

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

EVRE 3-4 VE EVRE 5 KRONİK BÖBREK HASTALARINDA
OLUŞAN NÖROPATİK AĞRI İLE SERUM İNTERLÖKİN-6 VE
C-REAKTİF PROTEİN ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
BELİRLENMESİ

Dr. Mehmet KİRACI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Galip GÜZ

ANKARA
EKİM 2024

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

EVRE 3-4 VE EVRE 5 KRONİK BÖBREK HASTALARINDA
OLUŞAN NÖROPATİK AĞRI İLE SERUM İNTERLÖKİN-6 VE
C-REAKTİF PROTEİN ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
BELİRLENMESİ

Dr. Mehmet KİRACI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Galip GÜZ

ANKARA
EKİM 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisi ve deneyimi ile bana yol gösteren, uzmanlık tezimi oluşturmamın tüm aşamalarında desteğini esirgemeyen değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Galip Güz'e,

Her konuda bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan, uzmanlık eğitimim süresince öğrenimime ve gelişimime değerli katkıları olan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yasemin Erten ve tüm değerli hocalarıma,

Tezimi hazırlama sürecimdeki en kritik anlarda yardımlarını esirgemeyen Uz. Dr. Saliha Yıldırım ve Uz. Dr. Taha Enes Çetin'e ,

İç Hastalıkları asistanlık sürecimde birlikte çalışmış olduğum başta Mustafa Koç, Selman Çağlayan ve Tahsin Taner Karaevren olmak üzere Gazi Dahiliye ailesine, tüm asistan arkadaşlarıma, uzmanlarıma,

Bugünlere gelmemi sağlayan, eğitim hayatımın ilk gününden itibaren koşulsuz desteklerini ve hiçbir zaman esirgemeyen ve her zaman yanımda olan aileme,

Hayattaki en büyük şansım olan, üniversite dönemimden bu yana hayatımın her anında yanımda olan ve tüm engelleri birlikte aşmamızı sağlayan, beni her koşulda destekleyen canım eşim Dr. Sinem Kiracı'ya

En içten dileklerle teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Kiracı

KABUL VE ONAY



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Mehmet KIRACI
Baba Adı	Fatih
Doğum Yeri/Tarihi	
Diploma Tarihi / Diploma No	
Mezun Olduğu Fakülte	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay:
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Sınav Tarihi	15.10.2024

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Evre 3-4 ve Evre 5 Kronik Böbrek Hastalarında Oluşan Nöropatik Ağrı ile Serum İnterlökin-6 ve C-Reaktif Protein Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi

JÜRİ KARARI:

Evre 3-4 ve Evre 5 Kronik Böbrek Hastalarında Oluşan Nöropatik Ağrı ile Serum İnterlökin-6 ve C-Reaktif Protein Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi isimli tezi, komisyonumuzca yapılan tez sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KABUL VE ONAY	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI	5
2.1.1. Tanım	5
2.1.2 Epidemiyoloji	5
2.1.3 Etyoloji	6
2.1.4 Evreleme.....	7
2.1.5 Klinik.....	8
2.1.6 Kronik Böbrek Hastalığı ve Nöropati	8
2.2 NÖROPATİK AĞRI	9
2.2.1 Tanım ve Epidemiyoloji	9
2.2.2 Etyoloji	10
2.2.3 Nöropatik Ağrı Patofizyolojisi	11
2.2.4 Nöropatik Ağrının Semptom ve Bulguları	12

2.2.5 Nöropatik Ağrı Değerlendirme Yöntemleri.....	13
2.3. İNFLAMASYON	17
2.3.1 Tanım	17
2.3.2 Kronik Böbrek Hastalığı ve İnflamasyon.....	18
2.3.3. Nöropatik Ağrı ve İnflamasyon	19
2.3.4 Akut Faz Reaktanları	21
2.3.5 İnterlökin-6.....	21
2.3.6 CRP	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1 Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Araştırmaya Alınan Olguların Seçimi	25
3.2.Dışlama Kriterleri.....	25
3.3 Demografik Veriler ve Örnek Toplanması.....	26
3.4 IL-6 ölçümü.....	27
3.5 İstatistiksel Analiz	27
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR	53
7. KAYNAKÇA	55
8. EKLER	64
Ek1-Etik Kurul Onayı	64
Ek-2 PainDETECT anketi	66
9.ÖZGEÇMİŞ.....	68

KISALTMALAR

AFR	: Akut Faz Reaktanı
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
BUN	: Kan Üre Azotu
CRIC	: Kronik Böbrek Yetmezliği Kohortu
CRP	: C-reaktif Protein
DM	: Diyabetes Mellitus
DN4	: Douleur Neuropathique 4
EMG	: Elektromiyografi
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HBA1c	: Hemogloblin A1c
HD	: Hemodiyaliz
HT	: Hipertansiyon
IASP	: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği
IL	: İnterlökin
IL-6	: İnterlökin-6
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDOQI	: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LANSS	: Leeds Assesment of Neuropathic Symptoms and Signs
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
PAMP	: Patojenle ilişkili Moleküler Modelleri
SDBH	: Son Dönem Böbrek Hastalığı
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
TNF	: Tümör Nekroz Faktör

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. KDIGO 2012 Klavuzu'na göre KBH Evrelendirilmesi	7
Tablo 2. Periferik Nöropatik Ağrı Nedenleri	10
Tablo 3. Nöropatik Ağrıda Görülen Semptom ve Bulgular	13
Tablo 4. İnflamasyon Sırasında Salınan Mediatorlar ve Etkileri	20
Tablo 5. Çalışmaya Dahil Olanların Demografik Verileri	29
Tablo 6. Çalışmaya Dahil Olanların Klinik Özellikleri	30
Tablo 7. Çalışmaya Dahil Olanların Laboratuvar Sonuçları.	31
Tablo 8. Çalışmaya Dahil Olanların PainDETECT Skoru, IL -6 ve CRP Sonuçları.	32
Tablo 9. Evre 3-4 KBH Hastalar ile Evre 5D KBH Hastaların, Demografik verilerinin, Klinik Özelliklerinin ve Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması. 33	
Tablo 10. Nöropatik Ağrısı Olan KBH Hastaları ile Nöropatik Ağrısı Olmayan KBH Hastaların, Demografik verilerinin, Klinik Özelliklerinin ve Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.	34
Tablo 11. KBH Hastalarında (Evre 3-4 ve Evre 5D) Nöropatik Ağrısı Olan ve Nöropatik Ağrısı Olmayan Hastaların, Demografik verilerinin, Klinik Özelliklerinin ve Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	35
Tablo 12. KBH hastalarında (Evre 3-4, Evre 5D ve Toplam), PainDETECT Skoru ile IL-6 ve CRP Sonuçlarının Korelasyonu.	36
Tablo 13. KBH hastalarında (Evre 3, Evre 4 ve Evre 5D), PainDETECT Skoru ile IL-6 ve CRP Sonuçlarının Korelasyonu	37

Tablo 14. KBH hastalarında (Evre 3, Evre 4, Evre 5D ve toplam), PainDETECT Skoru ile HbA1c Sonuçlarının Korelasyonu	38
Tablo 15. KBH hastalarında (Evre 3, Evre 4, Evre 5D ve toplam), PainDETECT Skoru ile Diyabet Süresinin Korelasyonu	39
Tablo 16. IL-6 Düzeyleri Normal ve Yüksek Hastaların Nöropatik Ağrı Varlığı Yönünden Karşılaştırılması.	39
Tablo 17. CRP Düzeyleri Normal ve Yüksek Hastaların Nöropatik Ağrı Varlığı Yönünden Karşılaştırılması.	40
Tablo 18. IL-6 ve CRP Düzeyleri ile Nöropatik Ağrısı Olan Hastaların Öngörülmesi için ROC Analizi.	41
Tablo 19. Çalışmaya Dahil Edilen KBH Hastalarında Nöropatik Ağrı Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi.	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. IL-6 ile PainDETECT Skoru Korelasyon Grafiği.....	37
Şekil 2. CRP ile PainDETECT Skoru Korelasyon Grafiği.	38
Şekil 3. IL-6 Düzeyleri ile Nöropatik Ağrısı Olan Hastaların Öngörülmesinde ROC Grafiği.	41
Şekil 4. CRP Düzeyleri ile Nöropatik Ağrısı Olan Hastaların Öngörülmesinde ROC Grafiği.	42

ÖZET

Evre 3-4 ve Evre 5 Kronik Böbrek Hastalarında Oluşan Nöropatik Ağrı İle Serum İnterlökin-6 ve C-Reaktif Protein Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi

Amaç: KBH olan hastalarda nöropati en sık görülen komplikasyonlardan birisidir. Nöropatisi olan hastalarda erken dönemde ağrı meydana gelmekte olup hastalar genelde ağrı semptomu ile hastaneye başvurmaktadır. Kronik Böbrek Hastalığı kronik inflamatuvar bir durum olup nöropati ve nöropatik ağrı durumları inflamasyonla ilişkili olabilir. Bizim bu çalışmadaki amacımız Evre 3-4 ve Evre 5 KBH hastalarında nöropatik ağrı ile inflamatuvar belirteçlerden serum IL-6 ve CRP düzeyi arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

Gereç-Yöntem: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'nda takiplerine Evre 3-4 Kronik Böbrek Hastalığı olanlar ve Evre 5 Kronik Böbrek Hastalığı olup hemodiyaliz tedavisi alan hastalar çalışmaya alındı. Kesitsel olarak hastaların cinsiyeti, yaşı, ek hastalıkları, KBH evresi, KBH nedeni, DM süresi, biyokimyasal tetkikleri, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, tam kan sayımı, BUN, kreatinin, IL-6, CRP düzeyleri ve nöropatik ağrı değerlendirme amacı ile PainDETECT anket skorları incelenmiştir. İstatistiksel analiz SPSS 26.0 versiyonu kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya Evre 3-4 KBH olan 40 hasta ve Evre 5D KBH olan 40 hasta alındı. Evre 3-4 KBH hastalarda, PainDETECT skoru ile İL-6 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0.583$, $p<0.001$).

PainDETECT skoru ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0.378$, $p=0.016$). Evre 5D KBH hastalarda, PainDETECT skoru ile İL-6 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0.608$, $p<0.001$). Çalışmaya dahil edilen bütün KBH hastalarında, PainDETECT skoru ile İL-6 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0.642$, $p<0.001$). PainDETECT skoru ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0.354$, $p=0.001$).

Sonuç: Yaptığımız çalışmada Evre 3-4 ve Evre 5 KBH hastalarında serum IL-6 ve CRP düzeyi ile nöropatik ağrı değerlendirmek amacı ile yapılan PainDETECT anket skoru arasında pozitif korelasyon saptandı, Nöropatik ağrı Evre 5 KBH hastalarında Evre 3-4 KBH hastalarına göre daha yüksek sıklıkta bulundu. Nöropatik ağrı ile diyabet süresi arasında pozitif korelasyon saptandı. Nöropatik ağrı ile HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), İnterlökin-6, C-Reaktif Protein (CRP), PainDETECT, nöropati, nöropatik ağrı

ABSTRACT

Determining the Relationship Between Neuropathic Pain and Serum Interleukin-6 and C-Reactive Protein Levels in Patients with Stage 3-4 and Stage 5 Chronic Kidney Disease

Introduction: Neuropathy is one of the most common complications in patients with Chronic Kidney Disease. In patients with neuropathy, pain develops in the early stages, and patients generally present to the hospital with pain symptoms. Chronic Kidney Disease is a chronic inflammatory condition, and neuropathy and neuropathic pain may be associated with inflammation. The aim of this study is to demonstrate the relationship between serum IL-6 and CRP levels, which are inflammatory markers, and neuropathic pain in Stage 3-4 and Stage 5 Chronic Kidney Disease patients.

Materials and Methods: Patients with Stage 3-4 Chronic Kidney Disease and Stage 5 Chronic Kidney Disease who are undergoing hemodialysis treatment, and who are being followed up in the Department of Nephrology at Gazi University Faculty of Medicine, were included in the study. In a cross-sectional manner, patients' gender, age, comorbidities, Chronic Kidney Disease stage, cause of Chronic Kidney Disease, duration of diabetes mellitus, biochemical tests, height, body weight, body mass index, complete blood count, BUN, creatinine, IL-6, CRP levels, and PainDETECT questionnaire scores were examined for neuropathic pain evaluation. Statistical analysis was performed using SPSS version 26.0.

Results: A total of 40 patients with Stage 3-4 Chronic Kidney Disease and 40 patients with Stage 5D Chronic Kidney Disease were included in the study. In Stage 3-4 Chronic Kidney Disease patients, a statistically significant positive correlation was found between the PainDETECT score and IL-6 ($r=0.583$, $p<0.001$). A statistically significant positive correlation was found between the PainDETECT score and CRP ($r=0.378$, $p=0.016$). In Stage 5D Chronic Kidney Disease patients, a statistically significant positive correlation was found between the PainDETECT score and IL-6 ($r=0.608$, $p<0.001$). In all Chronic Kidney Disease patients included in the study, a statistically significant positive correlation was found between the PainDETECT score and IL-6 ($r=0.642$, $p<0.001$). A statistically significant positive correlation was also found between the PainDETECT score and CRP ($r=0.354$, $p=0.001$).

Conclusion: In our study, a positive correlation was found between serum IL-6 and CRP levels and the PainDETECT questionnaire scores for the assessment of neuropathic pain in Stage 3-4 and Stage 5 Chronic Kidney Disease patients. Neuropathic pain was found to be more prevalent in Stage 5 CKD patients compared to Stage 3-4 Chronic Kidney Disease patients. A positive correlation was found between neuropathic pain and the duration of diabetes. However, there was no statistically significant relationship between neuropathic pain and HbA1c.

Keywords: Chronic Kidney Disease (CKD), Interleukin-6, C-Reactive Protein (CRP), PainDETECT, neuropathy, neuropathic pain

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) dünya çapında bir halk sağlığı sorunudur ve son dönem böbrek hastalığının (SDBH) yaygınlığı her geçen gün artmaktadır [1]. Kronik Böbrek Hastalığı en az 3 ay boyunca glomerüler filtrasyon hızı (GFR)'nin 60 mL/dk/1.73 m²'nin altında olması ya da albüminüri, hematüri ya da laboratuvar testleri veya görüntüleme ile tespit edilen anormallikler gibi böbrek hasarının belirteçlerinin en az üç aydır mevcut olmasıyla tanımlanır [2]. Son dönem böbrek hastalığı (SDBH), bir kişinin böbrek fonksiyonlarının geri dönüşü olmayan şekilde azalmasıdır ve bu azalma, diyaliz veya böbrek nakli yapılmadığı takdirde ölümcül olabilecek kadar ciddidir. Son dönem böbrek hastalığı, Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi'nin (KDOQI) KBH sınıflandırmasının 5. evresine dahildir. Bu evre GFR 15 mL/dk/1.73 m²'nin altında olan bireyleri veya GFR'den bağımsız olarak diyaliz gerektiren hastaları ifade eder [3].

Periferik nöropati, KBH'ın yaygın bir sonucudur ve SDBH'da alt ekstremitte ülserasyonu ve amputasyon için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilir [4, 5]. Son çalışmalar periferik nöropatinin KBH'nın daha erken evrelerinde, diyabeti olan ve diyabeti olmayan hastalarda da mevcut olduğunu göstermiştir [6, 7]. Üremik nöropatisi olan hastalarda ilk olarak alt ekstremitelerin distal kısımlarını etkileyen duyuşsal semptomlar meydana gelir. Erken dönemde görülen

duyusal semptomlar arasında karıncalanma, batma ve paresteziler bulunur. Nöropati ilerledikçe ağrı meydana gelir [8].

İnflamasyonun nöropatik ağrının başlaması ve sürdürülmesindeki rolüne ek olarak, iyileşmeye olan katkısı da son yıllarda artan bir ilgi görmektedir [9, 10]. Preklinik çalışmalardan, nöroinflamasyonun nöropatik ağrının başlaması ve sürdürülmesinde önemli bir rol oynadığı iyi bir şekilde belirlenmiştir. Nöroinflamasyonun varlığı, sinir biyopsilerinin gerekli olduğu ciddi periferik nöropatileri olan hastalarda da doğrulanmıştır. Çoğu çalışma, nöropatik ağrısı olan hastalarda kan inflamatuvar belirteçlerinde (örneğin, tümör nekroz faktörü, İnterlökin-6 (IL-6), İnterlökin 1 β , İnterlökin-4 ve İnterlökin-10) değişiklikler bildirmektedir [11].

