anormallik göstermektedir. Otonomik disfonksiyonun, diyaliz sırasında hipotansiyon gelişimine katkısı henüz tartışmalı bir konudur. İntradiyalitik hipotansiyonun tedavisinde oral alfa-1-adrenoreseptör agonisti olan midodrin kullanıldığı bildirilmiştir (38).

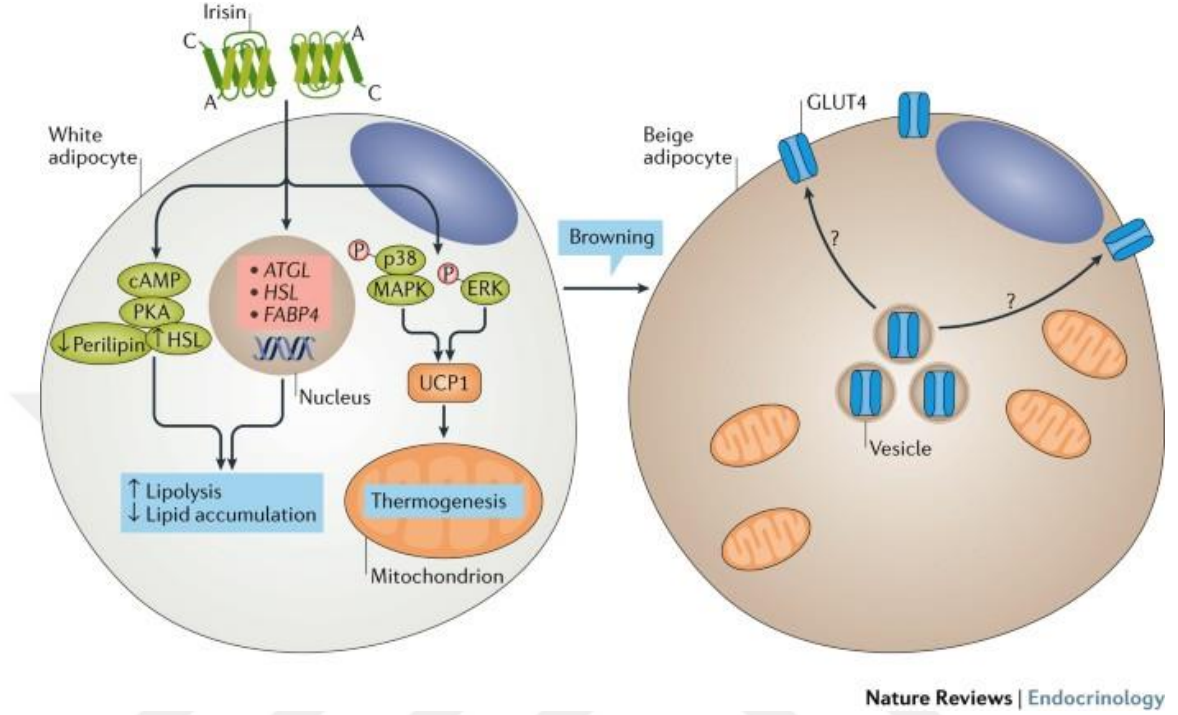
2.3. İrisin

Boström ve arkadaşları tarafından 2012 yılında keşfedilen irisinin kan egzersiz sırasında kaslardan salınarak karıştığı ve hormon benzeri etki göstermesi nedeniyle egzersiz hormonu olarak tanımlanmakta olan bir miyokindir (5) .

Peroksizom Proliferatör Koaktivatör -1 Alfa (PGC-1 α) enerji metabolizmasını düzenleyen bir transkripsiyonel koaktivatördür. Egzersiz sırasında kas dokudan salınımı artar ve fibronectin tip 3 alanı içeren protein 5 (FNDC5) gen ekspresyonunu artırır. FNDC5 ise tip 1 membran proteinidir. Bu proteinin bilinmeyen bir proteaz tarafından proteoliz işlemine maruz kalması sonucunda proteinin aktif N terminali kana sekrete olur. Bu sekrete olan terminal kısmına irisin ismi verilmiştir (5). İrisin, mitokondrilerde bulunan uncoupling protein-1 (UCP1) ekspresyonunu artırarak subkütan ve visceral yağ dokunun (beyaz yağ doku) kahverengi yağ dokuya (daha fazla mitokondriye sahip) dönüşmesini sağlamakta ve termogenezi regüle etmektedir(43). UCP1 adenosin trifosfat (ATP) sentezini engelleyerek ve ısı oluşumuna yol açarak enerji tüketimini artırır (44).

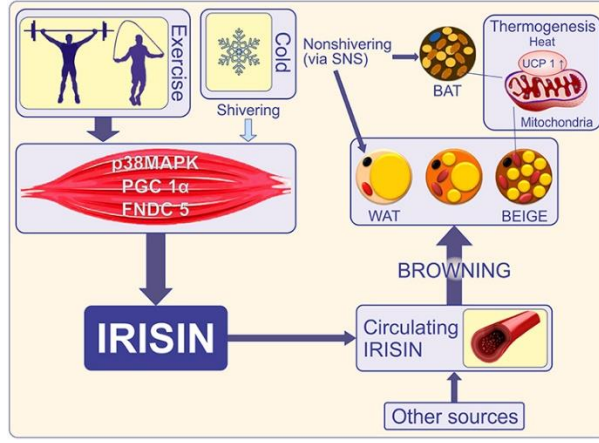
İrisin molekülü ilk keşfedildiği zaman kas dokudan sentezlendiği bulunmuş ancak sonrasında başta yağ doku olmak üzere kalp, akciğer, karaciğer, rektum, dil, mide, böbrek, optik sinir, beyin gibi dokulardan da eksprese edildiği gösterilmiştir. Farelerde yapılan çalışmada irisinin temel olarak subkütan adipoz dokudaki olgun adipositlerden salındığı gösterilmiştir (45). Yapılan bir çalışmada VKİ, yağ kitlesi, insülin ve irisin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (46). İrisinin beyaz yağ dokusu üzerine etkileri iki şekilde özetlenebilir. Bunlardan ilkinde irisin beyaz yağ doku hücre reseptörü ile hücre yüzeyine bağlandığında adenilat siklaz (AS) enzim aktivasyonu gerçekleşir. Aktive olan AS siklik adenosinmonofosfat (cAMP) düzeyini artırır. Artmış cAMP düzeyi de protein kinazı (PK) aktive eder. Artan PK hormon sensitif kinazı (HSK) aktive eder ve lipoliz ve enerji harcanması gerçekleşir (47). İrisinin beyaz yağ doku üzerine ikinci etkisi ise hücre yüzeyine bağlandığında p-38 mitogen-activated protein kinaz (MAPK) ve extracelluler-signal regulated kinase (ERK) yolları aracılığı ile UCP1 ekspresyonunu artırır (48). UCP1 artışı ile beyaz yağ dokunun kahverengi yağ dokuya dönüşümü gerçekleşir ve bu dokuda UCP1, proton gradientini oksidatif fosforilasyon sonucu bozarak mitokondri iç zarından

mitokondri matriksine doğru proton kaçışına ve ATP sentezinin durarak ısı üretilmesine sebep olur (49). Bu mekanizmalar aşağıda 1 numaralı şekilde gösterilmiştir.



Şekil 1: İrisin etki mekanizması (50)

Dolaşımdaki düşük irisin düzeyleri ile yaş arasında anlamlı bir ilişki rapor edilmiştir (51). Son çalışmalar, T2DM'li bireylerde irisinin endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz ile de ilişkili olduğunu göstermektedir ve vasküler aterosklerozun doğrulanmış bir ölçüsü olan CIMT (karotis intima-media kalınlığı) ile düşük irisin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon ortaya konmuştur (51, 52). KBH'li hastalarda ise irisin, yağ kütlesi, vücut kitle indeksi (VKİ) ve tGFH ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda en düşük irisin seviyeleri, KBH'nin 5. evresi olan hastalarda gözlenmiştir (6, 7).



Şekil 2:İrisin salınımı ve etkileyen faktörler (53)

İrisin, egzersiz sırasında salınımı artan ve egzersiz şiddeti ve süresine bağlı olarak serumda miktarı artan bir miyokindir (54). İrisinin santral uygulamasının lokomotor aktiviteyi artırdığı da deneysel çalışmalardan tespit edilen bir diğer bulgudur. Bu, irisin hormonu üzerine yapılan araştırmaların, fiziksel aktivite ve metabolizma üzerindeki potansiyel etkilerini anlamada önemli olduğunu göstermektedir (55).

Membran öncüsü fibronektin tip III alan içeren protein 5'ten (FNDC5) ayrıldıktan sonra egzersizle indüklenen bir miyokin olan irisinin, nöroprotektif ve anti-inflamatuar aktiviteler sergilediği gösterilmiştir. İrisin/FNDC5'in terapötik rolünü araştırmak için Huang SH ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada sağ arka pençede üçüncü derece yanık sıçan modeli kullanılmıştır. Sıçanlar yanık hasarı almış ve yanıktan 3 hafta sonra irisin sekansı (Ad-irisin) içeren intratekal rekombinant adenovirüs ile tedavi edilmiştir. Bir hafta sonra mekanik allodini incelenmiş olup Beyin omurilik sıvısında (BOS) irisin ekspresyonu tespit edilmiştir. Daha fazla bilgi için ipsilateral gastrocnemius kası ve lomber spinal kord da incelenmiştir. İntratekal Ad-irisinin, BOS'taki irisin seviyesini ve omurilikteki nöronal FNDC5/irisin ve TNFα ekspresyonunu modüle ederek ağrı duyarlılığını ve gastrocnemius kas atrofisini hafiflettiği kaydedilmiştir. Ad-irisin ayrıca hem dorsal hem de ventral boynuzlarda nöronal apoptozu iyileştirmiştir. Özetle, irisin nöroinflamasyon kaynaklı nöronal apoptozu iyileştirerek allodini ve kas atrofisini azalttığı görülmüştür (56).

Kalkan Ö F ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada, sıçan deneyinde diyabetli hayvanlara eksojen irisin uygulanması yalnızca diyabetik nöropati tanısı konulan hayvanlarda ağrı eşliğini bazale doğru düşürürken, nöropatisi olmayan hayvanlarda ise bir etkisi gözlemlenmemiştir. İrisinin bu etkiyi akut olarak nasıl oluşturduğu ve hangi mekanizma veya mekanizmalar aracılığıyla bunu gerçekleştirdiği, ileri araştırmalarla açıklığa kavuşturulması gereken sorular arasında yer almaktadır. Literatürde mevcut olan sınırlı veriler ışığında irisinin inflamatuvar sitokin salınımını azalttığı bilinmektedir (57) .

Elde edilmiş bulgular, irisinin santral uygulamalarının ve periferde artan irisin düzeyinin merkezi sinir sistemini etkilediğini göstermektedir. Nöroprotektif etkisinin olabileceği belirtilen bu etkiyi irisinin nasıl gösterdiği ise tam olarak aydınlatılmamıştır. Öncelikle nörodejeneratif hastalıkların seyrini iyileştirdiği veya bu tür hastalıklara yakalanma riskini azalttığı bilinen egzersizin, "egzersiz hormonu" olarak adlandırılan irisinle nasıl bir etki gösterdiği, yanıtlanması gereken önemli sorular arasında yer almaktadır (58, 59).

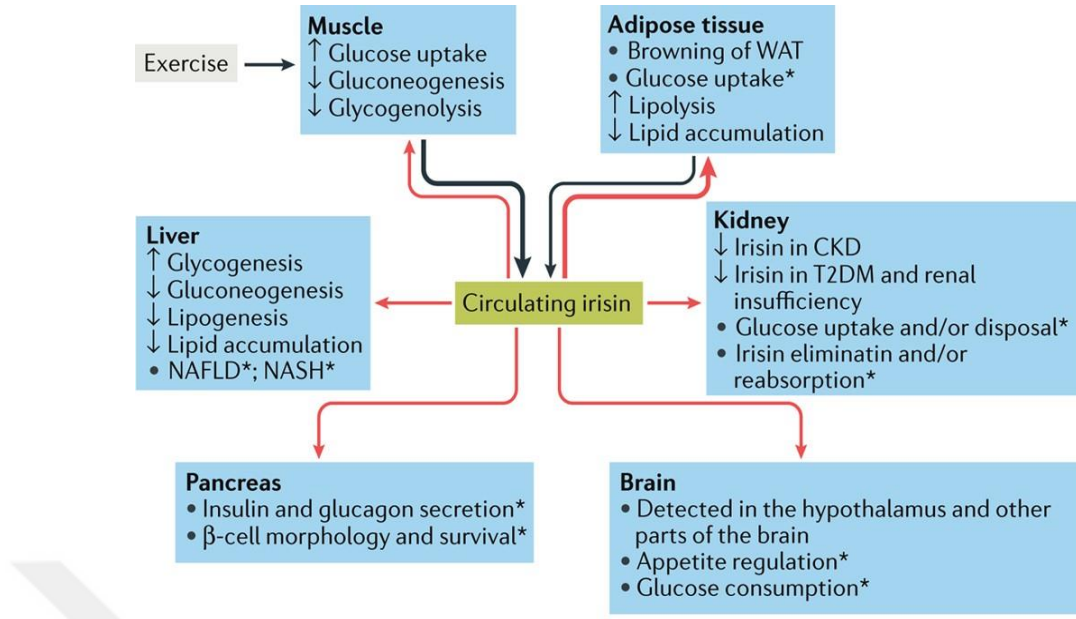
Haşimi MS ve ark.'ları tarafından irisinin fare embriyonik kök hücrelerinde nöral farklılaşma için temel bir faktör olduğu bildirilmiştir (60). Lourenco MV ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada Alzheimer hastalığı olan hastalar ve nörodejeneratif hastalığı olan farelerin beyin omurilik sıvısında (BOS) ve hipokampüste FNDC5 ve irisin seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir ve bu hastalarda ve farelerde FNDC5 ve irisin ekspresyonunun restorasyonunun sinaptik plastisite ve hafızayı iyileştirdiği belirtilmiştir (61). Li DJ ve ark.'ları ve Jin Z ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmalarda irisin, mikrogliya aktivasyonu ve monosit infiltrasyonu üzerindeki baskılayıcı etkileri nedeniyle nöronları iskemi/reperfüzyon hasarı kaynaklı apoptozdan koruduğu görülmüştür (61, 62).

Güncel bazı çalışmalar metabolik sendromun irisin ile ilişkili bir kronik hastalık olduğunu bildirmiştir (63). Metabolik sendromlu bireylerin irisin düzeyi ile VKİ, bel çevresi, trigliserit (TG) düzeyi, sistolik kan basıncı (SBP) ve diyastolik kan basıncı (DBP) arasında önemli bir pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur (64).

İrisinin enerji tüketimi ve metabolik özelliklerinin yanında anti-inflamatuar, anti-oksidan, anti-apoptotik ve nöroprotektif etkisinin de olduğunu gösteren yakın dönemde yapılan çalışmalar, bilim dünyasında heyecan ve ilgi yaratmıştır. İnflamasyon, oksidan stres ve apoptozis kanserler, obezite, diyabet, miyokard infarktüsü, astım, böbrek yetmezliği, enfeksiyonlar gibi birçok hastalığın ortaya çıkışı ve progresyonundaki en önemli mekanizmalardır (65). Temelinde bu patolojik süreçlerin olduğu hastalıklar ile yapılan çoğu çalışmada irisin hormonunun hastalıktan koruyucu ve iyi prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (66, 67).

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda dolaşımdaki irisin seviyeleri düşmüştür (%58), bu durum kan üre azotu ve serum kreatinin seviyeleriyle ters orantılıdır. T2DM ve böbrek yetmezliği olan hastalarda da dolaşımdaki irisin seviyeleri düşmüştür (~%8), bu seviyeler tahmini glomerüler filtrasyon hızıyla pozitif ilişkilidir. Dahası, T2DM'li bireylerden oluşan bir popülasyonda, makroalbuminüri, mikroalbuminüri veya normoalbuminüri ile ilişkili olarak ileri proteinüride daha düşük dolaşımdaki irisin seviyeleri olduğu görülmüştür. Çin'de 1.115 obez yetişkini kapsayan geniş çaplı bir kesitsel çalışmada, yüksek irisin düzeyleri olanlarda (araştırılan popülasyonun en yüksek dördte biri) kronik böbrek hastalığı riskini önemli ölçüde azalmış olduğu (OR 0,572; $P = 0,023$) ve makroalbuminüri riskini marjinal olarak azalmış olduğu görülmüştür (OR 0,611; $P = 0,050$); bu durum irisinin böbrek fonksiyonunu iyileşmesiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Gelecekteki çalışmalar, böbrek yetmezliğinde görülen dolaşımdaki irisin düzeylerindeki azalmanın böbrek tarafından irisinin artan eliminasyonundan ve/veya azalmış reabsorbsiyonundan mı yoksa kas ve yağ dokusundan irisinin salgılanmasının azalmasından mı kaynaklandığını açıklığa kavuşturulabilir (50).

İrisinin yağ dokusundaki etkileri dışında aynı zamanda kas dokusundaki miyositlerde glukoz ve lipid uptakeini artırdığını, glukoneogenezi azalttığını, yağ asit oksidasyonunu artırdığını; karaciğerdeki hepatositlerde ise glukoneogenezi ve lipogenenezi azalttığını ve pankreasta ise beta hücre ömrünü uzatarak insülin direncini azalttığını öne süren çalışmalar mevcuttur. Tüm bu işlevler toplu olarak değerlendirildiği zaman irisinin vücutta normoglisemi ve normolipidemi lehine işlevi olduğu düşünülmektedir (50).



Nature Reviews | Endocrinology

Şekil 3: İrisin molekülü görevleri (50)

Kronik böbrek hastalığı olan bireylerde (5. evredeki KBH) yapılan bir çalışmada, aynı cinsiyette ve yaşta olan sağlıklı bireylere göre daha düşük plazma irisin düzeyleri olduğu bulunmuştur (68). İrisin düzeyleri için verilen oldukça farklı ortalama değerlerin ve klinik sonuç farklılıklarının oluşmasında irisini ölçme yöntemi de etkili olmuş olabilir. İrisin düzeyi genel olarak ELISA veya Western Blot yöntemi ile tesbit edilmekte olup çalışmamızda kullandığımız ELISA yöntemi ile protein bağlı irisinin daha iyi belirlenebileceği düşünülmektedir (68). Doğrusu irisin metabolizması hakkındaki bilgilerimiz oldukça sınırlıdır. İrisinin proteinlere bağlanma oranı, nasıl metabolize ve ekskrete edildiği henüz belli değildir (68). Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kronik böbrek hastalarında hastalığın evresi ilerledikçe irisin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (68, 69). KBH sürecinde irisin düzeylerinin neden azaldığı tam anlaşılamamış olmakla birlikte üremik hastalardaki kas kütlesi azalmasına bağlı irisin üretim azalmasının bu durumdan sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (68). Benzer şekilde KBH evresi ilerledikçe artan inflamasyon, oksidatif stres ve ileri glikozilasyon son ürünlerinin üretim artışı da irisin üretimini azaltıyor olabilir (70).

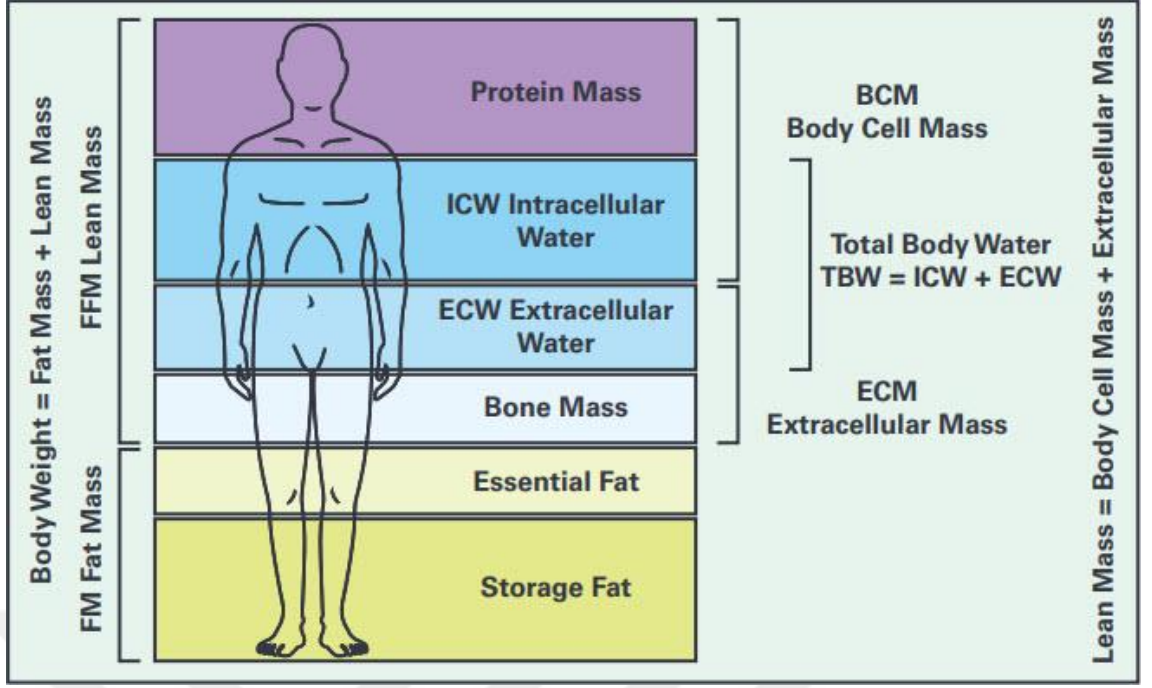
Ebert ve arkadaşları (71) tarafından serum irisin düzeyi ile metabolik ve renal fonksiyonlar arasındaki ilişkileri araştırmak üzere evre 1-5 arası 532 KBH tanılı

hastanın dahil edildiği bir çalışma yürütülmüştür. 185'i HD tedavisi ile takip edilen 169'u ise Evre 5 KBH tanılı HD başlanmış hastalardan oluşan bu çalışmada, HD uygulanan hastaların irisin düzeylerinin, HD başlanmamış olan Evre 5 KBH tanılı hastalara göre %23 daha düşük olduğu saptanmıştır.

2.4. Biyoempedans

Biyoempedans analizi (BİA) kolaylıkla uygulanabilecek invazif olmayan bir yöntemdir. İnsan vücuduna alternatif akım uygulanarak, empedans (Z) olarak adlandırılan vektörel bir büyüklüğün ölçülmesi esasına dayanır. Empedans; rezistans (R_z) ve reaktans (X_c) değerlerinin vektöriyel toplamıdır. Rezistans, elektrik akımının iletilmesine karşı direnç gösterme özelliğidir. İnsan vücudunda rezistans, başlıca ekstrasellüler doku tarafından meydana gelir. Reaktans ise elektrik yükünü belirli bir süre boyunca depolama özelliğidir. Yüksek reaktans değerleri bütünlüğü bozulmamış hücre membranı sayısı ile orantılıdır ve vücut hücre kitlesinin dolaylı bir göstergesidir. Rezistansın reaktansa bölümünün ark tanjantı ($\arctan(R_z/X_c)$) ile faz açısı (FA) olarak adlandırılan BİA indeksi elde edilir. BİA indeksleriyle vücut sıvılarının miktarları tahmin edilmeye çalışılmaktadır. İlk BİA uygulaması Thomasset (1962) tarafından gerçekleştirilmiştir (Sung ve ark 2014), 4 elektrotlu BIA tekniği Hoffer ve Nyboer (1969) tarafından geliştirilmiştir. BİA'nın farklı tıbbi uygulama alanları bulunmaktadır; bunlar arasında en önemli olanlardan biri vücut kompozisyonunun ve hidrasyon özelliklerinin belirlenmesidir. BİA uygulamalarında kalp pili, protez taşıyanlarda ve ekstremité amputasyonu yapılanlarda kontrendikedir (72). Özetle BIA, biyolojik dokudan iletilen zayıf bir alternatif akımla ölçülen direnç olarak tanımlanabilir. İletkenlik farklı dokular arasında farklılık gösterir ve bu da vücut kompozisyonunu ve sıvı dengesini tahmin etmeyi mümkün kılar (73).

Vücudumuz dört temel moleküler bileşenden oluşur; yağ, su, mineraller ve protein. Yağsız vücut kitlesini protein, total vücut suyu, kemik kitlesi oluşturur. Total vücut suyu, hücre içi su (HIS) ve dışı (HDS) su miktarının toplamıdır. Hücre dışı su ve kemik kitlesi hücre dışı kitleyi (HDK) oluştururken, hücre içi su ve protein kitlesi, vücut hücre kitlesini (VHK) meydana getirir (74).



Şekil 4: Şemalaştırılmış vücut bileşenleri (74)

Biyoelektriksel empedans analizi, vücudun yağ ve yağsız kitlesini ölçmek için bir elektrik akımı kullanımına dayanır (75, 76). Vücudun yağsız dokuları, çözünmüş elektrolitleri nedeniyle, elektrik akımının ana iletkenleridir, oysa vücut yağı ve kemik nispeten zayıf iletkenliğe sahiptir. Bu nedenle, BİA öncelikle tahmini yağsız kitle ölçümünden elde edildiği total vücut suyunu belirler. Elektrik akımı geçirilen dokunun iyon içeriği azaldıkça direnci artmaktadır. Bu akım suyun ve dolayısıyla elektrolitlerin fazlaca olduğu kas, idrar, kan gibi dokulardan daha kolay iletilir (77).

Biyoelektriksel empedans, invaziv olmaması, taşınabilir ve ucuz olması nedeniyle klinik pratikte sıklıkla kullanılır. Diyaliz tedavisi alan hastaların sıvı fazlasını ve yüklenmesini anlamak için de kullanılabilir. Ancak, vücut suyundaki küçük değişiklikler, yağsız kitle tahmininde büyük farklılıklara neden olur. Elektrotların yerleştirilme düzenleri, vücut yağ yüzdesini tahmin etme kapasitesini etkileyebilir. Ek olarak, BİA; cinsiyet, yaş, hastalık durumu ve obezite seviyesinden etkilenir. çünkü toplam vücut suyu ve göreceli hücre dışı su, obez bireylerde daha yüksektir (78).

Vücut dokularının elektrofizyolojik durumunu temel alarak elektrik iletimindeki parametrelerin belirlenmesine dayanan BİA, özellikle klinik tıp bilimleri olmak üzere çeşitli sağlık ve spor bilimlerinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir

(79, 80). Bu tahlilde, dokulardan düşük voltajlı elektrik akımı geçirilir ve mevcut sıvı kitlesi ile antagonist olarak empedans değeri hesaplanır. Kişinin hidrasyon durumundan etkilenmesine rağmen, teknik olarak hata payı %2'dir (81).

Su, vücut sıvı kompartmanlarının ana bileşenidir. Total vücut suyu (TVS) yetişkin bir erkekte vücut ağırlığının yaklaşık %60'ını oluştururken yetişkin bir kadında %50'sini oluşturmaktadır. Bu oran cinsiyetle ilişkili olduğu gibi yağ oranı ve yaş ile de ilgilidir. Zayıf kişilerde daha yüksek su oranı varken obezlerde daha düşüktür. Çünkü bir kas dokusu %75 oranında su içerirken yağ dokusu ise daha az oranda (%10) su içermektedir (82). İnfantlar %73 oranında su içerirken yaşlandıkça bu oran azalmakta ve yaşlılarda %45'e kadar düşmektedir (83).

Total vücut suyu (TVS), intrasellüler sıvı (İSS) ve ekstrasellüler sıvı (ESS) olarak 2 majör kompartman arasında dağılmaktadır. Yaklaşık olarak TVS'nin üçte ikisi İSS'de bulunurken üçte biri de ESS'de bulunmaktadır. Yüzde olarak ifade etmek gerekirse; vücut ağırlığının %40'ı İSS'de, %20'si ise ESS'de bulunmaktadır. ESS kendi içinde interstisyel sıvı ve plazma olarak 2 kompartmana daha ayrılmaktadır. İnterstisyel sıvı, ESS'nin dörtte üçünü oluştururken plazma da kalan dörtte birini oluşturur. Transsellüler kompartman olarak bilinen üçüncü bir sıvı kompartmanı vardır ki serebrospinal, plevral, peritoneal ve intestinal olmak üzere miktar olarak az bir kısmını oluşturmaktadır (84).

Erişkin bir bireyin vücut bileşiminin %16'sını protein, %15-20'sini yağ, %0.5'ini karbonhidrat, %4.5'ini mineral ve %60'ı sudan oluşur (85). Vücut bileşimi, genetik, iklim, yaş, cinsiyet ve beslenme gibi faktörlere bağlı olarak değişir. Kadınların yağ kitlesi (%25), erkeklerden (%15) daha fazla olup buna karşın bebeklerin ve çocukların su miktarları erişkinlere kıyasla daha yüksektir, ancak yaş ilerledikçe bu oran azalmaktadır. Yağsız vücut kitlesi ve yağ oranı bazı hastalıklarda da farklılık gösterebilir. Özellikle osteoporoz, marasmus, ödem ve kanser gibi patolojik durumlarda vücut bileşimi etkilenmektedir (85).

Vücut yağ kitlesi: Vücut yağ kitlesi, esansiyel ve depo yağlar olarak iki bölümden oluşur. Yaş ilerledikçe hem erkeklerde hem de kadınlarda vücut yağ yüzdesi artmaktadır. Ancak bireyler yaşamları boyunca egzersiz yaparlarsa, yaşlanma sürecinde vücut yağ yüzdelerini “ortalama” veya “normal” değerler içinde tutabilirler. Vücut yağ yüzdesi, günümüze kadar birçok araştırmacı tarafından yaş veya cinsiyete göre sınıflandırılmıştır. Bunlardan biri Tablo 6’da gösterilmiştir (86).

Tablo 5. Yetişkinlerde cinsiyete ve yaşa göre vücut yağ yüzdesi (87)

Sınıflama	Erkek Yaş (yıl)					Kadın Yaş (yıl)				
	20-29	30-39	40-49	50-59	60+	20-29	30-39	40-49	50-59	60+
Çok düşük	<11	<12	<14	<15	<16	<16	<17	<18	<19	<20
Düşük	11-13	12-14	14-16	15-17	16-18	16-19	17-20	18-21	19-22	20-23
Normal	14-20	15-21	17-23	18-24	19-25	20-28	21-29	22-30	23-31	24-32
Hafif yüksek	21-23	22-24	24-26	25-27	26-28	29-31	30-32	31-33	32-33	33-35
Yüksek	>23	>24	>26	>27	>28	>31	>32	>33	>34	>35

Vücut Yağ Oranı (VYO) yaklaşık olarak şu formülle belirlenebilir (81);

$$VYO = 1.2 (\text{Beden Kitle İndeksi}) + 0.23 (\text{Yaş}) - 10.8 (\text{Kadın için } 0/\text{Erkek için } 1) - 5.4$$

Bu oran, ortalama kadınlarda %20-30, erkeklerde %12-20 olarak belirlenmiştir. Pratikte obezite vücut yağ oranının ortalama olarak erkekte %25, kadında ise %35’in üzerinde olmasıdır (81). Bel/Kalça Oranı önemlidir; erkeklerde 0.95, kadınlarda ise 0.8’in üzerindeki değerler abdominal obeziteyi işaret eder. Bel çevresinin tek başına ölçümü de riskin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm’in üzerindeki bel çevresi ölçümleri, metabolik sendrom için yüksek risk anlamına gelir (81).

Yağsız kitle: Pratikte yağsız kitle yani “fat free mass (FFM)” ve “lean body mass” terimleri birbiri yerine kullanılabilirler. Literatürde spesifik tanımlamaları içerir. “Lean body mass”, yaklaşık olarak vücut ağırlığının %3’ünü oluşturan esansiyel yağ depolarını içerirken, “fat free mass” yani yağsız kitle bütün çıkarılabilir yağlar (toplam vücuttaki yağ kitlesinden) sonrası kalan vücut ağırlığını tanımlamak için kullanılır (86).

Vücut hücre kitlesi (VHK): Vücut hücre kitlesi, kemik mineral ağırlığı ve ekstraselüler suyun bulunmadığı yağsız kitle olarak tanımlanabilir. Fiziksel aktivite, beslenme ve hastalıkla etkilenen dokuları oluşturmaktadır (88).

Hemodiyalize giren hastaların çoğu farklı derecelerde sıvı tutulumuna sahiptir ve aşırı hidrasyon kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık prevalansını ve ölüm oranlarını artırır. Bu nedenle, hemodiyalizdeki hastalar için "kuru ağırlık" adı verilen optimum ağırlığın formüle edilmesi çok önemlidir (89). Diyaliz hastalarının vücut sıvı yükü sonunda kalp yetmezliğine yol açar ve sıvı aşırı yüklenmesi bu hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite için yüksek bir öngörü değerine sahiptir (90).

Biyoelektrik empedans teknolojisinin pratik bir vücut sıvısı hacmi ölçüm aracı olduğu kanıtlanmıştır. Dahası, büyük bir retrospektif çalışma, biyoelektrik empedans teknolojisi ile değerlendirilen kronik sıvı aşırı yüklenmesinin hasta mortalitesi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (90).

Böbrek yetmezliği erken evrelerden son evre böbrek yetmezliğine doğru ilerledikçe, vücut kompozisyonunda sıvı tutulumu ve kas kitlesi kaybı beklenmektedir (73). KBH'de azalan vücut yağ kitlesi ve vücut yağ kitle oranında azalmanın, KBH'li hastalarda görülen üremik toksinler ve üremiye bağlı iştahsızlıktan kaynaklandığı düşünülmektedir (91).

HD sırasında ESS'daki değişiklik, iskelet kas kitlesindeki değişikliklerle pozitif korelasyon gösterirken, vücut yağ yüzdesindeki değişikliklerle ters korelasyon göstermiştir; bu da bu beslenme parametrelerinin ölçümünün HD sırasındaki hızlı sıvı değişimleri nedeniyle karışabileceğini düşündürmektedir (92).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) standartlarına göre, VKİ 18.5 kg/m²'den az ise zayıf, 18.5 - 24.9 kg/m² arasında ise normal, 25.0 - 29.9 kg/m² arasında ise kilolu olarak tanımlanmaktadır (93).

Marcelli ve ark., 17 Avrupa ülkesinde 37.345 HD hastası arasında Biyoempedans ile analiz edilen vücut kompozisyonu verilerini alarak, ortalama VKİ'si 26,0 kg/m² olmasına rağmen kas kitlesinde azalma olan hastaların prevalansını %46,9 bildirmiştir (94).



3.GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma tek merkez, prospektif, vaka -kontrol şeklinde tasarlanmıştır.

Çalışmaya Haziran 2023-Şubat 2024 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Polikliniği ve Nefroloji Servisi'nde takipli 18 yaş üzeri, GFH<60ml/dk'nın altı olan 116 KBH hastası, Selçuk Üniveristesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran KBH ve PNP tanısı olmayan 32 kişilik kontrol grubu olmak üzere toplam 148 olgu dahil edildi. Çalışmamızdaki katılımcılar KDIGO 2012 kılavuzu KBH GFH evrelerine göre gruplandırıldı. Evre 5 olan 40, Evre 4 olan 29, Evre 3b olan 15 ve Evre 3a olan 32 hasta mevcuttu.

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 06.06.2023 tarihli ve 2023/296 karar sayısı ile etik kurul onayı alınarak başlatılan çalışma (Etik kurul onay belgesi Ek-1'de sunulmuştur) Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordinatörlüğünün '23122029' proje numarası desteği ile gerçekleştirilmiştir.

3.1. Çalışmadan dışlanma kriterleri

Çalışmaya katılmak istemeyenler, gebe ve emzirenler, bilinen malignitesi olanlar, Multiple Skleroz tanısı olanlar, nöropati ya da kas hastalığı yapacak nörolojik hastalığı olanlar ve renal transplantlı hastalar çalışmaya alınmadı.

3.2. İrisin düzeyi ölçülmesi

Rutin kontrol tetkikleri esnasında alınan biyokimya kan örneklerinden geriye kalan 2 cc'lik kısmından biyokimya laboratuvarında irisin çalışıldı. Hastalardan ve kontrol grubundan toplanan örnekler -80°C'de saklanmıştır. Bu saklanmış örnekler, hastaların toplanması bittikten sonra çalışılmıştır.