IL-6, moleküler ağırlığı 19–28 kDa olan küçük bir polipeptittir ve dört α heliksinden oluşur. Genellikle monomer formda bulunur ve 184 amino asit, glikozilasyon bölgeleri ve iki disülfid bağı içerir. IL-6 kodlayan gen, kromozom 7p üzerinde yer alır ve 4 intron ile 5 ekson içerir [12]. IL-6, B lenfositler, T lenfositler, makrofajlar (mikroglia dahil), fibroblastlar, keratinositler, mezangiyal hücreler, vasküler endotelial hücreler, mast hücreleri ve dendritik hücreler tarafından üretilir. IL-6 ekspresyonu, esas olarak interlökin-1 β (IL-1 β) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF α) tarafından aktive edilir [13]. IL-6 salgısı, doku hasarı veya enfeksiyon sonrasında meydana gelen inflamatuvar yanıt sırasında uyarılır. Üretildikten sonra, kan dolaşımı yoluyla karaciğere taşınır ve burada C-reaktif

protein (CRP), serum amiloid A, α 1-antichimotripsin, fibrinojen ve haptoglobin gibi akut faz reaktanlarının üretimini tetikler [14].

TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi pro-enflamatuar sitokinler duyuşal nöronların uyarılabilirliği üzerinde kısa ve uzun vadeli etkilere sahiptir. Bu etkilerden bazıları doğrudan sitokinler tarafından sağlanırken, diğerleri inflammatuar yanıtı düzenleyen diğer mediatörlerin sentezi ve salınımı yoluyla ortaya çıkar. Bu etkiler ağrının sürdürülmesini sağlar ve nöronal fonksiyonu değiştirerek nöropatik ağrının gelişimine ve kronikliğine katkıda bulunur. IL-6, nöropatik ve inflammatuar ağrının patogeneğinde önemli bir rol oynar [15]. Proenflamatuar sitokin olan IL-6, sadece inflamasyonu başlatıp devam ettirmekle kalmaz, aynı zamanda nosiseptif sinir hücrelerine etki ederek inflammatuar ağrının gelişimine ve sürdürülmesine de katkıda bulunur. Dorsal kök gangliyonu nöronlarının büyük bir kısmı, TNF reseptörlerini ve IL-6 ile uyarılma için reseptör bölgelerini içerir [16].

C-reaktif protein, inflamasyonun bir belirtecidir inflammatuar yanıtın doğrudan bir ölçüsüdür. Pentraksinler olarak adlandırılan bir protein ailesine aittir ve yarı ömrü hastalık durumunda değişmez, bu nedenle üretim hızı plazma konsantrasyonunun tek belirleyicisidir [17, 18].

PainDETECT anketi nöropatik ağrı tarama aracı olarak, nöropatik ağrısı olduğundan şüphelenilen hastaların belirlenmesi için önerilmektedir [19]. PainDETECT anketi, ağrıdaki nöropatik bileşenleri ölçmek için tasarlanmıştır [20]. Çalışmalar, PainDETECT'in nöropatili hastalarda ağrının şiddetini güvenilir bir şekilde ayırt etmek için kullanılabileceğini göstermiştir [21].

Kronik Böbrek Hastalarında nöropati sık görülen bir komplikasyondur, nöropati gelişen hastaların büyük bir kısmı nöropatik ağrı semptomu ile hastaneye başvurmaktadır. Literatürde Kronik Böbrek Hastalarında görülen nöropati ve nöropatik ağrı ile serum IL-6 ve CRP arasındaki ilişki ile ilgili veri bulunmamaktadır. Kronik Böbrek Hastalığında nöropati sık görülen bir komplikasyon olması nedeni ile bizim bu çalışmadaki amacımız Kronik Böbrek hastalarında meydana gelen nöropatik ağrı ile serum İnterlökin-6 ve C reaktif protein arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır. Çalışmamızın sonucunda serum C-reaktif protein ve İnterlökin-6 düzeylerinin Kronik Böbrek Hastalarında görülen nöropatik ağrı için bir belirteç olarak kullanılabileceğinin araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1. Tanım

Kronik böbrek hastalığı, etiyolojiden bağımsız olarak en az 3 ay boyunca GFR'nin $1,73 \text{ m}^2$ başına 60 mL/dakika 'nın altında olması ve/veya albüminüri (albümin : kreatinin oranı $\geq 30 \text{ mg/g}$), idrar sedimentinde anormallik, tübüler bozukluktan kaynaklanan elektrolit veya diğer anormallikler, histolojik anormallikler, görüntüleme ile tespit edilen yapısal anormallikler, renal transplantasyon öyküsü gibi böbrek hasarını gösteren bulguların saptanması olarak tanımlanmıştır [2].

2.1.2 Epidemiyoloji

Kronik Böbrek Hastalığı, dünya nüfusunun %10'unundan fazlasını yani 800 milyon kişiden fazlasını etkileyen ilerleyici bir hastalıktır. KBH ileri yaşta, Diabetes Mellitus (DM) ve Hipertansiyon (HT) tanıları olan hastalarda daha sık olarak görülmektedir [22].

Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre, KBH evre 1-4'ün yaygınlığı 1988 ile 1994 yılları arasında %11,8 olduğunu bu oranın 2015 ile 2016 yılları arasında %14,2'ye yükseldiğini bilmekteyiz [22]. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada, KBH evre 1-5 için %13,4 ve KBH evre 3-5 için %10,6'lık

prevalans bildirildi. Kronik Böbrek Hastalığı evrelerinin prevalansı evre 1’de %3,5, evre 2’de %3,9, evre 3’de %7,6, evre 4’de %0,4 ve evre 5’de %0,1 olarak bildirildi [23].

Türkiye’de yapılan CREDIT çalışması verilerine göre ; yetişkin popülasyonda KBH prevelansı %15.7 ve GFR<60 ml/dak/1.73m² olan hastaların oranı ise %5.2 olarak bildirildi [24]. Türk Nefroloji Derneği’nin 2020 yılındaki verilerine göre 2020 yılı sonunda 83.350 hasta son dönem böbrek yetmezliği nedeni ile renal replasman tedavisi almaktadır. Türkiyede SDBH’nın prevalansı ve insidansı sırasıyla milyon nüfusta 996,8 ve 138,7 olarak bildirilmiştir [25].

2.1.3 Etyoloji

Kronik Böbrek Hastalığı nedenleri yaş, cinsiyet, bölge ve etnisiteye göre değişmekle birlikte DM ve HT en sık görülen etiyolojik nedenlerdir. Diabetes Mellitus en sık görülen neden olarak öne çıkmaktadır [26, 27].

Hipertansiyon, KBH’ın sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır, fakat KBH’ın ilerlemesine de katkıda bulunur. Yapılan toplum temelli çalışmalarda HT KBH’ın bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlamıştır [28].

Kronik böbrek hastalığının diğer etiyolojik nedenleri arasında glomerülo nefritler, erişkin polikistik böbrek hastalığı ve Alport sendromu gibi genetik hastalıklar, nefrotoksik ilaçlar, vezikoüreteral reflü nedeni ile meydana gelen reflü nefropatisi gibi ürolojik patolojiler, viral , bakteriyel ve paraziter enfeksiyonlar yer almaktadır [29].

Ülkemizde KBH sebepleri arasında DM ve HT oranı artmakta, glomerülonefrit ve tübülointerstisyel nefritlerin oranı ise azalmaktadır. 2019 verilerine göre ülkemizde de en sık görülen SDBY nedeni DM (%39,0) olup, bunu HT (%24,2), glomerülonefrit (%5,7), polikistik böbrek hastalığı (%3,0) izlemektedir [25, 30].

2.1.4 Evreleme

KDIGO 2012 klavuzu KBH'ı GFR ve albuminüri düzeyine göre evrelendirilmesini önermektedir.

Tablo 1. KDIGO 2012 Klavuzu'na göre KBH Evrelendirilmesi

GFR'ye göre evrelendirme	GFR(ml/dk/1,73 m ²)	Tanım
G1	≥90	Normal veya yüksek GFR
G2	60-89	Hafif azalmış GFR
G3a	45-59	Hafif-orta azalmış GFR
G3b	30-44	Orta-ileri düzeyde azalmış GFR
G4	15-29	İleri düzeyde azalmış GFR
G5	<15	Son dönem böbrek yetmezliği
Albuminüri'ye göre evrelendirme	Albuminüri(mg/gün)	Tanım
A1	<30	Normal-hafif düzeyde artmış albuminüri
A2	30-300	Orta düzeyde artmış albuminüri.
A3	>300	İleri düzeyde artmış albuminüri.

Evre 5 KBH, SDBY olarak tanımlanır ve bu evrede GFR 15 ml/dk/1.73 m²'nin altındadır. Evre 5 KBH döneminde renal replasman tedavileri başlar. Diyalize giren hastalar ise Evre 5D olarak tanımlanır [31].

2.1.5 Klinik

Kronik Böbrek Hastalığı genellikle erken evrelerde asemptomatik olup rutin tarama testlerinde tesadüfen saptanır. Bazı hastalar kaşıntı, iştahsızlık gibi nonspesifik semptomlara sahip olabilir [2].

Klinik bulgular genellikle böbrek fonksiyonunun azalmasının komplikasyonlarına bağlıdır, KBH'nın komplikasyonları tüm organ ve sistemleri etkiler. İleri böbrek yetmezliği üremi ilişkili semptomlara yol açarken daha erken evredeki KBH kardiyovasküler hastalık, enfeksiyonlar, fiziksel ve bilişsel fonksiyon kaybı için bağımsız risk faktörüdür. Kronik böbrek hastalığı ilaç yan etkileri, radyokontrast madde uygulaması, cerrahi ve invaziv işlemlerde artmış riskle ilişkilidir [32].

Kronik böbrek hastalığı ilerledikçe hipervolemi ilişkili arteriyal hipertansiyon, ödem ve nefes darlığı, hiperkalemi, anemi, kemik ve mineral bozuklukları, metabolik asidoz, dislipidemi, periferik nöropati, zinsel ve bilişsel bozukluklar gibi komplikasyonlar meydana gelir [33].

2.1.6 Kronik Böbrek Hastalığı ve Nöropati

Periferik nöropati motor veya periferik duyu nöronlarının hücre gövdesini, aksonunu veya miyelinini etkileyen bir hastalıktır ve nöropatolojik, aksonal veya

demiyelinizan olarak sınıflandırılabilir. Kalıtsal ya da edinsel olabilir ve duysal, motor ya da otonomik olarak alt bölümlere ayrılır [34]. Periferik nöropatilerin çok çeşitli nedenleri ve klinik sunumları vardır ancak neredeyse tüm tiplerinde sürekli ve tekrarlayan ağrı görülür [35, 36].

Nöropati, KBH'ın yaygın bir komplikasyonudur ve tipik olarak alt ekstremiteleri daha fazla tutan distal simetrik bir süreçtir. Nöropati sinsi bir başlangıç gösterir, aylar içinde ilerler ve diyaliz hastalarının %60-100'ünde mevcut olduğu tahmin edilmektedir [37]. Üremik nöropatinin en erken klinik özellikleri büyük, miyelinli duysal liflerin tutulumuna bağlı olarak parestezi, ağrı ve uyuşukluğa neden olan polinöropati olarak ortaya çıkar. Daha şiddetli hastalıkta, motor tutulum meydana gelir ve distalde daha belirgin olmak üzere kas güçsüzlüğüne ve kas atrofisine yol açar [38].

2.2 NÖROPATİK AĞRI

2.2.1 Tanım ve Epidemiyoloji

Nöropatik ağrının kabul gören tanımı somatosensoriyel sistemin bir lezyonu veya hastalığı nedeniyle oluşan ağrıdır. Somatosensoriyel sistem, dokunma, basınç, ağrı, sıcaklık, pozisyon, hareket ve titreşimin algılanmasını sağlar. Somatosensoriyel sinirler ciltte, kaslarda, eklemlerde ve fasyada bulunur ve omurilik ve beyine sinyal gönderen termoreseptörler, mekanoreseptörler, kemoreseptörler, pruriseptörler ve nosiseptörleri içerir. Nöropatik ağrı, periferik sinir lifleri ve merkezi nöronlar dahil olmak üzere somatosensoriyel sistemin bir lezyonu veya hastalığı nedeniyle oluşur ve genel nüfusun %7-10'unu etkiler [39].

Kronik nöropatik ağrı kadınlarda %8 oranında görülürken bu oran erkeklerde %5,7 olarak izlenmiştir. 50 yaş üstü hastalarda %8,9 olup 49 yaş altı hastalarda %5,6 olarak görülmektedir. Sık olarak alt ekstremiteleri, boynu ve üst ekstremiteleri etkiler [40].

2.2.2 Etiyoloji

Tablo 2. Periferik Nöropatik Ağrı Nedenleri [41]

Metabolik bozukluklar	Diyabetes Mellitus Hipotiroidizm Üremi Amiloidoz Fabry Sendromu
İnfeksiyöz	HIV enfeksiyonu Postherpetik Nevralji
Beslenme bozuklukları	Alkolik/B vitamini eksikliği Tiamin Eksikliği
Toksinler	İzoniazid Vinkristin Nitrofurantoin Arsenik Talyum
Maligniteler	Paraneoplastik (küçük hücreli ve diğer karsinomlar) Paraproteinemi(Multiple Myelom, Waldenström makroglobulinemisi)
İnflamatuvar	Akut inflamatuvar demyelinizan polinöropati (Guillain-Barré)
İdiyopatik	Kriptojenik duyuşal polinöropati İdiyopatik trigeminal nevralsi Fibromiyalji Tuzak nöropatiler

Santral nöropatik ağrı nedenleri ise; İnme sonrası görülen nöropatik ağrı, siringomiyeli, spinal kord hasarlanması, multiple skleroz olarak sayılabilir [41].

2.2.3 Nöropatik Ağrı Patofizyolojisi

Nöropatik ağrı, fizyolojik ağrıdan birçok yönüyle farklıdır. Fizyolojik ağrı, akut olarak yaralanmış ve iltihaplanmış dokularda periferik nosiseptörlerin aktivasyonu sonucu ortaya çıkar ve genellikle zamanla azalır; uyarı sona erdiğinde ağrı da sona erer. Nöropatik ağrı ise periferik sinir sistemi, merkezi sinir sistemi veya her ikisinde meydana gelen hasar sonucu ortaya çıkar ve duyu uyarısının anormal bir şekilde işlenmesine yol açar. Bu fizyopatolojik değişiklikler genellikle sürekli ve kronik olan bir ağrıya neden olur [42, 43].

Mevcut araştırmalar, nöropatik ağrının, periferik ve merkezi sinir sistemlerindeki hücresel değişikliklerin, ağrı sinyallerinin iletiminde duyarlılığa yol açması sonucunda oluştuğunu öne sürmektedir [44].

Periferik duyarlılık: Sinir hasarlanmasının nörotransmitterler, nöromodulatorlar, büyüme faktörleri, reseptörler ve primer afferent nöronlarda bulunan nöroaktif moleküllerin ekspresyonunda değişikliklere yol açarak ektojik uyarılabilirliğe yol açtığı bilinmektedir. Bu periferik duyarlılık nosisepsiyonu artırarak, kendiliğinden veya paroksizmal ağrı ve termal hiperaljezi dahil olmak üzere ağrı aşırı duyarlılığına yol açar. Ayrıca, inflamatuvar mediatörlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ağrı aşırı duyarlılığını tetikleyebilir [45]. Ortamdaki TNF-alfa, IL-1, IL-6 gibi sitokinler de nosiseptörlerin hipersensitizasyonuna neden olabilir [46].

Santral Sensitizasyon: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği, santral sensitizasyonu, santral sinir sistemindeki nosiseptif nöronların normal veya eşik

altı afferent uyarılara karşı artan duyarlılığı olarak tanımlar. Nöronların sinapsındaki bu artan duyarlılık kalsiyum geçirgenliğinde ve reseptörlerin aşırı uyarılmasında artışı içerebilir. Supraspinal bölgelerde sinaptik aktivitede ve inhibisyon arasındaki dengesizlik, sürekli ağrının önemli bir diğer sebebidir. Ayrıca, maladaptif subkortikal ve kortikal plastisite, gelen sinyallerin ağırlı bir şekilde yorumlanmasına katkıda bulunur [47].

2.2.4 Nöropatik Ağrının Semptom ve Bulguları

Nöropatik ağrı tipik olarak hem pozitif hem de negatif duyuşal semptom ve bulgulara sahiptir. Pozitif semptomlar genellikle yanma, batma, karıncalanma, iğnelenme, bıçak saplanması veya ağrı olarak tanımlanır. Nöropatik ağrının bazı benzersiz yönleri arasında hiperaljezi (normalde ağırlı olan bir uyarana verilen yanıtın artması) ve allodini (normalde ağırlı olmayan bir uyarandan kaynaklanan ağrı) yer alır. Bu pozitif semptomların, uyarılma eşiğinin düşmesi veya uyarılabilirliğin artması nedeniyle duyuşal yoldaki aşırı aktivite nedeni ile oluştuğı düşünülmektedir. Negatif belirti ve semptomlar his azalması olarak tanımlanır ve duyuşal fonksiyon kaybından kaynaklanır [48].