Serum irisin düzeylerinin analizinde, Elabscience marka irisin kiti kullanılmış olup, analizler Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Analiz sürecinde, irisin kitinin prosedürü titizlikle takip edilmiştir. Çalışmada referans stok çözeltisi 1000 pg/mL olarak belirtilmiş ve daha sonraki seri çözeltiler sırasıyla 500, 250, 125, 62.5, 31.25 ve 15.63 pg/mL olarak hazırlanmıştır. İlk olarak, çalışma platenin her kuyucuğuna 100 µL örnek eklenmiş ve 37 °C'de 90 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Ardından, kuyucuklardaki sıvı aspirasyon yöntemi ile uzaklaştırılmıştır. Sonrasında, her kuyucuğa 100 µL Biotinylated Detection antikör reaktifi eklenmiş ve 37 °C'de 1 saat inkübasyona bırakılmıştır. Inkübasyonun ardından, kuyucuklar otomatik yıkama sistemi ile üç kez yıkanmıştır. Daha sonra, her kuyucuğa 100 µL HRP konjugat reaktifi eklenmiş ve 37 °C'de 30 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Bu işlemi takiben, kuyucuklar beş kez daha yıkanmış ve devamında, her kuyucuğa 90 µL substrat reaktifi eklenmiş ve 37 °C'de 15 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Son olarak, her kuyucuğa 50 µL sonlandırma reaktifi eklenmiş ve 450 nm'de optik okuyucuda okunarak sonuçlar otomatik olarak hesaplanmıştır.

3.3. Biyoempedans

Biyoempedans ölçümleri multifrekans biyoelektrik empedans analizörü kullanılarak yapıldı (MF-BIA, QuadScan 4000 ile Bodystat 5, 50.100, 200 kHz, Man, Isle of UK). Ölçümler biası engellemek için standart koşullarda (sessiz bir ortamda, ortam sıcaklığı 22 ila 24 °C arasında ve en az 30 dakika sırt üstü uzandıktan sonra) yapılmıştır. Elektrotlar, üst ekstremitede proksimal elektrot el bileğinin dorsal yüzüne, distal elektrot ise üçüncü metakarpal kemiğin dorsal yüzüne yerleştirildi. Alt ekstremitede ise proksimal elektrot ayak bileğinin ön yüzüne, distal elektrot ise üçüncü metatarsal kemiğin dorsal yüzüne konumlandırıldı. Her hasta için cinsiyet, yaş, boy (cm), bel çevresi(cm), kalça çevresi(cm) ve vücut ağırlığı (kilogram olarak) verileri girildi. Biyoempedans analizi ile non-invaziv olarak hidrasyon durumu, total vücut sıvısı, hücre dışı sıvı, hücre içi sıvı, vücut yağ kitlesi, yağsız vücut kitlesi, kuru yağsız vücut kitlesi, vücut hücre kitlesi, illnes marker fonksiyonu, beslenme indexi, bazal metabolizma hızı ölçümleri alındı.

3.4. Elektromiyografi

EMG ölçümleri Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji anabilim dalında Nihon Kohden elektromiyografi cihazı kullanılarak yapıldı. Her iki alt ekstremitenin (tibial, peroneal ve sural sinirler) ve her iki üst ekstremitenin (median ve ulnar sinirler) motor ve duysal sinir iletim çalışmaları ve hem tibial hem de median sinirlerin F dalgası ölçümleri yapıldı. Olgular elektrofizyolojik çalışmalarla saptanan periferik nöropati tiplerine göre aksonal, demiyelinizan ve mikst polinöropati olarak sınıflandırıldılar. Ayrıca tutulan nöron tipine göre motor, duysal ve mikst (duysal+motor) gruplara ayrıldılar.

3.5. İstatistiksel Verilerin Analizi

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak, sayısal veriler ise ortalama±standart sapma ve ortanca (1. çeyrek-3. çeyrek) kullanılarak gösterildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi ve Fisher'ın kesin ki-kare testi kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Bağımsız iki gruptaki normal dağılan sayısal verilerin dağılımı Independent Samples T testi ile, normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. İki den fazla grupta normal dağılıma uyan sayısal verilerin analizi One-Way ANOVA testi ile değerlendirildi. ANOVA testi anlamlı bulunan değişkenler için Tukey veya Tamhane Post Hoc analizi kullanıldı. İki den fazla grupta normal dağılmayan sayısal veriler Independent Samples T testi ile değerlendirildi. Independent Samples T testi anlamlı bulunan değişkenler için Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılarak Post Hoc analizi yapıldı. Normal dağılmayan sayısal veriler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile değerlendirildi. Korelasyon ilişkileri: $r=0,05-0,30$ ise düşük veya önemsiz korelasyon, $r=0,30-0,40$ ise düşük-orta derecede korelasyon, $r=0,40-0,60$ ise orta derecede korelasyon, $r=0,60-0,70$ ise İyi derecede korelasyon, $r=0,70-0,75$ ise çok iyi derecede korelasyon, $r=0,75-1,00$ ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya %78,4'ü (n=116) KBH hastası, %21,6'sı (n=32) kontrol grubu olarak toplam 148 olgu dahil edildi. Kontrol ve hasta grubunun cinsiyet ve yaş ortalama bulguları Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: Grupların yaş, cinsiyet ve ek hastalıklarının karşılaştırılması

	KBH grubu (n=116)	Kontrol grubu (n=32)	P
Yaş, Ortalama±SS	65,87±11,62	63,78±6,10	0,327
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	58 (50,0)	13 (40,6)	0,347
Kadın	58 (50,0)	19 (59,4)	

Çalışmaya dahil edilen KBH hastalarının ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri Tablo 7'de karşılaştırıldı. HbA1c, kreatinin, üre, fosfor, ürik asit, glukoz, CRP, PTH, B12 vitamini, Ferritin, Spot idrar mikroalbumin/kreatinin ve Spot idrar protein/kreatinin düzeyleri KBH hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla; p<0,001, p<0,001, p<0,001, p=0,041, p=0,005, p=0,020, p<0,001, p<0,00, p=0,028, p<0,001, p<0,001, p<0,001). GFH albumin, sodyum, total protein, Hbg, Plt, PH düzeyleri KBH hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p değerleri sırasıyla; p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p=0,021).

Tablo 7: Grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	KBH grubu (n=116) Ortalama±SS	Kontrol grubu (n=32) Ortalama±SS	P
HbA1c	7,28±1,60	5,70±0,44	<0,001
GFH	29,01±18,49	101,01±9,63	<0,001
Kreatinin	3,69±3,76	0,75±0,14	<0,001
Üre	82,72±41,88	29,84±7,75	<0,001
Albumin	3,90±0,56	4,54±0,18	<0,001
Sodyum	138,50±3,18	140,96±2,74	<0,001
Potasyum	4,62±0,52	4,46±0,35	0,117
Kalsiyum	9,75±8,02	9,65±0,32	0,942
Fosfor	4,11±1,15	3,68±0,50	0,041
Magnezyum	2,03±0,31	2,03±0,15	0,932
Klor	101,80±4,89	102,90±2,41	0,219
Ürik asit	6,21±1,85	5,23±1,08	0,005

Total protein	6,63±0,72	7,32±0,30	<0,001
Glukoz	123,69±55,82	100,18±15,72	0,020
WBC	7,05±2,24	7,48±1,88	0,279
HBG	11,49±2,24	14,39±1,20	<0,001
Hct	39,09±27,89	43,45±3,64	0,105
Plt	229,22±82,57	296,56±75,26	<0,001
CRP	15,64±22,68	5,60±2,66	<0,001
PTH	170,13±168,46	55,19±64,45	<0,001
D vit	17,01±12,02	19,36±9,24	0,248
B12	449,49±282,22	368,20±133,56	0,028
Folat	7,95±6,48	8,20±3,03	0,766
Ferritin	257,36±315,30	101,85±87,45	<0,001
PH	7,34±0,05	7,37±0,04	0,021
HCO3	24,33±3,49	25,41±2,22	0,151
Spot idrar mikroalbümin/kreatinin, Ortanca (1.-3. çeyreklik)	652,22 (92,09- 2405,15)	11,35 (4,83- 24,97)	<0,001
Spot idrar protein/kreatinin, Ortanca (1.-3. çeyreklik)	1115,22 (181,29- 3288,55)	122,25 (90,08- 158,91)	<0,001
Irisin, Ortanca (1.-3. çeyreklik)	27,22 (17,37-61,58)	32,49 (23,99- 85,77)	0,967

Vücut yağ kitlesi ve vücut yağ kitle oranı KBH hastalarında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük olarak tespit edildi (p değerleri sırasıyla; p=0,049, p=0,036). KBH hastalarında yağsız vücut kitle oranı, total vücut sıvı oranı, hücre dışı sıvı, hücre dışı sıvı oranı, beslenme indexi, bazal metabolizma hızı/kilo değerleri kontrol grubundaki hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi (p değerleri sırasıyla; p=0,036, p=0,003, p=0,007, p=0,005, p=0,003, p=0,015) (Tablo 8).

Tablo 8: Grupların biyoempedans değerlerinin karşılaştırılması

	KBH grubu (n=116) Ortalama±SS	Kontrol grubu (n=32) Ortalama±SS	P
Bel çevresi	103,36±13,58	101,00±12,20	0,349
Kalça çevresi	109,49±12,47	109,28±15,57	0,944
Boy	165,51±29,15	161,12±10,87	0,188
Kilo	79,22±14,89	82,48±13,95	0,255
Vücut yağ kitlesi	26,76±12,08	30,70±9,10	0,049
Vücut yağ kitle oranı	33,07±11,54	37,20±9,04	0,036
Yağsız vücut kitlesi	52,46±11,04	51,77±11,85	0,767
Yağsız vücut kitle oranı	66,92±11,54	62,79±9,04	0,036
Kuru yağsız vücut kitlesi	10,11±4,08	11,31±5,09	0,226
Total vücut sıvısı	42,44±7,62	40,46±7,06	0,174
Total vücut sıvı oranı	54,41±9,04	49,38±5,89	0,003

Hücre dışı sıvı	20,02±5,89	18,07±2,50	0,007
Hücre dışı sıvı oranı	25,61±7,09	21,90±1,77	0,005
Hücre içi sıvı	22,34±7,25	23,30±4,54	0,371
Hücre içi sıvı oranı	28,56±8,94	28,11±3,49	0,670
Vücut hücre kitlesi	31,92±10,36	33,28±6,49	0,373
3.boşluk sıvısı	0,04±4,13	-0,84±1,46	0,061
Beslenme indexi	0,47±0,11	0,43±0,02	0,003
İlmes marker fonksiyonu	0,94±0,61	1,20±2,45	0,308
Bazal metabolizma hızı	1594,30±261,62	1578,40±281,69	0,775
Bazal metabolizma hızı/kilo	20,46±3,11	19,25±2,19	0,015
Günlük kalori gereksinimi	2232,00±366,24	2209,84±394,31	0,776
Vücut kitle indeksi	30,06±6,51	31,86±5,10	0,102
Vücut yağ kitle indeksi	10,45±5,40	12,16±4,42	0,072
Yağsız vücut kitle indeksi	20,14±6,33	19,70±2,44	0,545
Bel/kalça	0,94±0,08	0,93±0,09	0,511

Çalışmaya dahil edilen KBH hastalarının ve kontrol grubunun üst ekstremitte motor sinir EMG bulguları Tablo 9’da karşılaştırıldı. Median motor sinir el bilek latansları, median motor sinir dirsek latansları, ulnar motor sinir el bilek latansları, ulnar motor sinir dirsek latansları KBH hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,003, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p=0,006, p<0,001, p<0,001). Median motor sinir el bilek amplitüdüleri, median motor sinir dirsek amplitüdüleri, ulnar motor sinir el bilek amplitüdüleri, ulnar motor sinir dirsek amplitüdüleri KBH hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p değerleri sırasıyla; p<0,001, p<0,001, p<0,001, p=0,003, p=0,001, p=0,001, p<0,001, p<0,001). Median motor sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızları ve ulnar motor sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızları KBH hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p değerleri sırasıyla; p<0,001, p<0,001, p=0,004, p<0,001).

Tablo 9: Grupların üst ekstremitte motor sinir EMG bulgularının karşılaştırılması

	KBH grubu (n=116) Ortalama±SS	Kontrol grubu (n=32) Ortalama±SS	P
Sol median motor sinir el bilek latansı	3,76±0,82	3,30±0,68	0,003
Sol median motor sinir el bilek amplitüd	6,39±2,21	8,22±1,81	<0,001
Sol median motor sinir dirsek latansı	8,39±1,25	7,36±0,90	<0,001

Sol median motor sinir dirsek amplitüd	6,16±2,15	7,87±1,60	<0,001
Sol median motor sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızı (m/s)	50,64±6,91	56,59±4,52	<0,001
Sağ median motor sinir el bilek latansı	3,98±0,78	3,39±0,52	<0,001
Sağ median motor sinir el bilek amplitüd	6,55±2,51	8,32±1,70	<0,001
Sağ median motor sinir dirsek latansı	8,60±1,24	7,49±0,82	<0,001
Sağ median motor sinir dirsek amplitüd	6,46±3,53	7,85±1,69	0,003
Sağ median motor sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızı (m/s)	50,03±7,12	55,80±4,34	<0,001
Sol ulnar motor sinir el bilek latansı	2,96±0,61	2,51±0,33	<0,001
Sol ulnar motor sinir el bilek amplitüd	6,94±2,41	8,70±1,40	0,001
Sol ulnar motor sinir dirsek latansı	8,26±1,13	7,26±1,14	0,006
Sol ulnar motor sinir dirsek amplitüd	6,25±2,32	8,00±1,51	0,001
Sol ulnar motor sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızı (m/s)	51,79±6,50	59,32±8,36	0,004
Sağ ulnar motor sinir el bilek latansı	2,71±0,44	2,30±0,29	<0,001
Sağ ulnar motor sinir el bilek amplitüd	7,07±2,25	9,03±1,40	<0,001
Sağ ulnar motor sinir dirsek latansı	7,97±1,24	7,03±0,81	<0,001
Sağ ulnar motor sinir dirsek amplitüd	6,46±2,09	8,18±1,315	<0,001
Sağ ulnar motor sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızı (m/s)	52,63±7,25	58,63±6,24	<0,001

Çalışmaya dahil edilen KBH hastalarında peroneal motor sinir ayak bileği latansları, peroneal motor sinir fibula başı latansları, tibial motor sinir ayak bileği latansları ve tibial motor sinir popliteal latansları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla; p<0,001, p=0,002, p=0,005, p=0,002, p<0,001, p=0,013, p<0,001, p=0,012). KBH hastalarında peroneal motor sinir ayak bileği amplitüdları, peroneal motor sinir fibula başı amplitüdları, tibial motor sinir ayak bileği amplitüdları ve sol tibial motor sinir popliteal amplitüdü kontrol

grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p değerleri sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,00$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,003$, $p<0,001$). Peroneal motor sinir ayak bileği-fibula başı sinir ileti hızları ve tibial motor sinir ayak bileği-popliteal sinir ileti hızları KBH hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p değerleri sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,007$) (Tablo 10).

Tablo 10: Grupların alt ekstremit motor sinir EMG bulgularının karşılaştırılması

	KBH grubu (n=116) Ortalama±SS	Kontrol grubu (n=32) Ortalama±SS	p
Sol peroneal motor sinir ayak bileği latansı	4,38±0,96	3,69±0,45	<0,001
Sol peroneal motor sinir ayak bileği amplitüdü	1,96±1,25	3,63±1,42	<0,001
Sol peroneal motor sinir fibula başı latansı	13,18±6,10	11,34±1,38	0,005
Sol peroneal motor sinir fibula başı amplitüdü	1,75±1,41	3,16±1,35	<0,001
Sol peroneal motor sinir ayak bileği-fibula başı sinir ileti hızı (m/s)	44,32±5,94	49,38±4,72	<0,001
Sağ peroneal motor sinir ayak bileği latansı	4,34±0,78	3,89±0,61	0,002
Sağ peroneal motor sinir ayak bileği amplitüdü	2,13±1,24	3,10±1,00	<0,001
Sağ peroneal motor sinir fibula başı latansı	12,56±2,07	11,33±1,72	0,002
Sağ peroneal motor sinir fibula başı amplitüdü	1,77±1,07	2,78±0,97	<0,001
Sağ peroneal motor sinir ayak bileği-fibula başı sinir ileti hızı (m/s)	45,06±5,32	50,09±4,52	<0,001
Sol tibial motor sinir ayak bileği latansı	4,68±0,83	3,90±0,46	<0,001
Sol tibial motor sinir ayak bileği amplitüdü	4,79±3,08	8,06±2,65	<0,001
Sol tibial motor sinir popliteal latansı	13,94±1,96	11,88±1,473	<0,001
Sol tibial motor sinir popliteal amplitüdü	3,62±2,45	6,32±1,83	<0,001
Sol tibial motor sinir ayak bileği-popliteal sinir ileti hızı (m/s)	42,65±5,77	48,96±5,34	<0,001
Sağ tibial motor sinir ayak bileği latansı	4,50±0,84	4,09±0,50	0,013

Sağ tibial motor sinir ayak bileği amplitüdü	4,01±2,79	5,93±1,97	0,003
Sağ tibial motor sinir popliteal latansı	14,30±3,37	12,84±1,65	0,012
Sağ tibial motor sinir popliteal amplitüdü	3,54±5,71	4,28±1,52	0,302
Sağ tibial motor sinir ayak bileği- popliteal sinir ileti hızı (m/s)	41,38±7,02	45,90±5,18	0,007

Median duyuşal sinir el bilek amplitüdüleri, ulnar duyuşal sinir el bilek amplitüdüleri, sural duyuşal sinir amplitüdüleri, sol median duyuşal sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızı, ulnar duyuşal sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızları, sural duyuşal sinir ileti hızları KBH hastalarında kontrol grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p değerleri sırasıyla; p=0,006, p=0,004, p<0,001, p=0,004, p=0,003, p<0,001, p=0,041, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p=0,001). KBH hasta grubunda ulnar duyuşal sinir el bilek latansları ve sural duyuşal sinir latansları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,001, p=0,001, p<0,001, p<0,001) (Tablo 11).