Tablo 3. Nöropatik Ağrıda Görülen Semptom ve Bulgular [45]

	Semptom/Bulgu	Tanım
Negatif Semptomlar	Hipoestezi	Ağrısız uyarılara karşı algılamanın azalması
	Hipoaljezi	Ağrılı uyaranlara karşı algılamanın azalması
Pozitif Semptomlar	Parestezi	İğne batması, karıncalanma gibi hislerin sürekli algılanması
	Allodini	Normal şartlarda ağrı oluşturmayacak uyarıların ağrı oluşturma durumu
	Hiperaljezi	Ağrıya neden olabilecek bir uyarana karşı artmış ağrı cevabı oluşması
	Spontan ağrı	Sürekli veya paroksizmal olarak görülebilir, yanıcı ve elektrik çarpması gibi klinik özelliklerle ortaya çıkabilir.

2.2.5 Nöropatik Ağrı Değerlendirme Yöntemleri

Nöropatik ağrı genellikle sistemik hastalıkların neden olduğu periferik nöropatilerin sonucudur. Periferik nöropatiler için tanısal olarak; tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, temel metabolik panel, tiroid fonksiyon testleri, B12 vitamini, folik asit, Hemogloblin A1c (HbA1c), açlık glukozu, antinükleer antikor ve romatoid faktör titresi bakılabilir [49].

Nöropatik ağrının karakteristik özelliklerinin olduğu varsayımına dayanarak, nöropatik ağrı durumlarını veya kronik ağrı sendromlarının nöropatik bileşenlerini belirlemek için çeşitli tarama araçları geliştirilmiştir [19].

Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği'nin (IASP), nöropatik ağrıyı taramak için beş anket önermekte; bunlar Douleur Neuropathique 4 (DN4), ID pain, LANSS (Leeds assesment of neuropathic symptoms and signs)

skalası,PainDETECT skalası ve Neuropathic. Pain Questionnaire.Bu anketler diğer dillere uyarlanmıştır ve çeşitli nöropatik ağrı bozukluklarında kullanılır [50].

DN4 ve PainDETECT gibi bu kullanımı kolay anketler, karakteristik nöropatik ağrı semptomlarını (yanma, karıncalanma, hassasiyet, hafif basınca karşı ağrı, elektrik çarpması gibi ağrı, soğuk veya sıcaklığa karşı ağrı ve uyuşma gibi) değerlendirir ve kronik ağrısı olan hastalarda nöropatik ağrıyı nöropatik olmayan ağrıdan yüksek özgüllük ve hassasiyetle ayırt edebilir [20, 51].

Nöropatik Ağrı Semptom Envanteri (NPSI65) gibi diğer araçlar, nöropatik semptomları ve düzeyini ölçmek için daha spesifik olarak geliştirilmiştir ve özellikle klinik çalışmalar için bireysel hastaların daha fazla fenotiplendirilmesine yardımcı olmuştur [52].

Duyusal Değerlendirme: Dokunma, iğne batması, basınç, soğuk, sıcak, titreşim gibi kesin ve tekrarlanabilir bir uyaran uygulandıktan sonra hissi tanımlamasıyla yatak başında değerlendirilebilir [53].

Kantitatif duyuşal test: Periferik ve merkezi sinir sistemindeki afferent nosiseptif ve nosiseptif olmayan sistemleri test etmek için standartlaştırılmış mekanik ve termal uyaranlar kullanılır. Kantitatif duyuşal test, tüm farklı afferent lif sınıflarının (A β , A δ ve C lifleri) işlev kaybını ve değerlendirir [54].

Kantitatif duyuşal test sırasında hastaya verilen vibrasyon, sıcak soğuk uyaranlarına ait eşiklerin çeşitli bilgisayar algoritmaları kullanılarak karakterize edilmesi ve sayısallaştırılması amaçlanmaktadır. Kalın miyelinli liflerin

fonksiyonları vibrasyon tanıma eşiği ile izlenirken, ince lifler sıcak, soğuk, sıcak ağrı ve soğuk ağrı eşikleri ile araştırılır [55].

Nörofizyolojik teknikler: Lazerle uyarılmış potansiyeller nosiseptif fonksiyonları değerlendirmek için en güvenilir nörofizyolojik araç olarak kabul edilir [56]. Elektromiyografi (EMG)'de sinir iletim çalışmaları ve iğne EMG de nöropatik ağrı tanısı için yaygın olarak kullanılır ancak küçük myelinsiz ağrı liflerini değerlendirmez [48, 57].

Cilt biyopsisi: Epidermal innervasyonu değerlendirmek için kullanılan cilt biyopsisi, küçük lifli nöropatileri teşhis etmek için kullanılır [58].

PainDETECT hastalarda nöropatik ağrı bileşenlerinin tespit edilmesine olanak tanıyan basit, kendi kendine uygulanan, kullanışlı tarama anketidir. PainDETECT anketi 4 bölümden oluşur. İlk bölüm, ağrı yoğunluğunu analog formatta temsil eden renk derecelendirme ölçeğinin eşlik ettiği, ölçek uçlarında bağlantı terimleri (0 = ağrı yok, 10 = maksimum ağrı) bulunan 10 puanlık Likert ölçek formatında üç madde içerir. Bu maddeler o andaki ağrının yoğunluğunu, son 4 haftadaki ortalama ve maksimum ağrı yoğunluğunu değerlendirir. İkinci bölümde hastalardan ağrı paternini en iyi tanımlayan dört grafikten birini işaretlemeleri istenir. Olası paternler ve puanları şu şekilde belirlenir: Hafif dalgalanmalarla artma ve azalma görülen sürekli ağrı (0 puan), ara ara şiddetli artış gösteren sürekli ağrı (-1 puan), arada tamamen düzelmeyen olduğu ağrı atakları (1 puan) ve ara ara belirgin artış ve azalma gösteren sürekli ağrı (1 puan). Üçüncü bölüm, homunculus'u temsil eden duyu haritası ve

ağrı bölgesini işaretlemeyi isteyen soruları içerir. Yayılan ağrının varlığına ilişkin olumlu yanıt iki puanla puanlanır. Son bölümde ise homunculus üzerinde işaretlenen duyunun şiddetini soran Likert tipi yedi madde bulunmaktadır. Bu maddeler, karşılık gelen maddeler (0 = hiç, 1 = pek fark edilmedi, 2 = biraz, 3 = orta derecede, 4 = güçlü, 5 = çok güçlü) 6'lı Likert formatında puanlanır. PainDetect anketi sonucunda hastalara 0 ile 38 puan arasında puanlar verilmektedir. ≤ 12 puan, nöropatik ağrı bileşeninin olası olmadığını belirtir ve ≥ 19 puan, nöropatik bileşenin mevcut olma ihtimalinin yüksek olduğunu gösterir. 12 ile 19 arasındaki puanlar sonucun belirsiz olduğunu gösterir [59].

2.2.6 Nöropatik Ağrı Tedavisi

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) nöropatik ağrının farmakolojik tedavisi için öneriler yayınlamıştır. Orta ila yüksek kanıt kalitesine ve güçlü tavsiyeye sahip ilaçlar, ilk basamak ajanlar olarak önerilen trisiklik antidepressanlar, gabapentin, pregabalin ve serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleridir (duloksetin ve venlafaksin). Zayıf olarak önerilen ilaçlar arasında kapsaisin %8 bantları, lidokain bantları bulunmakta olup yalnızca periferik nöropatik ağrının 2.basamak tedavisi olarak önerilmektedir [60].

Tramadol ve opioidlerin etkisine dair de bazı kanıtlar vardır, ancak bu ilaçlar genellikle kronik kanser dışı ağrı için önerilmemektedir [61].

2.3. İNFLAMASYON

2.3.1 Tanım

İnflamasyon, fiziksel, kimyasal, enfeksiyon ve otoimmünite gibi uyarıların neden olduğu bir doku hasarına karşı hücre ve humoral düzeyde meydana gelen fizyolojik yanıtıdır. İnflamasyonun amacı doku hasarına neden olan süreci ortadan kaldırmak, kontrol altında tutmak ve doku hasarının tamirini ve dokuların yenilenmesini sağlamaktır [62].

Ağrı, ısı, kızarıklık ve ödem, venül ve arteriyollerin genişlemesi, vasküler geçirgenliğin artması, lökositlerin dokulara infiltrasyonu ile inflamatuvar mediatörlerin salınması inflamatuvar sürecin belirtileridir [63].

48 saatten kısa süren inflamasyon akut inflamasyon, 48 saatten uzun süren inflamasyon ise kronik inflamasyon olarak tanımlanır. Akut inflamasyon; dendritik hücreler, makrofajlar, Kupffer hücreleri, histiyositler ve mastositler tarafından başlatılır. Bu hücreler, patojenlerin dış yüzeyinde ifade edilen patojenle ilişkili moleküler modelleri (PAMP) tanır ve tanımlarlar. Bu bağışıklık hücreleri aktive edildikten sonra inflamatuvar mediatörler salgılar ve ardından rubor (kızarıklık), calor (sıcaklık), tumor (şişlik) ve dolor (ağrı) gibi kardinal belirtiler görünür hale gelir. Vazodilatasyon ve artan geçirgenlik, sıvı ve plazma proteinlerinin doku boşluğuna sızmasına (ödem) ve nötrofillerin ekstrasvazasyonuna yol açar.

Düzelmeyen akut faz inflamatuvar yanıt, enfeksiyon, silika gibi toksik maddelere uzun süreli maruziyet ile romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi

otoimmün hastalıklarla kronik enflamasyonun gelişimine yol açar [64]. Kronik inflamasyon doku yıkımı, fibrozis ve nekroz ile sonuçlanır. Akut inflamasyonda ana hücreler nötrofiller iken, kronik inflamasyonda mononükleer hücreler (çoğunlukla lenfositler, makrofajlar ve plazma hücreleri) rol oynar [65].

2.3.2 Kronik Böbrek Hastalığı ve İnflamasyon

Kronik Böbrek Hastalığı olan hastalarda sıklıkla artmış bir inflamatuvar durum görülür. Düşük dereceli sistemik inflamasyon KBH'nın gelişiminde önemli bir rol oynar. Ancak inflamasyonun başlangıcı ile KBH oluşumu arasındaki kesin zamanlama belirsizdir [66].

Kronik böbrek hastalığında inflamatuvar duruma katkıda bulunan birçok neden vardır. Bunlar arasında; üremi, oksidatif stres, enfeksiyon, dislipidemi, malnütrisyon, hipervolemi, diyaliz, periodontal hastalık ve inflamatuvar faktörlerin azalmış klirensi yer almaktadır [67].

İnflamasyon, KBH'da GFR ile doğrudan ilişkilidir ve diyaliz hastalarında zirveye ulaşır. Burada diyaliz sıvısındaki heterojeniteler, diyalizatın mikrobiyolojik kalitesi ve diyaliz devresindeki biyouyumsuz faktörler gibi ekstrakorporeal faktörler de ek bir rol oynar [66].

Glomeruler filtrasyon hızı ile inflamasyon arasında ters bir korelasyon olduğu açıkça kanıtlanmıştır. Kronik Böbrek Yetmezliği Kohortu (CRIC) çalışmasında, inflamasyon biyobelirteç (IL-1 β , IL-1 reseptör antagonisti, IL-6,

TNF- α , CRP ve fibrinojen) düzeyleri böbrek fonksiyonu ölçümleriyle negatif korelasyon gösterirken ve albüminüri ile pozitif korelasyon göstermektedir [68].

İnflamasyonun farklı biyobelirteçlerinin KBH/SDBY'de farklı bir öngörü değerine sahip olduğu görülmektedir. Hemodiyaliz (HD) hastalarının geniş, çok merkezli uluslararası bir veritabanında, CRP, albüminle benzer ve ferritin ve beyaz kan hücresi sayısından daha güçlü bir şekilde ölüm oranını öngörmüştür [69].

2.3.3. Nöropatik Ağrı ve İnflamasyon

İnflamasyon sırasında salınan sitokin ve kemokinler, nosiseptörleri ve nosiseptörlerin santral sinaptik hedeflerini duyarlılaştırabilir veya direk uyarabilir, bunun sonucunda nöropatik ağrı meydana gelir. Nöropatik ağrıda inflamasyonu hedeflemek potansiyel terapötik fırsatlar sunabilir [70].

Nöropatik ağrısı olan hastaların, ağrısız nöropatisi olan hastalara veya sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek IL-2 ve TNF- α Mesajcı Ribonükleik asit (mRNA) ve protein seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir [71]. IL-1 β , IL-6 ve TNF- α dahil proinflamatuvar sitokinlerin ağrı duyarlılığını hızlandırdığı, bu sitokinlerin inhibitörlerinin ise nöropatik ağrıyı azalttığı gösterilmiştir [72].

Tablo 4. İnflamasyon Sırasında Salınan Mediatorler ve Etkileri [70]

Mediator	Örnek	Etki
Vazoaktif Aminler	Histamin, 5HT	Artan vasküler geçirgenlik,duyusal terminaller üzerine doğrudan etki
Vazoaktif Peptidler	Substance P, Bradikinin	Artan vasküler geçirgenlik,duyusal terminaller üzerine doğrudan etki
Kompleman Bileşenleri	Kompleman C3a, Kompleman C5a	Mast hücre degranülasyonunu indükler, lenfositler, nötrofiller, makrofajlar ve mikroglia için kemotaktik,intratekal uygulama soğuk aşırı duyarlılığını indükler
Sitokinler	IL-1 β , TNF- α , IL-6	İnflamatuar. medyatörlerin sentezini teşvik ederek dolaylı nosiseptif etkiler, nosiseptörleri duyarlılaştıran doğrudan etkiler. TNF- α uyarıcı akımları artırır, IL-6 inhibe edici akımları azaltır, IL-1 β uyarıcı akımları artırır ve inhibe edici akımları azaltır.

TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinler duyuşal nöron uyarılabilirliği üzerinde kısa ve uzun vadeli etkilere sahiptir. Nöral fonksiyonu değiştirerek nöropatik ağrının gelişmesine ve kronikleşmesine katkıda bulunurlar. IL-6 nöropatik ağrının patogeneğinde önemli bir rol oynar. Bazı çalışmalar IL-6'yı inhibe eden tedavilerin hiperaljezi ve alodiniyi azalttığını göstermiştir [15, 73].

IL-1 β , IL-6 ve TNF gibi proinflamatuar sitokinlerin ekzojen uygulanması ağrı ve hiperaljeziye neden olur. Pleiotropik sitokin IL-6, genellikle ağrı ve hiperaljezi ile ilişkili patolojik durumlarda belirgin şekilde yükselir. Nöropati, kanserlerde, kas-iskelet sistemi bozuklukları, yanık yaranması, otoimmün ve kronik inflammatuar hastalıkları olan hastalarda artmış IL-6 serum düzeyleri tespit edilmiştir. Tüm bu bozuklukların ortak özelliği, etkilenen dokularda hassasiyet ve aşırı duyarlılıktır [74].

2.3.4 Akut Faz Reaktanları

Akut faz reaktanları (AFR), inflamasyon sırasında serum konsantrasyonunda önemli değişiklikler gösteren inflamasyon belirteçleridir. Bunlar ayrıca akut ve kronik inflamasyon durumlarında karaciğerde üretilen önemli araçlardır. IL-6 karaciğerde üretimi başlatan birincil sorumludur. IL-1, TNF-alfa ve interferon-gama da akut faz reaktanlarının üretimini başlatabilir. Akut faz reaktanları çeşitli olumsuz etkilere neden olur. Bunlara ateş, kronik hastalık anemisi, anoreksi, somnolans, uyuşukluk, amiloidoz ve kaşeksi (yağ ve kas kaybı, anoreksi, güçsüzlük) dahildir [75].

Akut faz reaktanları, inflamasyon sırasında serum konsantrasyonlarına bağlı olarak pozitif veya negatif olarak sınıflandırılabilir. Pozitif akut faz reaktanları inflamasyon sırasında artarken negatif akut faz reaktanları inflamasyon sırasında azalır. Pozitif akut faz reaktanları arasında prokalsitonin, CRP, ferritin, fibrinojen, hepsidin ve serum amiloid A bulunur. Negatif akut faz reaktanları arasında albümin, prealbumin, transferin, retinol bağlayıcı protein ve antitrombin bulunur [76].