Tablo 11: Grupların duyuşal sinir EMG bulgularının karşılaştırılması

	KBH grubu (n=116) Ortalama±SS	Kontrol grubu (n=32) Ortalama±SS	p
Sol median duyuşal sinir el bilek latansı	2,91±0,47	2,67±0,62	0,058
Sol median duyuşal sinir el bilek amplitüd	10,71±6,49	15,72±8,79	0,006
Sol median duyuşal sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızı (m/s)	49,44±7,56	53,49±9,64	0,041
Sağ median duyuşal sinir el bilek latansı	2,91±0,49	2,70±0,58	0,084
Sağ median duyuşal sinir el bilek amplitüd	10,19±6,70	14,84±7,55	0,004
Sağ median duyuşal sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızı (m/s)	49,15±8,56	52,93±9,54	0,059
Sol ulnar duyuşal sinir el bilek latansı	2,31±0,32	2,02±0,31	0,001
Sol ulnar duyuşal sinir el bilek amplitüd	7,21±4,24	10,52±3,30	<0,001

Sol ulnar duyusal sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızı (m/s)	50,89±6,04	57,50±5,57	<0,001
Sağ ulnar duyusal sinir el bilek latansı	2,27±0,35	2,05±0,28	0,001
Sağ ulnar duyusal sinir el bilek amplitüd	7,94±4,40	10,19±3,23	0,004
Sağ ulnar duyusal sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızı (m/s)	51,97±8,15	56,97±5,15	<0,001
Sol sural duyusal sinir latansı	2,88±0,49	2,55±0,38	<0,001
Sol sural duyusal sinir amplitüd	10,40±5,57	14,17±5,78	0,003
Sol sural duyusal sinir ileti hızı (m/s)	52,27±5,63	58,03±5,84	<0,001
Sağ sural duyusal sinir latansı	3,05±0,50	2,63±0,44	<0,001
Sağ sural duyusal sinir amplitüd	10,06±6,39	15,53±5,78	<0,001
Sağ sural duyusal sinir ileti hızı (m/s)	49,39±7,23	53,93±	0,001

Çalışmaya dahil edilen KBH hastalarında KTS, hafif PNP, PNP, duyusal tutulum ve aksonal tip PNP varlığı kontrol grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,018, p=0,015, p<0,001, p=0,038, p<0,001) (Tablo 12).

Tablo 12:Grupların nöropati bulgularının karşılaştırılması

	KBH grubu (n=115) n (%)	Kontrol grubu (n=31) n (%)	p
Sağda hafif KTS			
Yok	97 (84,3)	26 (83,9)	0,948
Var	18 (15,7)	5 (16,1)	
Sağda orta KTS			
Yok	99 (86,1)	31 (100,0)	
Var	16 (13,9)	-	
Sağda ağır KTS			
Yok	110 (95,7)	30 (96,8)	0,780
Var	5 (4,3)	1 (3,2)	
Solda hafif KTS			
Yok	90 (78,3)	27 (87,1)	0,274
Var	25 (21,7)	4 (12,9)	
Solda orta KTS			
Yok	105 (91,3)	31 (100,0)	
Var	10 (8,7)	-	
Solda ağır KTS			

Yok	110 (95,7)	29 (93,5)	0,640
Var	5 (4,3)	2 (6,5)	
KTS			
Yok	62 (53,9)	24 (77,4)	0,018
Var	53 (46,1)*	7 (22,6)	
Hafif PNP			
Yok	84 (73,0)	29 (93,5)	0,015
Var	31 (27,0)*	2 (6,5)	
Orta PNP			
Yok	93 (80,9)	31 (100,0)	
Var	22 (19,1)	-	
İleri PNP			
Yok	98 (85,2)	31(100,0)	
Var	17 (14,8)	-	
PNP			
Yok	42 (36,5)	29 (93,5)	<0,001
Var	73 (63,5)*	2 (6,5)	
Duyusal tutulum			
Yok	94 (81,7)	30 (96,8)	0,038
Var	21 (13,8)*	1 (3,2)	
Motor tutulum			
Yok	102 (88,7)	30 (96,8)	0,302
Var	13 (11,3)	1 (3,2)	
Mikst tutulum			
Yok	79 (68,7)	31 (100,0)	
Var	36 (31,3)	-	
Aksonal tip PNP			
Yok	53 (46,1)	29 (93,5)	<0,001
Var	62 (53,9)*	2 (6,5)	
Demiyelinizan tip PNP			
Yok	115 (100,0)	31 (100,0)	
Var	-	-	
Mikst tip PNP			
Yok	106 (92,2)	31 (100,0)	
Var	9 (7,8)	-	
Mononöritis multipleks			
Yok	111 (96,5)	31 (100,0)	
Var	4 (3,5)	-	

*: Farkın kaynaklandığı grubu işaret etmektedir.

KBH hasta ve kontrol gruplarında irisin düzeylerinin yaş ve laboratuvar değerleriyle ilişkisi Tablo 13’de sunuldu. KBH hastalarında irisin düzeyi ile CRP ve ferritin düzeyleri arasında negatif yönde orta derecede korelasyon saptandı (r değerleri sırasıyla; $r=-0,473$, $r=-0,426$, p değerleri sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$).

Tablo 13: Hasta ve kontrol gruplarında irisin düzeylerinin yaş ve laboratuvar değerleriyle ilişkisi

Irisin düzeyi	KBH grubu (n=116)		Kontrol grubu (n=32)	
	R	P	r	p
Yaş	0,008	0,934	0,055	0,766
HbA1c	0,060	0,697	-0,181	0,432
GFH	0,259	0,006	-0,337	0,059
Kreatinin	-0,238	0,012	0,345	0,053
Üre	0,040	0,676	0,257	0,155
Albümin	0,209	0,027	-0,219	0,229
Sodyum	0,120	0,209	0,124	0,499
Potasyum	0,166	0,081	0,072	0,697
Kalsiyum	0,150	0,114	-0,027	0,883
Fosfor	-0,138	0,148	-0,169	0,355
Magnezyum	-0,013	0,890	-0,103	0,574
Klor	0,296	0,002	0,022	0,905
Ürik asit	0,123	0,198	0,062	0,738
Total protein	0,109	0,252	0,193	0,290
Glukoz	0,087	0,360	-0,069	0,708
WBC	-0,048	0,617	-0,142	0,440
HBG	0,199	0,036	-0,050	0,786
Hct	0,172	0,069	-0,003	0,988
Plt	-0,140	0,141	-0,180	0,323
CRP	-0,473	<0,001	-0,160	0,408
PTH	-0,143	0,133	-0,172	0,362
D vit	-0,103	0,293	0,085	0,648
B12	-0,088	0,363	-0,091	0,637
Folat	0,105	0,283	-0,257	0,178
Ferritin	-0,426	<0,001	0,019	0,927
PH	-0,244	0,010	-0,226	0,480
HCO3	-0,052	0,590	0,428	0,165
Spot idrar mikroalbümin/kreatinin	-0,214	0,033	0,026	0,898
Spot idrar protein/kreatinin	-0,171	0,092	-0,341	0,066

KBH hasta ve kontrol gruplarında irisin düzeylerinin biyoempedans değerleri ile ilişkisi Tablo 14’de gösterildi. KBH hastalarında irisin düzeyi ile biyoempedans değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Kontrol grubunda irisin düzeyi ile vücut kitle indeksi ve vücut yağ kitle indeksi arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı orta derecede korelasyon varlığı saptandı ($r=-0,434$, $r=-0,432$, $p=0,013$, $p=0,014$). Kontrol grubunda irisin düzeyi ile bel/kalça oranı

arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı orta derecede korelasyon varlığı saptandı ($r=0,515$, $p=0,003$) (Tablo 14).

Tablo 14:Hasta ve kontrol gruplarında irisin düzeylerinin biyoempedans değerleri ile ilişkisi

Irisin düzeyi	KBH grubu (n=116)		Kontrol grubu (n=32)	
	R	P	R	p
Bel çevresi	-0,091	0,341	0,067	0,717
Kalça çevresi	-0,162	0,089	-0,398	0,024
Boy	-0,087	0,361	0,405	0,021
Kilo	-0,140	0,141	-0,121	0,511
Vücut yağ kitlesi	-0,127	0,183	-0,354	0,047
Vücut yağ kitle oranı	-0,044	0,645	-0,393	0,026
Yağsız vücut kitlesi	-0,096	0,312	0,182	0,320
Yağsız vücut kitle oranı	0,044	0,645	0,393	0,026
Kuru yağsız vücut kitlesi	-0,124	0,194	0,310	0,084
Total vücut sıvısı	-0,088	0,354	0,089	0,628
Total vücut sıvı oranı	0,064	0,504	0,325	0,070
Hücre dışı sıvı	-0,145	0,129	0,023	0,903
Hücre dışı sıvı oranı	0,057	0,552	0,249	0,176
Hücre içi sıvı	-0,080	0,404	-0,010	0,956
Hücre içi sıvı oranı	0,063	0,512	0,131	0,482
Vücut hücre kitlesi	-0,080	0,404	-0,010	0,956
3.boşluk sıvısı	0,020	0,832	0,445	0,014
Beslenme indexi	0,009	0,923	0,032	0,862
İlness marker fonksiyonu	-0,068	0,474	0,294	0,102
Bazal metabolizma hızı	-0,092	0,333	0,175	0,339
Bazal metabolizma hızı/kilo	0,096	0,312	0,397	0,025
Günlük kalori gereksinimi	-0,092	0,333	0,175	0,339
Vücut kitle indeksi	-0,102	0,283	-0,434	0,013
Vücut yağ kitle indeksi	-0,076	0,426	-0,432	0,014
Yağsız vücut kitle indeksi	-0,037	0,696	-0,092	0,616
Bel/kalça	0,123	0,195	0,515	0,003

Çalışmaya dahil edilen KBH hasta ve kontrol gruplarında irisin düzeyleri ile üst ekstremit motor sinir EMG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15: Hasta ve kontrol gruplarında irisin düzeylerinin üst ekstremit motor sinir EMG değerleri ile ilişkisi

Irisin düzeyi	KBH grubu (n=116)		Kontrol grubu (n=32)	
	R	P	r	p
Sol median motor sinir el bilek latansı	-0,087	0,368	-0,020	0,915
Sol median motor sinir el bilek amplitüd	0,120	0,211	0,115	0,545
Sol median motor sinir dirsek latansı	-0,064	0,506	0,012	0,951
Sol median motor sinir dirsek amplitüd	0,099	0,305	0,143	0,450
Sol median motor sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızı (m/s)	0,039	0,684	-0,126	0,506
Sağ median motor sinir el bilek latansı	-0,090	0,352	-0,197	0,298
Sağ median motor sinir el bilek amplitüd	0,009	0,927	0,118	0,533
Sağ median motor sinir dirsek latansı	-0,013	0,894	-0,036	0,849
Sağ median motor sinir dirsek amplitüd	-0,049	0,614	0,133	0,483
Sağ median motor sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızı (m/s)	0,073	0,454	0,030	0,876
Sol ulnar motor sinir el bilek latansı	-0,009	0,942	0,016	0,955
Sol ulnar motor sinir el bilek amplitüd	0,008	0,950	0,210	0,453
Sol ulnar motor sinir dirsek latansı	0,001	0,994	0,129	0,647
Sol ulnar motor sinir dirsek amplitüd	0,033	0,786	0,107	0,704
Sol ulnar motor sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızı (m/s)	-0,063	0,602	-0,046	0,869
Sağ ulnar motor sinir el bilek latansı	-0,065	0,519	0,096	0,621
Sağ ulnar motor sinir el bilek amplitüd	-0,139	0,165	-0,201	0,297
Sağ ulnar motor sinir dirsek latansı	0,035	0,728	0,148	0,443
Sağ ulnar motor sinir dirsek amplitüd	-0,116	0,247	-0,193	0,317
Sağ ulnar motor sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızı (m/s)	-0,117	0,243	-0,135	0,485

KBH hasta ve kontrol gruplarında irisin düzeyleri ile alt ekstremit motor sinir EMG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16: Hasta ve kontrol gruplarında irisin düzeylerinin alt ekstremit motor sinir EMG değerleri ile ilişkisi

Irisin düzeyi	KBH grubu (n=116)		Kontrol grubu (n=32)	
	R	P	r	p
Sol peroneal motor sinir ayak bileği latansı	0,113	0,267	0,164	0,379
Sol peroneal motor sinir ayak bileği amplitüdü	-0,033	0,745	-0,099	0,598
Sol peroneal motor sinir fibula başı latansı	0,155	0,121	0,279	0,129
Sol peroneal motor sinir fibula başı amplitüdü	-0,041	0,689	-0,242	0,189
Sol peroneal motor sinir ayak bileği-fibula başı sinir ileti hızı (m/s)	-0,159	0,118	-0,178	0,339
Sağ peroneal motor sinir ayak bileği latansı	0,047	0,649	0,145	0,446
Sağ peroneal motor sinir ayak bileği amplitüdü	0,123	0,227	0,051	0,790
Sağ peroneal motor sinir fibula başı latansı	0,025	0,804	0,162	0,393
Sağ peroneal motor sinir fibula başı amplitüdü	0,077	0,447	-0,028	0,885
Sağ peroneal motor sinir ayak bileği-fibula başı sinir ileti hızı (m/s)	-0,007	0,946	-0,270	0,149
Sol tibial motor sinir ayak bileği latansı	-0,098	0,338	-0,063	0,740
Sol tibial motor sinir ayak bileği amplitüdü	0,162	0,111	0,330	0,081
Sol tibial motor sinir popliteal latansı	-0,005	0,961	0,208	0,271
Sol tibial motor sinir popliteal amplitüdü	0,166	0,101	0,302	0,104
Sol tibial motor sinir ayak bileği-popliteal sinir ileti hızı (m/s)	-0,045	0,658	-0,069	0,718
Sağ tibial motor sinir ayak bileği latansı	0,019	0,859	-0,381	0,161
Sağ tibial motor sinir ayak bileği amplitüdü	0,107	0,319	0,161	0,567
Sağ tibial motor sinir popliteal latansı	-0,060	0,576	0,138	0,625
Sağ tibial motor sinir popliteal amplitüdü	0,058	0,589	0,106	0,708
Sağ tibial motor sinir ayak bileği-popliteal sinir ileti hızı (m/s)	0,082	0,443	-0,088	0,756

KBH hasta ve kontrol gruplarının irisin düzeylerinin duyusal sinir EMG değerleri ile ilişkisi Tablo 17’de gösterildi. KBH hastalarında irisin düzeyleri ile duyusal sinir EMG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$). Kontrol grubunda irisin düzeyi ile sol ulnar duyusal sinir el bilek latansı arasında pozitif yönde, sol ulnar duyusal sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı orta derecede korelasyon varlığı bulundu ($r=0,442$, $r=-0,505$, $p=0,045$, $p=0,017$).

Tablo 17:Hasta ve kontrol gruplarında irisin düzeylerinin duyusal sinir EMG değerleri ile ilişkisi

Irisin düzeyi	KBH grubu (n=116)		Kontrol grubu (n=32)	
	R	P	r	p
Sol median duyusal sinir el bilek latansı	-0,031	0,761	-0,052	0,786
Sol median duyusal sinir el bilek amplitüd	0,125	0,214	0,135	0,478
Sol median duyusal sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızı (m/s)	0,035	0,734	0,180	0,342
Sağ median duyusal sinir el bilek latansı	-0,075	0,476	-0,043	0,823
Sağ median duyusal sinir el bilek amplitüd	0,032	0,758	0,127	0,503
Sağ median duyusal sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızı (m/s)	0,099	0,345	0,154	0,418
Sol ulnar duyusal sinir el bilek latansı	0,032	0,795	0,442	0,045
Sol ulnar duyusal sinir el bilek amplitüd	0,070	0,565	-0,327	0,148
Sol ulnar duyusal sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızı (m/s)	0,018	0,879	-0,515	0,017
Sağ ulnar duyusal sinir el bilek latansı	-0,142	0,180	0,288	0,130
Sağ ulnar duyusal sinir el bilek amplitüd	0,015	0,887	-0,012	0,952
Sağ ulnar duyusal sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızı (m/s)	0,090	0,401	-0,183	0,343
Sol sural duyusal sinir latansı	0,142	0,245	0,196	0,290
Sol sural duyusal sinir amplitüd	-0,105	0,389	0,136	0,465
Sol sural duyusal sinir ileti hızı (m/s)	-0,237	0,051	-0,229	0,215
Sağ sural duyusal sinir latansı	-0,082	0,483	-0,104	0,583
Sağ sural duyusal sinir amplitüd	0,077	0,511	-0,047	0,805
Sağ sural duyusal sinir ileti hızı (m/s)	0,042	0,719	-0,200	0,289

Çalışmaya dahil edilen KBH hastalarının evrelere göre irisin ve üst ekstremit motor sinir EMG değerlerinin karşılaştırılması Tablo 18’de sunuldu. Evre 5 KBH hastalarında irisin düzeyinin diğer evrelerdeki KBH hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu tespit edildi ($p=0,028$). Evre 5 KBH hastalarının sol

median motor sinir el bilek latansı, sol median motor sinir dirsek latansı, sağ median motor sinir dirsek latansı, sol ulnar motor sinir dirsek latansı, sağ ulnar motor sinir el bilek latansı, sağ ulnar motor sinir dirsek latansı düzeylerinin diğer evrelerdeki KBH hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu (p değerleri sırasıyla; p=0,009, p<0,001, p=0,001, p=0,009, p=0,027, p<0,001).

Tablo 18: KBH hastalarının irisin ve üst ekstremit motor sinir EMG değerlerinin evrelere göre karşılaştırılması

	Evre 3A (n=32) Ortalama± SS	Evre 3B (n=15) Ortalama±SS	Evre 4 (n=29) Ortalama± SS	Evre 5 (n=40) Ortalama ±SS	p
Irisin, Ortanca (1.- 3. çeyreklik)	33,75 (17,38- 98,17)	24,80 (19,54- 114,97)	31,99 (21,25- 62,97)	19,66 (14,91- 14,91- 32,79)*	0,028
Sol median motor sinir el bilek latansı	3,43±0,68	3,60±0,61	3,78±0,70	4,06±0,97 *	0,009
Sol median motor sinir el bilek amplitüd	7,18±1,89	6,58±2,23	6,05±1,84	5,91±2,56	0,071
Sol median motor sinir dirsek latansı	7,87±1,02	7,82±0,89	8,35±1,11	9,06±1,37 *	<0,00 1
Sol median motor sinir dirsek amplitüd	7,01±1,85	6,39±2,16	5,91±1,78	5,56±2,46 *	0,049
Sol median motor sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızı (m/s)	51,79±9,05	54,14±4,72	50,72±4,96	48,27±6,2 5*	<0,00 1
Sağ median motor sinir el bilek latansı	3,91±0,92	3,70±0,54	3,91±0,63	4,19±0,82	0,102
Sağ median motor sinir el bilek amplitüd	7,25±2,95	6,96±1,49	6,12±2,02	6,15±2,70	0,096
Sağ median motor sinir dirsek latansı	8,21±1,08	7,94±0,87	8,59±0,98	9,19±1,43 *	0,001

Sağ median motor sinir dirsek amplitüd	7,03±2,71	6,38±1,33	6,94±5,56	5,70±2,64	0,089
Sağ median motor sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızı (m/s)	51,51±9,59	54,29±4,96	49,56±4,37	47,53±6,3 1*	<0,001
Sol ulnar motor sinir el bilek latansı	2,98±1,04	2,66±0,38	3,02±0,39	3,01±0,46	0,078
Sol ulnar motor sinir el bilek amplitüd	8,38±2,89*	7,80±2,51	6,18±1,72	6,46±2,22	0,016
Sol ulnar motor sinir dirsek latansı	7,78±1,84	7,77±0,65	8,35±0,74	8,61±0,86 *	0,009
Sol ulnar motor sinir dirsek amplitüd	7,73±3,02*	6,85±2,58	5,50±1,76	5,83±1,84	0,016
Sol ulnar motor sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızı (m/s)	53,46±7,21	54,36±4,01	51,42±7,43	50,38±5,9 1	0,084
Sağ ulnar motor sinir el bilek latansı	2,56±0,37	2,78±0,69	2,70±0,39	2,84±0,39 *	0,027
Sağ ulnar motor sinir el bilek amplitüd	8,03±2,17*	7,27±2,52	6,36±2,21	6,73±2,00	0,014
Sağ ulnar motor sinir dirsek latansı	7,47±1,49	7,41±0,68	8,12±1,07	8,52±1,03 *	<0,001
Sağ ulnar motor sinir dirsek amplitüd	7,38±2,02*	6,61±2,64	6,04±1,69	5,90±2,06	0,010
Sağ ulnar motor sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızı (m/s)	55,73±7,68	55,90±4,24	51,73±6,99	49,22±6,3 9*	<0,001

*: Farkın kaynaklandığı grubu işaret etmektedir.