2.3.5 İnterlökin-6

IL-6, lenfositlerin çoğalmasını, B hücrelerinin farklılaşmasını, lökosit toplanmasını ve akut faz protein sentezinin indüklenmesini destekleyen çok işlevli bir sitokindir [77]. Hem enfeksiyon hem de diğer inflamasyonlar sırasında IL-6 sentezi artabilir. IL-6, esas olarak makrofajlar tarafından patojenlere veya inflamasyonla ilişkili hasarla ilişkili moleküler kalıplara yanıt olarak üretilir ve

enfeksiyöz ajanları uzaklaştırarak ve akut faz ve bağışıklık tepkilerinin indüklenmesi yoluyla hasarlı dokuyu iyileştirerek koruyucu bir işlev görür. IL-6 hem doğuştan hem de edinilmiş bağışıklık için önemlidir. Monositler, T-lenfositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri IL-6 üretir ve bu üretim inflamasyon bölgelerinde güçlü bir şekilde artar [13, 78].

IL-6'nın etkilerine karaciğer aracılık eder karaciğerde işlenir ve inflamatuvar bir kaskad başlatarak CRP, serum amiloid A, fibrinojen, haptoglobin ve alfa1-antikimotripsini sentezini indükler. Ayrıca, IL-6 çeşitli mekanizmalar yoluyla albümin, çinko ve demir seviyelerinde azalmaya neden olur [79]. IL-6 ayrıca kemik iliğinde hücre farklılaşmasını yönlendirir, nötrofil ve megakaryosit üretimini teşvik eder, trombopoietinin karaciğerde üretimini artırır, bu da IL-3 ile birlikte megakaryositlerin trombositlere farklılaşmasını teşvik eder. IL-6 üretimi anemi ile de ilişkilidir; hepatositler üzerindeki etkileri arasında henüz in vivo olarak doğrulanmamış olan hepsidin üretimi de bulunur [80, 81].

IL-6 aktif plazma hücrelerine karşı farklılaştırıcı bir etkiye sahiptir ve serum gama globulin seviyelerini artırır. IL-6'nın T hücreleri üzerindeki etkileri de oldukça önemlidir. IL-6, esas olarak CD4⁺ T hücrelerinin farklılaşması üzerinde etki eder; özellikle düzenleyici T hücrelerinin (T-reg) farklılaşmasını inhibe ederken T-helper 17 yolunu uyarır. Th17 lenfositleri tarafından üretilen sitokinler arasında inflamasyonu ve dokunun fibrotik reaksiyonunu uyaran TNF α , IL-1 β , IL-17, IL-21 ve IL-22 de bulunur [82, 83].

IL-6, proinflamatuvar bir mediyatördür. Kronik böbrek hastalarında inflamatuvar bir belirteç olarak gösterilmiştir ve KBH'da sistemik inflamatuvar belirteç olan CRP'den daha üstün olduğu belirtilmiştir. Serumda veya idrarda yükselen IL-6 seviyeleri, böbrek hastalığının erken bir belirteci olarak kabul edilmektedir [84].

2.3.6 CRP

C-reaktif protein hepatositler tarafından sentezlenir. Yaklaşık 118,00 daltonluk genel moleküler ağırlığa sahip beş kovalent olmayan bağlanmış özdeş alt birimden oluşan pentamerik bir proteindir. Enfeksiyona veya doku iltihabına yanıt olarak, CRP üretimi sitokinler, özellikle IL-6, IL-1 ve tümör nekroz faktörü tarafından uyarılır [85, 86].

Kalsiyum varlığında, CRP mikroorganizmalardaki fosfokolin gibi polisakkaritlere bağlanır ve C1q'yi aktive ederek klasik kompleman yolunu tetikler [87]. CRP aynı zamanda komplemanı aktive ederek ve IgG'nin Fc reseptörlerine bağlanarak hücrel bağışıklığı da başlatabilir [88]. CRP geninin transkripsiyonel indüksiyonu esas olarak karaciğerdeki hepatositlerde, özellikle IL-6 olmak üzere inflamatuvar sitokinlerin artan seviyelerine yanıt olarak meydana gelir [64].

CRP, romatoid artrit, bazı kardiyovasküler hastalıklar ve enfeksiyonlar gibi inflamatuvar durumlarda yükselir [89]. İnflamasyonun hassas bir belirteci olmasına rağmen obezite, sigara içimi, diabetes mellitus, üremi, hipertansiyon, düşük fiziksel aktivite seviyeleri, oral hormon replasman tedavisi, uyku

bozukluğu, kronik yorgunluk, düşük alkol tüketimi, depresyon veya yaşılanma gibi çeşitli durumlarda da hafif yüksek CRP seviyeleri tanımlanmıştır [90]. Akut faz proteini olarak CRP'nin plazma konsantrasyonu, inflamatuvar hastalıklar sırasında en az %25 oranında değışir [17].

Sağlıklı bireylerde CRP seviyesi normalde 10 mg/L'nin altındadır; ancak hastalık durumlarında bu seviye ilk 6 ila 8 saatte artar ve yaklaşık 48 saat sonra 350-400 mg/L'ye yaklaşan zirve seviyelere ulaşabilir. İnflamasyon düzeldikten sonra CRP düzeyleri hızla azalır ve yarı ömrü 4-9 saat olarak tahmin edilir. İnflamasyon sonrası hızlı düşmesi nedeni ile CRP hastalık aktivitesi için kullanışlı bir belirteçtir [91].

C reaktif protein ayrıca in vitro çalışmalarla gösterildiğı gibi renal korteks tübüler epitel hücreleri içinde lokal olarak ifade edilebilir [92]. C-reaktif protein dahil olmak üzere inflamasyon biyobelirteçleri, KBH'nin erken evrelerinde bile artmaktadır ve KBH'nin progresyonuyla ilişkilendirilmiştir [93]. Son çalışmalar belirli CRP polimorfizmleri ile KBH ilerlemesi arasında ilişki olduğunu göstermektedir [94].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Araştırmaya Alınan Olguların Seçimi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna sunduğumuz çalışmamız etik kurul tarafından onaylandıktan sonra çalışmaya başlandı. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Bilim Dalında takiplerine devam eden Evre 3-4 Kronik Böbrek Hastalığı olanlar ve Evre 5 Kronik Böbrek Hastalığı olup hemodiyaliz tedavisi alan hastalar çalışmaya alındı. Çalışmamız Şubat 2024-Mayıs 2024 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Tüm katılımcılara çalışmayla ilgili ayrıntılı bilgi verilmiş, sözlü ve yazılı onamları alınmıştır.

Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 25.12.2023 tarihli 1041 sayılı kararla onay alındı.

3.2.Dışlama Kriterleri

- 18 yaşından küçük ve 75 yaşından büyük hastalar
- Aktif enfeksiyonu olan hastalar
- Aktif sistemik inflamatur hastalığı olan hastalar
- Bilinen nörolojik bir hastalığı olan hastalar.
- B12 eksikliği olan
- Gebe ve emziren hastalar

3.3 Demografik Veriler ve Örnek Toplanması

Çalışmamızda hastalarla sadece bir kere görüşülmüştür. Hastanemizde rutin takiplerine devam eden Evre 3-4 KBH ve hemodiyaliz tedavisi alan Evre 5D KBH olan hastalara çalışmanın gereçleri ve yöntemleri anlatıldı ve sözel yazılı onamları alındı. Evre 3 ve 4 KBH'ı olanlara poliklinik takipleri sırasında, Evre 5 KBH'a ise diyaliz seansı bitiminde PainDETECT nöropatik ağrı anketi yüz yüze olarak yapıldı ve veriler kayıt altına alındı. Evre 3-4 ve Evre 5 KBH'lı hastalar rutin çalışılmakta olan tam kan sayımı, kreatinin, kan üre azotu (BUN), sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor ve CRP düzeylerine ek olarak serum IL-6 düzeylerinin ölçülmesi planlandı. Hastalardan rutin bakılan tetkikler için kan örneği alınırken serum IL-6 düzeyine bakmak için ek olarak 5 cc venöz kan örneği bir adet sarı kapaklı jelli tüpe alındı. Örnek santrifüj cihazında 10.000 rpm/dk devirde 10 dakika çevrilerek plazma ayrılması işlemi yapıldı. Alınan plazma örnekleri uygun numaralandırılarak 500 mikrolitrelik ependorf tüplere konuldu. Santrifüje edilen numuneler -80°C de muhafaza edildi.

Hastaların demografik özellikleri; vücut ağırlığı, boyu, komorbid hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, laboratuvar tetkik sonuçları poliklinik takibi sırasında veya daha önceki poliklinik girişlerinden detaylı olarak incelendi ve kayıt edildi.

3.4 IL-6 ölçümü

Çalışmaya katılan tüm katılımcılardan 5 ml venöz kan örneği alındı ve antikoagülan içermeyen vakumlu tüplere yerleştirildi. Bu örnekler devamında 10 dk santrifüj edildi. Örnekler ölçümler yapılana kadar -80°C de muhafaza edildi. Serum IL-6 Electrochemiluminescence (ECLIA) kiti kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar pg/ml olarak sunuldu. Numuneler Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında çalışıldı.

3.5 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS 26.0 paket programıyla yapılmıştır.

Verilerin tanımlanmasında kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma veya ortanca (%25-75 yüzdelik) çeyrekler arası aralık değerleri kullanılmıştır.

Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ki kare testi veya Fisher's exact testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırmalarında t testi veya Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

PainDetect skoru ile IL-6, CRP ve HbA1c arasındaki doğrusal ilişkiyi değerlendirmek için spearman korelasyon testi kullanılmıştır.

IL-6 ve CRP değerlerinin Nöropatik ağrısı olan hastaları öngörme düzeyini değerlendirmek için ROC analizi yapılmıştır. ROC analizi ile, AUC (eğri altında kalan alan) ve %95 Güven aralığı değerleri hesaplanmıştır. Youden indeksinin en

yüksek değerine göre, sensitivite, spesifite, kriter değeri (kesim noktası) belirlenmiştir.

Kronik böbrek hastalığı olanlarda Nöropatik Ağrı Risk Faktörlerinin belirlenmesi için Lojistik Regresyon Analizi yapılmıştır. Tek değişkenli analizde nöropatik ağrı ile ilişkisi $p < 0.05$ olan bütün bağımsız değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine aday değişken olarak dahil edilmiştir. Model bu aday değişkenlerden “olabilirlik oranı ve geri doğru yöntemi (Backward likelihood ratio = Backward LR)” kullanılarak elde edilmiştir.

$P < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza KBH olan Evre 3 (n=26), Evre 4 (n=14) ve Evre 5D (n=40) toplam n=80 kişi dahil edilmiştir.

Bütün katılımcılara ait demografik veri, klinik özellikleri ve laboratuvar sonuçların analizinde:

Katılımcıların %50'sinin (n=40) kadın, %25'inin (n=20) üniversite mezunu, %73,8'inin (n=59) sigara kullandığı, %5'inin (n=4) alkol kullandığı saptanmıştır. Katılımcıların yaşı $50,5 \pm 11,9$ yıl, BMİ $24,6 \pm 3,5$ kg/m² olarak hesaplanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışmaya Dahil Olanların Demografik Verileri

Değişken	Değer (n=80)	
	n	%
Cinsiyet		
Kadın	40	50,0
Erkek	40	50,0
Eğitim Durumu		
İlköğretim	34	42,5
Lise	26	32,5
Üniversite	20	25,0
Sigara		
Kullanıyor	21	26,3
Kullanmıyor	59	73,8
Alkol		
Kullanıyor	4	5,0
Kullanmıyor	76	95,0
Yaş (yıl) (ort±ss)	50,5±11,9	
BMİ (kg/m²) (ort±ss)	24,6±3,5	

Katılımcıların %80'inin (n=64) HT öyküsü, %38,8'inin (n=31) DM öyküsü, %36,3'ünün (n=29) hiperlipidemi öyküsü, %43,8'inin (n=35) koroner arter hastalık öyküsü olduğu saptanmıştır. Kronik böbrek hastalığı etyolojisinin %37,5'inden (n=30) HT, %28,8'inden (n=23) DM sorumlu olduğu bulunmuştur. Katılımcıların sistolik arteriyal tansiyonu 124±23 mmHg, diastolik arteriyal tansiyonu 75±13 mmHg, diyaliz süresi ortanca değeri 6,5 yıl (çeyrekler arası aralık = 4-12) olarak hesaplanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Çalışmaya Dahil Olanların Klinik Özellikleri.

Değişken	Değer (n=80) n	%
Hipertansiyon		
Var	64	80,0
Yok	16	20,0
Diabetes Mellitus		
Var	31	38,8
Yok	49	61,3
Hiperlipidemi		
Var	29	36,3
Yok	51	63,8
Koroner Arter Hastalığı		
Var	35	43,8
Yok	45	56,3
KBH Etiyolojisi		
Diabetes Mellitus	23	28,8
Hipertansiyon	30	37,5
Diğer	27	13,7
Anti Hipertansif Kullanımı		
Var	62	77,5
Yok	18	22,5
Sistolik Tansiyon (mmHg) ort±ss	124±23	
Diastolik Tansiyon (mmHg) ort±ss	75±13	
Diyaliz Süresi (Yıl) *	6,5 (4-12)	

* ortanca (çeyrekler arası aralık)

Çalışmaya dahil olanların laboratuvar sonuçlarının analizi Tablo 7’de yer almaktadır.

Tablo 7. Çalışmaya Dahil Olanların Laboratuvar Sonuçları.

Değişken	Değer (n=80)	
	Ortalama	standart sapma
Hemoglobin (g/dL)	12,1	1,7
Nötrofil (µL)	4674	1797
Lenfosit (µL)	1578	647
HbA1c	5,97	0,96
Sodyum (mEq/L)	138,5	3,0
Potasyum (mEq/L)	4,0	0,6
Kalsiyum (mEq/L)	8,8	0,7
Magnezyum (mEq/L)	2,1	0,3
Fosfor (mEq/L)	4,3	1,2
Kreatinin (mg/dL)	2,2	1,1
GFR (ml/dak/1.73m ²)*	15,5 (8,3-46,0)	

* ortanca (çeyrekler arası aralık)

PainDETECT skoru 17,8±8,5, IL-6 ortanca değeri 9,2 pg/mL (çeyrekler arası aralık=5,2-15,8), CRP ortanca değeri 5,1 mg/L (çeyrekler arası aralık=2,5-11,8) olarak hesaplanmıştır. Katılımcıların %55,0’inin (n=44) nöropatik ağrısı olduğu, %63,8’inin (n=51) IL-6 düzeylerinin yüksek olduğu, %51,3’ünün (n=41) CRP düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Çalışmaya Dahil Olanların PainDETECT Skoru, IL -6 ve CRP Sonuçları.

Değişken	Değer (n=80)	
	n	%
PainDETECT Skoru		
VAR	44	55,0
BELİRSİZ	5	6,2
YOK	31	38,8
Ortalama $\pm$ standart sapma	17,8 $\pm$ 8,5	
IL-6 (pg/mL)		
NORMAL	29	36,3
YÜKSEK	51	63,8
Ortanca (çeyrekler arası aralık)	9,2 (5,2-15,8)	
CRP (mg/L)		
NORMAL	39	48,8
YÜKSEK	41	51,3
Ortanca (çeyrekler arası aralık)	5,1 (2,5-11,8)	

Evre 3-4 KBH hastalar ile Evre 5D KBH hastaları arasında, nöropatik ağrı (p=0.009), İL-6 (p=0.004), fosfor (p=0.010), yaş (p=0.003) ve magnezyum (p=0.009) yönünden KBH evresi ile pozitif yönde, hemoglobin (p=0.010), nötrofil (p=0.004), lenfosit (p=0.049), potasyum (p<0.001) ve kalsiyum (p<0.001) yönünden KBH evresi ile negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (Tablo 9)

Tablo 9. Evre 3-4 KBH Hastalar ile Evre 5D KBH Hastaların, Demografik verilerinin, Klinik Özelliklerinin ve Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.

	EVRE 3-4 n=40		EVRE 5D n=40		p [#]
	Ort	SS	Ort	SS	
PainDETECT	15,4	8,3	20,2	8,1	0.009
İL – 6 (pg/mL)*	6,9 (3,8-12,2)		10,8 (7,8-19,0)		0.004*
CRP (mg/L)*	5,0 (2,5-9,7)		5,4 (2,4-12,3)		0.580*
Hemoglobin (g/dL)	12,6	1,8	11,6	1,3	0.010
Nötrofil (µL)	5250	2032	4098	1315	0.004
Lenfosit (µL)	1720	792	1435	423	0.049
Sodyum (mEq/L)	138,9	3,4	138,1	2,6	0.226
Potasyum (mEq/L)	4,4	0,6	3,6	0,4	<0.001
Kalsiyum (mEq/L)	9,2	0,7	8,4	0,5	<0.001
Magnezyum (mEq/L)	2,0	0,3	2,1	0,3	0.009
Fosfor (mEq/L)	4,0	1,2	4,6	1,0	0.010
Klor (mEq/L)	103,6	5,6	101,4	3,9	0.054
HbA1c	5,9	0,9	6,1	1,0	0.314
Yaş (yıl)	46,6	11,8	54,4	10,8	0.003
Cinsiyet, Erkek n (%)	20 (50,0)		20 (50,0)		1.0 ^{&}
Kadın n (%)	20 (50,0)		20 (50,0)		

[#]t testi, [&]ki kare testi, * ortanca (çeyrekler arası aralık), Mann Whitney U testi,

Nöropatik ağrısı olan KBH Hastaları ile nöropatik ağrısı olmayan KBH hastaları arasında IL-6 (p<0.001), CRP (p=0.021), HbA1c (p=0.012) ve KBH evresi (p=0.013) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (Tablo 10).

Tablo 10. Nöropatik Ağrısı Olan KBH Hastaları ile Nöropatik Ağrısı Olmayan KBH Hastaların, Demografik verilerinin, Klinik Özelliklerinin ve Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.

				NÖROPATİK AĞRI				p [#]
				VAR		YOK		
				n=44		n=31		
				Ort	SS	Ort	SS	
İL – 6 (pg/mL)*				12,4 (8,9-21,8)		5,4 (3,6-9,3)		<0.001*
CRP (mg/L)*				6,5 (3,0-13,7)		3,0 (2,0-10,0)		0.021*
Hemoglobin (g/dL)				11,9	1,5	12.1	1,6	0.646
Nötrofil (µL)				4430	1508	4935	2147	0,264
Sodyum (mEq/L)				138,0	2,7	139.1	3,5	0.129
Potasyum (mEq/L)				3,9	0,6	4.2	0,7	0.050
Kalsiyum (mEq/L)				8,7	0,7	8.9	0,7	0.339
Magnezyum (mEq/L)				2,1	0,3	2.0	0,3	0.163
HbA1c				6,1	1,1	5.9	0,8	0.012
Yaş (yıl)				53,4	11,1	46.5	12,3	0.646
GFR (ml/dak/1.73m ²)*				11,0 (8,3-39,3)		27,0 (9,0-47,0)		0.082
Cinsiyet	Erkek	n (%)		22 (59,5)		15 (40,5)		0.891 ^{&}
	Kadın	n (%)		22 (57,9)		16 (42,1)		
Evre	3-4	n (%)		17 (44,7)		21 (55,3)		0.013 ^{&}
	5D	n (%)		27 (73,0)		10 (27,0)		

[#]t testi, [&]ki kare testi, * ortanca (çeyrekler arası aralık), Mann Whitney U testi,

Evre 3-4 KBH hastalarında, nöropatik ağrısı olan ve olmayan hastalar arasında IL-6 (p=0.001) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Evre 5D KBH hastalarında, nöropatik ağrısı olan ve olmayan hastalar arasında IL-6 (p=0.026) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (Tablo 11).

Tablo 11. KBH Hastalarında (Evre 3-4 ve Evre 5D) Nöropatik Ağrısı Olan ve Nöropatik Ağrısı Olmayan Hastaların, Demografik verilerinin, Klinik Özelliklerinin ve Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.

	EVRE 3-4					EVRE 5D				
	NÖROPATİK AĞRI					NÖROPATİK AĞRI				
	n=38					n=37				
	VAR		YOK		p [#]	VAR		YOK		p [#]
	Ort	SS	Ort	SS		Ort	SS	Ort	SS	
İL – 6 (pg/mL)*	12,3 (8,1-17,4)		4,8 (3,3-8,5)		0.001	12,7 (8,9-24,6)		8,0 (5,5-12,4)		0.026
CRP (mg/L)*	6,8 (3,8-13,4)		3,0 (2,0-9,4)		0.052	5,3 (2,4-15,6)		3,4 (1,9-12,2)		0.216
Hemoglobin (g/dL)	12,2	1,6	12,5	1,7	0.557	11,7	1,4	11,2	1,2	0.297
Nötrofil (µL)	4806	1654	5471	2283	0.321	4193	1388	3810	1310	0.455
Sodyum (mEq/L)	138,0	2,8	139,4	3,7	0.202	138,0	2,7	138,4	2,9	0.696
Potasyum (mEq/L)	4,3	0,6	4,5	0,6	0.440	3,6	0,4	3,6	0,5	0.938
Kalsiyum (mEq/L)	9,1	0,7	9,2	0,7	0.778	8,5	0,5	8,3	0,3	0.137
Magnezyum (mEq/L)	2,0	0,2	1,9	0,4	0.521	2,1	0,3	2,1	0,2	0.672
Fosfor (mEq/L)	4,0	1,1	4,0	1,4	0.911	4,5	1,0	4,9	1,3	0.424
Kreatinin (mg/dL)	2,0	1,1	1,9	0,5	0.612	2,3	0,8	3,3	1,9	0.114
HbA1c	6,1	1,3	5,7	0,5	0.149	6,0	1,0	6,3	1,1	0.587
Yaş (yıl)	48,9	12,3	45,2	12,0	0.356	56,3	9,4	49,1	13,2	0.073
GFR (ml/dak/1.73m ²)*	48,0 (22,5-54,5)		42,0 (26,5-54,5)		0.816	9,0 (7,0-10,0)		7,5 (5,8-10,0)		0.271
Cinsiyet ^{&}	Erkek n (%)	8 (42,1)	11 (57,9)		0.744	14 (77,8)		4 (22,2)		0.714
	Kadın n (%)	9 (47,4)	10 (52,6)			13 (68,4)		6 (31,6)		

[#]t testi, [&]ki kare testi, * ortanca (çeyrekler arası aralık), Mann Whitney U testi,

Evre 3-4 KBH hastalarda, PainDETECT skoru ile İL-6 arasında pozitif yönde, orta düzeyde ($r=0.583$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) bir ilişki bulunmuştur. PainDETECT skoru ile CRP arasında pozitif yönde, orta düzeyde ($r=0.378$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.016$) bir ilişki bulunmuştur.

Evre 5D KBH hastalarda, PainDETECT skoru ile İL-6 arasında pozitif yönde, orta düzeyde ($r=0.608$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) bir ilişki bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen bütün KBH hastalarında, PainDETECT skoru ile İL-6 arasında pozitif yönde, orta düzeyde ($r=0.642$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) bir ilişki bulunmuştur. PainDETECT skoru ile CRP arasında pozitif yönde, orta düzeyde ($r=0.354$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.001$) bir ilişki bulunmuştur (Tablo 12).

Tablo 12. KBH hastalarında (Evre 3-4, Evre 5D ve Toplam), PainDETECT Skoru ile İL-6 ve CRP Sonuçlarının Korelasyonu.

		PainDETECT Skoru		
		Evre 3-4 n=40	Evre 5D n=40	Toplam n=80
İL-6	r*	0.583	0.608	0.642
	p	<0.001	<0.001	<0.001
CRP	r*	0.378	0.308	0.354
	p	0.016	0.053	0.001

* Spearman Korelasyon katsayısı

Evre 3 KBH hastalarda, PainDETECT skoru ile İL-6 arasında pozitif yönde, orta düzeyde ($r=0.471$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.015$) bir ilişki bulunmuştur. PainDETECT skoru ile CRP arasında pozitif yönde, orta düzeyde ($r=0.474$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.014$) bir ilişki bulunmuştur.

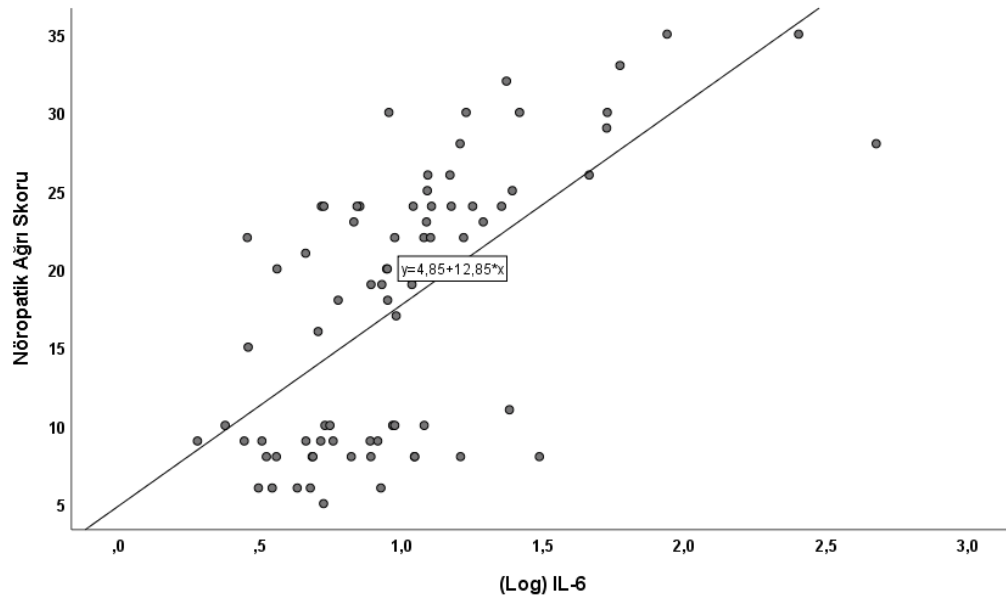
Evre 4 KBH hastalarda, PainDETECT skoru ile İL-6 arasında pozitif yönde, güçlü ($r=0.742$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.002$) bir ilişki bulunmuştur.

Evre 5D KBH hastalarda, PainDETECT skoru ile İL-6 arasında pozitif yönde, orta düzeyde ($r=0.608$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) bir ilişki bulunmuştur (Tablo 13).

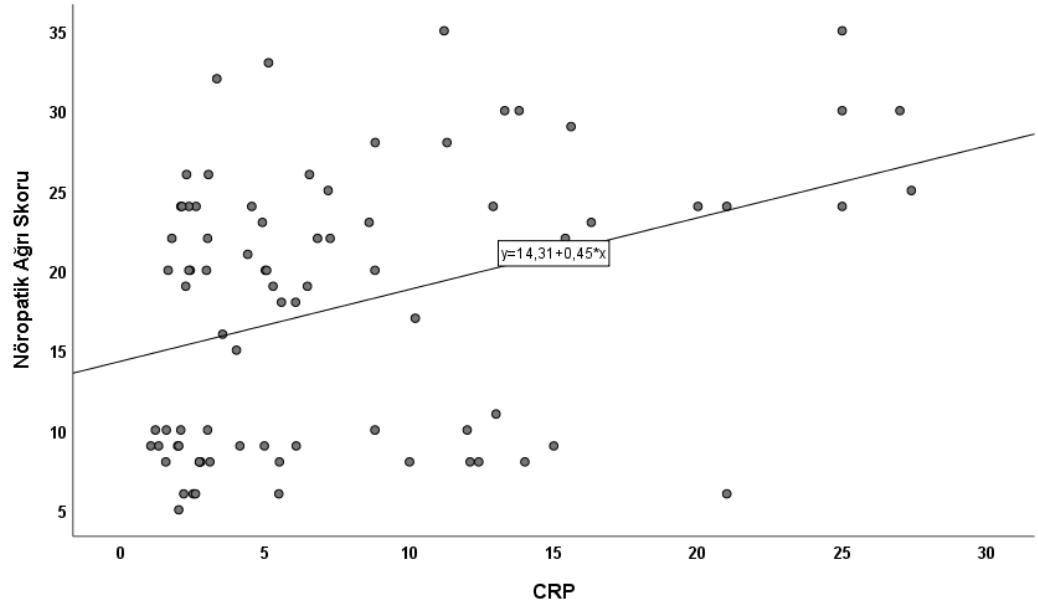
Tablo 13. KBH hastalarında (Evre 3, Evre 4 ve Evre 5D), PainDETECT Skoru ile İL-6 ve CRP Sonuçlarının Korelasyonu

		PainDETECT Skoru, n=80		
		Evre 3 n=26	Evre 4 n=14	Evre 5D n=40
İL-6	r*	0.471	0.742	0.608
	p	0.015	0.002	<0.001
CRP	r*	0.474	0.210	0.308
	p	0.014	0.472	0.053

* Spearman Korelasyon katsayısı



Şekil 1. IL-6 ile PainDETECT Skoru Korelasyon Grafiği.



Şekil 2. CRP ile PainDETECT Skoru Korelasyon Grafiği.

Çalışmaya dahil edilen KBH hastalarında, PainDETECT skoru ile HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). (Tablo 14).

Tablo 14. KBH hastalarında (Evre 3, Evre 4, Evre 5D ve toplam), PainDETECT Skoru ile HbA1c Sonuçlarının Korelasyonu

		PainDETECT Skoru			
		Evre 3 n=26	Evre 4 n=14	Evre 5D n=40	Toplam n=80
HbA1c	r*	0.377	-0.282	-0.064	0.071
	p	0.058	0.329	0.694	0.534

* Spearman Korelasyon katsayısı

Evre 5D KBH hastalarda, PainDETECT skoru ile Diyabet süresi arasında pozitif yönde, güçlü ($r=0.862$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) bir ilişki

bulunmuştur. Diyabeti olan bütün KBH hastalarında (n=31), PainDETECT skoru ile Diyabet süresi arasında pozitif yönde, orta düzeyde ($r=0.697$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) bir ilişki bulunmuştur (Tablo 15).

Tablo 15. KBH hastalarında (Evre 3, Evre 4, Evre 5D ve toplam), PainDETECT Skoru ile Diyabet Süresinin Korelasyonu

		Nöropatik Ağrı Skoru			
		Evre 3 n=8	Evre 4 n=5	Evre 5D n=18	Toplam n=31
Diyabet Süresi	r*	0.512	0.051	0.862	0.697
	p	0.195	0.935	<0.001	<0.001

* Spearman Korelasyon katsayısı

Evre 3-4 KBH hastalarında, IL-6 düzeyleri normal ve yüksek olanlar arasında nöropatik ağrı varlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.001$).

Çalışmaya dahil edilen bütün KBH hastalarında, IL-6 düzeyleri normal ve yüksek olanlar arasında nöropatik ağrı varlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 16).

Tablo 16. IL-6 Düzeyleri Normal ve Yüksek Hastaların Nöropatik Ağrı Varlığı Yönünden Karşılaştırılması.

KBH	Nöropatik Ağrı	Normal n=26		Yüksek n=49		p
		n	%	n	%	
Evre 3-4	Var	3	16,7	14	70,0	0.001[#]
	Yok	15	83,3	6	30,0	
Evre 5D	Var	4	50,0	23	79,3	0.174*
	Yok	4	50,0	6	20,7	
Toplam	Var	7	26,9	37	75,5	<0.001[#]
	Yok	19	73,1	12	24,5	

[#]Ki kare testi, * Fisher's exact test

Çalışmaya dahil edilen bütün KBH hastalarında, CRP düzeyleri normal ve yüksek olanlar arasında nöropatik ağrı varlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.082$) (Tablo 17).

Tablo 17. CRP Düzeyleri Normal ve Yüksek Hastaların Nöropatik Ağrı Varlığı Yönünden Karşılaştırılması.

KBH	Nöropatik Ağrı	Normal n=37		Yüksek n=38		p
		n	%	n	%	
Evre 3-4	Var	6	31,6	11	57,9	0.103 [#]
	Yok	13	68,4	8	42,1	
Evre 5D	Var	12	66,7	15	78,9	0.476*
	Yok	6	33,3	4	21,1	
Toplam	Var	18	48,6	26	68,4	0.082 [#]
	Yok	19	51,4	12	31,6	

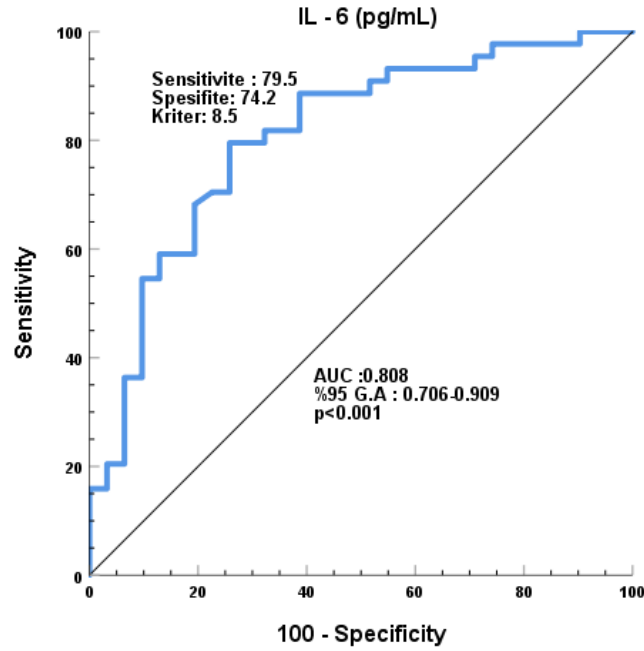
[#]Ki kare testi, * Fisher's exact test

Çalışmamıza katılan kronik böbrek hastalarının tamamına ait IL – 6 düzeyleri ile nöropatik ağrısı olan hastaların öngörülebilmesinde, AUC = 0.808 (%95 G.A: 0.706-0.909) olarak hesaplanmıştır ($p<0.001$). IL – 6 için en uygun kriter değeri (cut – off) 8.5 pg/mL olarak hesaplanmıştır (Tablo 18) (Şekil 3).