Evre 5 KBH hastalarının sol peroneal motor sinir ayak bileği-fibula başı sinir ileti hızı, sol tibial motor sinir ayak bileği amplitüdü, sol tibial motor sinir popliteal amplitüdü, sol tibial motor sinir ayak bileği-popliteal sinir ileti hızı ve sağ tibial motor sinir ayak bileği-popliteal sinir ileti hızlarının diğer evrelerdeki KBH hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,011, p=0,003, p=0,001, p=0,010, p=0,005) (Tablo 19).

Tablo 19: KBH hastalarının alt ekstremit motor sinir EMG değerlerinin Evrelere göre karşılaştırılması

	Evre 3A (n=32) Ortalama± SS	Evre 3B (n=15) Ortalama a±SS	Evre 4 (n=29) Ortalama±S	Evre 5 (n=40) Ortalama± SS	P
Sol peroneal motor sinir ayak bileği latansı	4,37±1,12	4,56±0,92	4,25±0,89	4,43±0,87	0,554
Sol peroneal motor sinir ayak bileği amplitüdü	2,29±1,56	1,67±0,85	1,78±0,95	1,90±1,25	0,685
Sol peroneal motor sinir fibula başı latansı	14,32±10,80	12,08±2,86	12,59±2,42	13,10±2,01	0,189
Sol peroneal motor sinir fibula başı amplitüdü	2,04±1,46	1,70±1,46	1,61±1,60	1,63±1,18	0,534
Sol peroneal motor sinir ayak bileği-fibula başı sinir ileti hızı (m/s)	46,01±5,66	46,70±5,87	43,93±6,41	42,08±5,18*	0,011
Sağ peroneal motor sinir ayak bileği latansı	4,17±0,73	4,37±0,80	4,43±0,90	4,31±0,81	0,603
Sağ peroneal motor sinir ayak bileği amplitüdü	2,53±1,38	2,08±1,39	1,89±1,00	2,20±1,27	0,211

Sağ peroneal motor sinir fibula başı latansı	11,92±1,77	12,05±2,6 1	12,26±1,92	12,08±1,99	0,750
Sağ peroneal motor sinir fibula başı amplitüdü	2,15±1,17	1,90±1,23	1,48±0,85	1,84±1,09	0,075
Sağ peroneal motor sinir ayak bileği-fibula başı sinir ileti hızı (m/s)	47,39±4,99	47,33±5,1 3	45,08±4,42	46,51±4,87	0,153
Sol tibial motor sinir ayak bileği latansı	4,57±0,93	4,74±0,66	4,5 7±0,84	4,82±0,80	0,372
Sol tibial motor sinir ayak bileği amplitüdü	5,80±2,81	7,02±4,56	4,08±2,35	3,71±2,42*	0,003
Sol tibial motor sinir popliteal latansı	13,19±1,69	13,63±1,8 2	13,76±2,10	14,73±1,88*	0,011
Sol tibial motor sinir popliteal amplitüdü	4,52±2,15	5,42±3,73	3,10±1,93	2,67±1,77*	0,001
Sol tibial motor sinir ayak bileği-popliteal sinir ileti hızı (m/s)	44,88±4,46	43,62±5,1 5	43,14±7,02	40,29±5,12*	0,010
Sağ tibial motor sinir ayak bileği latansı	4,48±0,97	4,51±0,77	4,46±1,02	4,55±0,65	0,548
Sağ tibial motor sinir ayak bileği amplitüdü	4,28±2,41	6,19±3,52 *	3,31±2,45	3,46±2,58	0,008
Sağ tibial motor sinir popliteal latansı	13,35±2,10	13,46±1,7 6	14,09±2,52	15,43±4,62*	0,017
Sağ tibial motor sinir	3,33±1,89	4,77±2,65 *	2,53±1,94	3,94±9,10	0,009

popliteal amplitüdü					
Sağ tibial motor sinir ayak bileği- popliteal sinir ileti hızı (m/s)	44,36±5,46	43,70±4,5 3	41,42±6,58	38,37±8,03*	0,005

*: Farkın kaynaklandığı grubu işaret etmektedir.

Evre 3A KBH hastalarında sol ulnar duyuşal sinir el bilek latansı diğer evrelerdeki KBH hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanırken; sol ulnar duyuşal sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızı ve sağ sural duyuşal sinir amplitüdü istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,004, p=0,011, p=0,016). Evre 5 KBH hastalarında sağ ulnar duyuşal sinir el bilek latansı, sağ sural duyuşal sinir latansı diğer evrelerdeki KBH hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla; p=0,003, p=0,048) (Tablo 20).

Tablo 20: KBH hastalarının duyuşal sinir EMG değerlerinin Evrelere göre karşılaştırılması

	Evre 3A (n=32) Ortalama ±SS	Evre 3B (n=15) Ortalama±S S	Evre 4 (n=29) Ortalama±S S	Evre 5 (n=40) Ortalama ±SS	p
Sol median duyuşal sinir el bilek latansı	2,84±0,44	2,75±0,35	2,95±0,42	3,01±0,57	0,286
Sol median duyuşal sinir el bilek amplitüd	11,51±6,0 4	14,52±9,17	9,45±3,79	9,34±6,84	0,055
Sol median duyuşal sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızı (m/s)	49,45±5,9 9	50,70±6,00	50,60±10,80	47,94±6,2 3	0,616
Sağ median duyuşal sinir el bilek latansı	2,85±0,53	2,71±0,41	3,00±0,58	3,00±0,36	0,094
Sağ median duyuşal sinir el bilek amplitüd	10,92±6,2 8	13,30±7,36	8,35±5,24	9,57±7,52	0,056
Sağ median duyuşal sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızı (m/s)	51,10±11, 30	51,47±6,20	48,02±8,30	47,14±6,0 9	0,256

Sol ulnar duyusal sinir el bilek latansı	2,11±0,29 *	2,17±0,32	2,39±0,30	2,41±0,31	0,004
Sol ulnar duyusal sinir el bilek amplitüd	8,84±4,02	9,12±5,65	5,59±2,94	6,88±4,42	0,058
Sol ulnar duyusal sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızı (m/s)	54,15±5,2 4*	53,08±4,78	49,08±6,37	49,61±5,8 3	0,011
Sağ ulnar duyusal sinir el bilek latansı	2,14±0,22	2,18±0,36	2,35±0,36	2,37±0,40 *	0,003
Sağ ulnar duyusal sinir el bilek amplitüd	9,22±4,33	9,51±6,26	6,61±3,44	7,14±3,95	0,117
Sağ ulnar duyusal sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızı (m/s)	53,12±7,2 7	53,23±5,25	52,80±11,48	49,49±6,2 2*	0,025
Sol sural duyusal sinir latansı	2,77±0,42	2,70±0,45	3,11±0,63	2,91±0,37	0,212
Sol sural duyusal sinir amplitüd	11,30±5,2 7	12,94±6,92	8,13±4,86	10,23±5,5 1	0,118
Sol sural duyusal sinir ileti hızı (m/s)	53,96±5,1 4	55,08±6,06	50,93±6,42	50,08±4,2 6*	0,030
Sağ sural duyusal sinir latansı	2,85±0,40	2,94±0,55	3,15±0,51	3,24±0,51 *	0,048
Sağ sural duyusal sinir amplitüd	11,94±5,2 6*	9,31±4,65	8,49±5,16	9,50±8,57	0,016
Sağ sural duyusal sinir ileti hızı (m/s)	52,63±8,5 7	50,97±4,27	47,60±7,98	46,43±3,8 7*	0,003

*: Farkın kaynaklandığı grubu işaret etmektedir.

Çalışmaya dahil edilen KBH hastalarının nöropati bulguları evrelerine göre Tablo 21’de karşılaştırıldı. Evre 4 KBH hastalarında sağda hafif KTS varlığı diğer evre KBH hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,042). Evre 5 KBH hastalarında sağda ağır KTS varlığı, solda ağır KTS varlığı, PNP varlığı ve

aksonal tip PNP varlığı diğer evre KBH hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,044, p=0,044, p=0,004, p=0,001).

Tablo 21: KBH hastalarının nöropati bulgularının evrelere göre karşılaştırılması

	Evre 3A (n=32) n (%)	Evre 3B (n=15) n (%)	Evre 4 (n=29) n (%)	Evre 5 (n=39) n (%)	P
Sağda hafif KTS					
Yok	31 (96,9)	13 (86,7)	21 (72,4)	32 (82,1)	0,042
Var	1 (3,1)	2 (13,3)	8 (27,6)*	7 (17,9)	
Sağda orta KTS					
Yok	28 (87,5)	13 (86,7)	26 (89,7)	32 (82,1)	0,641
Var	4 (12,5)	2 (13,3)	3 (10,3)	7 (17,9)	
Sağda ağır KTS					
Yok	31 (96,9)	15 (100,0)	29 (100,0)	35 (89,7)	0,044
Var	1 (3,1)	-	-	4 (10,3)*	
Solda hafif KTS					
Yok	28 (87,5)	12 (80,0)	20 (69,0)	30 (76,9)	0,246
Var	4 (12,5)	3 (20,0)	9 (31,0)	9 (23,1)	
Solda orta KTS					
Yok	30 (93,8)	15 (100,0)	27 (93,1)	33 (84,6)	0,086
Var	2 (6,3)	-	2 (6,9)	6 (15,4)	
Solda ağır KTS					
Yok	32 (100,0)	15 (100,0)	28 (96,6)	35 (89,7)	0,044
Var	-	-	1 (3,4)	4 (10,3)*	
KTS					
Yok	23 (71,9)	9 (60,0)	14 (48,3)	16 (41,0)	0,061
Var	9 (28,1)	6 (40,0)	15 (51,7)	23 (59,0)	
Hafif PNP					
Yok	26 (81,3)	12 (80,0)	20 (69,0)	26 (66,7)	0,286
Var	6 (18,7)	3 (20,0)	9 (31,0)	13 (33,3)	
Orta PNP					
Yok	29 (90,6)	13 (86,7)	23 (79,3)	28 (71,8)	0,116
Var	3 (9,4)	2 (13,3)	6 (10,7)	11 (28,2)	
İleri PNP					
Yok	30 (93,8)	13 (86,7)	24 (82,8)	31 (79,5)	0,269
Var	2 (6,3)	2 (13,3)	5 (17,2)	8 (20,5)	
PNP					
Yok	19 (59,4)	7 (46,7)	8 (27,6)	8 (20,5)	0,004
Var	13 (40,6)	8 (53,3)	21 (72,4)	31 (79,5)*	
Duyusal tutulum					
Yok	30 (93,8)	13 (86,7)	23 (79,3)	28 (71,8)	0,110
Var	2 (6,3)	2 (13,3)	6 (10,7)	11 (28,2)	
Motor tutulum					
Yok	29 (90,6)	14 (93,3)	24 (82,8)	35 (89,7)	0,799
Var	3 (9,4)	1 (6,7)	5 (17,2)	4 (10,3)	
Mikst tutulum					

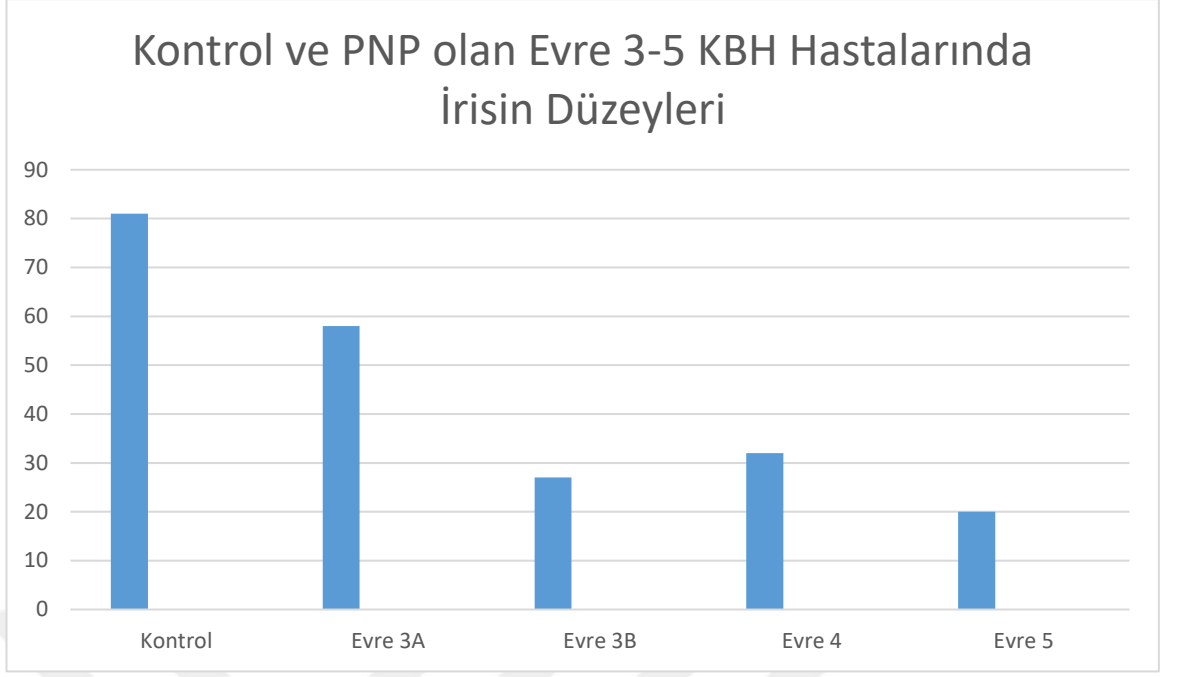
Yok	26 (81,3)	11 (73,3)	20 (69,0)	22 (56,4)	0,155
Var	6 (18,7)	4 (26,7)	9 (31,0)	17 (43,6)	
Aksonal tip PNP					
Yok	22 (68,8)	10 (66,7)	10 (34,5)	11 (28,2)	0,001
Var	10 (31,2)	5 (33,3)	19 (65,5)	28 (71,8)*	
Mikst tip PNP					
Yok	31 (96,9)	13 (86,7)	27 (93,1)	35 (89,7)	0,487
Var	1 (3,1)	2 (13,3)	2 (6,9)	4 (10,3)	
Mononöritis multpleks					
Yok					
Var	31 (96,9)	14 (93,3)	27 (93,1)	39 (100,0)	0,298
	1 (3,1)	1 (6,7)	2 (6,9)	-	

*: Farkın kaynaklandığı grubu işaret etmektedir.

KBH ve kontrol grubu hastalarında PNP varlığına göre irisin düzeyleri benzer olarak tespit edildi ($p>0,05$) (Tablo 22).

Tablo 22: Hastaların irisin düzeylerinin PNP varlığına göre karşılaştırılması

		PNP yok <i>Ortanca (1.-3. çeyrek)</i>	PNP var <i>Ortanca (1.-3. çeyrek)</i>	P
Irisin düzeyi	KBH grubu (n=116)	24,93 (17,30-58,67)	27,22 (16,95-57,78)	0,956
	Evre 3A (n=32)	24,63 (17,18-82,64)	57,85 (21,40-143,86)	0,367
	Evre 3B (n=15)	21,55 (15,31-42,95)	26,74 (20,79-611,97)	0,338
	Evre 4 (n=29)	39,04 (19,18-90,07)	31,99 (21,25-55,05)	0,845
	Evre 5 (n=40)	23,30 (13,88-38,87)	19,66 (15,06-32,65)	0,967
	Kontrol (n=32)	39,85 (24,14-85,87)	81,01 (24,57-137,45)	0,629



Şekil 5: Kontrol grubunda ve PNP'si olan Evre 3-5 KBH Hastalarında İrisin Düzeyleri

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı dünyadaki birçok ülkede giderek artan önemli bir halk sağlığı sorunu olup çeşitli nedenlere bağlı olarak nefron sayısı ve fonksiyonlarının progresif azalması ve buna bağlı olarak ortaya çıkan sıvı-elektrolit dengesinin, metabolik-endokrin fonksiyonlarının kronik ve ilerleyici bozulması ile karakterize bir hastalıktır (10) . KBH etiyolojisinden bağımsız olarak en az 3 ay sürmekte olan böbreğin fonksiyonel veya böbrek yapısal bozukluğunun böbrek hasarı oluşturması ve/veya tahmini glomerüler filtrasyon hızının (tGFH) 60 ml/dk/1,73 m² nin düşük olması durumudur (1).

Kronik böbrek hastalığı, hem gelişen hem gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olup, dünya genelinde yaşam kalitesinin düşmesine yol açmaktadır. KBH olan hastaların mortalite riski ve hastalığa bağlı birçok komplikasyon sebebiyle ölüm riskinin arttığı bilinmektedir (2). Bu komplikasyonlar arasında periferik nöropati (üremik nöropati) en fazla rastlanan nörolojik komplikasyondur ve hemodiyaliz hastalarının %90'ını etkilemektedir (2, 3).