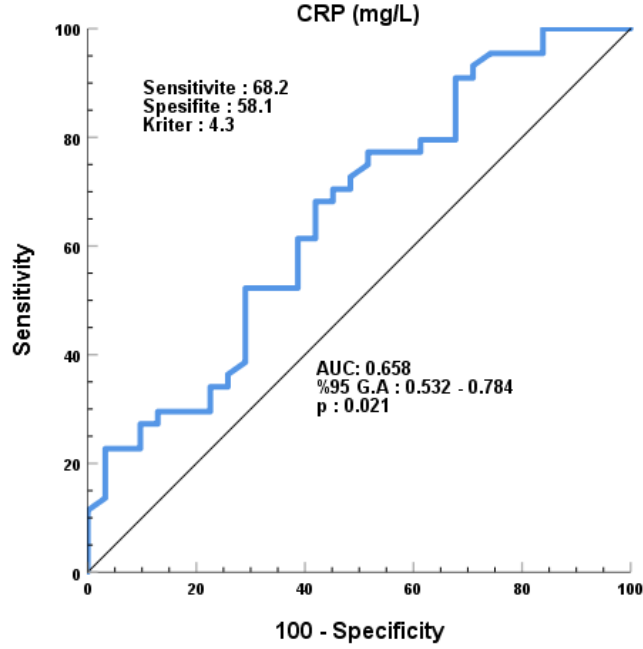
Çalışmamıza katılan kronik böbrek hastalarının tamamına ait CRP düzeyleri ile nöropatik ağrısı olan hastaların öngörülebilmesinde, AUC = 0.658 (%95 G.A: 0.532-0.784) olarak hesaplanmıştır ($p=0.021$). CRP için en uygun kriter değeri (cut – off) 4.3 mg/L olarak hesaplanmıştır (Tablo 18) (Şekil 4).

Tablo 18. IL-6 ve CRP Düzeyleri ile Nöropatik Ağrısı Olan Hastaların Öngörülmesi için ROC Analizi.

Değişken	Grup	AUC	%95 G.A	p
IL – 6	Evre 3, n=24	0.801	0.606-0.996	0.013
	Evre 4, n=14	0.833	0.616-1.000	0.039
	Evre 3-4, n=38	0.817	0.674-0.959	0.001
	Evre 5D, n=37	0.741	0.555-0.926	0.026
	Toplam, n=75	0.808	0.706-0.909	<0.001
CRP	Evre 3, n=24	0.745	0.545-0.944	0.043
	Evre 3-4, n=38	0.685	0.516-0.854	0.053
	Evre 4, n=14	0.583	0.267-0.900	0.606
	Evre 5D, n=37	0.637	0.434-0.840	0.206
	Toplam, n=75	0.658	0.532-0.784	0.021



Şekil 3. IL-6 Düzeyleri ile Nöropatik Ağrısı Olan Hastaların Öngörülmesinde ROC Grafiği.



Şekil 4. CRP Düzeyleri ile Nöropatik Ağrısı Olan Hastaların Öngörülmesinde ROC Grafiği.

Lojistik regresyon analizine, KBH hastalarından Nöropatik Ağrısı olan 44 hasta ve nöropatik ağrısı olmayan 31 hasta alınmıştır. Tek değişkenli analizde nöropatik ağrı ile ilişkisi $p < 0.25$ olan bütün bağımsız değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine aday değişken olarak dahil edilmiştir. Model bu aday değişkenlerden “olabilirlik oranı ve geri doğru yöntemi (Backward likelihood ratio)” kullanılarak elde edilmiştir. Analiz sonunda sadece IL-6 istatistik olarak anlamlı bulunarak modele dahil edilmiştir.

Diğer değişkenler sabit kaldığında, IL – 6 düzeyinin 1 birim (pg/mL) artması ile nöropatik ağrı olasılığı 1.155 (%95 G.A: 1.045-1.278) kat artmaktadır (Tablo 19.)

Tablo 19. Çalışmaya Dahil Edilen KBH Hastalarında Nöropatik Ağrı Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi.

Değişken	β	OR	%95 G.A	p
IL – 6 (pg/mL)	0.145	1.155	1.045-1.278	0.005

Model Oluşumunda Değerlendirilen Bağımsız Değişkenler : CRP (mg/L), Sodyum (mEq/L), Potasyum (mEq/L), Magnezyum (mEq/L), HbA1c ve KBH Evresi.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Evre 3-4 ve Evre 5 KBH'lı hastalarda serum IL-6 ve CRP ile nöropatik ağrı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Nöropatik ağrı değerlendirmek amacı ile PainDETECT anketi kullanılmıştır. Çalışmamızda Evre 3-4 KBH hastalarında PainDETECT skoru ile hem İL-6 arasında hem de CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yine Evre 5 KBH hastalarında, PainDETECT skoru ile İL-6 arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Kronik Böbrek Hastalığı , son otuz yılda dünya çapında önemli bir artış göstermiştir ve şu anda dünya çapında %13'lük bir sıklığa sahiptir [23, 95]. Periferik nöropati, KBH'daki en yaygın ancak sıklıkla göz ardı edilen komplikasyonlardan biridir [96]. KBH'da nöropatinin gelişimine üremi, inflamasyon, oksidatif stres sebep olabilir [97]. Nöropati semptomları tipik olarak yavaş ya da subakut olarak ortaya çıkar. Nöropatinin erken belirtileri ağrı ve ilerleyici duyuşsal kayıptır. Nöropati ilerledikçe kas gücünde azalma ve distal kas atrofisi meydana gelir [98].

Nöropatik ağrının erken ve ciddi bakımı önemlidir ancak nöropatik ağrının teşhisi zordur çünkü somatosensoriyel sinir sistemi lezyonları kolayca tespit edilemez. Nöropatik olmayan ağrı durumlarının aksine, nöropatik ağrı genellikle yanma, karıncalanma ve elektriklenme hissi gibi karakteristik semptomlar meydana gelir [99]. Bu tür karakteristik semptomlara dayanarak,

hastaların semptomlarının sunumundan nöropatik ağrının bileşenlerini belirlemek için tarama araçları geliştirilmiştir [100]. Nöropatik ağrının basit ve güvenilir bir tarama anketi olan PainDETECT anketi, 2004 yılında Alman Nöropatik Ağrı Araştırma Ağı ile işbirliği içinde geliştirilmiştir. PainDETECT birçok dile çevrilerek valide edilmiştir [101]. PainDETECT anketi Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Alkan ve ark. tarafından 2013 yılında yapılmıştır [59]. Çalışmamızda PainDETECT anketinin tercih edilmesinin en önemli sebepleri; Türkçe valide edilmiş olmasının yanında, mevcut araçlar arasında nöropatik ağrının taranması için en iyi seçeneklerden biri olmasıdır (duyarlılık = %85 ve özgüllük = %95) [102].

Çalışmamıza dahil edilen Evre 3-4 KBH olan 40 hastanın 17'sinde (%44) ve Evre 5D KBH olan 40 hastanın 27'sinde (%73) nöropatik ağrı saptanmıştır. Pasaylo R. ve arkadaşlarının 169 HD hastası ile yaptıkları çalışmada HD hastalarında nöropatik ağrı görülme oranı ve nöropatik ağrının yaşam kalitesi ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Nöropatik ağrı değerlendirilmesi amacı ile hastalara PainDETECT anketi kullanılan bu çalışmada 57 hastada (%35) nöropatik ağrı saptanmış ve nöropatik ağrısı olan hastalarda yaşam kalitesi anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur [103]. Yine başka bir çalışmada Arnold R. ve arkadaşları Evre 3-4 KBH'ı olan 109 hastada periferik nöropati değerlendirme amacıyla Toplam Nöropati Skoru (TNS) anketi yapmıştır. Bu çalışmanın sonucunda hastaların %40'ında hafif periferik nöropati, % 37'sinde ise orta-şiddetli periferik nöropati saptanmıştır [104]. Sadigova E. ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı çalışmada 328 Evre 5D KBH hastası incelenmiş ve hastalara nöropatik ağrı değerlendirme

amacı ile LANSS anketi uygulanmış, hastaların %74.4 ünde kronik ağrı, %61.8 inde ise nöropatik ağrı saptanmıştır [105]. Çalışmamızdaki nöropatik ağrı yaygınlığının literatüre göre daha yüksek çıkmasının sebepleri arasında; çalışmalarda nöropatik ağrı değerlendirme testlerinde olan farklılıklar, popülasyonlardaki ağrı eşiğindeki farklılıklar ve çalışmaya dahil edilen KBH ile takipli hastaların etyolojisindeki farklılıklardan kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen Evre 5 KBH hastalarının PainDETECT skoru, Evre 3-4 KBH hastalarının PainDETECT skorundan istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Chiu L.T ve arkadaşlarının 2023 yılında 700 KBH hastasında yaptıkları çalışmada periferik nöropatinin KBH'ın her evresinde görülebilmekle birlikte özellikle Evre 4 ve 5 KBH'larda daha sık görüldüğünü ve KBH evresi ilerledikçe hem periferik nöropati hem de DN4 skoruna göre nöropatik ağrı sıklığının arttığını saptamışlardır. Aynı çalışmada KBH evresi ilerledikçe hastaların diyabet durumundan bağımsız olarak nöropati sıklığının arttığı saptanmıştır [106]. Çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde ileri evre KBH'lı hastalarda nöropatik ağrı daha sık bulunmuştur. Bunun nedenleri arasında kronik inflamasyonun ve üremik toksinlerin oluşturduğu nöropatinin ileri evrelerde daha fazla olması sayılabilir

Çalışmamıza dahil edilen bütün KBH hastalarında, PainDETECT skoru ile İL-6 ve CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Literatürde KBH'lı hastalarda nöropatik ağrı ile serum IL-6 ve CRP düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma bulunmamaktadır.

Chanda D. ve arkadaşlarının 15 sağlıklı gönüllü ve 32 Tip2 DM tanısı olan hastada yaptıkları çalışmada ağırlı diyabetik periferik nöropati olan hastalarda serum IL-6 seviyeleri hem ağrısız diyabetik periferik nöropati grubuna hem de sağlıklı kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Diyabetik nöropatisi olan hastaların serum IL-6 düzeyi, hem diyabetik nöropatisi olmayan Tip 2 DM tanılı hasta grubundan hem de sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır [107]. Herder C. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada diyabeti olan ve olmayan 1047 birey incelenmiştir. Bu bireylerden 54 kişi ağırlı distal sensorimotor polinöropati, 337 kişi ise ağrısız distal sensorimotor polinöropati olarak tanımlanmıştır. Çalışmada serum IL-6 seviyelerinin ağırlı distal sensorimotor polinöropati olan grupta anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlardan yola çıkarak serum IL-6 seviyelerinin nöropatik ağrı gelişiminde önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür [108]. Panichi V. ve arkadaşlarının 102 klinik olarak stabil prediyaliz hastalarında yaptıkları çalışmada serum IL-6 düzeyi ve CRP düzeyi ile kreatinin klirensinin negatif bir korelasyon gösterdiğini saptanmışlardır [109]. Bizim çalışmamızda da Evre 3-4 KBH'ı olan ile Evre 5 KBH'ı olan hastalar arasında serum IL-6 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı ve negatif bir korelasyon göstermiştir. Bu çalışmalar DM seyrindeki inflamasyonun nöropati ile direkt ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir. Kronik böbrek hastalığı kronik inflamatuvar bir hastalık olup bu bulgular üzerinden

değerlendirildiğinde KBH'daki IL-6 ile ölçülen inflamasyonun nöropati ile ilişkisi anlamlı hale gelmektedir.

Doups J. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 212 hasta incelenmiş ve hastalar 55 sağlıklı kontrol, 80 nöropatisi olmayan diyabet tanılı hasta, 77 nöropatisi olan diyabet tanılı hasta olarak 3 gruba ayrılmıştır. Nöropatisi olan hastalar ise 31 ağrılı nöropati 46 ağrısız nöropati olarak 2 gruba ayrılmıştır. Nöropatisi olan grupta serum CRP seviyeleri nöropatisi olmayan gruba göre anlamlı bir şekilde daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca serum CRP seviyeleri ağrılı nöropati grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ve ağrılı periferik nöropati gelişiminde inflamasyonun rol oynayabileceği düşünülmüştür [110]. Caravaca F. ve arkadaşlarının 1169 prediyaliz Evre 4 ve Evre 5 KBH hasta grubunda yaptıkları çalışmada 3 aydan uzun süredir devam eden herhangi bir travmaya bağlı olmayan ve analjezik tedavi gerektiren kronik kas iskelet sistemi ağrısı olan hastalar değerlendirmiştir. Çalışma sonucunda kronik kas iskelet sistemi ağrısı olan hastalarda serum CRP düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Tariflenen ağrısı olan hastaların %48 inde , ağrısı olmayan hastaların ise %39'unda CRP > 5 mg/l olarak saptanmıştır [111]. Ghonemy T. Ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 6 aydan uzun süredir HD tedavisi gören 100 hasta incelenmiş ve HD hastalarında görülen kronik ağrıyı değerlendirmek için hastalara Kısa Ağrı Anketi yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda HD hastalarında görülen kronik ağrı ile serum CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır [112]. Çalışmamızda KBH hastalarında serum IL-6 ve CRP düzeyi ile nöropatik ağrı

arasındaki ilişkiyi gösteren bulgular literatür ile benzerdir. Bu mediatörlerin inflamasyon sırasında arttığı bilinmekte olup nöropatiden sorumlu olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda artan İL-6 ve CRP nin inflamasyon üzerinden nöropatinin ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızı diğer çalışmalardan ayıran önemli unsur KBH hastalarını Evre 3-4 ve Evre 5 olarak iki gruba ayırarak nöropatik ağrı ile serum IL-6 ve CRP arasındaki potansiyel ilişki değerlendirilmiş olmasıdır. Çalışmamızda, IL-6 Düzeyleri ile nöropatik ağrısı olan hastaların öngörülmesi için yapılan ROC analiziyle Evre 3-4 KBH ve Evre 5 KBH ile takipli hastalarda nöropatik ağrının öngörülebilmesini sağlamıştır. Çalışmamızdan elde edilen bulgulara dayanarak nöropatik ağrının öngörülebilmesi için serum IL-6 düzeyinin prediyaliz hasta grubunda Evre 5D hasta grubuna göre daha değerli olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda HbA1c ortalama değeri $5,97 \pm 0,96$ olup çalışmamıza dahil edilen KBH hastalarında, nöropatik ağrı ile HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Hunaifi I. ve arkadaşlarının 56 Tip 2 DM olan bireylerde yaptığı çalışmada HbA1c ortalama değeri $9,13 \pm 2,36$ olup hastalarda HbA1c düzeyi ile nöropati şiddeti arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır [113]. Stem ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada, HbA1c seviyeleri $\%8,5$ 'in üzerinde olan hastalarda nöropati ve diğer diyabetik komplikasyonların daha hızlı geliştiği rapor edilmiştir [114]. Baxi H. ve arkadaşlarının 201 diyabet hastasında yaptıkları çalışmada HbA1c ile ağırlı

periferik nöropati arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada HbA1c seviyesi % 9'un üzerinde olan hastalarda ağrılı periferik nöropati görülme olasılığının anlamlı derecede arttığı saptanmıştır [115]. Literatürle kıyaslandığında bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama HbA1c düzeyi daha düşüktür. Ayrıca bunların yanında literatürde HbA1c ile nöropati arasında ilişki saptanmayan farklı çalışmalar da bulunmaktadır. Naranjo ve arkadaşlarının 130 Tip 2 DM tanısı olan hastada yaptıkları çalışmada HbA1c ortalama değeri 7.46 ± 1.34 olup HbA1c ile nöropatik ağrı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır [116]. İleri dönem KBH'larda renal glukoneogeneze azalma, insülin klirensinde azalma, beslenme bozuklukları nedeni ile hastalarda insülin ihtiyacı azalmakta olup diyabet regülasyonu kolaylaşmaktadır [117]. Çalışmamızda HbA1c ile nöropatik ağrı arasında anlamlı ilişki saptanmamış olup bunun nedeni KBH'lı hastalarda insülin ihtiyacının azalması ve hastaların diyabet tedavisine uyumlu olması, çalışmamıza dahil edilen hastaların HbA1c ortalamasının literatürde incelenen popülasyondan daha düşük olması, çalışmaya dahil etme kriterlerindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Nisar M. Ve arkadaşlarının 2015 yılında 152 Tip2 DM tanılı hastada yaptıkları çalışmada DM tanı süresi 3 yıldan uzun olan hastalarda nöropati oluşma sıklığı DM tanı süresi 3 yıldan kısa olanlara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır [118]. Aslam ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da benzer olarak DM süresi ile nöropatik ağrı oluşumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur [119]. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde çalışmamıza katılan DM mevcut bütün KBH hastalarında, PainDETECT skoru ile DM süresi

arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları ile literatür birlikte değerlendirildiğinde artan DM süresinin KBH hastalarında nöropati ve nöropatik ağrı gelişimi için önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Bunun nedenleri arasında uzamış DM süresinin artan oksidatif stres, glikasyon son ürünlerinin artışına bağlı glukotoksisite gibi nedenlere bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmanın en büyük sınırlayıcı özellikleri az sayıda hasta ile ve tek merkezde yapılmış olmasıdır. Çalışmada temel olarak Evre 3-4 ve Evre 5 KBH hastalarında nöropatik ağrı ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki değerlendirilmek istendiği için nöropatik ağrının yaygın sebeplerinden birisi olan DM tanısı olan hastaların ,nöropatik ağrı yapabilecek diğer hastalıkların çalışma dışında tutulmamış olması sonuçları etkileyebilir.

Çalışmamızdan elde edilen bulgular ve literatür bilgileri birlikte değerlendirildiğinde nöropatik ağrısı olan hastalarda serum IL-6 ve CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin daha yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır. Kronik inflamatuvar durumlarda salınan çok sayıda inflamatuvar aracı maddeler (başta interlökinler) periferik nosiseptörlerin duyarlılığını düşürerek ağrı gelişimine sebep olduğu düşünülmektedir [120]. Çalışmamızda kullanılan CRP ve IL-6 kıyaslandığında nöropatik ağrı için serum IL-6'nın hem sensitivite hem spesifite yönünden CRP'ye daha üstün olduğu bulunmuştur. Bunun nedenleri arasında IL-6'nın duyuşal nöron uyarılabilirliğini değiştirerek ağrı duyarlılığında artışa yol açması, IL-6'nın inflamasyon durumunda diğer akut faz proteinlerinin

sentezlenmesinde öncü bir rol oynaması ve serum IL-6 düzeyinin KBH hastalarında inflamasyonu göstermede daha değerli bir belirteç olması gibi nedenlere bağlı olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonuçlar değerlendirildiğinde serum IL-6 ve CRP düzeylerinin nöropatik ağrısı olan KBH hastalarında bir belirteç olarak kullanılabileceği umut edilmektedir.

Çalışmamızı en güçlü ve diğer çalışmalardan ayrılan özellikleri ise Evre 3-4 ve Evre 5 KBH gruplarının ayrı ayrı incelenmiş olması ve hem prediyaliz hem de diyaliz hasta grubunda nöropatik ağrının inflamatuvar belirteçlerle ilişkisinin incelenmesidir.

6. SONUÇLAR

Kronik Böbrek Hastalığı olanlarda nöropati ve nöropatik ağrı sık görülen komplikasyonlardan biri olması nedeni ile bizim bu çalışmadaki amacımız ; Evre 3-4 ve Evre 5 KBH’larda oluşan nöropatik ağrı ile inflamasyon belirteçleri olan serum IL-6 ve CRP arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

1. Serum IL-6 düzeyi ile PainDETECT nöropatik ağrı skoru pozitif korelasyon gösterdi ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlandı.
2. Serum CRP düzeyi ile PainDETECT nöropatik ağrı skoru pozitif korelasyon gösterdi ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlandı.
3. Serum IL-6 düzeyi hem sensitivite hem spesifite yönünden serum CRP düzeyine daha üstün bulundu.
4. Serum IL-6 düzeyi nöropatik ağrının öngörülebilmesi için prediyaliz Evre 3-4 hasta grubunda, Evre 5 diyaliz hasta grubuna göre daha üstün bulundu.
5. Evre 5 KBH’larda serum IL-6 düzeyi Evre 3-4 KBH’lara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.
6. Evre 5 KBH’larda nöropatik ağrı görülme sıklığı Evre 3-4 KBH’lara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.
7. HbA1c düzeyi ile nöropatik ağrı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

8. Çalışmamıza katılan Tip 2 DM hastalarında nöropatik ağrı ile diyabet süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif korelasyon saptandı.

Çalışmamızın tek merkezli ve sınırlı sayıda hasta ile yapılmış ve kontrol grubunun olmamış olması önemli bir kısıtlılığdır. Çalışmamız KBH'larda serum IL-6 ve CRP düzeyi ile nöropatik ağrı arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışma olduğundan başka bir referans ile karşılaştırılamadı. Bu nedenle KBH'larda serum IL-6 ve CRP'nin nöropatik ağrı gelişimindeki etkisini ortaya koymak için büyük çok merkezli katılımın sağlandığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKÇA

1. Levey, A.S., et al., *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. American Journal of Kidney Diseases, 2002. **39**(2 SUPPL. 1): p. i-ii+ S1-S266.
2. Webster, A.C., et al., *Chronic kidney disease*. The lancet, 2017. **389**(10075): p. 1238-1252.
3. Abbasi, M.A., G.M. Chertow, and Y.N. Hall, *End-stage renal disease*. BMJ clinical evidence, 2010. **2010**.
4. Kaminski, M.R., et al., *Risk factors for foot ulceration in adults with end-stage renal disease on dialysis: a prospective observational cohort study*. BMC nephrology, 2019. **20**: p. 1-11.
5. Kaminski, M.R., et al., *Risk factors for foot ulceration and lower extremity amputation in adults with end-stage renal disease on dialysis: a systematic review and meta-analysis*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2015. **30**(10): p. 1747-1766.
6. Arnold, R., et al., *Randomized, controlled trial of the effect of dietary potassium restriction on nerve function in CKD*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2017. **12**(10): p. 1569-1577.
7. Aggarwal, H.K., et al., *Evaluation of spectrum of peripheral neuropathy in predialysis patients with chronic kidney disease*. Renal failure, 2013. **35**(10): p. 1323-1329.
8. Yosipovitch, G., et al., *Paradoxical heat sensation in uremic polyneuropathy*. Muscle Nerve, 1995. **18**(7): p. 768-71.
9. Davies, A.J., et al., *Cytotoxic immunity in peripheral nerve injury and pain*. Frontiers in neuroscience, 2020. **14**: p. 142.
10. Laumet, G., et al., *T cells as an emerging target for chronic pain therapy*. Frontiers in Molecular Neuroscience, 2019. **12**: p. 216.
11. Sandy-Hindmarch, O., et al., *Systemic inflammatory markers in neuropathic pain, nerve injury, and recovery*. Pain, 2022. **163**(3): p. 526-537.
12. Scheller, J., C. Garbers, and S. Rose-John. *Interleukin-6: from basic biology to selective blockade of pro-inflammatory activities*. in *Seminars in immunology*. 2014. Elsevier.
13. Hunter, C.A. and S.A. Jones, *IL-6 as a keystone cytokine in health and disease*. Nature immunology, 2015. **16**(5): p. 448-457.

14. Takeshita, Y., et al., *New BBB model reveals that IL-6 blockade suppressed the BBB disorder; preventing onset of NMOSD*. Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation, 2021. **8**(6): p. e1076.
15. Cavalcanti, M.R., et al., *HPLC-DAD-UV analysis, anti-inflammatory and anti-neuropathic effects of methanolic extract of Sideritis bilgeriana (lamiaceae) by NF- κ B, TNF- α , IL-1 β and IL-6 involvement*. Journal of ethnopharmacology, 2021. **265**: p. 113338.
16. Schaible, H.G., et al., *The role of proinflammatory cytokines in the generation and maintenance of joint pain*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2010. **1193**(1): p. 60-69.
17. Gabay, C. and I. Kushner, *Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation*. New England journal of medicine, 1999. **340**(6): p. 448-454.
18. Devaraj, S., U. Singh, and I. Jialal, *The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis*. Clinical chemistry, 2009. **55**(2): p. 229-238.
19. Bennett, M.I., et al., *Using screening tools to identify neuropathic pain*. Pain, 2007. **127**(3): p. 199-203.
20. Freynhagen, R., et al., *Pain DETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain*. Current medical research and opinion, 2006. **22**(10): p. 1911-1920.
21. Cappelleri, J.C., et al., *Measurement properties of painDETECT by average pain severity*. ClinicoEconomics and Outcomes Research, 2014: p. 497-504.
22. Kovesdy, C.P., *Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022*. Kidney international supplements, 2022. **12**(1): p. 7-11.
23. Hill, N.R., et al., *Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis*. PloS one, 2016. **11**(7): p. e0158765.
24. Süleymanlar, G., et al., *A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey—the CREDIT study*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2011. **26**(6): p. 1862-1871.
25. Seyahi, N., K. Ateş, and G. Süleymanlar, *Current status of renal replacement therapy in Turkey: A summary of the Turkish society of nephrology registry report*. Current Status of Renal Replacement Therapy in Turkey, 2020.
26. Bargman, J.M. and K. Skorecki, *Chronic kidney disease*. Harrison's principles of internal medicine, 2015. **18**: p. 2308.
27. Noble, R. and M.W. Taal, *Epidemiology and causes of chronic kidney disease*. Medicine, 2019. **47**(9): p. 562-566.
28. Klag, M.J., et al., *Blood pressure and end-stage renal disease in men*. New England Journal of Medicine, 1996. **334**(1): p. 13-18.

29. Evans, P.D. and M.W. Taal, *Epidemiology and causes of chronic kidney disease*. Medicine, 2011. **39**(7): p. 402-406.
30. Süleymanlar, G., K. Ateş, and N. Seyahi, *Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2015. TC Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu*. 2016, İstanbul: Türk Nefroloji Derneği.
31. Van Der Velde, M., et al., *Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts*. Kidney international, 2011. **79**(12): p. 1341-1352.
32. Levin, A., et al., *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease*. Kidney international supplements, 2013. **3**(1): p. 1-150.
33. Romagnani, P., et al., *Chronic kidney disease*. Nature reviews Disease primers, 2017. **3**(1): p. 1-24.
34. Marchettini, P., et al., *Painful peripheral neuropathies*. Current neuropharmacology, 2006. **4**(3): p. 175-181.
35. Staff, N.P. and A.J. Windebank, *Peripheral neuropathy due to vitamin deficiency, toxins, and medications*. Continuum: Lifelong Learning in Neurology, 2014. **20**(5): p. 1293-1306.
36. Camargo, C.R.S.d., et al., *Uremic neuropathy: an overview of the current literature*. Revista da Associação Médica Brasileira, 2019. **65**(3): p. 469-474.
37. Krishnan, A.V. and M.C. Kiernan, *Uremic neuropathy: clinical features and new pathophysiological insights*. Muscle Nerve, 2007. **35**(3): p. 273-90.
38. Krishnan, A.V. and M.C. Kiernan, *Neurological complications of chronic kidney disease*. Nature Reviews Neurology, 2009. **5**(10): p. 542-551.
39. Colloca, L., et al., *Neuropathic pain*. Nature reviews Disease primers, 2017. **3**(1): p. 1-19.
40. Bouhassira, D., et al., *Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population*. Pain, 2008. **136**(3): p. 380-387.
41. Tan, E., *Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 1*. 2013, Baskı.
42. Backonja, M.-M., *Defining neuropathic pain*. Anesthesia & Analgesia, 2003. **97**(3): p. 785-790.
43. Dworkin, R.H., et al., *Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations*. Archives of neurology, 2003. **60**(11): p. 1524-1534.

44. Pasero, C., *Pathophysiology of neuropathic pain*. Pain Management Nursing, 2004. **5**: p. 3-8.
45. Gierthmühlen, J. and R. Baron. *Neuropathic pain*. in *Seminars in Neurology*. 2016. Thieme Medical Publishers.
46. Watkins, L.R. and S.F. Maier, *Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states*. Physiological reviews, 2002. **82**(4): p. 981-1011.
47. Meacham, K., et al., *Neuropathic pain: central vs. peripheral mechanisms*. Current pain and headache reports, 2017. **21**: p. 1-11.
48. Zilliox, L.A., *Neuropathic pain*. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, 2017. **23**(2): p. 512-532.
49. Pappagallo, M., *Neuropathic pain in peripheral neuropathies*. Practical Pain Management, 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Williams & Wilkins, 2002: p. 431-48.
50. Mathieson, S., et al., *Neuropathic pain screening questionnaires have limited measurement properties. A systematic review*. Journal of clinical epidemiology, 2015. **68**(8): p. 957-966.
51. Bouhassira, D., et al., *Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4)*. pain, 2005. **114**(1-2): p. 29-36.
52. Bouhassira, D., et al., *Development and validation of the neuropathic pain symptom inventory*. Pain, 2004. **108**(3): p. 248-257.
53. Cruccu, G., et al., *EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009*. European journal of neurology, 2010. **17**(8): p. 1010-1018.
54. Attal, N., et al., *Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus*. PAIN®, 2013. **154**(9): p. 1807-1819.
55. Ülger, F., G.K. Talu, and A. Yücel, *İnce Lif Hasarı Olan Diabetik Nöropatili Hastalarda KDT (Kantitatif Duyusal Test) Değerlendirmesi*. Journal of Experimental and Clinical Medicine, 2005. **22**(4): p. 141-145.
56. Haanpaa, M., et al., *Bouhassira Detal (2011) NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment*. Pain 152 (1): p. 14-27.
57. Garcia-Larrea, L., *Objective pain diagnostics: clinical neurophysiology*. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology, 2012. **42**(4): p. 187-197.
58. Tesfaye, S., et al., *Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments*. Diabetes care, 2010. **33**(10): p. 2285.

59. Alkan, H., et al., *Turkish version of the painDETECT questionnaire in the assessment of neuropathic pain: a validity and reliability study*. Pain Medicine, 2013. **14**(12): p. 1933-1943.
60. Finnerup, N.B., et al., *Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis*. The Lancet Neurology, 2015. **14**(2): p. 162-173.
61. Finnerup, N.B., *Nonnarcotic methods of pain management*. New England Journal of Medicine, 2019. **380**(25): p. 2440-2448.
62. Calin, A., *Pain and inflammation*. Am J Med, 1984. **77**(3a): p. 9-16.
63. Akcay, A., Q. Nguyen, and C.L. Edelstein, *Mediators of inflammation in acute kidney injury*. Mediators of inflammation, 2009. **2009**(1): p. 137072.
64. Boras, E., et al., *Monomeric C-reactive protein and Notch-3 co-operatively increase angiogenesis through PI3K signalling pathway*. Cytokine, 2014. **69**(2): p. 165-179.
65. Ansar, W., et al., *Inflammation and inflammatory diseases, markers, and mediators: Role of CRP in some inflammatory diseases*. Biology of C reactive protein in health and disease, 2016: p. 67-107.
66. Akchurin, O.M. and F. Kaskel, *Update on inflammation in chronic kidney disease*. Blood purification, 2015. **39**(1-3): p. 84-92.
67. Gan, S.W.S. and C.T. Chan, *CKD as CAD equivalent: inflammatory milieu and vascular oxidative stress*. Cardio-Nephrology: Confluence of the Heart and Kidney in Clinical Practice, 2017: p. 61-70.
68. Gupta, J., et al., *Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC*. Clinical journal of the American Society of Nephrology, 2012. **7**(12): p. 1938-1946.
69. Bazeley, J., et al., *C-reactive protein and prediction of 1-year mortality in prevalent hemodialysis patients*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2011. **6**(10): p. 2452-2461.
70. Ellis, A. and D. Bennett, *Neuroinflammation and the generation of neuropathic pain*. British journal of anaesthesia, 2013. **111**(1): p. 26-37.
71. Uceyler, N., et al., *Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies*. Neurology, 2007. **69**(1): p. 42-49.
72. Ramesh, G., A.G. MacLean, and M.T. Philipp, *Cytokines and chemokines at the crossroads of neuroinflammation, neurodegeneration, and neuropathic pain*. Mediators of inflammation, 2013. **2013**(1): p. 480739.
73. Suter, M.R., et al., *Do glial cells control pain?* Neuron glia biology, 2007. **3**(3): p. 255-268.