Üremik periferik polinöropati, yapılan çeşitli çalışmalarda %15 ile %85 arasında bildirilen insidansıyla KBH'de sık görülmekte olan ve ciddi disabiliteye yol açmakta olan durumdur (95). Son yapılan çalışmalarda, nöropatinin prediyaliz hastalarının %70'inde belirgin olduğu ifade edilmektedir (2, 3). Üremik nöropatide parestezi, derin tendon reflekslerinde azalma, vibrasyon duyusunun bozulması ve ekstremitelerde güçsüzlük en fazla görülmekte olan klinik özelliklerdir. Sinir iletim çalışmaları ise aksonal tipte yaygın bir nöropati ile uyumlu bulgular ortaya koymaktadır (38). Çalışmalar arasındaki PNP sıklığındaki farklılık, değerlendirilen parametrelerin çeşitliliğinden kaynaklanmakta olabilir. Nöropati oranının çalışmamızda daha düşük saptanması ise, nöropati varlığının yalnızca elektromiyografik olarak değerlendirilmesiyle ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda Evre 5 40, Evre 4 29, Evre 3b 15, Evre 3a 32 olmak üzere 116 KBH olgusunun, yaş ortalaması 65 yıl olup, hasta grubumuzun %50 si erkek idi. Hasta grubumuzla kontrol grubumuz arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yok idi. Bilinen polinöropatisi olmayan 32 kişilik kontrol grubumuzda serum irisin düzeyi ile

EMG ile saptanan PNP gelişimindeki fonksiyonel rolüne genel bir bakış sunulması amaçlanmıştır. KBH ile ilişkili PNP'yi önlemek için yeni ve daha faydalı tedavi stratejileri geliştirme ve geliştirmeye yönlendirme açısından değerli olacağını düşünüyoruz.

Üremik nöropatide en sık görülen klinik belirtiler arasında parestezi, derin tendon reflekslerinde azalma, vibrasyon duyusunda bozulma ve ekstremitelerde güçsüzlük yer alır. Sinir iletim çalışmaları ise aksonal tipte yaygın nöropati ile uyumlu bulgular göstermektedir (38). Krishnan AV ve ark.'ları ve Nielsen VK ve ark.'larının çalışmalarında, hastalarda nöropati kliniği ortaya çıkmadan önce EMG'de duyuşal ve motor sinir ileti hızlarında yavaşlama ve duyuşal yanıt amplitüdlerinde azalma olduğu tespit edilmiştir (38, 96). Ezzeldin N ve ark.'ları tarafından yapılan başka çalışmada motor ve duyuşal sinir iletim çalışmalarında incelenen tüm parametrelerde, elektrofizyolojik normatif değelerine kıyasla, KBH hastalarında motor sinirlerin distal motor latansında uzama, bileşik kas aksiyon potansiyeli amplitüdünde düşük amplitüd ve iletim hızında uzama; duyuşal sinirlerde yanıt yokluğu, amplitüdde azalma veya pik latansında artış ve iletim hızında uzama açısından anlamlı farklılıklar bulmuş olup bu hastalarda aksonal polinöropatinin en sık görülen tip olduğunu saptamışlardır (39). Benzer şekilde çalışmamıza dahil edilen KBH hastalarının ve kontrol grubunun üst ekstremitte motor sinirde yapılan EMG bulgularında median motor sinir el bilek latansları, median motor sinir dirsek latansları, ulnar motor sinir el bilek latansları, ulnar motor sinir dirsek latansları karşılaştırıldığında KBH hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla; $p=0,003$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,006$, $p<0,001$, $p<0,001$). Median motor sinir el bilek amplitüdlere, median motor sinir dirsek amplitüdlere, ulnar motor sinir el bilek amplitüdlere, ulnar motor sinir dirsek amplitüdlere KBH hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,003$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Median motor sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızları ve ulnar motor sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızları KBH hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p değereeri sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,004$, $p<0,001$). Median duyuşal sinir el bilek amplitüdlere, ulnar duyuşal sinir el bilek amplitüdlere, sural duyuşal sinir amplitüdlere, sol median duyuşal sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızı, ulnar duyuşal sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızları, sural duyuşal sinir ileti hızları KBH hastalarında

kontrol grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p değerleri sırasıyla; $p=0,006$, $p=0,004$, $p<0,001$, $p=0,004$, $p=0,003$, $p<0,001$, $p=0,041$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,001$). KBH hasta grubunda ulnar duyusal sinir el bilek latansları ve sural duyusal sinir latansları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla; $p=0,001$, $p=0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$).

Yine çalışmalara benzer şekilde çalışmamıza dahil edilen KBH hastalarında peroneal motor sinir ayak bileği latansları, peroneal motor sinir fibula başı latansları, tibial motor sinir ayak bileği latansları ve tibial motor sinir popliteal latansları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,002$, $p=0,005$, $p=0,002$, $p<0,001$, $p=0,013$, $p<0,001$, $p=0,012$). KBH hastalarında peroneal motor sinir ayak bileği amplitüdleri, peroneal motor sinir fibula başı amplitüdleri, tibial motor sinir ayak bileği amplitüdleri ve sol tibial motor sinir popliteal amplitüdü kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p değerleri sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,003$, $p<0,001$). Peroneal motor sinir ayak bileği-fibula başı sinir ileti hızları ve tibial motor sinir ayak bileği-popliteal sinir ileti hızları KBH hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p değerleri sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,007$).

Nöropati, son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) fazla sıklıkta görülen bir komplikasyonudur ve tipik olarak üst ekstremitelere kıyasla alt ekstremitelerin daha fazla tutulumu ile distal simetrik patern ile seyreder. Bununla birlikte, simetrik periferik nöropatiye (PN) ek olarak, SDBY olan hastalarda mononöropatilerin artmış sıklıkta ortaya çıktığı ve en tipik olarak median, ulnar ve femoral sinirleri etkilediği bildirilmiştir. Kwon HK ve arkadaşları tarafından 2011 de yapılan bir çalışmada karpal tünel sendromu (KTS) SDBY olan hastalarda %8 ile %31 arasında en sık görülen mononöropatidir (97). Ocak 2003 ile Aralık 2012 arasında Tayvan Ulusal Sağlık Sigortası Araştırma Veri Tabanı'ndan alınan veriler kullanılarak gerçekleştirilen bir çalışmada, KTS riski, diyaliz kohortunda (10 yıllık kümülatif insidansı % 8.0) SDBY'de kontrol kohortuna (% 5.1) göre anlamlı olarak daha yüksekti (98). Çalışmamızda da KTS varlığı KBH grubunda %46,1 varlığı gösterilmiş olup, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti ($P<0,018$).

Bakre A ve arkadaşları tarafından Ocak 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında yapılan, hemodiyaliz (HD) tedavisi alan 40 KBH hastası ve 40 kontrol grubu arasında modifiye Nöropati Yetersizlik Skoru'na göre tespit edilen polinöropatilerden 16 (%40) hastada hafif-orta şiddette nöropati, 4 (%10) hastada şiddetli nöropati saptandı. En sık görülen nöropati paterni aksonal ve mikst sensorimotordu (99). Çalışmamızdaki KBH grubunda PNP varlığı %63,5 tespit edilmiştir. Kontrol grubunda 2 hastada PNP tespit edilmiş olup KBH grubu ile anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,001$). Çalışmamızda olguları PNP şiddetine göre hafif, orta ve ağır, tiplerine göre aksonal, demiyelinli ve mikst polinöropati, ayrıca tutulumuna göre motor, duyuşal+duyuşal motor gruplara ayrıldık. Çalışmamızda PNP tespit edilen olguların %44,2 si hafif, % 31,5'i orta, %24,3'ü ileri düzeydi. PNP tespit edilen hastaların %51,5 mikst tutulumlu iken, %30 u duyuşal, % 18,5 i motor tutulumlu olup, % 88,3 i aksonal tip, %12,7 mikst tip olup demiyelinizan tip tespit edilmemiştir. Aksonal tip, mikst tutulumun fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca 4 hastada mononöritis multipleks tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen KBH hastalarında, duyuşal tutulum ve aksonal tip PNP varlığı kontrol grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,038$, $p<0,001$).

Etyolojisi tam olarak belirlenmemiş olsa da, PNP'de toksik nedenler öne çıkmaktadır. Bu toksinler arasında üre, kreatinin, PTH, myoinositol, transketolas, guanidin türevleri ve orta molekül ağırlıklı metabolitler bulunmaktadır (100). Ezzeldin N ve ark.'ları tarafından yapılan başka bir çalışmada böbrek yetmezliğine bağlı periferik nöropati (üremik nöropati) ile ilgili olarak, KBH olan hastaların %60-90'ında, özellikle hemodiyalizde evre 5'de (glomerüler filtrasyon hızı <12 mL/dak) DSPN gelişir (39). Çalışmamızda da benzer olarak evre 5 KBH hastalarının sol median motor sinir el bilek latansı, sol median motor sinir dirsek latansı, sağ median motor sinir dirsek latansı, sol ulnar motor sinir dirsek latansı, sağ ulnar motor sinir el bilek latansı, sağ ulnar motor sinir dirsek latansı düzeyleri diğer evrelerdeki KBH hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla; $p=0,009$, $p<0,001$, $p=0,001$, $p=0,009$, $p=0,027$, $p<0,001$). Çalışmaya dahil edilen Evre 5 KBH hastalarının sol peroneal motor sinir ayak bileği-fibula başı sinir ileti hızı, sol tibial motor sinir ayak bileği amplitüdü, sol tibial motor sinir popliteal amplitüdü, sol tibial motor sinir ayak bileği-popliteal sinir ileti hızı ve sağ tibial motor sinir ayak bileği-popliteal sinir ileti hızları diğer evrelerdeki KBH hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük

olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,011$, $p=0,003$, $p=0,001$, $p=0,010$, $p=0,005$). Daha önce de bahsettiğimiz gibi EMG'deki tüm bu bulgular nöropatiyi desteklemektedir. EMG de evre ilerledikçe latansın yükseklik, sinir ileti hızında ve sinir amplitüdde azalma beklenmektedir (100). Çalışmamızda da benzer şekilde evresi en düşük olan Evre 3A da KBH hastalarında sol ulnar duyuşal sinir el bilek latansı diğer evrelerdeki KBH hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanırken; sol ulnar duyuşal sinir el bilek-dirsek sinir ileti hızı ve sağ sural duyuşal sinir amplitüdüleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,004$, $p=0,011$, $p=0,016$). En ileri evre olan Evre 5 KBH hastalarında sağ ulnar duyuşal sinir el bilek latansı, sağ sural duyuşal sinir latansı diğer evrelerdeki KBH hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanması (sırasıyla; $p=0,003$, $p=0,048$) literatür ile uyumludur.

Tüm bu veriler değerlendirildiğinde Evre 4 KBH hastalarında sağda hafif KTS varlığı diğer evre KBH hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,042$), Evre 5 KBH hastalarında sağda ağır KTS varlığı, solda ağır KTS varlığı, PNP varlığı ve aksonal tip PNP varlığı diğer evre KBH hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanması (sırasıyla; $p=0,044$, $p=0,044$, $p=0,004$, $p=0,001$) literatüre benzerdir.

İrisin Peroksizom Proliferatör Koaktivatör -1 Alfa (PGC-1 α) enerji metabolizmasını düzenleyen bir transkripsiyonel koaktivatördür. Egzersiz sırasında kas dokudan salınımı artar ve fibronectin tip 3 alanı içeren protein 5 (FNDC5) gen ekspresyonunu artırır. FNDC5 ise tip 1 membran proteiniştir. Bu proteinin bilinmeyen bir proteaz tarafından proteoliz işlemine maruz kalması sonucunda proteinin aktif N terminali kana sekrete olur. Bu sekrete olan terminal kısmına irisin ismi verilmiştir (5).

Çoğu sitokin ve adipokin, böbrek fonksiyonu azaldıkça artma eğilimindeyken , böbrek hastalığının ileri evreleri olan hastalarda dolaşımdaki irisin seviyeleri azalır, bu da KBH hastalarında irisin seviyeleri ile tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFH) arasında bir korelasyon olduğunu düşündürür. Genel olarak, KBH hastaları normalden daha düşük irisin seviyelerine sahiptir ve KBH daha ileri aşamalara ilerledikçe serum irisin konsantrasyonu azalma eğilimindedir (101). Maciorkowska M ve ark'ları ile Liu JJ ve ark'ları tarafından yapılan çalışmalarda en düşük irisin seviyeleri, KBH'nin Evre

5 olan hastalarında gözlenmiştir (6, 7). Elbert T ve ark'ları tarafından yapılan bir çalışmada daha KBH Evre 5 olan hastalarda irisin en düşük konsantrasyonlarda görüldü (71). Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer olarak Evre 5 KBH hastalarının irisin düzeyinin diğer evrelerdeki KBH hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu bulundu ($p=0,028$).

Çalışmamızda biyoempedans ile ölçülmüş olan vücut yağ kitlesi ve vücut yağ kitle oranı KBH hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırasıyla; $p=0,049$, $p=0,036$). Bu hastalardaki vücut yağ kitlesi ve vücut yağ kitle oranda azalmanın, KBH'li hastalarda görülen üremik toksinler ve üremiye bağlı iştahsızlıktan kaynaklandığı düşünülebilir (91). Yapılan çalışmalarda KBH'li hastalarda saptanan iştahsızlığın üremik toksisitenin bir bulgusu olduğu kabul edilmektedir (91). Üremik toksisite ile iştahsızlık arasında bulunan ilişkiyi açıklayan hipotezler mevcut olup aralarında biri, Aguilera ve ark. 'larının yaptıkları çalışmasında saptadıkları üremi durumunda kan beyin bariyerinde triptofan artışı sebebiyle görülen serotonin sentezindeki artışın iştahsızlığa neden olmasıdır (91). Literatürü taradığımızda Leining ve ark.'larının çalışmasında, KBH'li 78 hastada vücut yağ indeksinde anlamlı farklılık saptanmamış (102), Yajima ve ark.'larının 201 hasta ile yaptıkları çalışmada ise KBH'li hastalarda bulunan düşük yağ dokusunun artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu ve bu durumun obezite paradoksu ile açıklanabileceği belirtilmiştir (103). Bir adipo-miyokin olan irisinin düzeyinin antropometrik ölçümlerle olan ilişkisine baktığımızda; Ebert ve arkadaşlarının (71) Evre 1-5 KBH tanılı, 185'i henüz HD tedavisi başlanmamış Evre 5 KBH'li ve 169'u hemodiyaliz tedavisi başlanmış hastalar olmak üzere toplam 532 olgunun katılımı ile yaptıkları kesitsel bir çalışmada, irisin düzeyleri ve VKİ arasında ilişki bulunamamıştır. Yan ve arkadaşları (104) tarafından yapılan santral obezitesi bulunan (erkeklerde bel çevresi 90 cm'den ve kadınlarda 80 cm'den büyük) 1532 bireyin dahil edildiği kesitsel bir çalışmada da benzer şekilde irisin ve VKİ arasında ilişki saptanmamıştır. Yapmış olduğumuz çalışmamızda da benzer şekilde VKİ'yle irisin arasında ilişki bulunamamıştır ($p=0,283$). Choi ve arkadaşlarının (105) yapmış olduğu, yeni Tip 2 DM tanısı almış olan 104 hasta ve DM tanısı bulunmayan 104 gönüllünün katılımı ile yapılan bir çalışmada ise irisin ve VKİ arasında anlamlı şekilde negatif ilişki olduğu gösterilmiştir. Huh ve arkadaşları (8), irisin düzeylerinin kas kütlesi ve fiziksel aktivite ile arttığını saptamıştır. Moreno M ve ark. tarafından yapılan

çalışmada yağ kitlesi, VKİ, insülin ve irisin düzeyleri arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (46). Tüm bunlarla birlikte ele aldığımızda, Evre 5 KBH, periton diyalizi tedavisi ve hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda irisin ve metabolik faktörler arasındaki ilişkiyi belirlemek için daha büyük ve homojen çalışma popülasyonları ile çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Hou ve ark. dolaşımdaki irisin ile yüksek duyarlılıklı CRP arasında anlamlı ve negatif korelasyon olduğunu bildirmiştir (106). Mao Y ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada diz OA hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük serum irisin konsantrasyonları ve artmış serum C-reaktif protein (CRP) seviyeleri saptanmış olup irisin ile CRP arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (107). Çalışmamızda da KBH hastalarında irisin ile CRP arasında negatif korelasyon bulunmuştur. İrisin ferritin ile ilişkili literatürde çalışma bulunmamış olup, çalışmamızda negatif korelasyon tespit edilmiştir.

Li X ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada KBH hastalarında irisin ile vücut kompozisyonu belirteçleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır, ancak normal deneklerde irisin ile bu vücut kompozisyonu belirteçleri arasında negatif bir korelasyon vardı (101). Çalışmamızda da benzer şekilde KBH hastalarında irisin düzeyi ile biyoempedans değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$). Shim Y ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada irisin düzeyiyle VKİ arasında anlamlı bir negatif korelasyon tespit edilmiştir (108). Beray SE ve ark.'ları yaptıkları çalışmada irisin düzeyi ile VKİ negatif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (109). Zhang L ve ark.'larının yaptığı çalışmada VKİ'nin irisin üzerindeki doğrudan etkisi normal veya aşırı kilolu/obez öğrencilerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (110). Mu S ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada irisinin azalmasının vücut yağ bileşenleriyle negatif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (111). Çalışmamızda kontrol grubunda irisin düzeyiyle vücut kitle indeksi ve vücut yağ kitle indeksi arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı orta derecede korelasyon varlığı saptanmıştır ($r=-0,434$, $r=-0,432$, $p=0,013$, $p=0,014$). Tine Kartınah N ve ark.'ları irisinin bazı hücreler, özellikle yağ hücreleri tarafından alınabileceği bildirilmiş olup vücut yağ kitle indeksi ile negatif korelasyonu bu duruma bağlanabilir (112).

Çalışmamızda KBH hastalarında irisin düzeyleri ile duyuşal sinir, üst ekstremite ve alt ekstremite motor sinir EMG değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptayamadık ($p>0,05$). Bununla birlikte PNP olmayan kontrol grubunda irisin düzeyi ile sol ulnar duyuşal sinir el bilek latasında pozitif yönde, sol ulnar duyuşal sinir el-bilek-dirsek sinir ileti hızı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı orta derecede korelasyon saptadık ($r=0,442$, $r=-0,505$, $p=0,045$, $p=0,017$). Literatürde KBH’de saptanan PNP varlığının EMG bulguları ve irisin düzeyi ilişkisi ile ilgili benzer çalışma bulunmamaktadır.