74. Sommer, C. and M. Kress, *Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia*. Neuroscience letters, 2004. **361**(1-3): p. 184-187.
75. Gulhar, R., M.A. Ashraf, and I. Jialal, *Physiology, acute phase reactants*. 2018.
76. Gruys, E., et al., *Acute phase reaction and acute phase proteins*. Journal of Zhejiang University-SCIENCE B, 2005. **6**(11): p. 1045-1056.
77. Barton, B.E., *IL-6: insights into novel biological activities*. Clinical immunology and immunopathology, 1997. **85**(1): p. 16-20.
78. Pandolfi, F., et al., *Key role of DAMP in inflammation, cancer, and tissue repair: Clinical therapeutics*, 2016. **38**(5): p. 1017-1028.
79. Tanaka, T., M. Narazaki, and T. Kishimoto, *IL-6 in inflammation, immunity, and disease*. Cold Spring Harbor perspectives in biology, 2014. **6**(10): p. a016295.
80. Burmester, H., et al., *Thrombopoietin production in wild-type and interleukin-6 knockout mice with acute inflammation*. Journal of interferon & cytokine research, 2005. **25**(7): p. 407-413.
81. Ishibashi, T., et al., *Human interleukin 6 is a direct promoter of maturation of megakaryocytes in vitro*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1989. **86**(15): p. 5953-5957.
82. Matsunami, M., et al., *The efficacy and safety of anti-interleukin-6 receptor monoclonal blockade in a renal transplant patient with Castleman disease: early post-transplant outcome*. BMC nephrology, 2018. **19**: p. 1-5.
83. Yasuda, K., Y. Takeuchi, and K. Hirota. *The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases*. in *Seminars in immunopathology*. 2019. Springer.
84. Zhang, W.R. and C.R. Parikh, *Biomarkers of acute and chronic kidney disease*. Annual review of physiology, 2019. **81**(1): p. 309-333.
85. Kolb-Bachofen, V., *A review on the biological properties of C-reactive protein*. Immunobiology, 1991. **183**(1-2): p. 133-145.
86. Jupe, D., *The acute phase response and laboratory testing*. Australian family physician, 1996. **25**(3): p. 324-329.
87. Volanakis, J.E., *Human C-reactive protein: expression, structure, and function*. Molecular immunology, 2001. **38**(2-3): p. 189-197.
88. Pradhan, A.D., et al., *C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus*. Jama, 2001. **286**(3): p. 327-334.
89. Du Clos, T.W. and C. Mold, *C-reactive protein: an activator of innate immunity and a modulator of adaptive immunity*. Immunologic research, 2004. **30**: p. 261-277.

90. Kushner, I., D. Rzewnicki, and D. Samols, *What does minor elevation of C-reactive protein signify?* The American journal of medicine, 2006. **119**(2): p. 166.e17-166.e28.
91. Clyne, B. and J.S. Olshaker, *The C-reactive protein*. The Journal of emergency medicine, 1999. **17**(6): p. 1019-1025.
92. Jabs, W.J., et al., *The kidney as a second site of human C-reactive protein formation in vivo*. European journal of immunology, 2003. **33**(1): p. 152-161.
93. Tonelli, M., et al., *Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease*. Kidney international, 2005. **68**(1): p. 237-245.
94. Hung, A.M., et al., *CRP polymorphisms and chronic kidney disease in the third national health and nutrition examination survey*. BMC medical genetics, 2011. **12**: p. 1-10.
95. Bikbov, B., et al., *Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. The lancet, 2020. **395**(10225): p. 709-733.
96. Jasti, D.B., et al., *A clinical and electrophysiological study of peripheral neuropathies in predialysis chronic kidney disease patients and relation of severity of peripheral neuropathy with degree of renal failure*. Journal of neurosciences in rural practice, 2017. **8**(4): p. 516.
97. Arnold, R., et al., *Neurological complications in chronic kidney disease*. JRSM Cardiovasc Dis 5: 2048004016677687. 2016.
98. Ramírez, B.V. and P.A.B. Gómez, *Uraemic neuropathy: A review*. International Journal of Genetics and Molecular Biology, 2012. **3**(11): p. 155-160.
99. Attal, N., et al., *Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion?* Pain, 2008. **138**(2): p. 343-353.
100. Matsubayashi, Y., et al., *Validity and reliability of the Japanese version of the painDETECT questionnaire: a multicenter observational study*. PloS one, 2013. **8**(9): p. e68013.
101. Freynhagen, R., et al., *The painDETECT project—far more than a screening tool on neuropathic pain*. Current medical research and opinion, 2016. **32**(6): p. 1033-1057.
102. Hiyama, A., et al., *Clinical impact of JOABPEQ mental health scores in patients with low back pain: analysis using the neuropathic pain screening tool painDETECT*. Journal of Orthopaedic Science, 2017. **22**(6): p. 1009-1014.
103. Rose Pasaylo, R., *MO853: The Incidence of Peripheral Neuropathy Using Paindetect Questionnaire in Chronic Kidney Disease Patients on Hemodialysis in a Dialysis Center in Davao City*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2022. **37**(Supplement_3): p. gfac083. 035.

104. Arnold, R., et al., *Peripheral neuropathy: an important contributor to physical limitation and morbidity in stages 3 and 4 chronic kidney disease*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2022. **37**(4): p. 713-719.
105. Sadigova, E., S. Ozkurt, and A.U. Yalcin, *Pain assessment in hemodialysis patients*. Cureus, 2020. **12**(2).
106. Chiu, L.-T., et al., *Electrochemical skin conductance by SudoScan in non-dialysis chronic kidney disease patients*. Journal of Clinical Medicine, 2023. **13**(1): p. 187.
107. Chanda, D., et al., *Interleukin-6 levels in patients with diabetic polyneuropathy*. Cureus, 2022. **14**(2).
108. Herder, C., et al., *Differential association between biomarkers of subclinical inflammation and painful polyneuropathy: results from the KORA F4 study*. Diabetes Care, 2015. **38**(1): p. 91-96.
109. Panichi, V., et al., *C reactive protein in patients with chronic renal diseases*. Renal failure, 2001. **23**(3-4): p. 551-562.
110. Doupis, J., et al., *Microvascular reactivity and inflammatory cytokines in painful and painless peripheral diabetic neuropathy*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009. **94**(6): p. 2157-2163.
111. Caravaca, F., et al., *Musculoskeletal pain in patients with chronic kidney disease*. Nefrología (English Edition), 2016. **36**(4): p. 433-440.
112. Ghonemy, T.A., et al., *Chronic pain in hemodialysis patients: Role of bone mineral metabolism*. Alexandria Journal of Medicine, 2016. **52**(4): p. 337-342.
113. Hunaifi, I., et al., *The correlation between HbA1c and neuropathy disability score in type 2 diabetes*. Acta Medica Indonesiana, 2021. **53**(2): p. 164.
114. Stem, M.S., et al., *Impact of diagnosing diabetic complications on future hemoglobin A1c levels*. Journal of Diabetes and its Complications, 2016. **30**(2): p. 323-328.
115. Baxi, H., et al., *Prevalence of peripheral neuropathy and associated pain in patients with diabetes mellitus: Evidence from a cross-sectional study*. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders, 2020. **19**: p. 1011-1017.
116. Naranjo, C., et al., *Relationship between diabetic neuropathic pain and comorbidity. Their impact on pain intensity, diabetes complications and quality of life in patients with type-2 diabetes mellitus*. Diabetes research and clinical practice, 2020. **165**: p. 108236.
117. Galindo, R.J., et al., *Glycemic monitoring and management in advanced chronic kidney disease*. Endocrine reviews, 2020. **41**(5): p. 756-774.

118. Nisar, M.U., et al., *Association of diabetic neuropathy with duration of type 2 diabetes and glycemic control*. Cureus, 2015. 7(8).
119. Aslam, A., J. Singh, and S. Rajbhandari, *Prevalence of painful diabetic neuropathy using the self-completed Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs questionnaire in a population with diabetes*. Canadian journal of diabetes, 2015. 39(4): p. 285-295.
120. Gerdle, B., et al., *Chronic musculoskeletal pain: review of mechanisms and biochemical biomarkers as assessed by the microdialysis technique*. Journal of pain research, 2014: p. 313-326.



8. EKLER

Ek1-ETİK KURUL ONAYI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU									
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu							
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara							
	TELEFON	0312 202 69 58							
	FAKS	0312 202 46 73							
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr							
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Evre 3-4 ve Evre 5 Kronik Böbrek Hastalarında oluşan nöropatik ağrı ile serum İnterlökin-6 ve C-reaktif protein (CRP) düzeyi arasındaki ilişkinin belirlenmesi							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Galip GÜZ							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı / GÜTF							
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)								
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Anket çalışmaları-Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Uzmanlık tezi							
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	ÇOK MERKEZLİ	ULUSAL	ULUSLARARASI				
		☒	☐	☒	☐				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver. No	Dili					
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	18.12.2023	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐					
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	18.12.2023	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐					
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı				Açıklama				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒							
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐							
KARAR BİLGİLERİ	DİĞER	☐							
	Karar No: 1041	Toplantı tarihi: 25.12.2023							
	Evre 3-4 ve Evre 5 Kronik Böbrek Hastalarında (KBH) oluşan nöropati ile serum İnterlökin-6 ve C-reaktif protein (CRP) düzeyi arasındaki ilişkinin belirlenmesi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğu GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI									
İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu									
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI									
Prof. Dr. Ebru ARHAN									
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla ilişkisi	Katılım				
Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN	Çocuk Sağ.ve Hast. AD. Nöroloji BD.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARD.	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				

Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Çiğdem ÖZER ÜYE	Fizyoloji AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU ÜYE	Enfeksiyon Hast ve Klinik Mikro Kliniği AD.	Sağ. Bil Üniv Ankara Eğt Araşt. Ha st.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Müge AYDOĞDU ÜYE	Göğüs Hastalıkları AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK ÜYE	İç Hastalıkları AD Romatoloji BD	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Doç. Dr. Halit Nahit ŞENDUR ÜYE	Radyoloji AD.	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☒	H ☐	E ☒	H ☐
Doç. Dr. İrem EKMEKÇİ ERTEK ÜYE	Psikiyatri AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Öğr. Gör. Dr. Cansu ÖZBAŞ ÜYE	Halk Sağlığı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Av. İlknur YILDIZ ÜYE	Hukukçu	Ankara 1. Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Nejla CAN GÜLER ÜYE	Sivil Temsilci	Sağ. Bak. Avrupa Birl. ve Dış İliş. Gn. M. d.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

Ek-2 PainDETECT anketi

painDETECT		AĞRI ANKETİ																							
Tarih:	Hasta:	Adı:	Soyadı:																						
Ağrınızı şimdi , şu anda nasıl değerlendirirsiniz?																									
<table border="1"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td colspan="5"></td> <td colspan="6"></td> </tr> </table>				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10															
Yok En fazla																									
Geçtiğimiz dört hafta boyunca en şiddetli ağrınız ne kadar şiddetli idi?																									
<table border="1"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td colspan="5"></td> <td colspan="6"></td> </tr> </table>				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10															
Yok En fazla																									
Geçtiğimiz dört hafta boyunca ağrınız ortalama ne kadar şiddetli idi?																									
<table border="1"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td colspan="5"></td> <td colspan="6"></td> </tr> </table>				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10															
Yok En fazla																									
Ağrınızın seyrini en iyi tanımlayan şekli işaretleyiniz:																									
	Ara ara hafif artma ve azalma gösteren sürekli ağrı	☐																							
	Ara ara çok şiddetli artış gösteren sürekli ağrı	☐																							
	Aralarda tamamen düzelmenin olduğu ağrı atakları	☐																							
	Ara ara belirgin artış ve azalma gösteren sürekli ağrı	☐																							
		Lütfen, başlıca ağrı alanınızı işaretleyiniz																							
		Ağrınız vücudunuzun diğer bölgelerine yayılıyor mu? evet ☐ hayır ☐ Yanıtınız evet ise, ağrının yayıldığı yönü bir ok ile çiziniz.																							
İşaretli alanlarda yanma hissinden (örneğin, ısırgan otunun dalaması gibi) yakınıyor musunuz?																									
Hiç ☐	Çok hafif ☐	Hafif ☐	Orta derecede ☐																						
		Şiddetli ☐	Çok şiddetli ☐																						
Ağrınızın olduğu alanda karıncalanma veya iğnelenme hissi var mı (karıncaların yürümesi veya elektriklenme gibi)?																									
Hiç ☐	Çok hafif ☐	Hafif ☐	Orta derecede ☐																						
		Şiddetli ☐	Çok şiddetli ☐																						
Etkilenen alana hafif dokunma (giyinme, örtünme gibi) ağrıya sebep oluyor mu?																									
Hiç ☐	Çok hafif ☐	Hafif ☐	Orta derecede ☐																						
		Şiddetli ☐	Çok şiddetli ☐																						
Ağrınızın olduğu alanda elektrik çarpması gibi ani ağrı ataklarınız var mı?																									
Hiç ☐	Çok hafif ☐	Hafif ☐	Orta derecede ☐																						
		Şiddetli ☐	Çok şiddetli ☐																						
Sıcak veya soğuk (örneğin banyo suyu) etkilenen alanınızda zaman zaman ağrıya sebep oluyor mu ?																									
Hiç ☐	Çok hafif ☐	Hafif ☐	Orta derecede ☐																						
		Şiddetli ☐	Çok şiddetli ☐																						
İşaretlediğiniz alanda uyuşma hissinden yakınıyor musunuz?																									
Hiç ☐	Çok hafif ☐	Hafif ☐	Orta derecede ☐																						
		Şiddetli ☐	Çok şiddetli ☐																						
Etkilenen alanınıza uygulanan hafif basınç (örneğin parmakla hafif bastırma gibi) ağrıyı tetikliyor mu?																									
Hiç ☐	Çok hafif ☐	Hafif ☐	Orta derecede ☐																						
		Şiddetli ☐	Çok şiddetli ☐																						
(Doktor tarafından doldurulacaktır)																									
Hiç	Çok hafif	Hafif	Orta derecede																						
Şiddetli	Çok şiddetli																								
x 0 = 0	x 1 =	x 2 =	x 3 =																						
			x 4 =																						
			x 5 =																						
Toplam puan			35 puan üzerinden																						

Tarih: _____ Hasta: Adı: _____ Soyadı: _____

Lütfen ağrı anketindeki toplam puanı aktarınız:

Toplam puan

Ağrı seyrinin paterni ve yansıyan ağrı sorularının cevaplarına bağlı olarak aşağıdaki puanları ekleyiniz.
Ardından son skoru hesaplayınız:



Ara ara hafif artma ve azalma gösteren sürekli ağrı

0



Ara ara çok şiddetli artış gösteren sürekli ağrı

-1

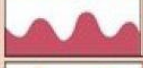
İşaretili ise veya



Aralarda tamamen düzelmenin olduğu ağrı atakları

+1

İşaretili ise veya



Ara ara belirgin artış ve azalma gösteren sürekli ağrı

+1

İşaretili ise



Yansıyan ağrı?

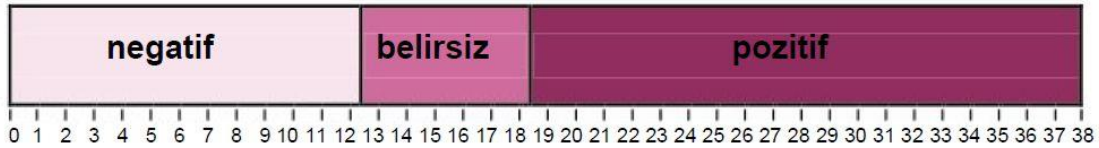
+2

Evet ise

Son puan

Tarama sonucu

Son puan



Nöropatik ağrı bileşeni
olası değil (< 15%)

Sonuç belirsiz,
ancak nöropatik ağrı
bileşeni bulunabilir

Nöropatik ağrı bileşeni olası (>90%)

**Bu ağrı anketi tıbbi tanının yerini alamaz.
Bu anket nöropatik ağrı komponentinin varlığını taramak amacıyla kullanılır.**

9.ÖZGEÇMİŞ

A.KİŞİSEL BİLGİLER

A.1.	Adı ve Soyadı:Mehmet KİRACI
A.2.	Doğum tarihi ve yeri:
A.3.	Yabancı dil: İngilizce
A.4.	Görev yeri : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD
A.5.	İletişim bilgileri

B.EĞİTİM BİLGİLERİ

B.1	Mezun olduğu Üniversite/Fakülte: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
B.2.	Mezuniyet Tarihi: 2019
B.3	Varsa, akademik unvan: Arş. Gör. Dr.

C.İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

C.1.	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD
C.2.	Afşin Devlet Hastanesi

D.KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

Korucu B, et al., "Association of longitudinal high sensitive C-reactive protein levels with changing membrane characteristics in peritoneal dialysis Artificial Organs , 2023; 47(3) 547-553