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda serum irisin konsantrasyonlarının azaldığını ve KBH evrelerinin ilerlemesi ile daha da azaldığını gösteren artan kanıtlarla, metabolik bozuklukların altta yatan mekanizma ve böbrek hastalıklarının çoklu komplikasyonları arasındaki yakın ilişki nedeniyle birçok çalışma irisin ve böbrek hastalıkları arasında bağlantılar olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir ve bunların çoğu sadece hayvanlar üzerinde yapılmıştır. Ayrıca, poliklonal antikorlar kullanan mevcut enzime bağılımmünosorbent testi (ELISA) kitlerinin çoğunun özgüllükten yoksun olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda aynı üreticiden ELISA kitleri kullanıldığında irisin konsantrasyonlarındaki değışkenlikler gösterilmiştir. İrisin araştırma alanı gelişmeye devam ettikçe, daha doğru ve tekrarlanabilir sonuçlar sağlamak için ölçüm tekniklerinde ilerlemeye ihtiyaç vardır (101).

Çalışmamızda kronik böbrek yetmezliği olan ve olmayan kontrol grubu arasında çalışmamızda elektromiyografik inceleme ile saptanan nöropati ile irisin arasında anlamlı farklılık saptayamasak da evre 5 hasta grubunda irisin seviyesinde azalma gözleendiğini ve normal hasta grubuna göre EMG bulgularında PNP’yi destekleyecek sinir ileti hızında yavaşlama, amplitüdde azalma, latansta uzama olduğunu saptadık.

6. SONUÇ

Kronik böbrek hastalığı ve renal replasman tedavisi başlanması gereken son dönem böbrek hastalığı, giderek artan prevalansı ve yüksek maliyeti ile önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kronik böbrek hastalığı çok sayıda komplikasyona neden olur ve önemli bir morbidite, mortalite nedenidir.

Literatür ile benzer olarak çalışmamızda KBH ile kontrol grubunda bakılan EMG parameterlerinin çoğunda KBH’de amplitüdün azaldığı, latansın arttığı, sinir ileti hızının azaldığı görülmüştür. KBH hastalarında serum irisin düzeyi ile EMG ile tespit edilen PNP varlığı arasında ilişki saptayamadık. Ayrıca KBH hastalarında irisin düzeyleri ile duyuusal sinir, üst ekstremit ve alt ekstremit motor sinir EMG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda KTS varlığı KBH grubunda %46,1 varlığı gösterilmiş olup, KTS varlığı kontrol grubuna göre literatüre benzer anlamlı tespit edilmiştir. Ve yine çalışmamızdaki KBH grubunda PNP varlığı %63,5 tespit edilmiştir. PNP varlığı kontrol grubuna göre literatüre benzer tespit edilmiştir. PNP tespit edilen hastaların %51,5 mikst tutulumlu iken, %30 u duyuusal, % 18,5 i motor tutulumlu olup, % 88,3 i aksonal tip, %12,7 mikst tip olup demiyelinizan tip tespit edilmemiştir. Aksonal tip, mikst tutulumun fazla olduğu literatüre benzer görülmüştür.

Evre 5 KBH hastalarında sağda ağır KTS varlığı, solda ağır KTS varlığı, PNP varlığı ve aksonal tip PNP varlığı diğer evre KBH hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmış olup, Evre 5 KBH hastalarının irisin düzeyinin diğer evrelerdeki KBH hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu tespit edildi.

KBH hastalarında irisin düzeyi ile biyoempedans değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Son dönem KBH hastalarında önemli bir morbidite olan ve yaşam kalitesini önemli derecede bozan üremik nöropatinin fizyopatolojisinin anlaşılması, bu hasta grubunda sorunun çözümü ve yaşam kalitesini artırmaya yönelik tedavi girişimlerinin

uygulanması konusunda yol gösterici olacaktır. Bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da kontrol grubundan son dönem KBH'ye gittikçe irisin düzeylerinin azaldığı görülmektedir. Bununla birlikte, nöropati ilişkili EMG bulguları ile irisin düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu KBH ilişkili nöropatide irisinin primer rol oynamadığını, nöropatinin multifaktöriyel olarak geliştiğini düşündürmektedir. İrisin bu etkenlerden sadece biri olabilir. Bu konuda daha fazla çalışma yapmaya gerek vardır. Literatürde KBH ilişkili nöropati ile irisin çalışmalarının genişletilmesi, gelecekte oluşabilecek irisin tedavisinin KBH'de önemli komplikasyon olan nöropatide, nöropati gelişmeden kullanılıp kullanılmayacağı ile ilgili bilgiler sağlayacaktır.



7. KAYNAKÇA

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
2. Aggarwal HK, Sood S, Jain D, Kaverappa V, Yadav S. Evaluation of spectrum of peripheral neuropathy in predialysis patients with chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2013;35(10):1323-9.
3. Arnold R, Issar T, Krishnan AV, Pussell BA. Neurological complications in chronic kidney disease. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2016;5:2048004016677687.
4. Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides.* 2014;56:94-110.
5. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;481(7382):463-8.
6. Maciorkowska M, Musiałowska D, Małyszko J. Adropin and irisin in arterial hypertension, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28(11):1571-5.
7. Liu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2013;27(4):365-9.
8. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, Mantzoros CS. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism.* 2012;61(12):1725-38.
9. Panati K, Suneetha Y, Narala VR. Irisin/FNDC5--An updated review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(4):689-97.
10. Gaitonde DY, Cook DL, Rivera IM. Chronic Kidney Disease: Detection and Evaluation. *Am Fam Physician.* 2017;96(12):776-83.
11. 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(11):825-30.
12. Charles C, Ferris AH. Chronic Kidney Disease. *Prim Care.* 2020;47(4):585-95.
13. Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(7):2135-47.
14. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly TN, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int.* 2015;88(5):950-7.
15. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158765.
16. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(6):1862-71.
17. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017;389(10075):1238-52.
18. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2008;359(6):584-92.
19. Garasto S, Fusco S, Corica F, Rosignuolo M, Marino A, Montesanto A, et al. Estimating glomerular filtration rate in older people. *Biomed Res Int.* 2014;2014:916542.
20. USTAALIOĞLU YE BA, ORAL AY. Glomerüler Filtrasyon Belirteçleri ve Hesaplama Formülleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 41 2 95–102. (01 Haziran 2015).
21. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *Jama.* 2015;313(8):837-46.
22. Lamb EJ, Stevens PE. Estimating and measuring glomerular filtration rate: methods of measurement and markers for estimation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014;23(3):258-66.
23. Soveri I, Berg UB, Björk J, Elinder CG, Grubb A, Mejare I, et al. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(3):411-24.
24. Inker LA, Levey AS, Pandya K, Stoycheff N, Okparavero A, Greene T. Early change in proteinuria as a surrogate end point for kidney disease progression: an individual patient meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(1):74-85.
25. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2012;379(9811):165-80.

26. Valk GD, Grootenhuys PA, van Eijk JT, Bouter LM, Bertelsmann FW. Methods for assessing diabetic polyneuropathy: validity and reproducibility of the measurement of sensory symptom severity and nerve function tests. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000;47(2):87-95.
27. McGill M, Molyneaux L, Spencer R, Heng LF, Yue DK. Possible sources of discrepancies in the use of the Semmes-Weinstein monofilament. Impact on prevalence of insensate foot and workload requirements. *Diabetes Care.* 1999;22(4):598-602.
28. Yazıcı H YA. Kronik böbrek hastalığı: komplikasyonlar ve önlenmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences* 3(38):88-93. 2007.
29. Osberg JW, Meares GJ, McKee DC, Burnett GB. Intellectual functioning in renal failure and chronic dialysis. *J Chronic Dis.* 1982;35(6):445-57.
30. Fraser CL, Arieff AI. Nervous system complications in uremia. *Ann Intern Med.* 1988;109(2):143-53.
31. Resende LA, Caramori JC, Kimaid PA, Barretti P. Blink reflex in end-stage-renal disease patients undergoing hemodialysis. *J Electromyogr Kinesiol.* 2002;12(2):159-63.
32. Cohen SN, Syndulko K, Rever B, Kraut J, Coburn J, Tourtellotte WW. Visual evoked potentials and long latency event-related potentials in chronic renal failure. *Neurology.* 1983;33(9):1219-22.
33. Hamel B, Bourne JR, Ward JW, Teschan PE. Visually evoked cortical potentials in renal failure: transient potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1978;44(5):606-16.
34. İNCECİK F ÖK, LEBLEBİSATAN G. Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Çocuklarda Nörolojik Komplikasyonlar. *akt. Aralık* 2003;12(4).
35. Tekin Akpolat UCHHSKS.
36. Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004;107(1):1-16.
37. Brenner Barry M CMRPCtBRs, The Kidney (Türkçesi) Güneş Tıp Kitabevleri. 2007 AK-.
38. Krishnan AV, Kiernan MC. Uremic neuropathy: clinical features and new pathophysiological insights. *Muscle Nerve.* 2007;35(3):273-90.
39. Ezzeldin N, Abdel Galil SM, Said D, Kamal NM, Amer M. Polyneuropathy associated with chronic hemodialysis: Clinical and electrophysiological study. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(5):826-33.
40. Doğukan A. Neurologic dysfunction in chronic renal failure . *J Int Med Sci* 2005, 1(21): 28-32.
41. Kjellstrand CM, Evans RL, Petersen RJ, Shideman JR, Von Hartitzsch B, Buselmeier TJ. The "unphysiology" of dialysis: a major cause of dialysis side effects? *Hemodial Int.* 2004;8(1):24-9.
42. Laaksonen S, Metsärinne K, Voipio-Pulkki LM, Falck B. Neurophysiologic parameters and symptoms in chronic renal failure. *Muscle Nerve.* 2002;25(6):884-90.
43. Castillo-Quan JI. From white to brown fat through the PGC-1 α -dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Dis Model Mech.* 2012;5(3):293-5.
44. Puigserver P, Wu Z, Park CW, Graves R, Wright M, Spiegelman BM. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell.* 1998;92(6):829-39.
45. Roca-Rivada A, Castela C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Belén Crujeiras A, et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One.* 2013;8(4):e60563.
46. Moreno M, Moreno-Navarrete JM, Serrano M, Ortega F, Delgado E, Sanchez-Ragnarsson C, et al. Circulating irisin levels are positively associated with metabolic risk factors in sedentary subjects. *PLoS One.* 2015;10(4):e0124100.
47. Arıkan ŞŞ, Akın G. İrisin ve egzersiz. *Türk Spor Bilimleri Dergisi.* 2019;2(2):106-14.
48. Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes.* 2014;63(2):514-25.
49. Xiong XQ, Chen D, Sun HJ, Ding L, Wang JJ, Chen Q, et al. FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852(9):1867-75.
50. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J, Mantzoros CS. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(6):324-37.
51. Sesti G, Andreozzi F, Fiorentino TV, Mannino GC, Sciacqua A, Marini MA, Perticone F. High circulating irisin levels are associated with insulin resistance and vascular atherosclerosis in a cohort of nondiabetic adult subjects. *Acta Diabetol.* 2014;51(5):705-13.
52. Wang HH, Zhang XW, Chen WK, Huang QX, Chen QQ. Relationship between serum irisin levels and urinary albumin excretion in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2015;29(3):384-9.

53. Arhire LI, Mihalache L, Covasa M. Irisin: A Hope in Understanding and Managing Obesity and Metabolic Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:524.
54. Lu Y, Li H, Shen SW, Shen ZH, Xu M, Yang CJ, et al. Swimming exercise increases serum irisin level and reduces body fat mass in high-fat-diet fed Wistar rats. *Lipids Health Dis*. 2016;15:93.
55. Zhang W, Chang L, Zhang C, Zhang R, Li Z, Chai B, et al. Irisin: A myokine with locomotor activity. *Neurosci Lett*. 2015;595:7-11.
56. Huang SH, Yang SM, Lo JJ, Wu SH, Tai MH. Irisin Gene Delivery Ameliorates Burn-Induced Sensory and Motor Neuropathy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20).
57. Kalkan Ö F, Aktaş O, Sürmeneli YE, Alver A, Özcan M, Şahin Z. Does irisin has neuroprotective effect against diabetes induced neuropathy in male rats? *Arch Physiol Biochem*. 2023;129(2):439-48.
58. Jodeiri Farshbaf M, Ghaedi K, Megraw TL, Curtiss J, Shirani Faradonbeh M, Vaziri P, Nasr-Esfahani MH. Does PGC1 α /FNDC5/BDNF Elicit the Beneficial Effects of Exercise on Neurodegenerative Disorders? *Neuromolecular Med*. 2016;18(1):1-15.
59. Zhang J, Zhang W. Can irisin be a linker between physical activity and brain function? *Biomol Concepts*. 2016;7(4):253-8.
60. Hashemi MS, Ghaedi K, Salamian A, Karbalaie K, Emadi-Baygi M, Tanhaei S, et al. Fndc5 knockdown significantly decreased neural differentiation rate of mouse embryonic stem cells. *Neuroscience*. 2013;231:296-304.
61. Lourenco MV, Frozza RL, de Freitas GB, Zhang H, Kincheski GC, Ribeiro FC, et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nat Med*. 2019;25(1):165-75.
62. Li DJ, Li YH, Yuan HB, Qu LF, Wang P. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia. *Metabolism*. 2017;68:31-42.
63. Binay Ç, Paketçi C, Güzel S, Samancı N. Serum Irisin and Oxytocin Levels as Predictors of Metabolic Parameters in Obese Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(2):124-31.
64. De Meneck F, Victorino de Souza L, Oliveira V, do Franco MC. High irisin levels in overweight/obese children and its positive correlation with metabolic profile, blood pressure, and endothelial progenitor cells. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(7):756-64.
65. Askari H, Rajani SF, Poorebrahim M, Haghi-Aminjan H, Raeis-Abdollahi E, Abdollahi M. A glance at the therapeutic potential of irisin against diseases involving inflammation, oxidative stress, and apoptosis: An introductory review. *Pharmacol Res*. 2018;129:44-55.
66. Sugiyama Y, Asai K, Yamada K, Kureya Y, Ijiri N, Watanabe T, et al. Decreased levels of irisin, a skeletal muscle cell-derived myokine, are related to emphysema associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:765-72.
67. Li X, Jamal M, Guo P, Jin Z, Zheng F, Song X, et al. Irisin alleviates pulmonary epithelial barrier dysfunction in sepsis-induced acute lung injury via activation of AMPK/SIRT1 pathways. *Biomed Pharmacother*. 2019;118:109363.
68. Wen MS, Wang CY, Lin SL, Hung KC. Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease. *PLoS One*. 2013;8(5):e64025.
69. Gan W, Chen W, Li T, Shao D, Xu F, Huo S, et al. Circulating irisin level in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2022;54(6):1295-302.
70. Liu JJ, Liu S, Wong MD, Tan CS, Tavintharan S, Sum CF, Lim SC. Relationship between circulating irisin, renal function and body composition in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2014;28(2):208-13.
71. Ebert T, Focke D, Petroff D, Wurst U, Richter J, Bachmann A, et al. Serum levels of the myokine irisin in relation to metabolic and renal function. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(4):501-6.
72. Stahn, Alexander, Elmarie Terblanche, and Hanns-Christian Gunga. "Selected Applications of Bioelectrical Impedance Analysis: Body Fluids, Blood Volume, Body Cell Mass and Fat Mass." *Handbook of Anthropometry*. Springer New York, 2012. 415-440.
73. Eyre S, Stenberg J, Wallengren O, Keane D, Avesani CM, Bosaeus I, et al. Bioimpedance analysis in patients with chronic kidney disease. *J Ren Care*. 2023;49(3):147-57.
74. Bioelectrical Impedance Analysis in Monitoring of the Clinical Status and Diagnosis of Diseases. 2019.
75. Ellis KJ. Measuring body fatness in children and young adults: comparison of bioelectric impedance analysis, total body electrical conductivity, and dual-energy X-ray absorptiometry. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996;20(9):866-73.
76. Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, Lykken GI. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr*. 1985;41(4):810-7.

77. Mulasi U, Kuchnia AJ, Cole AJ, Earthman CP. Bioimpedance at the bedside: current applications, limitations, and opportunities. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(2):180-93.
78. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(5):566-72.
79. Jebb SA, Elia M. Techniques for the measurement of body composition: a practical guide. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993;17(11):611-21.
80. Erselcan T, Candan F, Saruhan S, Ayca T. Comparison of body composition analysis methods in clinical routine. *Ann Nutr Metab*. 2000;44(5-6):243-8.
81. Wells JC, Fewtrell MS. Measuring body composition. *Arch Dis Child*. 2006;91(7):612-7.
82. Tanner GA. The regulation of fluid and electrolyte balance. *Medical physiology: Principles for clinical medicine*. 3. ed.: Lippincott Williams & Wilkins; 2012: pp. 419-42.: 419-42.
83. Marieb EN, Hoehn K. *Human anatomy & physiology*: Pearson Education; 2007. .
84. Costanzo LS. *Physiology 3rd Ed.*: Elsevier Health Sciences; 2007. .
85. Aksoy, M. (2007). *Beslenme, Diyet ve Gıda Sözlüğü*. Ankara: Hatiboğlu Yayınları.
86. McArdle, W.D., Katch, F.I. ve Katch, V.L. (2000). *Sports and Exercise Nutrition*. Lippincott Williams & Wilkins
87. Robergs, R.A., Roberts, S.O. (1997). *Exercise Physiology. Exercise, Performance, and Clinical Applications*. Mosby. St. Louis.
88. Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiol Rev*. 2000;80(2):649-80.
89. Zheng D, Liu Y, Li Y, Jin J, He Q, Shen X. Lung Ultrasound and Bioelectrical Impedance Analysis for Fluid Status Assessing Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *Int J Clin Pract*. 2024;2024:1232211.
90. Yang K, Pan S, Yang N, Wu J, Liu Y, He Q. Effect of bioelectrical impedance technology on the prognosis of dialysis patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ren Fail*. 2023;45(1):2203247.
91. Aguilera A, Selgas R, Díez JJ, Bajo MA, Codoceo R, Alvarez V. Anorexia in end-stage renal disease: pathophysiology and treatment. *Expert Opin Pharmacother*. 2001;2(11):1825-38.
92. Ng JK, Lau SL, Chan GC, Tian N, Li PK. Nutritional Assessments by Bioimpedance Technique in Dialysis Patients. *Nutrients*. 2023;16(1).
93. Esen Yeşil MÖ, Gözde Arıttıcı Çolak , Emine Aksoydan. Bel/Boy Oranı ve Diğer Antropometrik Ölçümlerin Kronik Hastalık Riski ile İlişkisinin Değerlendirilmesi, *ACU Sağlık Bil Derg* 2019; 10(2):241-246, doi.org/10.31067/0.2018.78.
94. Marcelli D, Usvyat LA, Kotanko P, Bayh I, Canaud B, Etter M, et al. Body composition and survival in dialysis patients: results from an international cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(7):1192-200.
95. Bolton CF. Peripheral neuropathies associated with chronic renal failure. *Can J Neurol Sci*. 1980;7(2):89-96.
96. Nielsen VK. The peripheral nerve function in chronic renal failure. VI. The relationship between sensory and motor nerve conduction and kidney function, azotemia, age, sex, and clinical neuropathy. *Acta Med Scand*. 1973;194(5):455-62.
97. Kwon HK, Pyun SB, Cho WY, Boo CS. Carpal tunnel syndrome and peripheral polyneuropathy in patients with end stage kidney disease. *J Korean Med Sci*. 2011;26(9):1227-30.
98. Tsai CH, Hsu HH, Chen SH, Chien L, Lin JA, Chang CJ, Kao HK. Incidence and Risk of Carpal Tunnel Syndrome in End-Stage Renal Disease Patients on Dialysis: A Nationwide Population-Based Matched Cohort Study. *Ann Plast Surg*. 2020;84(1S Suppl 1):S100-s6.
99. Bakre A, Aradhey P, Acharya S, Kumar S. The relationship of electrophysiological parameters of uremic polyneuropathy and uremic toxins in patients with chronic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2021;32(5):1264-72.
100. Angus-Leppan H, Burke D. The function of large and small nerve fibers in renal failure. *Muscle Nerve*. 1992;15(3):288-94.
101. Li X, Lindholm B. The role of irisin in kidney diseases. *Clin Chim Acta*. 2024;554:117756.
102. Leinig C, Pecoits-Filho R, Nascimento MM, Gonçalves S, Riella MC, Martins C. Association between body mass index and body fat in chronic kidney disease stages 3 to 5, hemodialysis, and peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr*. 2008;18(5):424-9.
103. Yajima T, Yajima K, Takahashi H, Yasuda K. The Impact of Abdominal Fat Levels on All-Cause Mortality Risk in Patients Undergoing Hemodialysis. *Nutrients*. 2018;10(4).

104. Yan B, Shi X, Zhang H, Pan L, Ma Z, Liu S, et al. Association of serum irisin with metabolic syndrome in obese Chinese adults. *PLoS One*. 2014;9(4):e94235.
105. Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, Lee WK, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100(1):96-101.
106. Hou N, Han F, Sun X. The relationship between circulating irisin levels and endothelial function in lean and obese subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(3):339-43.
107. Mao Y, Xu W, Xie Z, Dong Q. Association of Irisin and CRP Levels with the Radiographic Severity of Knee Osteoarthritis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2016;20(2):86-9.
108. Shim YS, Kang MJ, Yang S, Hwang IT. Irisin is a biomarker for metabolic syndrome in prepubertal children. *Endocr J*. 2018;65(1):23-31.
109. Beray SE, Atabek ME, Kücükknici Y, Kurban S, Selver MB, Iyisoy MS. INFLUENCE OF GLYCEMIC CONTROL AND BODY COMPOSITION ON IRISIN LEVELS IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2022;18(1):24-8.
110. Zhang L, Peng X, Wang Y, Cao R, Zhang Z, Fu L. What Is the Relationship Between Body Mass Index, Sex Hormones, Leptin, and Irisin in Children and Adolescents? A Path Analysis. *Front Pediatr*. 2022;10:823424.
111. Mu S, Ding D, Ji C, Wu Q, Xia Y, Zhou L, et al. Relationships Between Circulating Irisin Response to Ice Swimming and Body Composition in People With Regular Exercise Experience. *Front Physiol*. 2020;11:596896.
112. Tine Kartinah N, Rosalyn Sianipar I, Nafi'ah, Rabia. The Effects of Exercise Regimens on Irisin Levels in Obese Rats Model: Comparing High-Intensity Intermittent with Continuous Moderate-Intensity Training. *Biomed Res Int*. 2018;2018:4708287.

ÖZET
T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
**Kronik Böbrek Hastalığı Olan Hastalarda Serum İrisin Düzeyinin
Biyoopedans Ölçümleri ve Nöropati ile İlişkisi**

Dr. Neslihan KORKMAZ SEZER
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ / Konya, 2024

Amaç: Çalışmamızda, elektromiyografik incelemelerle bilinen KBH'si olmayan bireyler ile KBH hastalarında nöropati gelişen ve gelişmeyenlerin karşılaştırılarak nöropati varlığı ile irisin düzeylerinin ilişkisini belirlemeyi, ayrıca, biyoopedans ölçümleri ile vücut kitle indeksi ve yağsız kitle ölçümleri ile irisin düzeylerinin bir ilişkisi olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

Yöntem: Bu çalışma tek merkez, prospektif, vaka kontrol şeklinde tasarlanmıştır. Nefroloji Servis ve Poliklinikte takip edilen 18 yaş üstü, bilinen malignitesi ve nörolojik hastalığı olmayan KBH tanısı olan 116 hasta ile bilinen KBH'si olmayan, yaş olarak benzer olan 32 kontrol grubu alınmıştır. Çalışmamızdaki katılımcılar KDIGO 2012 kılavuzu KBH GFH evrelerine göre gruplandırıldı. Evre 5 olan 40, Evre 4 olan 29, Evre 3b olan 15 ve Evre 3a olan 32 hasta seçildi. Hasta ve kontrol grubundan alınan kan örneklerinden irisin çalışıldı. Hemodiyaliz Ünitesi'nde bulunan biyoopedans cihazı ile ölçümler yapıldı. Tüm veriler SPSS 21.0 istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin hesaplanmasında sayı, yüzde, ortalama, standart sapma gibi ölçütler kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson korelasyon analizlerinden yararlanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,005$ alındı.

Bulgular: Yaş ortalaması KBH grubunda $65,87 \pm 11,62$, kontrol grubunda $63,78 \pm 6,10$ idi. KBH ve kontrol grubu hastalarında PNP varlığına göre irisin düzeyleri benzer olarak saptandı ($p > 0,05$). Evre 5 KBH hastalarının irisin düzeyinin diğer evrelerdeki KBH hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptandı ($p = 0,028$). Evre 5 KBH hastalarında sağda ağır KTS varlığı, solda ağır KTS varlığı, PNP varlığı ve aksonal tip PNP varlığı diğer evre KBH hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla; $p = 0,044$, $p = 0,044$, $p = 0,004$, $p = 0,001$). Vücut yağ kitlesi ve vücut yağ kitle oranı KBH hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edildi ($p = 0,049$, $p = 0,036$).

Sonuç: Son dönem KBH'e gittikçe irisin düzeyleri azaldığı, ayrıca PNP'nin arttığı görülmektedir. Bununla birlikte, KBH hastalarında serum irisin düzeyi ile EMG ile tespit edilen PNP varlığı arasında ilişki saptayamadık. Literatürde KBH ilişkili nöropati ile irisin çalışmalarının genişletilmesi, gelecekte oluşabilecek irisin tedavisinin KBH'de önemli komplikasyon olan nöropatide, belki de nöropati gelişmeden kullanılabilirliği ile ilgili çalışmaların arttırılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Böbrek Hastalığı, İrisin, Nöropati, Biyoopedans

ABSTRACT

Introduction: In our study, we aimed to determine the relationship between the presence of neuropathy and irisin levels by comparing individuals without known CRF by electromyographic examinations and those with and without neuropathy in CRF patients, and to determine whether there is a relationship between body mass index and fat-free mass measurements and irisin levels by bioimpedance measurements.

Method: This study was designed as a single center, prospective, case-control study. A total of 116 patients with CKD over 18 years of age, without known malignancy and neurologic disease, who were followed in the Nephrology Service and Outpatient Clinic, and 32 age-matched controls without known CKD were included. Participants in our study were grouped according to the KDIGO 2012 guideline CKD GFR stages. We selected 40 patients with stage 5, 29 with stage 4, 15 with stage 3b and 32 with stage 3a. Blood samples obtained from the patient and control groups were analyzed for irisin. Measurements were made with the bioimpedance device in the Hemodialysis Unit. All data were evaluated using SPSS 21.0 statistical package program. Measures such as number, percentage, mean, standard deviation were used to calculate the data. Pearson correlation analysis was used to evaluate the relationship between numerical variables. Significance level $p < 0.005$ was taken.

Results: The mean age was 65.87 ± 11.62 years in the CKD group and 63.78 ± 6.10 years in the control group. Irisin levels were similar in CKD and control group patients according to the presence of PNP ($p > 0.05$). CKD patients with stage 5 CKD had statistically significantly lower irisin levels than CKD patients with other stages ($p = 0.028$). The presence of severe CTS on the right, severe CTS on the left, presence of PNP and presence of axonal type PNP were statistically significantly higher in stage 5 CKD patients compared to CKD patients in other stages (p values were $p = 0.044$, $p = 0.044$, $p = 0.004$, $p = 0.001$, respectively). Body fat mass and body fat mass ratio were significantly lower in CKD patients compared to the control group ($p = 0.049$, $p = 0.036$).

Conclusion:. It appears that irisin levels decrease and PNP increases with progression to end-stage CKD. However, we did not find a correlation between serum irisin levels and the presence of PNP detected by EMG in CKD patients. It is recommended that irisin studies with CKD-associated neuropathy be expanded in the literature and that future studies on the use of irisin therapy in neuropathy, which is an important complication of CKD, perhaps before neuropathy develops, be increased.

Keywords: Chronic Kidney Disease, Irisin, Neuropathy, Bioimpedance

EKLER

Ek-1

Evrak Tarih ve Sayısı: 07.06.2023-E.526719



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2023/12

Toplantı Tarihi :06.06.2023

Karar Sayısı 2023/296 S.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Gülperi ÇELİK'in "Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Hastalardaki Biyokimyasal Parametreler ile İrisin Düzeyinin Vücut Kompozisyonu, Kas kütlesi ve Nöropati Arasındaki İlişkisi" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 29.05.2023 tarihli dilekçesi ve ekleri görüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Prof. Dr. Gülperi ÇELİK'in "Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Hastalardaki Biyokimyasal Parametreler ile İrisin Düzeyinin Vücut Kompozisyonu, Kas kütlesi ve Nöropati Arasındaki İlişkisi" adlı araştırmasının kabulüne oy birliği ile karar verildi.

Yardımcı Araştırmacılar: Neslihan KORKMAZ, Hüsamettin VATANSEV, Ahmet Hakan EKMEKÇİ, Neslihan İYİT.

NOT: 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu Ek 10.madde hükümleri uyarınca; bazı çalışmalar için etik kurul onayı alındıktan sonra, Sağlık Bakanlığı veya bağlı kuruluşlarından (çalışmanın yapılacağı kurum) izin alınması zorunlu olduğundan araştırmacıların bu hususa dikkat etmeleri gerekmektedir.

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

ARAŞTIRMANIN ADI (ÇALIŞMANIN AÇIK ADI):

Kronik Böbrek Hastalığı Olan Hastalarda Biyokimyasal Parametreler İle İrisin Düzeyinin Vücut Kompozisyonu, Kas kitlesi Ve Nöropati Arasındaki İlişki

Bu çalışma, bir bilimsel araştırmadır. Çalışmaya, katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararları ile risklerini doğru anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Biyokimyasal Parametreler İle İrisin Düzeyinin Vücut Kompozisyonu, Kas Ktlesi Ve Nöropati Arasındaki İlişkinin saptanması amaçlanmıştır.

ÇALIŞMADA UYGULANACAK TEDAVİLER/İŞLEMLER NELERDİR? (ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ NEDİR?)

Rutin alınan kandan artan kan örneklerinden bakılacak olan serum irisin düzeyi, biyoempedans analizi ile vücut kas kitlesi oranı bakılacak. Bodystat cihazı ile biyoempedans ölçümü yapılacaktır. Edinilecek veriler doğrultusunda, böbrek yetmezliği hastalarında nöropati ile egzersizle ilişkili kas dokudan salgılanan irisin düzeyi ilişkisine bakılacaktır.

ÇALIŞMANIN KAPSAMI NEDİR?

Hastanemiz nefroloji servisi nefroloji poliklinik ve hemodiyaliz ünitesine başvurularınızda; rutin alınan kandan artan kan örneklerinden bakılacak olan serum irisin düzeyi, biyoempedans analizi ile vücut kas kitlesi oranı bakılacak. Edinilecek veriler doğrultusunda, böbrek yetmezliği hastalarında nöropati ile egzersizle ilişkili kas dokudan salgılanan irisin düzeyi ilişkisine bakılacaktır.

ÇALIŞMA SÜRESİ NE KADARDIR?

Mevcut hastaların başvurularında nöropati, kas kitlesi ve biyoempedas ölçümü yapıp aynı gün içerisinde tetkiklerin tamamlanması planlanmaktadır.

ÇALIŞMAYA KATILMASI BEKLENEN TAHMİNİ GÖNÜLLÜ SAYISI NEDİR?

18 yaş ve üstü 130 gönüllü (100 gönüllü hasta-30 sağlıklı gönüllü)

ÇALIŞMADA BENİM NE YAPMAM GEREKİYOR? Çalışmaya katılmayı gönüllülük içerisinde kabul ettiğiniz taktirde tan değerlendirilmesine izin vermeniz ve bu formu okuyup imzalamanız gerekmektedir.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAK ZORUNDA MIYIM?:

Çalışmaya katılıp katılmamak tamamen sizin serbest iradenize bırakılmıştır. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalanmanız için size bu “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” verilecektir. Katılmaya karar verirsiniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin aldığınız tedavinin standardını etkilemeyecektir, gereken her türlü tedavinize devam edilecektir.

Belirtelim ki, çalışmayı yürüten sorumlu araştırmacı (Çalışma Doktoru) çalışmaya katılımınızın devam etmesinin sizin yararınıza olmadığına karar verebilir ve sizin faydanız için sizi çalışmadan çıkarabilir.

Çalışmadan çıkarılmanız; çalışmaya katılmaya uygunluk kriterlerine artık uymamanız veya herhangi bir şekilde sağlığınızın riske girmesi nedeniyle, doktorunuzun çalışmada yer almanızı durdurmaya karar vermesi durumunda veya araştırmacılar sizinle artık temasa geçemediği durumlarda söz konusu olacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YAN ETKİLER VE RİSKLER NELERDİR?

Yok

ÇALIŞMAYA KATILMANIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Böbrek yetmezliği olan hastalarında egzersiz ile sinir hasarının engellenebileceği, egzersizin önemi gösterilmiş olacaktır. Ayrıca böbrek yetmezliğine eşlik eden sinir hastalığının olup olmadığı ile ilgili farkındalık oluşacaktır. İleri dönemde İrisinin nöropatik hastalarda kullanılabilir olması ve önlenmesinde etken olması için yol gösterebilir.

ÇALIŞMAYA KATILMANIN MALİYETİ NEDİR?

Bilimsel çalışmaların maddi kaygılarla yürütülmemesi ilkesi gereğince, bu çalışmaya katılmak için bir ödeme yapmanız gerekmez. Katılımınız karşılığında size de bir ödeme yapılmayacaktır.

ÇOCUĞUMUN KİŞİSEL BİLGİLERİ/ KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Bu formu imzalayarak araştırma doktorunuzun ve onun kadrosunun çalışma için sizin kişisel bilgilerinizi (Çalışma Verileri) toplamalarına ve kullanmalarına onay vermiş olacaksınız. Doğum tarihiniz, cinsiyetiniz gibi tüm kişisel çalışma verilerinizin kullanımı ile ilgili verdiğiniz bu onay kural olarak süresiz geçerli olup bunun herhangi bir sona erme süresi yoktur. Eğer verilerinizin kullanılmamasını istiyorsanız doktorunuzu haberdar ederek bu onayınızdan her zaman vazgeçebilirsiniz.

Çalışma yapan araştırmacılar, etik kurul ve ilgili sağlık otoriteleri gerektiğinde sizin tıbbi kayıtlarınıza doğrudan ulaşabilecektir, fakat bu bilgiler gizli tutulacak kamuoyu ile paylaşılmayacaktır. Çalışmanın sonuçları tıbbi yayınlarda yayınlanabilir, ancak sizin kimlik bilgileriniz bu yayınlarda gizli tutulmaya devam edecektir.

Doktorunuzdan, toplanan çalışma verileriniz hakkında her zaman bilgi isteme hakkına sahipsiniz. Aynı zamanda bu verilerdeki herhangi bir hatanın düzeltilmesini isteme hakkında da bulunmaktadır. Eğer bu konularda bir isteğiniz olursa doktorunuzla görüşünüz.

Vermiş olduğunuz onaydan vazgeçerseniz, doktorunuz çalışma verilerinizi artık kullanamayacak ya da hiç kimseyle kimliğiniz gizli olsa dahi paylaşamayacaktır.

ARAŞTIRMA SONUNDA BANA BİLGİ VERİLECEK Mİ?

Talep ettiğinizde değerlendirme sonuçlarınız sözel olarak sizinle paylaşılacak olup, ölçeklerden elde edilecek niceliksel veriler hakkında size geribildirim yapılacaktır.

YENİ BİLGİLER ÇALIŞMADAKİ ROLÜMÜ NASIL ETKİLEYEBİLİR?

Çalışma sürerken ortaya çıkmış olan bütün yeni bilgiler size derhal iletilecektir.

GÖNÜLLÜ KATILIM BEYANI

Bu araştırmaya katılma kararımı tamamen gönüllü olarak veriyorum. Bu çalışmaya katılmayı reddedebileceğimi veya katıldıktan sonra istediğim zaman ayrılma hakkımın hiçbir sorumluluk almadan var olduğunu biliyorum. Bu durumun, sağlık kurumunda göreceğim bakım ve tedaviler etkilenmeyeceğinin bilincindeyim. Çalışmadan her hangi bir zamanda ayrılırsam, ayrılma nedenlerimi, ayrılışımın sonuçlarını ve izleyen dönemde alacağım tedavileri doktorumla birlikte değerlendireceğim.

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıdaki tüm açıklamaları doktorumla ayrıntılı olarak görüştüm ve kendisi tedavim hakkındaki bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı hiçbir baskı altında olmadan kabul ediyorum ve bu olur belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onayın, yasal haklarımı koruyan hiçbir mevzuat hükmünü geçersiz kılmadığını biliyorum. Doktorum, saklamam için bu belgenin bir kopyasını ve çalışma sırasında dikkat edeceğim hususları içeren belgeyi bana teslim etmiştir.

Hastanın Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Varsa

Veli/Vasinin Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Açıklamaları yapan

Araştırmacının Adı Soyadı:

Tarih:

İmza: