

**ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**AL-KARKH-BAĞDAT'TA KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA
ENFLAMATUAR DURUMUN BİR GÖSTERGESİ OLARAK SERUM
AMİLOİD A PROTEİNİ**

Zainab Falih Mohammed Hasan AL-KHAZAALI

KİMYA ANABİLİM DALI

**ÇANKIRI
2025**

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Zainab Falih Mohammed Hasan AL-KHAZAALI tarafından hazırlanan “**Al-Karkh-Bağdat'ta Kronik Böbrek Hastalığında Enflamatuvar Durumun Bir Göstergesi Olarak Serum Amiloid A Proteini**” adlı tez çalışması 09/01/2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Şevki ADEM

Jüri Üyeleri :

- Başkan** : Prof. Dr. Hakan ÇOLAK
Kimya Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi
- Üye** : Prof. Dr. Volkan EYÜPOĞLU
Kimya Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi
- Üye** : Prof. Dr. Şevki ADEM
Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi
- Üye** : Doç. Dr. Beytullah EREN
Çevre Mühendisliği Anabilim Dalı
Sakarya Üniversitesi
- Üye** : Dr. Öğr. Üyesi Ümit YIRTICI
Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü
Kırıkkale Üniversitesi

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Ersoy YILMAZ

Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum **“Al-Karkh-Bağdat'ta Kronik Böbrek Hastalığında Enflamatuvar Durumun Bir Göstergesi Olarak Serum Amiloid A Proteinini”** konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu, çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan “Bilimsel İntihal Tespit Programı”yla tarandığını, “intihal içermediğini” beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (09/01/2025).

Zainab Falih Mohammed Hasan AL-KHAZAALI

ÖZET

Doktora Tezi

AL-KARKH-BAĞDAT'TA KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA ENFLAMATUAR DURUMUN BİR GÖSTERGESİ OLARAK SERUM AMİLOİD A PROTEİNİ

Zainab Falih Mohammed Hasan AL-KHAZAALI

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Şevki ADEM

Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan kişiler genel popülasyona kıyasla daha yüksek ölüm riski altındadır. Bu çalışmanın amacı Amiloid A proteini ile kronik böbrek hastalığı arasındaki ilişkinin yönünü belirlemektir. Çalışmada ayrıca kronik böbrek hastalığında anormallik gösteren diğer parametreler de incelenmiştir. Kronik böbrek hastalığında kreatinin, üre, serum potasyumu, serum sodyumu ve C-reaktif protein gibi parametreler ile Amiloid A proteini arasında bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Ocak-Ağustos 2024 tarihleri arasında Medical City Hastanesi ve Al-Yarmouk Hastanesi'nde 75 hastada kronik böbrek yetmezliği olduğu bildirilmiştir. Irak'taki özel laboratuvarlarda deneysel çalışma yürütülmüştür. Hedef popülasyon, Irak'taki Medical City Hospital ve Al-Yarmouk Hospital'a başvuran 20 ila 71 yaşları arasındaki her iki cinsiyetten (48 erkek ve 27 kadın dahil) kronik böbrek yetmezliği hastalarıdır. Son dönem böbrek hastalığı olan her hasta haftada iki veya üç seans olmak üzere 4 saat hemodiyalize tabi tutulmuştur. Çalışmaya ayrıca herhangi bir sağlık sorunu olmayan 75 sağlıklı kişi de kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Mevcut çalışmanın sonuçları, böbrek yetmezliği olan en yüksek yaş grubunun ≤ 71 yaş ve %33,3 olduğunu, en düşük yaş grubunun ise $< 20-30$ olduğunu göstermiştir. Erkeklerde üre düzeyleri ($95,83 \pm 14,65$), hastalarda kontrol grubuna göre ($19,35 \pm 2,16$) anlamlı ($P \geq 0,05$) artış gösterirken, kadınlarda S. üre düzeyleri ($104,52 \pm 9,05$) kontrol grubuna göre anlamlı ($P \geq 0,05$) artış göstermiştir. Kreatinin düzeyleri erkek hastalarda ($6,14 \pm 0,67$) kontrol grubuna ($0,89 \pm 0,16$) göre anlamlı ($P \geq 0,05$) artış gösterirken, kadınlarda ($5,87 \pm 0,51$) kontrol grubuna göre anlamlı ($P \geq 0,05$) artış göstermiştir. Erkeklerde RBC sayısı, hemoglobin ve PCV kontrol grubuna kıyasla anlamlı ($P \leq 0,05$) bir düşüş göstermiştir. Ayrıca, kadınlarda RBC sayısı, hemoglobin ve PCV kontrol grubuna kıyasla anlamlı ($P \leq 0,05$) bir düşüş göstermiştir. Erkeklerde sodyum düzeyleri ($138,5 \pm 2,82$) kontrol grubuna ($155,13 \pm 2,05$) kıyasla anlamlı ($P \leq 0,05$) farklılıklar göstermiştir. Ayrıca, kadınlarda sodyum düzeyleri ($136,1 \pm 1,77$) kontrol grubuna kıyasla anlamlı ($P \leq 0,05$) farklılıklar göstermiştir. Erkeklerde potasyum düzeyi ($8,81 \pm 0,22$) kontrol grubuna ($3,95 \pm 0,14$) kıyasla önemli ölçüde ($P \geq 0,05$) yükselmiştir. Ayrıca, kadınlarda potasyum seviyesi ($8,42 \pm 0,35$) kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede ($P \geq 0,05$) yüksek bulunmuştur. Erkeklerde CRP düzeyi ($9,13 \pm 1,41$) kontrol grubuna ($0,89 \pm 0,21$) kıyasla önemli ölçüde ($P \geq 0,05$) yükselmiştir. Ayrıca, kadınlarda CRP seviyesi ($10,83 \pm 1,85$)

kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede ($P \geq 0,05$) yüksek bulunmuştur. Erkeklerin Sistatin C düzeyi ($18,04 \pm 1,21$) kontrol grubuna ($8,72 \pm 0,56$) göre anlamlı ($P \geq 0,05$) şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca, kadınlarda sitostatin C düzeyi ($17,31 \pm 1,42$) kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede ($P \geq 0,05$) yüksek bulunmuştur. Erkeklerde amiloid A düzeyi ($5,18 \pm 0,72$) kontrol grubuna göre ($1,52 \pm 0,09$) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($P \geq 0,05$). Ayrıca, kadınlarda Amiloid A düzeyi (5.01 ± 0.51) kontrol grubuna göre anlamlı derecede ($P \geq 0.05$) yüksek bulunmuştur.



2025, 110 sayfa

ANAHTAR KELİMELER: Kronik böbrek yetmezliği, Amiloid A proteini , Sistatin C , Serum kreatinin , Kan üre, Hemoglobin

ABSTRACT

PhD Thesis

SERUM AMYLOID A PROTEIN AS A SIGN OF INFLAMMATORY STATUS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE IN AL-KARKH-BAGHDAD

Zainab Falih Mohammed Hasan AL-KHAZAALI

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Advisor: Prof. Dr. Şevki ADEM

People with chronic kidney disease (CKD) are at higher mortality risk compared with the general population. The aim of this study is to determine the direction of the relationship between Amyloid A protein and chronic kidney disease. The study also examined other parameters that show abnormalities in chronic kidney disease. In chronic kidney disease, we discovered a correlation between parameters like creatinine, urea, serum potassium, serum sodium, and C-reactive protein with Amyloid A protein. From January to August 2024, 75 patients at Medical City Hospital and Al-Yarmouk Hospital reported having chronic renal failure. Private laboratories in Iraq conducted the experimental work. The target population is chronic renal failure patients from both genders (including 48 males and 27 females) between the ages of <20 and 71 years old attending Medical City Hospital and Al-Yarmouk Hospital, Iraq. We subjected each patient with end-stage renal disease to 4 hours of hemodialysis in two or three sessions per week. The study also included 75 healthy people who did not suffer from any health problems as a control group. The results of the current study demonstrated that the highest age group with renal failure was ≤ 71 years, where it was 33.3%, while the lowest age group of patients with renal failure was <20-30. urea levels in males (95.83 ± 14.65), patients showed significant ($P \geq 0.05$) increase compared with control group (19.35 ± 2.16), while S. urea levels in females (104.52 ± 9.05) showed significant ($P \geq 0.05$) increase compared with control group. Creatinine levels in males (6.14 ± 0.67), patients showed significant ($P \geq 0.05$) increase compared with control group (0.89 ± 0.16), while creatinine levels in females (5.87 ± 0.51) showed significant ($P \geq 0.05$) increase compared with control group. RBC count, hemoglobin, and PCV in males showed a significant ($P \leq 0.05$) decrease compared with the control group. Also, RBC count, hemoglobin, and PCV in females showed a significant ($P \leq 0.05$) decrease compared with the control group. Sodium levels in males (138.5 ± 2.82) showed significant ($P \leq 0.05$) differences compared with control group (155.13 ± 2.05). Also, sodium levels in females (136.1 ± 1.77) showed significant ($P \leq 0.05$) differences compared with the control group. Potassium level in males (8.81 ± 0.22) was significantly ($P \geq 0.05$) elevated compared with the control group (3.95 ± 0.14). Also, Potassium the level in females (8.42 ± 0.35) was significantly ($P \geq 0.05$) elevated compared with the control group. The CRP level in males (9.13 ± 1.41) was significantly

($P \geq 0.05$) elevated compared with the control group (0.89 ± 0.21). Also, the CRP level in females (10.83 ± 1.85) was significantly ($P \geq 0.05$) elevated compared with the control group. The male's Cystatin C level (18.04 ± 1.21) was significantly ($P \geq 0.05$) higher than the control group (8.72 ± 0.56). Also, the cystostatin C level in females (17.31 ± 1.42) was significantly ($P \geq 0.05$) elevated compared with the control group. Amyloid A level in males (5.18 ± 0.72) was significantly higher ($P \geq 0.05$) than in the control group (1.52 ± 0.09). Also, females' Amyloid A level (5.01 ± 0.51) was significantly ($P \geq 0.05$) higher than the control group.



2025, 110 pages

Keywords: Chronic renal failur, Amyloid A protein, Cystatin C, Serum creatinine, Blood urea, Hemoglobin

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez danışmanım Prof. Dr. Şevki ADEM'e sabrı, rehberliği ve anlayışı için teşekkür ederim.

Zainab Falih Mohammed Hasan AL-KHAZAALI

Çankırı, Ocak 2025



İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ.....	1
1.1 Çalışmanın Amacı	5
2. LİTERATÜR ÖZETİ.....	6
2.1 Böbrekler	6
2.1.1 Böbrek ana bileşenleri.....	7
2.1.2 Nefron	8
2.1.3 Böbrek fonksiyonları.....	10
2.2 Kronik Böbrek Hastalıkları	12
2.2.1 Kronik böbrek hastalığının tarihçesi.....	16
2.2.2 Kronik böbrek hastalığının nedenleri ve önlenmesi.....	16
2.2.3 Kronik Böbrek Hastalığının Komplikasyonları	20
2.2.4 Yaş ve cinsiyetin etkisi.....	21
2.2.5 Obezite	23
2.2.6 Protein tüketimi	26
2.3 Laboratuvar Değerlendirmesi	26
2.3.1 Serum amiloid A proteini.....	27
2.3.2 C-reaktif protein	32
2.3.3 Sistatin C düzeyi	35
2.3.4 Kan üre azotu.....	36
2.3.5 Kreatinin.....	39
2.3.6 Sodyum and potasyum	41
2.3.7 Hemogloblin ve paketli hücre hacmi.....	42

2.3.8 Tahmini glomerüler filtrasyon hızı	44
2.3.9 Diyaliz	47
2.3.10 Diyaliz nedir.....	48
3. MATERYAL VE METOT	49
3.1 Malzemeler.....	49
3.1.1 Şırınga.....	49
3.1.2 Turnike	49
3.1.3 EDTA tüpü	49
3.1.4 Serum tüpü	50
3.1.5 Santrifüj.....	50
3.1.6 Pipet	51
3.1.7 Kit.....	51
3.1.9 Cobas C311.....	52
3.1.10 D-Cell 60 digon hematoloji analiz cihazı.....	53
3.1.11 Roche elektrolit analiz cihazları	53
3.1.12 Çalkalayıcı	54
3.2 Metot.....	55
3.2.1 Randox RX ımola.....	55
3.2.2 Cobas C311.....	55
3.2.3 D-Cell 60 digon hematoloji analiz cihazı	59
3.2.4 Roche elektrolit analiz cihazları	59
3.2.5 e GFR.....	61
3.2.6 İnsan sistatin C (Cys-C)	61
3.2.7 İnsan serum amiloid A	64
3.3 İstatistiksel Analiz	67
3.4 Hastalar.....	68
3.5 Kan örneklerinin toplanması ve işlenmesi.....	68
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	69
4.1 Yaş ve Cinsiyetin Kronik Böbrek Yetmezliği İle İlişkisi	69
4.2 Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı (eGFR)	70
4.3 Böbrek Fonksiyonu	71
4.3.1 Üre.....	71

4.3.2 Kreatinin.....	72
4.3.3 Tam kan sayımı (CBC).....	75
4.4 Elektrolitler.....	79
4.4.1 Sodyum	79
4.4.2 Potasyum düzeyi	81
4.5 Sistatin C Düzeyi	84
4.6 Amiloid A Düzeyi	86
4.7 C-Reaktif Protein Düzeyi	89
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	91
5.1 Sonuçlar	91
5.2 Öneriler	91
KAYNAKLAR	93
ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

SİMGELER DİZİNİ

+	Artı
/	Bölu
<	Daha az
>	Daha fazla
°C	Derece
-	Eksi
=	Eşit
*	Yıldız
%	Yüzde



KISALTMALAR DİZİNİ

FMF	Ailesel akdenizlilik
ABY	Akut böbrek yetmezliği
AKBY	Akut-kronik böbrek yetmezliği
DAT	Direkt antiglobulin testi
LPD	Düşük yoğunluklu lipoprotein
EPO	Eritropoietin
EDTA	Etilendiamintetraasetik asit
GFR	Glomerül filtrasyon hızı
RRT	Hızlı müdahale ekibi
DRA	İlaçla ilgili advers durumlar
B.Ur	Kan üre düzeyi
KVH	Kardiyovasküler hastalık
KBH	Kronik böbrek hastalığı
MetS	Metastaz
OD	Oculus dexter
MCV	Ortalama korpusküler hacim
MCH	Ortalama korpusküler hemoglobin
PCV	Paketli hücre hacmi
K	Potasyum
SAA	Serum amiloid A
S.Cr	Serum kreatinin
Cys-c	Sistatin C
Na	Sodyum
ESRD	Son dönem böbrek hastalığı
eGFR	tahmini glomerül filtrasyon hızı
UBV	Ulusal böbrek vakfı
HsCRP	Yüksek hassasiyetli C reaktif protein

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 İnsan vücudundaki böbrekler (Singh and Singh 2017).....	6
Şekil 2.2 Böbrek şekli ve rengi (Maurya <i>et al.</i> 2018).....	7
Şekil 2.3 Böbreğin uzunluğu, genişliği ve kalınlığı (Maurya <i>et al.</i> 2018).....	7
Şekil 2.4 Böbreğin kısımları (Hara <i>et al.</i> 2016).	8
Şekil 2.5 Nefron (Madsen and Tisher 1986).....	10
Şekil 2.6 Kronik böbrek ile sağlıklı böbrek arasındaki fark (Zhang and Rothenbacher 2008).....	13
Şekil 2.7 Kronik böbrek hastalığının bazı nedenlerinin yüzdeleri (Centers for Disease Control and Prevention 2019).....	19
Şekil 2.8 ABD'de yetişkin yaş ve cinsiyette KBH yüzdesi (Centers for Disease Control and Prevention 2019).....	23
Şekil 2.9 Obezite ve obezite ile ilişkili faktörler (Mathew <i>et al.</i> 2011).	26
Şekil 2.10 Ürenin absorpsiyonu, metabolizması ve atılımı (Weiner <i>et al.</i> 2015).....	39
Şekil 2.11 Kreatininin yapısı (Ngamchuea <i>et al.</i> 2022).	40
Şekil 2.12 Cinsiyete göre kreatinin değerindeki artış (Uemura <i>et al.</i> 2011).....	41
Şekil 2.13 Paketli hücre hacmi (PCV) ve hemoglobin değişiklikleri (Fairbanks and Tefferi 2000).....	44
Şekil 2.14 Böbrek verimliliği kaybının aşamalarını gösteren bir örnek (Chadban <i>et al.</i> 2003).....	46
Şekil 2.15 Böbrek hastalığının evreleri (Abbasi <i>et al.</i> 2010).....	46
Şekil 2.16 GFR ile Kreatinin Arasındaki İlişki (Stevens <i>et al.</i> 2007).....	47
Şekil 3.1 EDTA tüpü.....	51
Şekil 3.2 Serum tüpü.....	51
Şekil 3.3 Santrifüj	52
Şekil 3.4 Randox RX ımola	53
Şekil 3.5 Cobas C311.....	53
Şekil 3.6 D-Cell 60 digon hematoloji analiz cihazı	54
Şekil 3.7 Roche elektrolit analiz cihazı.....	55
Şekil 3.8 Çalkalayıcı	55
Şekil 3.9 C311 cihazındaki probun çalışmasını gösteren görsel.....	58
Şekil 3.10 Kimyasal analizler için kalibrasyon şişelerini gösteren görsel	58
Şekil 3.11 Şişe kontrolü	59
Şekil 3.12 Kontrol	59
Şekil 3.13 Roche elektrolit analiz cihazlarının içeriden kurulumunu gösteren görsel....	61
Şekil 3.14 SnapPak	62
Şekil 3.15 Sistatin C standart eğrisi.	65
Şekil 3.16 Amiloid A'nın standart eğrisi.	68
Şekil 4.1 Çalışma gruplarında üre düzeyleri.	73
Şekil 4.2 Çalışma gruplarında S. kreatinin düzeyleri.....	74

Şekil 4.3 Çalışılan gruplarda RBC sayımı	77
Şekil 4.4 Çalışılan gruplarda Hb düzeyi	78
Şekil 4.5 Çalışılan gruplarda PCV düzeyi	79
Şekil 4.6 Çalışılan gruplarda sodyum düzeyi.....	81
Şekil 4.7 Çalışılan gruplarda potasyum düzeyi.....	83
Şekil 4.8 Çalışılan gruplarda sistatin C düzeyi	85
Şekil 4.9 Çalışılan gruplarda amiloid A düzeyi.	88
Şekil 4.10 Çalışılan gruplarda CRP düzeyi.....	90



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Hastalarda böbrek hastalığının nedenleri.....	15
Çizelge 3.1 İnsan sistatin C (Cys-C) malzemeler test.....	63
Çizelge 4.1 Mevcut çalışmadaki hastaların yaşı ve cinsiyeti	70
Çizelge 4.2 Mevcut çalışmadaki yaş grupları	71
Çizelge 4.3 Çalışma gruplarında üre düzeyleri	72
Çizelge 4.4 Çalışma gruplarında S. kreatinin düzeyleri.....	73
Çizelge 4.5 Çalışılan gruplarda RBC sayımı	76
Çizelge 4.6 Çalışılan gruplarda Hb konsantrasyonu	77
Çizelge 4.7 Çalışılan gruplarda PCV düzeyi.....	78
Çizelge 4.8 Çalışılan gruplarda Sodyum düzeyi	80
Çizelge 4.9 Çalışılan gruplarda Potasyum düzeyi.....	82
Çizelge 4.10 Çalışılan gruplarda Sistatin C düzeyi.....	85
Çizelge 4.11 Çalışılan gruplarda Amiloid A düzeyi	87
Çizelge 4.12 Çalışılan gruplarda CRP düzeyi.....	90

1. GİRİŞ

Böbrek önemli bir organdır zira vücudun su, tuz ve mineral dengesini kontrol eder, kandaki zararlı maddeleri süzer ve vücudun düzgün çalışması için ihtiyaç duyduğu hormonları üretir. Böbreklerin normal çalıştığı koşullarda insanlar ortalama 2 litre sıvı tüketirken günde 0,8 ile 2 litre arasında idrar üretirler. Bu aralık 500 litreye düşebileceği gibi ekstrem şartlarda 2500 litreye kadar çıkabilmektedir (Chesnaye *et al.* 2014).

Yüksek tansiyon, diyabet ve kronik böbrek enfeksiyonları böbrek yetmezliğinin birçok nedeninden sadece birkaçıdır.

Kronik böbrek hastalığı (KBH), diabetes mellitus (DM), metabolik sendrom (MetS), obezite (OH) ve kardiyovasküler hastalık (KVH) gibi çeşitli hastalıklar nedeniyle birçok insan için önde gelen ölüm nedenidir (Raimundo and Lopes 2011).

Böbrekler için replasman tedavisi (RRT) ve son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan kişiler için uzun süreli diyaliz, 1990 yılından bu yana KBH olan kişilerin sayısının %30 artmasına ve tedavi maliyetlerinin de yükselmesine neden olmuştur. 2030 yılına kadar RRT alanların sayısının iki kattan fazla artarak 5,4 milyona ulaşması beklenmektedir.

Son araştırmalar, akut böbrek hasarını (AKI) KBH'nin ilerlemesine veya daha önce sağlıklı olan bireylerde KBH'nin ortaya çıkmasına potansiyel bir katkıda bulunan faktör olarak tanımlamıştır (Hsu and Hsu 2016).

Görüntüleme, kistler, tümörler, deformateler ve atrofi gibi çeşitli patolojik anormallikleri ortaya çıkarabilir. Böbrek yetmezliği yüksek tansiyona, şişmeye, çocuklarda gelişim gecikmesine ve idrar miktarında veya kalitesinde değişikliklere neden olabilir. Bu sorunlar kandaki amiloid-a proteini, serum kreatinin veya üre azotu seviyelerine bakılarak tespit edilebilir. KBH'nin en yaygın klinik belirtisi, herhangi bir hakaret veya hastalığa yanıt olarak ortaya çıkabilen böbrek fibrozudur (Hill *et al.* 2016).

Bireyler yaşlandıkça, kronik böbrek hastalığı (KBH), özellikle hipertansiyon, diyabet, obezite ve birincil böbrek hastalıkları vakalarında böbrek fonksiyonlarındaki düşüşü hızlandırır. Kronik böbrek hastalığını (KBH) kardiyovasküler hastalık gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. (KVH) oluşumunda önemli bir risk faktörü ve KVH riskinin hızlandırıcısı olarak kabul edilmekte olup, KVH tüm dünyada morbidite ve fatalite oranlarının ana nedenidir (Go *et al.* 2004, Gansevoort *et al.* 2013).

Kronik böbrek hastalığı (KBH) Hindistan'da son derece yaygın olup bir milyon kişide 785 vaka görülmektedir. Birkaç on yıl boyunca toplanan ve böbrek yetmezliği (KBH) gibi kronik böbrek hastalığıyla ilişkili olumsuz sonuçların ortaya çıkmasını önlemenin veya geciktirmenin mümkün olduğunu gösteren bilgiler giderek artmaktadır. Yine de araştırmacılar, kronik böbrek hastalığının (KBH) bu hasta grubundaki ölüm ve hastalıkların ana nedeni olduğunu ve son dönem böbrek hastalığı olan kişilerdeki tüm ölümlerin yüzde 40 ila 50'sinden sorumlu olduğunu bulmuşlardır (Abraham *et al.* 2006).

Benzer şekilde kronik böbrek hastalığı olan hastalarda iştah durumu da olayın meydana geldiği yerden etkilenir ,Kronik böbrek hastalığı olan kişilerde iştah azalması ve negatif enerji dengesi, bu belirtiler yaygındır ve hastalık ilerledikçe kötüleşir (Iyidogan *et al.* 2011).

Hem SAA hem de CRP seviyeleri KBH'de, duruma yol açan altta yatan enflamasyon nedeniyle yükselebilir.

Diyalize girmeyen KBH hastalarında, yüksek HsCRP düzeylerinin de gösterdiği gibi, inflamasyon yaygındır. Ancak, bu kesitsel bir araştırma olduğu için, enflamatuvar sürekliliği değerlendirmek üzere seri HsCRP düzeyleri incelenmemiştir. Devlet ve sağlık sigortası destek sistemlerinin eksikliği nedeniyle, gelişmekte olan bir ülkedeki hastaların büyük çoğunluğu renal replasman tedavisini karşılayamamaktadır.

Prosedürel faktörlerin enflamatuvar durum üzerindeki etkisi tamamen göz ardı edilemese de, Owen ve Lowrie'nin diyaliz kohortunda yaptığı gibi (Owen 1998) diyaliz dışı bir

örneklemede yüksek HsCRP seviyelerine sahip hastaların benzer bir görülme sıklığı tespit edilmiştir.

Bu durum, kronik böbrek hastalığının diyaliz öncesi aşamasında inflamasyonun zaten kendini gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Son zamanlarda, faz-akut reaktan SAA (serum amiloid A) proteini klinikte büyük ilgi görmüştür. Karaciğer hücreleri (hepatositler) bu proteini C-reaktif proteine (CRP) benzer şekilde üretmektedir (Steel and Whitehead 1994).

Bazı raporlar SAA'nın tanı koymada büyük değer taşıdığını özetlemiştir vd. (1993) bakteriyel enfeksiyon, nefrit ve ayrıca idrar yolu enfeksiyonları da dahil olmak üzere enfeksiyonlarda tedavinin etkinliğini izlemiştir (Lannergård *et al.* 2003).

Kronik böbrek hastalığı (KBH) ve yüksek SAA, sağlık alanında çok fazla ilgi gören karmaşık bir tıbbi durumdur. KBH ve SAA arasındaki ilişkinin anlaşılması, hasta sonuçlarının iyileştirilmesi, etkili tedavi stratejilerinin tasarlanması ve potansiyel ortak risk faktörlerinin araştırılması açısından kritik öneme sahiptir (Çasl *et al.* 1993).

Bu araştırmada, KBH ve SAA arasındaki ilişkiyi araştırmayı ve potansiyel mekanizmaları, ortak patofizyolojik yolları ve paylaşılan risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Klinik verilerin kapsamlı bir analizi yoluyla, bu araştırma KBH ve SAA arasındaki karşılıklı ilişkiye ışık tutmayı ve klinisyenler, araştırmacılar ve politika yapıcılar için değerli bilgiler sağlamayı amaçlamaktadır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, inflamatuvar belirteç C-reaktif protein (CRP) seviyelerinin yükselmesi anemi ve kardiyovasküler hastalık (KVH) ile ilişkilendirilmiştir.

Diyalize giren veya girmek üzere olan KBH'li kişilerde daha yüksek CRP seviyeleri daha büyük karotis intima-media alanı ile bağlantılıdır (Stenvinkel *et al.* 1999).

Çok sayıda çalışma C-RP düzeylerinin KBH ile ilişkisini incelemiştir. CRP'deki yükselmeler, KBH gelişme ve ilerleme riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Gansevoort *et al.* (2013), yüksek C-reaktif protein (C-rp) düzeylerini sistemik enflamasyonla ilişkilendirmiş ve bunun da böbrek hastalığına yol açtığını belirtmiştir.

Böbrek hastalarında inflamasyonun vekil belirteci olan C-reaktif protein (CRP) düzeyleri yüksektir (Docci *et al.* 1990, Haubitz *et al.* 1996) ve CRP, KBH gelişimi (Wacker and Merrill 1954) için güçlü bir risk faktörüdür (Mendall *et al.* 1996).

Araştırmacılar bu belirteçlerin düşük serum düzeyi ve yüksek düzeylerini KBH'li bireylerde artan mortalite ile ilişkilendirmiştir (Ortega *et al.* 2002).

Üre, kreatinin ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) değerleri kronik böbrek hastalığında (KBH) böbrek fonksiyonlarını ve hastalık gelişimini değerlendirmek için sıklıkla kullanılan belirteçlerdir.

Karaciğer, proteinleri parçaladığında kan üre nitrojeni (BUN) olarak da bilinen atık ürün üre üretir. KBH'de böbrek fonksiyonlarının bozulması üre klirensinin daha az etkili olmasına yol açarak kanda birikmesine neden olur. Yüksek üre düzeyleri böbrek fonksiyonlarının bozulduğunun bir işaretidir.

Böbrekler, kas metabolizmasının bir ürünü olan kreatinini vücuttan atar. Azalmış kreatinin klirensi ve yüksek kan kreatinin seviyeleri kronik böbrek hastalığının ayırt edici özellikleridir. Artan kreatinin düzeyleri bozulmuş böbrek fonksiyonunun göstergesidir.

eGFR hesaplamasında böbreğin filtrasyon hızını tahmin etmek için kreatinin düzeyleri, yaş, cinsiyet ve diğer parametreler kullanılır. eGFR'nin kullanımı ile böbreklerin işlevini tahmin etmek mümkündür. KBH'de böbrek fonksiyonu kötüleştikçe eGFR düşer. Düşük eGFR değerleri, kronik böbrek hastalığının daha ileri aşamalarıyla ilişkilidir (Centers for Disease Control and Prevention 2018).

SAA C-reaktif protein, serum kreatinin, kan üre, hemoglobin, paketli hücre hacmi, serum sodyum ve potasyum ve tahmini glomerüler filtrasyon hızının yüksek seviyeleri, kronik böbrek hastalığı (KBH) olan kişilerde devam eden inflamasyonun belirtileri olabilir. SAA düzeylerinin izlenmesi, KBH'de enflamatuvar durumun ve hastalığın ilerlemesinin değerlendirilmesine yardımcı olabilir.

KVH hastalarında kardiyovasküler hastalık ve diyabetin KVH, yetersiz beslenme ve inflamasyon gibi ortak bir patofizyolojik temeli paylaştığı görülmektedir (Bergstrom and Lindholm 1998, Zimmermann *et al.* 1999).

1.1 Çalışmanın Amacı

Bu araştırmanın amacı

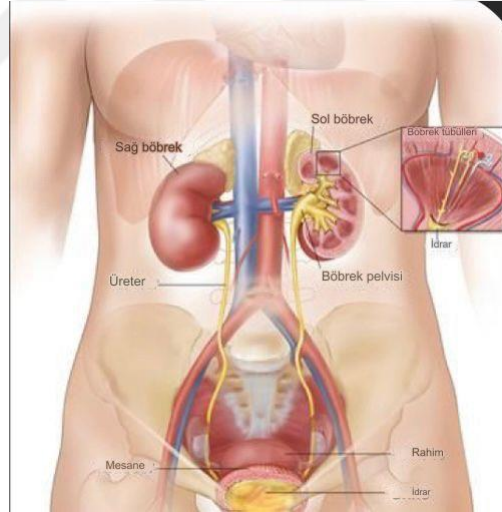
- Amiloid A proteini ile kronik böbrek hastalığı, özellikle de böbrek iltihabı ve Sistatin C Levl arasındaki ilişkiyi araştırması.
- Kronik böbrek hastalığının farklı aşamalarındaki hastalarda C-reaktif protein düzeylerinin belirlenmesi.
- Kronik böbrek hastalığında üre ve kreatin arasındaki ilişkinin yanı sıra eGFR ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

2. LİTERATÜR ÖZETİ

2.1 Böbrekler

İnsan vücudunda ekstraperitoneal olarak, özellikle karın boşluğunun posteriorunda ve göğüs kafesinin inferiorunda bulunan iki böbrek vardır. Bir yağ dokusu tabakası böbrekleri sararak onlara yapısal destek ve stabilite sağlar. Yağ dokusu tabakası, posterior kas sistemi ile böbrekler için koruyucu bir bariyer görevi görür. (Soriano *et al.* 2018).

Karaciğer karının sağ tarafında yer aldığı için iki böbrek aynı düzeyde değildir. Bu, sol böbreğin sağ böbrekten biraz daha yüksekte olduğu anlamına gelir, bkz. Şekil 2.1 (Jones *et al.* 2013, Keenan 2023).



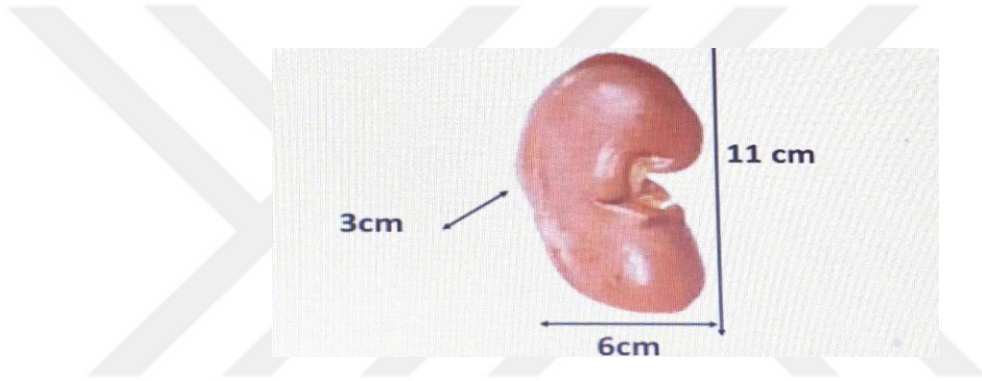
Şekil 2.1 İnsan vücudundaki böbrekler (Singh and Singh 2017)

Böbrek fasulye şeklinde ve koyu kırmızı-kahverengi renktedir. Bir böbreğin ortalama ağırlığı 150 g'dır ve Şekil 2.2'de gösterildiği gibi bir yumruk büyüklüğünden daha büyük değildir (Soriano *et al.* 2018).



Şekil 2.2 Böbrek şekli ve rengi (Maurya *et al.* 2018)

Böbrek 11 ila 14 cm uzunluğunda ve 6 cm genişliğindedir ve kalınlığı ise yaklaşık 3 cm'dir.



Şekil 2.3 Böbreğin uzunluğu, genişliği ve kalınlığı (Maurya *et al.* 2018)

Bazı kişiler doğuştan tek bir böbreğe sahiptir, ve genellikle bu böbreğin boyutu normalden biraz daha büyüktür.

2.1.1 Böbrek ana bileşenleri

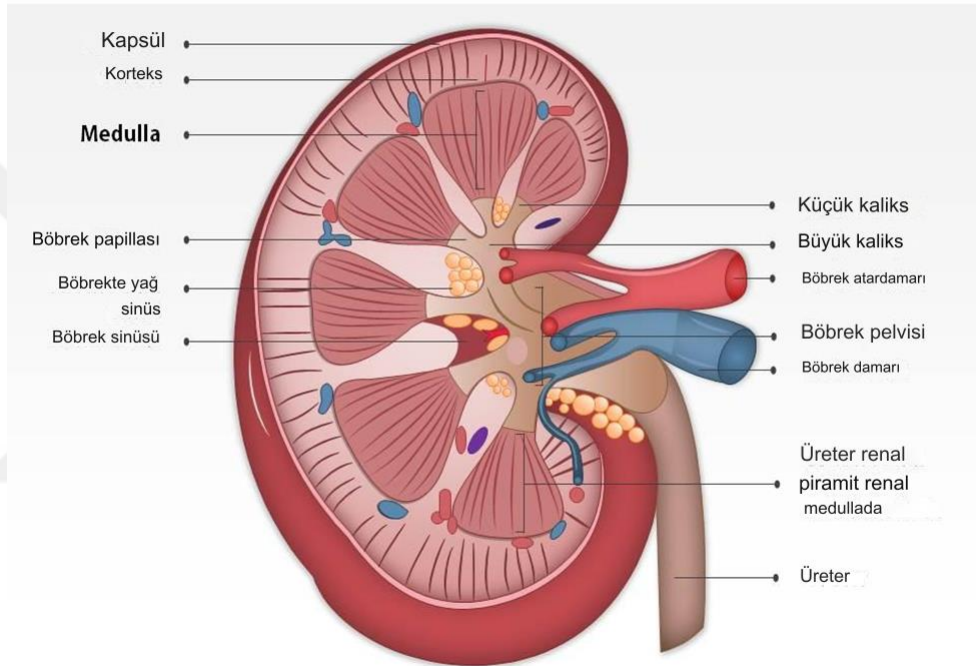
Korteks, kanın saflaştırma sürecinden geçtiği böbreğin dış bölgesini ifade eder. Bu bölge, kanın filtrasyonundan ve saflaştırılmasından sorumlu işlevsel birimler olarak hizmet veren nefronları barındırır (Wolf *et al.* 2018).

Medulla böbreğin iç kısmıdır. Çoğunlukla idrarın korteksten birincil üriner tüplere ve üreterlere taşınmasına yardımcı olan renal kolonlardan oluşur.

Böbrek orta noktasında içbükey bir şekle sahiptir ve hilum olarak adlandırılan belirgin bir anatomik özelliğe yol açar. Bu bölge üreter ve böbrek arasındaki iletişimin sağlandığı yerdir (Oliver *et al.* 2014).

Böbrek üniteleri olarak da bilinen nefronlar, böbreklerin temel işlevsel bileşenleri olarak görev yapar. Her böbrekte tahminen 1,3 milyon renal tübülör ünite bulunmaktadır.

Böbrek Anatomisi



Şekil 2.4 Böbreğin kısımları (Hara *et al.* 2016)

2.1.2 Nefron

Nefron, böbreğin temel işlevsel ve yapısal bileşeni olarak görev yapar ve atık maddelerin ortadan kaldırılmasını, idrar üretimini ve fazla maddelerin kan dolaşımından uzaklaştırılmasını kolaylaştırır. Her bir insan böbreğini tahminen bir milyon nefron oluşturur. Tipik olarak, bir nefronun ortalama uzunluğu yaklaşık 30 ila 55 milimetre arasında değişir (Smith 2017).

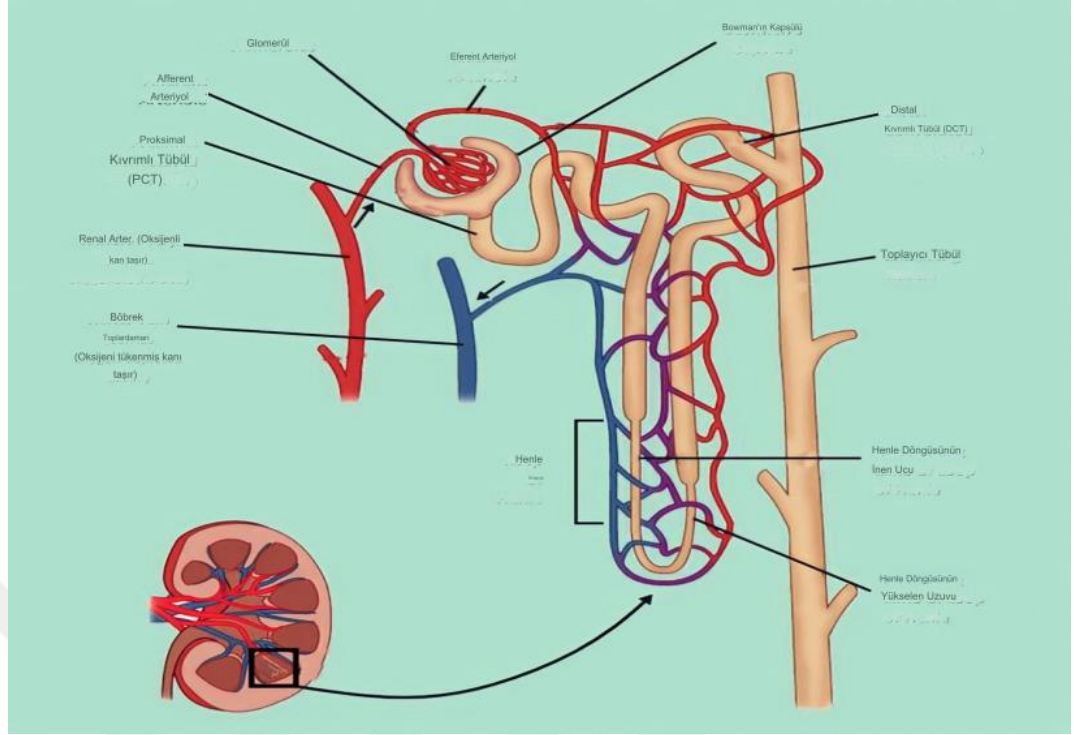
- Aşağıdaki bileşenler nefronu oluşturur

1. Bowman kapsülü, nefronun ilk bileşenidir ve süzüntü oluşturmak için kan filtrasyonunda çok önemli bir rol oynar. Bu filtrasyon işlemi, Bowman kapsülü içinde gerçekleşir ve onu saran glomerulus olarak bilinen kan damarlarının varlığı ile kolaylaştırılır (Chvojanová 2019) , Böbrekte yer alan Malpighi cisimciğinin yapısında bulunan ve yarım daire şeklinde olan bir böbrek iç yapısıdır. Bowman kapsülü tek katlı epitel yapıdan oluşmaktadır. Sir William Bowman'ın bu yapıyı keşfetmesi sonucunda yapı Bowman ismini almıştır

2. Bowman kapsülüne de bağlanan proksimal kıvrımlı tübül, Proksimal tüp veya proksimal tübül, böbreklerdeki nefronun Bowman kapsülünden Henle kulpunun başlangıcına kadar olan bölümüdür. Böbreğin korteks kısmında bulunur. Aynı zamanda Proksimal tübül Magnezyum hariç diğer tüm elektrolitlerin en çok emildiği yerdir. Magnezyum ise en çok distal tübülden emilir.

3. Henle kulpu veya Henle kıvrımı, özellikle metanefroz böbrek nefronlarında, proksimal ve distal tüpler arasındaki U biçimli kısma verilen isimdir. Böbrekteki süzülme (filtration) işleminin yerini yavaş yavaş geri emilime (reabsorption) bıraktığı yerdir. Alman anatomici Friedrich Gustav Jakob Henle tarafından keşfedilen Henle kulpunun işlevi, böbreğin medulla (öz) bölgesinde bir yoğunluk farkı oluşturmaktır (Moinuddin and Dhanda 2015)..

4- Toplayıcı kanal, karmaşık tübülün ucuna bağlanan segmenttir. Kanal, sıvıyı böbrek pelvisine getirir ve böbrek içinde doğru elektrolit dengesini korumak için gerekli olan pozitif yüklü hidrojen iyonlarının (H^+) ve potasyum iyonlarının (K^+) ortadan kaldırılmasına yardımcı olur. Rehidrasyon süreci bu özel yol içerisinde gerçekleşir. Bu süreç su tüketimini ve idrar akışının kontrolünü içerir (Wong 2019).



Şekil 2.5 Nefron (Madsen and Tisher1986)

2.1.3 Böbrek fonksiyonları

Kan temizleme ve idrar üretimi: Böbrekler kanı filtrelemek, metabolik yan ürünleri, zehirleri, ilaçları ve suda çözünen diğer atık maddeleri uzaklaştırmak ve böylece kanı temizlemek gibi hayati bir işlev görür.

İkinci faydası ise yüksek verimliliğidir, böbreklerin verimliliği dakikada 1 litre kana yaklaşır ve her gün yaklaşık 180 litre idrar üretir. Ancak vücut bunun çoğunu geri emerek günde sadece 1-2 litre idrar bırakır (Finco 1997).

Üçüncü bir fayda ise üstün doğruluktur: böbrekler, dışarı atılan tuz ve sıvı miktarını doğru bir şekilde düzenledikleri için çalışırlar.

Vücudun iç dengesinin korunması: Böbrekler fazla suyu ve kalsiyum, sodyum, potasyum ve diğerleri gibi iyonları uzaklaştırır ve dışarı atar. Bu durum, bu iyonların

vücut içindeki dengesini korumak ve uygun miktarlarda bulunmalarını sağlamak için kritik öneme sahiptir. Böbrekler, hidrojen iyonlarını yöneterek elde ettikleri orta derecede asidik bir kan pH'ını korumak için gereklidir (Kandeepan 2021).

Kan basıncının düzenlenmesi: Böbrekler, renin-anjiyotensin sistemi olarak bilinen hormonal bir mekanizmayı kullanarak kan basıncının düzenlenmesinde hayati bir rol oynar. Böbrekler, dehidrasyona bağlı hipotansiyon gibi durumlarda kan basıncını yükseltmeye yarayan renin ve anjiyotensin hormonlarının salgılanmasından sorumludur. Tersine, kan basıncı yüksek olduğunda, bu maddelerin salınımı yüksek kan basıncı varlığında azalır (Wadei and Textor 2012).

Ayrıca böbrekler, kemik iliğinde hematopoezin uyarılmasını kolaylaştıran önemli bir hormon olan eritropoietinin salgılanmasından da sorumludur (Donnelly 2001).

D Vitamini aktivasyonu: Böbreklerdeki bazı enzimler güneş ışığı ve diyetle alınan D vitaminini aktive ederek vücudun bundan faydalanmasını sağlar. Aktivasyon prosedürü, işlevini yerine getirebilmesi için kimyasal bileşiminin değiştirilmesini içerir. Bu aşama, D vitamininin vücutta yararlı olması, kalsiyum emilimine ve kemik gücünün korunmasına yardımcı olması için gereklidir.

Böbrek vücudun pH değerini, sıvı ozmolalitesini, elektrolit konsantrasyonlarını ve atık ürün çıkışını düzenlemeye yardımcı olur. Glomerulus, böbreklere giren toplam kan hacminin yüzde yirmisini filtreler. Emilebilen solütler arasında su, tuz, bikarbonat, glukoz ve amino asitler bulunur. Yayılacak kimyasallardan bazıları hidrojen, amonyum, potasyum ve ürik asittir (Iida *et al.* 1995).

Kronik Böbrek Hastalığı ve D Vitamini KBH olan hastaların çoğunluğunda vitamin D eksikliği mevcuttur. Bu oran diyalize girmeyen hastalarda % 86, hemodiyalize girenlerde % 93 olarak saptanmıştır (González *et al.* 2004). Bunun patofizyolojisi ve nedeni henüz tam bilinmemektedir. Ancak nefrotik düzeyde proteinüri ve idrarla vitamin D bağlayan protein kaybı katkıda bulunan faktörlerdir (Saha 1994).

2.2 Kronik Böbrek Hastalıkları

Tıp, "böbrek hastalığı" terimini, hasarın boyutundan bağımsız olarak böbreklerin normal işleyişinden herhangi bir sapmayı ifade etmek için kullanır. 'Kronik' terimi, tam olarak çözülme veya iyileşme göstermeyen tıbbi bir durumla ilgilidir. Bazı kişiler, 'kronik' teriminin yüksek bir ciddiyet düzeyini ima ettiğine dair yaygın bir görüşe sahiptir. Kamuoyunda hakim olan görüşün aksine, kronik böbrek hastalığı (KBH) genellikle olağan böbrek fonksiyonlarından hafif bir sapma ile karakterize edilir (Molzahn *et al.* 2008).

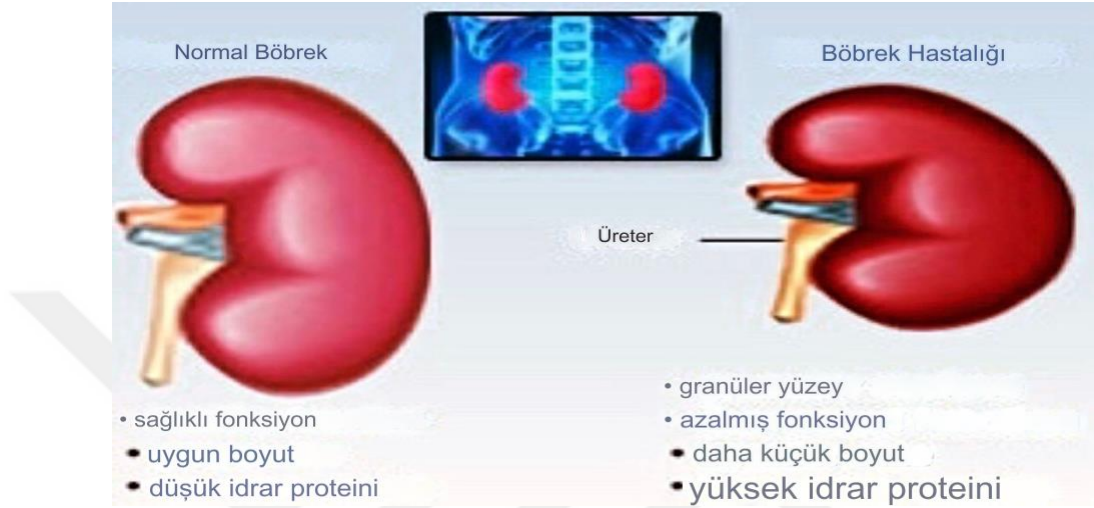
Akut böbrek yetmezliği ve kronik böbrek yetmezliği olmak üzere iki tür böbrek yetmezliği vardır. Kan kreatinin düzeylerindeki değişikliklerin izlenmesi böbrek yetmezliğinin sınıflandırılmasına yardımcı olabilir. Ultrason, böbreğin boyutunu ölçerek akut ve kronik böbrek yetmezliği arasında ayrım yapabilir. Kronik böbrek hastalığı genellikle anemi ve küçük böbrek boyutu ile ilişkilidir (Levey *et al.* 2005).

Mevcut araştırmalar, genel nüfusta kronik böbrek hastalığının (KBH) yaşam boyu riskinin yaklaşık %10 olduğunu, genç insanlar arasında görülme sıklığının daha düşük olduğunu ve kişilerin yaklaşık %2'sini etkilediğini tahmin etmektedir. Kronik böbrek hastalığı 75 yaş ve üzeri bireylerin %50'sinde yaygındır (Otero González *et al.* 2005).

Çoğu zaman anormal test sonuçları, tipik olarak herhangi bir belirti göstermeden ortaya çıkan kronik böbrek hastalığını tanımlar. Bu testlerin idrar örneklerinin kan veya protein varlığı açısından analizini içermesi olasılığı vardır. Böbrekleri incelemek için röntgen teknolojisi kullanılır. Alternatif olarak, böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için kan testi de yapılabilir (London *et al.* 2007).

Akut böbrek yetmezliği: Akut böbrek yetmezliği (ABY) olarak bilinen akut böbrek hasarı (ABH), böbrek fonksiyonlarının hızlı ve ilerleyici bir şekilde kaybedilmesidir. Bu nedenle oligüri, yetişkinlerde günde 400 ml'den az, çocuklarda 0,5 ml/kg/saatten az veya çocuklarda 1 ml/kg/saatten az olarak tanımlanır (Kellum 2008).

Kronik böbrek yetmezliği: Kronik böbrek hastalığı (KBH), kademeli olarak ilerleyebilen ve başlangıçta birkaç semptomla ortaya çıkabilen bir durumdur. Kronik böbrek hastalığı akut, onarılamaz bir hastalığın uzun vadeli bir sonucu olarak veya hastalığın ilerlemesinin bir bileşeni olarak ortaya çıkabilir (Neild 2009).



Şekil 2.6 Kronik böbrek ile sağlıklı böbrek arasındaki fark (Zhang and Rothenbacher 2008)

Kronik akut böbrek yetmezliği: Akut aşırı kronik böbrek yetmezliği (AoCRF) olarak bilinen durum mevcuttur. AKY'ye benzer şekilde, ABY tedavisinin amacı, tipik olarak serum kreatinin ile değerlendirilen hastanın temel böbrek fonksiyonlarını eski haline getirmektir (Wacker and Merrill 1954).

Semptomlar kişiden kişiye değişir ve etkilenen kişi, atıkların kanda ve vücutta birikmesi ve böbreklerin işlevlerini belirgin şekilde kaybetmeye başlamasına kadar hastalığı hissetmeyebilir veya fark etmeyebilir (Murtagh *et al* 2007).

Bu durum azotemi olarak adlandırılır. Azotemi düzeyinin düşük olması nedeniyle belirtiler azdır, ancak hastalık ilerlerse çok belirgin hale gelir ve belirgin belirtileri olan böbrek yetmezliğine üremi denir (Blantz 1998).

Böbrek yetmezliği belirtileri şunlardır:

- Kandaki üre düzeyleri yüksektir, bu durum da aşağıdakilere neden olabilir
- Dehidrasyon kusma, ishal veya her ikisinden de kaynaklanabilir,
- Mide bulantısı,
- Vücut kütlesi kaybı,
- Soluk idrar üretiminin sıklığında veya hacminde artış,
- Koyu renkli idrar üretiminin sıklığının veya hacminin azalması, altta yatan bir sorunun belirtileridir.
- İdrar yolu kanaması
- Böbrekler hastalandığında ve kandaki fazla fosfatı atamadığında, bu durum aşağıdakilere yol açabilir:
- Tahriş,
- Kemik kırıkları,
- Bir kemik kırığının kaynamaması,
- Kas krampları.

Potasyum kanda biriktiğinde ve böbrekler bunu temizleyemediğinde (hiperkalemi olarak adlandırılır), aşağıdakilere neden olabilir

- Anormal kalp atışları
- Kaslarda felç

Diğer belirtiler şunlardır:

- Ağızda ekşi bir tat bırakabilen iştah kaybı
- Uyku sorunu yaşama
- Cilt renk değişikliği
- Kanda anormal derecede yüksek protein düzeyi

Amerika Birleşik Devletleri'nde orta derecede böbrek yetmezliği tedavisine başlandı Hastalarda böbrek hastalığının nedenleri ,Aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi.

Çizelge 2.1 Hastalarda böbrek hastalığının nedenleri

Neden	%
abetik nefropati	42
Hipertansiyon	25
Glomer, lonefrit	9
Kistik b`brek hastal`đ	2
«rolojik Hastal`klar	2
Diğer nedenler	10
Nedeni bilinmeyen	4
Yetersiz bilgi	5

- Kronik böbrek hastalığının ilerlemesi ve patofizyolojisi

1. Glomerüler Yapı Üzerindeki Değişiklikler: Kronik nefropatilerin ilk hasardan bağımsız olarak SDBH'na ilerlemesi çok yaygındır. Progresif non-kistik KBH'larının çoğu glomerüler kaynaklı olmasına rağmen, böbrek fonksiyonlarındaki azalmanın asıl belirleyicisi genellikle eşlik eden ve ilerleyen tübülointerstisyel hasarın boyutudur. Her ne kadar birçok sebep bulunsa da KBH progresyonunda artmış idrar proteininin bağımsız bir belirleyici olduğu ileri sürülmüştür (Şenel *et al.* 2019).

2. Tübüler Yapı Üzerindeki Değişiklikler: Glomerüler hasar nedeniyle oluşan proteinürik ultrafiltrat tübüler apoptoza neden olmaktadır, buna sekonder gelişen inflamatuvar yanıt ve peritübüler inflamasyon da apoptoz yanıtını artırmaktadır.

3. İnterstisyel İnflamasyon ve Fibrozis : Glomerüllere ve kan damarlarına zarar verdikten sonra Renal interstisyumda iltihaplanma ve hasar meydana gelir. Tübüler hücreler tarafından üretilen sitokinler ve kemokinler interstisyumda inflamatuvar reaksiyonlara neden olur, Bu kronik inflamatuvar hastalık interstisyumda ortaya çıkar, Bu süreç, kronik böbrek hastalığında gelişen interstisyel fibrozisin nedenidir (Şenel *et al.* 2019).

2.2.1 Kronik böbrek hastalığının tarihçesi

MS 1940 yılında İngiltere'de akut böbrek yetmezliğini ortaya çıkaran olay, akut tübüler nekroz olarak da bilinen küçük böbrek tübüllerinin akut ölümünden meydana gelmiştir. Britanya Savaşı kurbanları, küçük böbrek tübüllerindeki ayrı dokuların ölümü nedeniyle yaralanmış ve böbreğin işlevinde ani bir bozulmaya neden olmuştur (Vupputuri *et al.* 2004).

Tarih boyunca böbrek hastalıklarının analizi: 1973 yılında Japonya Çalışma Bakanlığı zorunlu bir sağlık muayenesi girişimi başlatmıştır.

Bu süreç kan kimyası ve idrar tahlili incelemelerini içermektedir. Eğitim, Bilim ve Kültür Bakanlığı 1974 yılında 6-18 yaş arası çocuklar için zorunlu sağlık taraması programını başlatmıştır (Eknoyan and Nagy 2005).

Okul Sağlığı Yönetmeliği'nde belirtilen gerekliliklere uyuyoruz. Çalışmada, çocuk hastalarda glomerülonefritin başlangıç evresini tespit etmek için idrar tahlili yapılmıştır.

1979 yılında test sıklığı iki yılda bir yerine yılda bir olarak değiştirilmiştir. Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı 1983 yılında 40 yaş ve üzeri yetişkinler için ülke çapında bir toplum sağlığı tarama programı uygulama sorumluluğunu üstlenmiştir (Eknoyan and Nagy 2005).

2.2.2 Kronik böbrek hastalığının nedenleri ve önlenmesi

Kronik böbrek hastalığının çok sayıda nedeni vardır. Diabetes mellitus ve uzun süreli, kontrolsüz yüksek tansiyon kronik yetmezliğin en yaygın nedenleridir. Kalıcı yetmezliğin iyi bilinen bir diğer nedeni de polikistik böbrek hastalığıdır (Musabayane 2012).

İbuprofen ve asetaminofen (parasetamol) gibi yaygın kullanılan ilaçlar potansiyel olarak kronik böbrek yetmezliğine neden olabilir. Hantavirüs gibi bazı bulaşıcı hastalık etkenleri böbreklere saldırarak böbrek yetmezliğine neden olabilir (Farquhar *et al.* 1999).

Diğer nedenler şunlar da olabilir:

- Kalp krizi geçirmiş olmak,
- Siroz,
- Şiddetli dehidrasyon,
- Ciddi bir bakteriyel enfeksiyona maruz kalma,
- İkinci veya üçüncü derece cilt yanıkları.

Böbrek yetmezliğinin ilk belirtileri:

Her zaman bitkin olma, hafif efordan sonra bile nefes darlığı (Bu ya akciğerlerde sıvı birikiminden ya da anemiden kaynaklanır), halsizlik veya baş dönmesi, dağınık düşünme, ellerde, ayaklarda veya yüzde yoğun kaşıntı ve şişlik. Bu durum, böbreklerin atması gereken sıvılar kanda tutulduğunda ortaya çıkar (Kopple 2001).

Genetik yatkınlık da kronik böbrek hastalığının çok önemli bir nedenidir.

Hint gazetesi Time Now News'e göre, bir Amerikan araştırması, ailede böbrek hastalığı öyküsü ile özellikle birinci derece akrabalar arasında üç kat artan kronik böbrek hastalığı riski arasında yakın bir bağlantı bulmuştur.

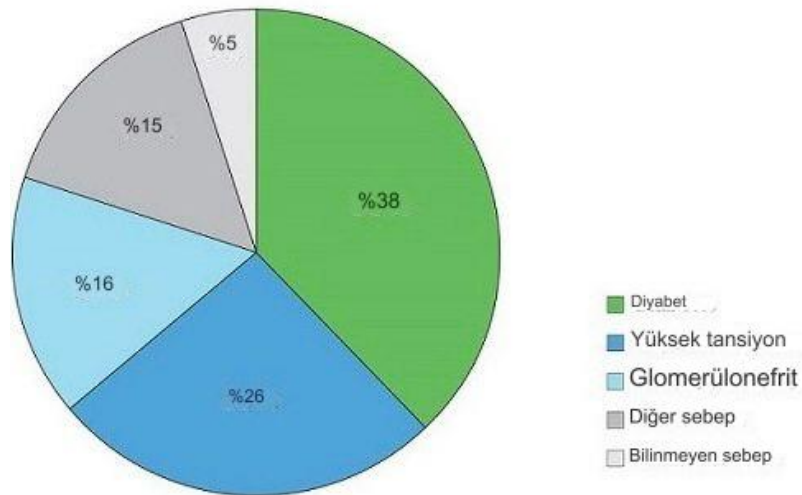
Çalışma, ailede hastalık öyküsü ile bilinen bir hastalığa yakalanma olasılığı arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Ancak bu bulgu, yakın zamanda Amerikan Bilinen Hastalıklar Dergisi'nde yayınlanan çalışmaya özgü değildir. Çalışma aynı zamanda hastalıktan etkilenen birinci derece bireylerde bilinen bir hastalığın varlığını bilinen bir neden (KBH) ile karşılaştırmıştır.

Çalışma, kronik böbrek hastalığı olan birinci dereceden bir akrabası olan kişilerin bu hastalığa yakalanma riskinin genel nüfusa göre üç kat daha fazla olduğunu ortaya koydu. Bu risk, aşırı kilolu, yüksek tansiyon, diyabet, yüksek kolesterol, kalp hastalığı öyküsü olan veya sigara içen kişiler de dahil olmak üzere herkes için aynıydı (Laouari, D *et al.* 2011).

ABD'nin Pennsylvania eyaletinde All Medicine tarafından yürütülen yakın tarihli bir çalışma, koronavirüs ölümlerinin, özellikle kronik hastalıkları olan hastalar arasında sağlıklı bireylere kıyasla virüs riskini 1,5 ila üç kat artırabileceğini ortaya koymuştur.

İngiliz “Daily Mail” gazetesine göre araştırma ekibi, sonuçların doktorların hangi hastaları yakından izleyeceklerini bilmelerine ve sağlık yetkililerinin yüksek risk altındaki nüfusları hedef alan müdahaleler geliştirmelerine yardımcı olabileceğini doğruladı (Kusek *et al.* 2002).

Aşağıdaki şekil kronik böbrek hastalığının çeşitli nedenlerinin yüzdeleri göstermektedir.



Şekil 2.7 Kronik böbrek hastalığının bazı nedenlerinin yüzdeleri (Centers for Disease Control and Prevention 2019)

Kronik böbrek hastalığının (KBH) tespit edilmesi ve önlenmesine yönelik programların uygulanmasına yönelik mali kaynak tahsisi,

Kronik böbrek hastalığını tespit etmeyi ve azaltmayı amaçlayan girişimlere yönelik mali kaynak tahsisi, hükümet organlarını, sivil toplum kuruluşlarını, hayırsever kuruluşları ve ilaç sektörünü kapsamalıdır. Sivil toplum kuruluşları ve hayırsever gruplar, bu tür programları benimsemeleri ve desteklemeleri için hükümetler üzerinde baskı oluşturmada ve onları motive etmede önemli bir rol üstlenmektedir.

Belirlenen bireylerin çoğunun altta yatan böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmak için ilaç müdahalelerine ihtiyaç duyacağı göz önüne alındığında, ilaç sektörünün kronik böbrek hastalığını hedefleyen tarama programlarını desteklemesi beklenmektedir (Schieppati and Remuzzi 2004).

Ayrıca, reçetesiz ilaçların aşırı kullanımından kaçınılması.

Yüksek tansiyon ve diyabet gibi böbrek hastalığı risk faktörlerinin azaltılması, düzenli egzersiz yapılması, kilonun korunması, tütün ürünlerinden uzak durulması ve doğru beslenilmesi (Mani 2003).

Kronik böbrek hastalığı tedavisi: Kronik böbrek hastalığının (KBH) şu anda kesin bir çözümü yoktur, yine de semptomları hafifletmek ve ilerlemelerini engellemek mümkündür. Kronik böbrek hastalığı için uygun tedavi seçeneklerinin belirlenmesi hastalığın spesifik evresine bağlıdır.

Kişinin yaşam tarzındaki değişiklikleri kabul etmesi,

Hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi komorbiditeleri yönetmeyi amaçlayan farmasötik müdahaleler,

Evre 5'teki ileri kronik böbrek hastalığı (KBH) vakalarında, tipik olarak terapötik bir müdahale olan hemodiyaliz gereklidir.

Kronik böbrek hastalığı (KBH) son, ileri aşamasına (evre 5) ulaştığında, böbrek nakli gerekli olabilir (Star 1998).

2.2.3 Kronik Böbrek Hastalığının Komplikasyonları

2.2.3.1 Hipertansiyon

Yüksek tansiyon, kronik böbrek hastalığında sık görülen bir durumdur ve sıklıkla yeterince tedavi edilmez ,ABD'de yürütülen NHANES çalışmasına evre III ve IV kronik böbrek hastalığı olan hastaların yüzde 80'i katılıyor ,Yüksek tansiyon tespit edilmesine rağmen bu hastaların sadece %20'si tedavi görmektedir,Kronik böbrek hastalığında yüksek tansiyon diyaliz sırasında ve sırasında ortaya çıkar .

2.2.3.2 Anemi

Anemi, böbrek yetmezliği olan hastalarda sık görülen bir komplikasyondur. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre anemi, hemoglobin değeri olarak tanımlanmaktadır.

Böbrek fonksiyonu daha da azaldıkça ve glomerüler filtrasyon hızı düşmeye devam ettikçe aneminin şiddeti de artar. Böbreklerin tübüler hastalıklarında aneminin şiddeti glomerüler hastalıklara göre daha yüksektir(Macdougall 2001).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda aneminin birçok nedeni olmasına rağmen eritropoietin (EPO) eksikliği ve demir eksikliği en sık görülen nedenlerdir. Bu hasta grubunda demir eksikliğinin ana nedenleri şunlardır: proteinden fakir beslenme, fosfor bağlayıcı ilaçlar, hastalardan sık kan alınması, diyalizerde kan kalması ve gizli kanamalardır. Diğer anemi nedenleri arasında ise, hemoliz, üremik toksinler, yetersiz diyaliz, alüminyum birikimi hiperparatiroidi, folik asit eksikliği yer almaktadır , Bu hastalarda eritrositin yaşam süresi de kısalmıştır.

2.2.3.3 İmmün Sistem Bozukluğu

Bağıışıklık sistemi bozukluğu, kronik böbrek hastalığı olan kişilerde enfeksiyon nedeniyle yüksek oranda morbidite ve mortalite görülür. Bakteriyel ve viral enfeksiyonların sıklığı artar. Normal böbrek fonksiyonu ile insanlarla karşılaştırıldığında kronik böbrek hastalığı olan hastalarda diyalizden önce bu oran 3-4 kat daha fazladır.

Diyalize giren kronik böbrek hastalığı, Hastaların enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatma riski sekiz kat daha fazladır, böbrek replasman tedavisi alan kişiler arasındaki ölümlerin yaklaşık %8'i enfeksiyondan kaynaklanmaktadır.

2.2.4 Yaş ve cinsiyetin etkisi

Kronik böbrek hastalığının (KBH) erkeklerde ve kadınlarda ne kadar hızlı kötüleştiği konusundaki farklılıklara bakarken, erkeklerin ve kadınların glomerüler filtrasyon hızının (GFR) yaşla birlikte farklı şekillerde düştüğünü göz önünde bulundurmak önemlidir.

Araştırmalar, son evre kronik böbrek hastalığına (KBH) ilerleme oranının erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir. Kan basıncı, glikoz metabolizması veya serum kolesterol seviyelerindeki farklılıklar tek başına gözlenen cinsiyet eşitsizliğini kapsamlı bir şekilde açıklayamaz (Silbiger and Neugarten 2003).

Lu ve Klaassen (2008) glomerüler şekil, hemodinamik koşullar, lokal sitokin ve hormon aktivitesi, gen ekspresyonu ve/veya cinsiyet hormonlarının böbrek hücreleri üzerindeki etkisindeki cinsiyete özgü varyasyonların potansiyel olarak bu eşitsizliği açıklayabileceğini düşünmektedir.

Sağlıklı bireylerde bile, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) yaşa bağlı düşüşlerde cinsiyet eşitsizlikleri mevcuttur (Ahmed *et al.* 2007).

Biyolojik farklılıklar, çevresel koşullardaki değişimler, sosyoekonomik durum, yaşam tarzı seçimleri ve sağlık hizmetlerine erişim gibi çeşitli değişkenler, cinsiyetler arasında kronik böbrek hastalığı (KBH) ilerleme oranlarındaki eşitsizliğe katkıda bulunmaktadır. Tipik olarak KBH ve gelişimi için risk faktörleri olarak göz ardı edilen bu faktörler, gözlemlenen cinsiyete özgü eşitsizliklere katkıda bulunmaktadır (Taal and Brenner 2006).

Cinsiyet: Kronik böbrek hastalığı (KBH) hem erkek hem de kadın cinsiyetinden bireyleri etkilemektedir, ancak cinsiyetler arasında belirgin farklılıklar bulunmaktadır.

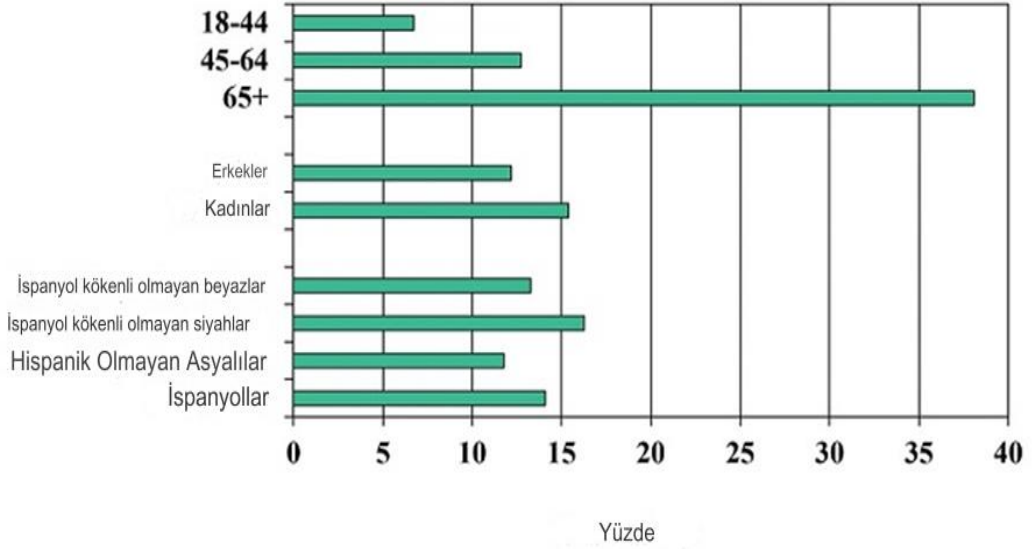
Prevalansta cinsiyet eşitsizliği: Kronik böbrek hastalığı (KBH) prevalansında erkekler ve kadınlar arasında küçük bir eşitsizlik vardır ve erkekler biraz daha yüksek bir prevalans sergilemektedir.

İlerleme: Tipik olarak, kronik böbrek hastalığı (KBH) erkeklerde kadınlara kıyasla daha hızlı bir ilerleme hızına sahiptir. Bununla birlikte, menopoz sonrası kadınlarda kronik böbrek hastalığının (KBH) ilerleme olasılığı daha yüksek olabilir (Carrero *et al.* 2018).

Nedenler: Kronik böbrek hastalığının (KBH) etiyolojisi cinsiyete bağlı olarak değişebilir. Örneğin, kadın popülasyonunda lupus nefriti gibi otoimmün böbrek hastalıklarının prevalansı daha yüksektir.

Yaş, kilo ve boy arttıkça böbreklerin boyut ve kalınlığının da arttığı gözlemlenmiştir. Cinsiyetin böbrek boyutları üzerinde farklı bir etkisinin olmadığı görüldü.

18 Yaş ve Üzeri ABD Yetişkinlerinde Yaşa, Cinsiyete ve Irka/Etnik Kökene Göre CKD Yüzdesi*



Şekil 2.8 ABD'de yetişkin yaş ve cinsiyette KBH yüzdesi (Centers for Disease Control and Prevention 2019)

2.2.5 Obezite

Araştırmacılar kronik böbrek hastalığı (KBH) ile aşırı kilo ve obezite arasında potansiyel bir ilişki olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu ilişkiye katkıda bulunan başka unsurlar da vardır. Kronik böbrek hastalığının olası sonuçlarından biri sıvı tutulması ve idrar üretiminin azalmasıdır ve her ikisi de vücut ağırlığında artışa neden olma potansiyeline sahiptir (Silva *et al.* 2017).

Çok sayıda araştırma, obezite ve böbrek hastalığı, özellikle de kronik böbrek hastalığı (KBH) arasındaki ilişkiyi kapsamlı bir şekilde incelemiş ve nedensel bir bağlantı kurmuştur (Hall *et al.* 2004).

Hariharan *et al.* (2015) göre, diabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon ile epidemik boyutlara ulaşan aşırı kilo ve obezitenin küresel prevalansı arasında önemli bir korelasyon vardır.

Özellikle yetişkin bireyler arasında kronik böbrek hastalığının (KBH) başlangıcına katkıda bulunan birçok önemli risk faktörü bulunmaktadır. Araştırmacılar ayrıca çeşitli diyet bileşenlerini, özellikle de belirli diyet modellerini kronik böbrek hastalığı (KBH) için potansiyel risk faktörleri olarak kabul etmişlerdir (Junior and Matos 2016).

Araştırmacılar obezitenin, diğer etken değişkenlerle birlikte kronik böbrek hastalığının gelişimini etkilediğini bulmuşlardır. Diyabetik nefropati, hipertansif nefropati ve fokal ve segmental glomerüloskleroz gibi durumlara karşı artan duyarlılık bu etkiyi öncelikle ortaya koymaktadır (Kopple 2010, Kopple and Feroze 2011).

Obezite ile böbreklerde görülen patofizyolojik bozukluklar renal hiperfiltrasyon ve fokal glomerülosklerozdur. Etkiler muhtemelen afferent arteriyollerin vazodilatasyonubir risk faktörüdür.

Son araştırma bulgularına göre, 2013 yılında Brezilya nüfusunun yaklaşık %50'sini etkilemiş olan obezitenin artan prevalansı nedeniyle kronik böbrek hastalığı insidansında bir artış olması beklenmektedir (Oliveira *et al.* 2018).

Brezilya'da yürütülen ve toplam 15.105 yetişkin katılımcıyı kapsayan bir dizi araştırma (ELSA-Brasil), aşırı kilo prevalansının önemli ölçüde yüksek olduğunu, özellikle bu durumun erkeklerin %65,9'unu ve kadınların %60,8'ini etkilediğini ortaya koymuştur (Schmidt *et al.* 2015).

Obezite

|

KBH Gelişme Riskinde Artış

|

KBH İlerlemesi

|

Komplikasyonlar

Kardiyovasküler Hastalık

Hipertansiyon

Diyabet

|

Azalmış Böbrek Fonksiyonu

|

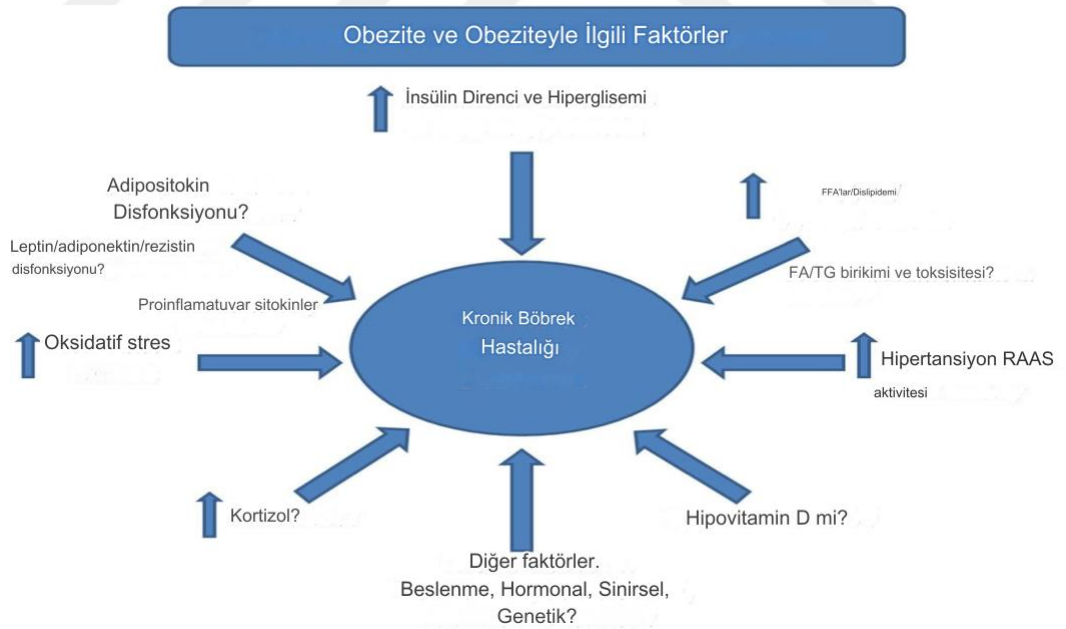
Son Evre Böbrek Hastalığı

|

Diyaliz veya

Böbrek Nakli

Obezite ve kronik böbrek hastalığı arasındaki ilişkiyi gösteren diyagram (National Heart, Lung, Blood Institute, National Institute of Diabetes, Digestive, and Kidney Diseases (US) 1998).



Şekil 2.9 Obezite ve obezite ile ilişkili faktörler (Mathew *et al.* 2011)

2.2.6 Protein tüketimi

Yeterli miktarda protein tüketilmelidir. Vücutta çok fazla protein bulunması böbrekleri strese sokabilir ve böbrek hasarına neden olabilir. Vücut ağırlığının kilogramı başına 2 gramdan fazla protein tüketmek kişiyi böbrek hasarı veya böbrek yetmezliği riskiyle karşı karşıya bırakır.

Böbrek, protein metabolitlerinin parçalanması ve ortadan kaldırılmasını içeren amino asitlerin ve proteinlerin metabolizmasında hayati bir rol oynar. Bu durum, diyetle alınan protein tüketiminin böbrek tarafından düzenlenen metabolik süreçler ve böbreğin kendi işlevi üzerindeki önemli etkisini vurgulamaktadır. Yüksek proteinli bir diyet böbreklere zarar verme ve zararlı protein yan ürünlerinin birikmesine neden olma potansiyeline sahiptir. Buna karşılık, düşük proteinli bir diyet (LPD) böbrek yetmezliği yaşayanlar için bazı avantajlı sonuçlar sağlayabilir. Ancak kronik böbrek hastalığının (KBH) tedavisinde LPD'nin faydalarını uygulamaya yönelik ilgi ve kararlılık düzeyi değişkenlik göstermektedir. Bu araştırma, çok protein tüketmenin böbrek fonksiyonu üzerindeki olası kötü etkilerini, daha az protein tüketmenin böbrek ömrünü uzatmadaki olası iyi etkilerini ve kronik böbrek hastalığını (KBH) tedavi etmenin bir yolu olarak diyetle proteini sınırlamanın arkasındaki nedenleri ve yolları incelemektedir (Ko *et al.* 2017) .

Kronik böbrek hastalığında temel olarak dengeli beslenmeye dikkat edilmelidir. Günlük protein alımı sınırlandırılmalıdır. Potasyum, sodyum ve fosfat içeriği yüksek olan besinlerden kaçınılmalıdır. Bitkisel proteinler, hayvansal proteinlere tercih edilmelidir.

2.3 Laboratuvar Değerlendirmesi

Çeşitli böbrek hastalıklarının erken teşhisi tedavilerine büyük ölçüde yardımcı olur, böylece böbrek sağlığı için gerekli testlerin yapılması çok önemli hale gelir.

Bir laboratuvar testleri serisi olan böbrek performans testi, böbreklerin vücut atıklarını ortadan kaldırma veya idrara protein kaçacağını tespit etme konusundaki etkinliğini değerlendirir. Bu işlem, böbrek hastalığının teşhisine yardımcı olan kan ve idrardaki çeşitli analitlerin konsantrasyonlarının ölçülmesiyle gerçekleştirilir. Daha önce kronik böbrek hastalığı teşhisi konmuş hastalara erken evrelerde veya takip amacıyla böbrek performans testi uygulanabilir (Levey *et al.* 2002).

Yetişkinlerde böbrek yetmezliğini teşhis eden kan testinin aynısı çocuklarda da böbrek yetmezliğini teşhis edebilir.

İdrarda protein tespit edilmesi ve tıkanıklıkların, yumruların veya diğer anormalliklerin belirlenmesi için genellikle ultrasonografi olmak üzere böbrek ve idrar yolu görüntülemesi kullanılır.

Böbrek biyopsisi, bir durumun teşhisi veya değerlendirilmesi için küçük bir böbrek dokusu parçasının çıkarılması gerektiğinde yapılır (Hogg, R. J. *et al.* 2003).

Laboratuvar testleri, hastalığın ilerlemesini etkili bir şekilde azaltarak birincil koruma aracı sağladıkları için kritik öneme sahiptir. Laboratuvarda amiloid ile birlikte kreatinin, üre, serum potasyumu, serum sodyumu ve C-reaktif protein gibi önemli ölçümler analiz edilir. PCV, eGFR ve bir protein ile Hb araştırılır. Tüm bu analizler böbreklerin sağlık durumunun anlaşılmasında çok önemlidir.

2.3.1 Serum amiloid A proteini

Hem insan hem de hayvan vücudundaki karaciğer Serum Amiloid A (SAA) üretir. Kan, yağlı tuzlar ve enflamasyon için taşıyıcı bir protein görevi görerek bunu salgılar.

Amiloid A (SAA) plazmanın bileşenlerinden biri ve amiloidin öncüsü olarak kabul edilir. Karaciğer, aktif monositler tarafından salgılanan proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak öncelikle bu akut faz reaktan proteinini üretir (Sack 2020).

Serum amiloid A (SAA) olarak bilinen protein, çok çeşitli bozukluklar için tanısıl, prognostik veya terapötik bir gösterge olarak hizmet etme potansiyeline sahiptir. Enfeksiyon, travma, enflamatuar yanıtlar ve neoplastik süreçler gibi konakçıdaki birçok fizyolojik durum, yüksek serum amiloid A (SAA) konsantrasyonları ile ilişkilidir. Serum amiloid A (SAA) seviyelerindeki artış, hafif enflamatuar olaylarda on kattan yüz kata, şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar ve kronik enflamatuar bozuklukların akut alevlenmeleri sırasında bin kata kadar değişen önemli bir değişkenlik gösterir (Steel and Whitehead 1994).

2.3.1.1 SAA genlerinin genetik bileşimi

İnsan genomunda SAA1, SAA2, SAA3 ve SAA4 olmak üzere dört farklı genden oluşan bir küme bulunmaktadır. Bu küme, 11. kromozomun p15.1 bölgesinde 150 kilobazlık (Kb) bir alan içinde yer almaktadır (Sellar *et al.* 1994). Genetik bileşim dört ekzon ve üç introndan oluşur (Steel *et al.* 1993). Bu durum, üç ekzon ve iki intron konfigürasyonu gösteren SAA3 geni için geçerli değildir (Larson *et al.* 2003).

2.3.1.2 Amiloid A amiloidoz

Amiloid hastalık olarak da bilinir, bağdokusunda amiloid birikimiyle nitelenen hastalık. Amiloid, antikor etkinliği gösteren bir protein grubu olan, immünoglobülinlerden türeyen, lifsi yapıda bir protein-karbonhidrat bileşiğidir (glikoprotein). Bu maddenin dokulara sızarak birikmesinden ileri gelen hastalık bütün vücudu etkileyebildiği gibi, gırtlığa ya da üst solunum yollarının başka bir bölgesine yerleşen tümör benzeri bir oluşumla da sınırlı kalabilir. Yalnızca belli bir bölgedeki dokularla sınırlı olan amiloidoz, başka herhangi bir hastalıkla ilintisi olmayan ve doğrudan ortaya çıkan birincil bir hastalıktır (Urieli-Shoval, S et al. 2000).

Tüm vücudu etkileyen amiloidoz ise ya kendiliğinden birincil olarak gelişir ya da tüberküloz, frengi, romatoid artrit gibi uzun süreli enfeksiyonları izler. Bütün vücuda yayılan birincil amiloidozun etkin tedavisi henüz bulunamamıştır, başka bir hastalığa

bağlı olarak gelişen (ikincil) ve tüm vücudu saran amiloidoz da ise, neden olan hastalığın tedavisi amiloidozun da büyük ölçüde iyileşmesini sağlamaktadır. Belli dokularla sınırlı kalan amiloidoz genellikle cerrahi yöntemlerle tedavi edilir.

Amiloidoz belirti ve semptomları, hastalık ileri bir aşamaya gelene kadar ortaya çıkmayabilir. Semptomların ortaya çıkışı, zarar gören belirli organlara bağlı olarak değişebilir.

Amiloidozun klinik belirtileri aşağıdaki belirti ve semptomları kapsayabilir: Aşırı yorgunluk ve halsizliğin yanı sıra solunum sıkıntısı, hastanın el ve ayaklarında ağrı, karıncalanma ve uyuşmanın yanı sıra bacaklarında ödem görülür. Kanlı ishal veya kabızlık gibi belirtilerin yanı sıra dil o kadar büyümüştür ki ucu zaman zaman dalgalı görünebilir. Özellikle göz çevresinde olmak üzere ciltte renk değişikliği, atrofi veya morarma olabilir (Urieli-Shoval, S et al.2000)

SAA'nın, sekonder amiloidozun patofizyolojisini etkilediği kuşkusuzdur. Gerçekten de AA amiloidozunun tanınması, AA proteinine karşı antikorların SAA ile çapraz reaksiyon göstermesinden önce gerçekleşmiş ve bu da bu hastalıktan sorumlu serum bileşeninin tanımlanmasına yol açmıştır (Levin *et al.* 1973).

AA proteinlerinin uzunluğu 76 ila 79 amino asit arasında değişir. SAA'nın proteolitik bölünmesi, N terminalinde AA proteini bulunan AA proteinlerini üretir. SAA'nın tekrarlayan veya kronik olarak yüksek serum konsantrasyonları ile karakterize kronik vakalar AA amiloidozunu tetikler. Bununla birlikte, SAA'dan AA proteinlerini üreten mekanizma belirsizliğini korumaktadır. Henüz tam olarak bilinmemektedir (Westermarck *et al.* 2015).

SAA'dan gelen AA proteininden aşırı hidrofobik beta tabakalarının üretimi AA amiloidozunu karakterize eder. Bu beta tabakaları daha sonra oligomerler oluşturmak üzere toplanır. Bu oligomerler böbrek, dalak ve karaciğer gibi birçok organda proteolize

dirençli çözünmez fibriller halinde bir araya gelme yeteneğine sahiptir (Pinney and Lachmann 2012).

Amiloidoz, insan vücudunun çeşitli organlarında amiloid protein birikimi ile karakterize, seyrek görülen patolojik bir durumdur. Çalışmalar, amiloid protein birikiminin organ işleyişi üzerindeki zararlı etkilerini ortaya koymuştur. Potansiyel olarak etkilenen organlar arasında kalp, böbrekler, karaciğer, dalak, nörolojik sistem ve sindirim sistemi bulunmaktadır.

2.3.1.3 Amiloidozun nedenleri

Amiloidoz, kalıtsal ve edinsel varyantlar dahil olmak üzere çeşitli formları içerir. Genetik anormallikler ilkinen neden olurken, inflamatuvar bozukluklar veya uzun süreli diyaliz tedavisi gibi dış koşullar ikincisine neden olur. Birçok üye bu kategorilere girmektedir. Diğer koşullar etkilerini vücuttaki belirli bir bölge veya sistemle sınırlar.

Amiloidoz bazı kanser tipleriyle (multipl miyelom, Hodgkin hastalığı) ve bir bağırsak hastalığı olan ailesel Akdeniz ateşi ile ilişkili olabilir. Diğer olgularda uzun dönemde diyaliz tedavisi görmüş böbrek hastalarında görülebilir. Amiloidozun kesin nedeni bilinmemektedir. Genellikle 50 yaş ve üzerinde görülmektedir.

Romatoid artrit, Crohn hastalığı veya ülseratif kolit gibi kalıcı bir enfeksiyöz veya inflamatuvar durum otoimmün amiloidoza neden olur (Brunger *et al.* 2020).

2.3.1.4 Amiloidoz çeşitleri

İmmünoglobulin hafif zincir amiloidozu olarak da bilinen hafif zincir amiloidozu tıbbi bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde bu amiloidoz türüne sıkça rastlanmaktadır. Primer

amiloidoz bu hastalığın bir diğer adıdır. Kalp, böbrekler, karaciğer ve sinirler en sık etkilenen organlardır.

Bu tip aynı zamanda immün amiloidoz veya sekonder amiloidoz olarak da bilinir. Bu durumun yaygın nedenlerinden biri olan romatoid artrit gibi iltihaplı hastalıklara neden olur. Genellikle böbrekler, karaciğer ve dalak gibi organları etkiler.

Diyalizle ilişkili amiloidoz (DRA): Eklemlerde mikroglobulin 2 proteininin birikmesi, yapay böbrekler veya diyaliz ile ilişkili olan amiloidlere neden olur.

Ailesel Akdeniz ateşi (FMF) olarak bilinen, yüksek vücut ısı ve artrit ile kendini gösteren ailesel bir amiloidoz formu vardır ve biriken amiloid türü, sekonder amiloidozda bulunan amiloid türüne oldukça benzerdir (Coelho *et al.* 2013). Senil sistemik amiloidoz yaşlanma ile bağlantılı olup, özellikle yaşlılarda kalbi etkiler.

2.3.1.5 Kronik böbrek hastalığı ile serum amiloid A proteini

Enflamasyonun akut fazı serum amiloid A (SAA) üretir. Kronik böbrek hastalığı (KBH), zaman içinde böbrek fonksiyonlarında azalma ile karakterize tıbbi bir durumdur. Böbrek yetmezliği ile bağlantılı kronik enflamatuvar durum, kronik böbrek hastalığı (KBH) olan bireylerde yüksek serum amiloid A (SAA) düzeylerine yol açabilir (Gillmore *et al.* 2001).

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek sisteminin atık maddeleri etkili bir şekilde ortadan kaldırma ve sıvı ve elektrolit dengesini düzenleme kapasitesinin azalması ile karakterize edilir. Araştırmacılar, kronik böbrek hastalığı (KBH) olan bireylerde serum amiloid A (SAA) düzeylerinin yükselmesini kardiyovasküler komplikasyonlara yatkınlığın artması ve böbrek fonksiyonlarının daha hızlı bozulmasıyla ilişkilendirmiştir (Nelson *et al.* 1991).

Bazı çalışmalar serum amiloid A'nın (SAA) böbreklerde ciddi inflamasyona ve hücre ölümüne yol açabileceğini göstermektedir (Dieter *et al.* 2016).

Serum Amiloid A proteini kronik böbrek yetmezliğini (KBH) farklı şekillerde etkileyebilir. Bunlardan ilki amiloid birikimidir. Serum amiloid A proteini kan damarlarında ve böbrek dokusunda birikerek doku hasarına ve böbrek fonksiyonlarında azalmaya yol açabilir. Diğeri ise artmış vazospazmdır. Serum amiloid A proteini vazospazmı uyaran bir faktör olarak kabul edilir, bu da kan damarlarının daralmasına ve böbreklere giden kan akışının azalmasına neden olarak işlevlerini etkiler (Real de Asúa *et al.* 2014).

2.3.2 C-reaktif protein

kalsiyum iyonlarının varlığında *S.pneumoniae*'nin somatik C polisakkaridi ile presipitasyon veren bir akut faz serum proteinidir. İlk defa 1930 yılında Tillet ve Francis, hasta serumlarında *S. Pneumoniae*'nin tipe özgül olmayan bir antijeni ile presipitasyon veren bir protein bulmuş ve buna C-reaktif protein adını vermişlerdir (Larsson ve ark.1992). CRP karaciğerde sentezlenen, her biri 187 aminoasit içeren beş alt ünitelerden oluşan, molekül ağırlığı 106 kilodalton olan, pentraksin ailesine üye bir proteindir. Bu protein ailesinin özelliği siklik pentamerlerden oluşmasıdır. Birbirine nonkovalent bağlarla bağlı, glikozillenmemiş benzer 5 subünitten oluşan, diskoid

Kandaki C-reaktif protein (CRP) düzeyleri enflamasyona yanıt olarak artar (CRP bir akut faz proteinidir) (Thompson *et al.* 1999). Vücuttaki görevi, bakterilerin ve ölü ya da hareketsiz hücrelerin yüzeyinde bulunan fosfokoline bağlanarak C1Q kompleksi aracılığıyla kompleman sistemini harekete geçirmektir. Makrofajlar ve adipositler madde salgıladığında, karaciğer C-reaktif protein üreterek yanıt verir (Kasapis and Thompson 2005).

CRP düzeyi inflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 24-48 saat sonra en yüksek değerine ulaşır. Normal düzeyinin 100 ila 2000 katına kadar

yükselebilir. CRP düzeyi inflamasyon ve doku hasarı devam ettiği sürece yüksek kalır, yarı ömrü 4-7 saat arasında değiştiğinden inflamasyon sonlandığında ancak 3-7 gün içerisinde normale döner (Jaye and Waites 1997).

Bilim adamları Tellez ve Leopold, 1930 yılında vücuttaki enfeksiyonlar sırasında kandaki belirli bir proteindeki değişiklikleri fark ettiklerinde C-reaktif proteini keşfetmişlerdir. O zamandan beri, çok sayıda tıbbi ve araştırma çalışması C-reaktif proteini inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanmıştır (Tillett and Francis 1930).

Enflamasyon arttıkça, karaciğer yabancı mikropları ortadan kaldırmak için daha fazla üretir ve bu da onu enflamasyonun bir kan göstergesi haline getirir.

Genel olarak, yüksek CRP testi vücutta enflamasyonun varlığını gösterir, ancak bazı hastalıklarla ilişkili olabilir. Pnömoni veya tüberküloz gibi bakteriyel enflamatuvar enfeksiyonlar, vaskülit, romatoid artrit ve böbrek yetmezliği gibi kronik enflamatuvar hastalıkların yanı sıra Lupus gibi otoimmün hastalıklarla birlikte vücudun herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir.

Akciğer kanseri ve lösemi gibi belirli kanser türleri ve kötü huylu tümörlere ateş, viral enfeksiyonlar, çeşitli kalp hastalıkları ve kalp krizi gibi semptomlar eşlik edebilir. Gastrointestinal bozukluklar ve bağırsak iltihabı. Osimo *et al.* (2019) yılında osteoit, yanık yaralanması, sigara kullanımı ve obezite gibi durumları tanımlamıştır.

2.3.2.1 Kronik böbrek hastalığı ile C-reaktif protein

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek fonksiyonlarının uzun bir süre boyunca kalıcı olarak bozulmasıyla ayırt edilen patolojik bir durumdur. C-reaktif protein (CRP) kardiyovasküler hastalıklar için bir gösterge görevi görür ve kronik böbrek hastalığı teşhisi konan kişiler arasında ölüm oranlarını tahmin edebilir. Yüksek düzeyde C-reaktif protein (CRP) sergileyen kronik böbrek hastası (KBH) bireylerin derhal tespit edilmesi zorunludur (Annuk *et al.* 2005).

Büyük olasılıkla makrofajlar olmak üzere farklı türde enflamatuvar hücreler ve tübüler hücreler ve endotelial hücreler gibi böbreklerin içindeki hücreler, bir kişide böbrek hastalığı olduğunda C-reaktif protein (CRP) üretir (You *et al.* 2016).

Akut enfeksiyon veya enflamasyon durumlarında, enflamatuvar stimülasyonun başlaması 4 ila 10 saat içinde C-reaktif protein (CRP) salınımını tetikleyebilir. Salgılanması 48 saatte en yüksek noktasına ulaşır ve 19 saatlik nispeten kısa bir yarılanma ömrüne sahiptir (Messias *et al.* 2020).

Bireyler kronik olarak yüksek C-reaktif protein (CRP) düzeyleri göstermiştir. Birey, kronik inflamasyon gelişimine yol açabilecek kronik böbrek hastalığı (KBH) veya son dönem böbrek hastalığı (SDBH) tanısı almıştır. Dolayısıyla, artmış C-reaktif protein (CRP) düzeyi, enflamatuvar yanıtın varlığını, doku hasarını ve kronik hastalıkların gelişimini gösteren bir biyobelirteçtir (O'Flynn *et al.* 2016).

2.3.2.2 Serum amiloid A proteini ile C-reaktif protein

Hızlı reaksiyon gösteren serum amiloid A (SAA) bir başka akut faz göstergesidir. SAA düzeyleri, CRP düzeylerinde olduğu gibi, enflamatuvar stimülasyonu izleyen saatler içinde akut fazda yükselir ve SAA'daki artış CRP'deki artıştan daha büyük olabilir. Nispeten hafif enflamatuvar uyaranlar SAA reaksiyonlarını tetikleyebilir. Hepatositler ağırlıklı olarak SAA üretirken, mevcut çalışmalar adipositlerin de SAA ürettiğini ve serum konsantrasyonunun BMI ile uyumlu olduğunu göstermektedir (McPherson and Pincus 2021).

Sağlıklı bireylerin kanında, önemli ölçüde düşük konsantrasyonlarda da olsa (SAA tipik olarak 20-50 g/mL'ye ulaşır) hem CRP hem de SAA bulunur. Ancak, inflamasyonun başlamasından sonraki 24 saat içinde konsantrasyonları 1.000 kat artabilir.

2.3.3 Sistatin C düzeyi

Sistatin C, sistein proteaz inhibitörü olarak işlev gören düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Vücuttaki tüm çekirdekli hücreler onu üretir ve kan ve idrar gibi çeşitli vücut sıvılarında bulunur. İnsanlar öncelikle Sistatin C'yi böbrek fonksiyonu için bir biyobelirSistatin C Genel Özellikleri Sistatin C, endojen reversible sistein proteinaz inhibitörlerinden sistatin süper ailesinin bir üyesi olup glikozillenmemiştir, bir adet polipeptid zincirinden oluşur. Kütle spektrometrisi ölçümü ve tekli polipeptid aminoasit diziliminden hesaplanarak 13,343 Dalton kütleyle sahip olduğu belirlenmiştir. Sistatin C, ekstraselüler ve/veya transelüler sistatinlerin yer aldığı ikinci grupta bulunur. Tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilip serbestçe glomeruler filtrasyona girip sonrasında tamamına yakını proksimal tubülden geri emilir ve katabolize olur. Sistatin-C geni 20.kromozomda bulunur. Protein, hemen hemen tüm vücut sıvılarında pozitif yüklüdür

Proteinlerin sistein ailesinin üyeleri birçok hücresel fonksiyonda rol oynar. (Hücre içi peptidlerin ve proteinlerin katabolizması, hormonların proteolizi, kollajen metabolizması , Malign hücrelerin normal dokulara penetrasyonuteç olarak kullanırlar).

Böbrek fonksiyonu değerlendirmesi: Böbrek fonksiyonunun bir ölçüsü olan glomerüler filtrasyon hızını (GFR) tahmin etmek için kandaki Sistatin C düzeylerini kullanırız. Kas kütlesi, yaş ve cinsiyet sistatin C düzeylerini kreatinine göre daha az etkilemektedir ve dolayısıyla böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde daha güvenilir bir belirteçtir.

Klinik kullanım: Sistatin C ölçümleri, yaşlılar, düşük kas kütleline sahip bireyler veya akut böbrek hasarı gibi geleneksel kreatinin bazlı böbrek fonksiyonu tahminlerinin yanlış olabileceği durumlarda özellikle yararlı olabilir.

Sonuçların değerlendirilmesi: Yüksek sistatin C düzeyleri böbrek fonksiyonlarında bozulmaya işaret edebilir ve kronik böbrek hastalığı (KBH), akut böbrek hasarı ve diğer böbrek bozuklukları gibi durumlarla ilişkilendirilebili.

2.3.3.1 Sistatin C seviyesi ile kronik böbrek hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH) ile Sistatin C arasındaki ilişki, böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesiyle ilgilidir

Akut böbrek hasarı riski yüksek olan yoğun bakım hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, RIFLE sınıflamasına göre risk grubunda olanlar (serum düzeyinde başlangıca göre %50 artış), Serum sistatin C düzeyi AKI'yi serum kreatinin düzeyinden 1,5 gün daha erken tespit eder ,13'ü var. , kan sistatin-C düzeylerinin kreatinin klirensi ile korele olduğunu buldu

Nefrektomi geçiren kişiler üzerinde yapılan bir araştırmada, ameliyat sonrası birinci günde kandaki sistatin-C düzeyinin arttığı, ikinci günde ise kan kreatinin düzeyinin arttığı tespit edildi (Herget-Rosenthal S *et al.*2004).

2.3.4 Kan üre azotu

Kan üre azotundan elde edilen BUN, böbrek rahatsızlıklarını teşhis etmek için kullanılan tıbbi tanı testlerinden biridir. 1,8 ila 7,1 mmol/L arasında olması standart kabul edilir.

Üre renksiz, katı kristallerdir. Su ve alkolde çözünür ancak eterde çözünmez. Tüm omurgalılarda ve bazı omurgasızlarda kan ve doku sıvılarında bulunur. İnsan idrarındaki ve genel olarak memelilerdeki ana azotlu bileşen ve protein metabolizmasının son ürünüdür (Baum *et al.* 1975).

Vücut, bir kişinin yediği gıdalardaki proteini parçaladığında oluşur. Karaciğer üreyi oluşturur ve bu üre daha sonra kandan böbreklere geçerek atılır. İdrar üreyi vücuttan atar (Hamadeh and Hoffer 1998).

Yüksek kan üre nitrojen düzeyi böbreklerin iyi çalışmadığını gösterir. Bununla birlikte, yüksek kan üre nitrojeni, yeterince sıvı içilmemesinden kaynaklanan dehidrasyondan veya idrar yolu tıkanıklığı gibi diğer nedenlerden de kaynaklanabilir (Cauthen *et al.* 2008 Yüksek üre tedavisi)

Yüksek üre birçok farklı rahatsızlıktan kaynaklanır ve yüksek üre tedavisi altta yatan nedene bağlıdır. Yüksek üreminin birden fazla nedeni varsa multidisipliner bir yaklaşımla tedavi edilmesi önemlidir, İleri düzeyde böbrek yetmezliğine bağlı üre yüksekliği yaşıyorsa hastalara diyaliz tedavisi uygulanabilir. Ancak üre yüksekliğinin nedeni bazen yüksek protein içeren beslenme ya da az su tüketmekten kaynaklı ortaya çıkabilmektedir. Bu gibi durumlarda beslenme düzenindeki değişiklikler veya su tüketiminin normal seviyelere çekilmesi gibi tedavi yöntemleri planlanır.

Düşük üre tedavisi: Altta yatan hastalığın belirlenmesi üre düşüklüğünün tedavisinde önemlidir. Üre düşüklüğüne neden olan bozukluk belirlenmeli ve tedavi buna göre tasarlanmalıdır. Ancak düşük üre genellikle yeterli protein içermeyen bir diyetten kaynaklanır. Bu nedenle daha dengeli beslenmeyi içeren düzenleme, düşük üre seviyesini düzelterek normal seviyelere döndürüyor.

Normal sınırın altındaki düşük kan üre düzeyleri nadirdir ve üre düzeyi en önemlisi diyet olmak üzere birçok faktörden etkilenebileceğinden, yüksek düzeylere kıyasla genellikle endişe nedeni olmayabilir.

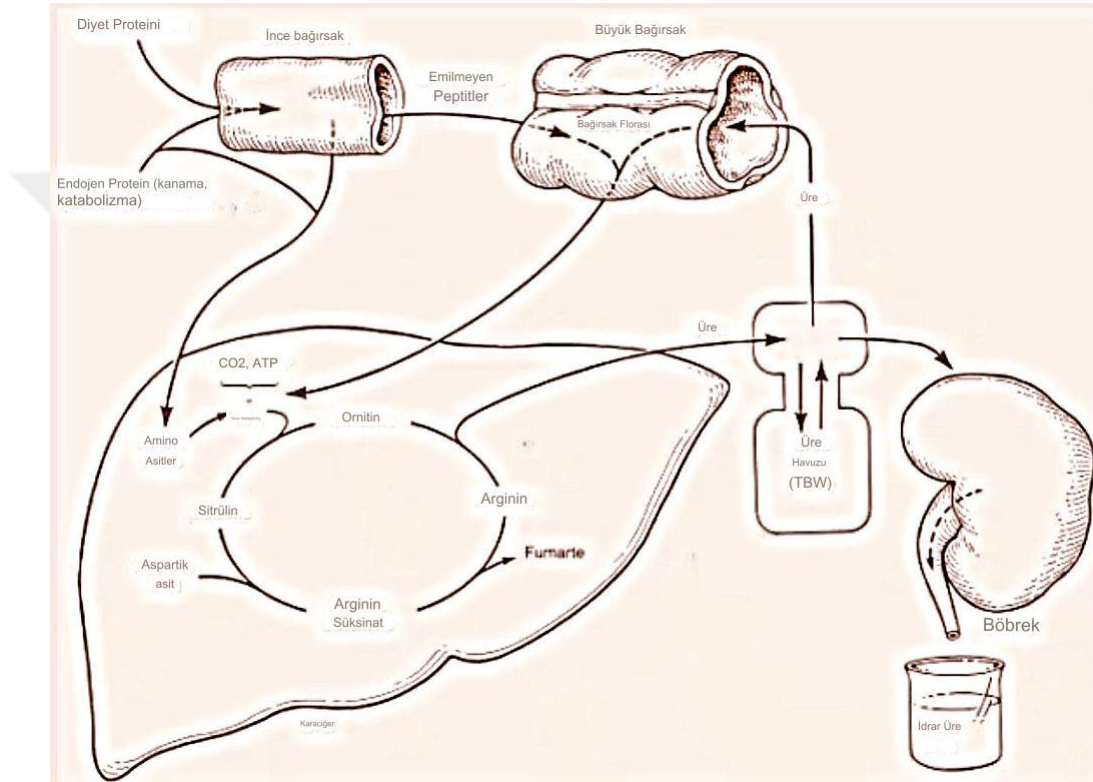
Karaciğer tipik olarak üre ürettiğinden, siroz veya karaciğer yetmezliği gibi ileri karaciğer hastalıklarından etkilenirler.

Düşük proteinli bir diyetle beslenmek üre üretiminin azalmasına yol açabilir. Bol su içmek ve sık idrara çıkma kandaki üre düzeyini azaltır.

Yüksek büyüme hormonu olarak bilinen üre döngüsünü tamamlamak için gerekli enzimlerden birinde eksikliğe neden olan kalıtsal bir hastalık mevcuttur.

Büyüme hormonu üre üretimini engeller ve büyüme hormonu eksikliği olan ve büyüme hormonu enjeksiyonları ile tedavi edilen çocuklarda daha yaygındır (Feinfeld *et al.* 2002).

Vücut geliştirme için hormonal steroid kullanımı ve ciddi kas yaralanmasına maruz kalma da dikkate alınması gereken faktörlerdir (Matsue *et al.* 2017).



Şekil 2.10 Ürenin absorpsiyonu, metabolizması ve atılımı (Weiner *et al.* 2015)

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek fonksiyonlarının kademeli olarak kaybedilmesi ve kan üre düzeylerinde artış ile karakterize edilir.

Son olarak, yüksek üre, karbamilasyon reaksiyonu nedeniyle birçok dolaylı etkiye sahiptir. Bu, ürenin parçalanmasının bir atık ürünü olan izosiyanik asidi değiştirerek vücuttaki proteinlerin yapısını ve işlevini değiştirir. Araştırmacılar karbamili anemi, ateroskleroz ve böbrek fibrozisi ile ilişkilendirmiştir. Kronik böbrek hastalığının patofizyolojisi karbamil içerir. Üre ve diğer kirleticilerin birikiminin nasıl azaltılacağını

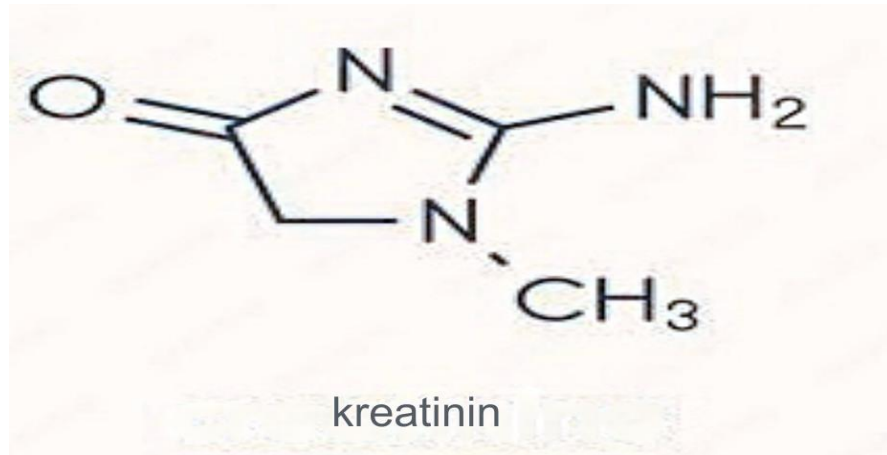
inceleyen çalışmalara göre, düşük proteinli diyetler kronik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatabilir (Lau and Vaziri 2017).

2.3.5 Kreatinin

Kreatin fosfat bu maddenin öncüsüdür ve vücut, kasların enerji üretme kabiliyetinde oynadığı hayati işlev nedeniyle kas kütlesine bağlı olarak oldukça sabit bir hızda üretir.

İnsan vücudu kreatinin moleküllerini kas aktivitesinden kaynaklanan biyolojik atık olarak sınıflandırır. Böbrek sistemi, kreatinini kan dolaşımından böbreklere taşıyarak bu bileşikleri vücuttan uzaklaştırır. Daha sonra böbrekler kreatinini szer ve idrar yoluyla dışarı atar (Delanaye *et al.* 2017).

Vücut, kreatinin siklik bir türevi olan kreatininin %2'sini her gün kreatinine dönüştürür. Başka bir deyişle, karaciğer, böbrekler ve pankreas doğal olarak bir amino asit olan kreatini üretir ve beslenme de bunu et ürünleri yoluyla sağlayabilir.



şekil 2.11 Kreatininin yapısı (Ngamchuea *et al.* 2022)

Kreatinin nemi, kas kasılması için gerekli enerjiyi üreten kimyasal döngünün bir parçası olması, yani kas dokusunun büyümesine ve enerji üretmesine yardımcı olmasında ortaya çıkmaktadır. Ayrıca nörolojik hastalıklarla, Parkinson hastalığıyla

m¼cadelede ve diyabet insidansını azaltmada önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir (Verhave *et al.* 2005).

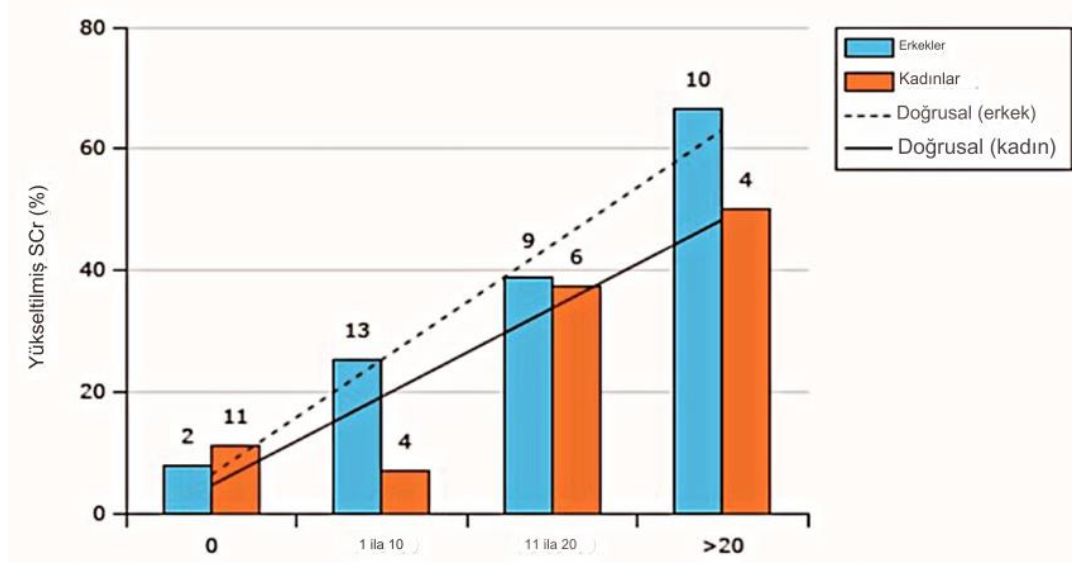
Bir besin takviyesi olarak kreatin, kas inşa etmeye, kas k¼tlesini artırmaya ve atletik performansı geliştirmeye yardımcı olur.

Böbrekler, kreatininin küçük bir kısmını kan dolaşımından aldıktan sonra aktif olarak idrarla dışarı atar. Renal kreatinin klirensi azaldığında, kan dolaşımındaki kreatinin konsantrasyonu artar.

Bu nedenle, Kreatinin Klerens Testini kullanarak hem kan hem de idrardaki kreatinin seviyelerini ölçerek kreatinin saflığını belirleyebiliriz. Bu test, böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesindeki rol¼ nedeniyle klinik öneme sahip olan glomer¼ler filtrasyon hızının bir göstergesi olarak hizmet eder (Peake and Whiting 2006).

Sebebi ne olursa olsun böbrek fonksiyonlarındaki herhangi bir zayıflık, kan dolaşımındaki kreatinin konsantrasyonunda artışa neden olur.

Yüksek kreatinin seviyelerinin potansiyel etiyolojilerinden biri, kan damarı hacminin artmasına yol açan vazodilatasyondur. Böbreklerin bakteriyel enfeksiyonu, enfeksiyon veya otoimm¼n bozuklukların bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Böbrek tüb¼llerinde hücre öl¼m¼, prostat hastalığı, böbrek taşları veya diğer idrar yolu tıkanıklığı nedenleri idrar yolu komplikasyonlarına katkıda bulunan potansiyel faktörlerdir. Ateroskleroz ve diyabetten kaynaklanan sorunlar gibi kronik rahatsızlıklarla birlikte böbreklere giden kan dolaşımının azalması, idrar yolu komplikasyonlarına potansiyel katkıda bulunan faktörlerdir (Nishida *et al.* 2015).



Şekil 2.12 Cinsiyete göre kreatinin değerindeki artış (Uemura *et al.* 2011)

2.3.6 Sodyum and potasyum

Potasyum ve sodyum, farklı fizyolojik etkilere sahip olsalar da insan vücudunda yakın bir ilişki sergilerler. Her iki besin maddesi de fizyolojik dengenin korunması için çok önemlidir ve başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere kronik hastalık riskiyle ilişkilidir. Ayrıca, böbrek yetmezliği durumu da göz önünde bulundurulmalıdır (Pohl *et al.* 2013).

Sodyumun, sinir ve kas fonksiyonlarına katkıda bulunur. Sodyum, sinir sinyallerinin iletilmesinde ve kalp kasları da dahil olmak üzere kas fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Sodyum vücuttaki sıvı dengesinin korunmasına katkıda bulunur ve kan hacmini ve kan basıncını düzenlemek için çalışır (Yan and Shapiro 2016). Sodyum, idrar yoluyla atılan miktar vücuttaki dengesini korumak için ayarlandığından böbrek fonksiyonlarında rol oynar, Hiponatremide böbrekler seyreltik idrar üretir.

Potasyum, enzimlerin işlevlerinde, hücre bölünmesi ve büyümesinde, DNA sentezinde, kalp fonksiyonlarının ve kan basıncının dengelenmesinde, reflekslerin düzenlenmesinde, kalbin düzgün çalışmasında, ödem oluşumunun önlenmesinde, asit ve baz dengesinde

ve sıvı-elektrolit dengesinde görev alır. Potasyumun vücuttaki en önemli görevi Na (sodyum) metali ile birlikte korele şekilde çalışıp vücudun sıvı elektrolit dengesini sağlamasıdır. Potasyum elementinin emilimi ince bağırsaktan, vücuttan atılımı ise böbrekler ile olur. Tıp dilinde potasyum yüksekliği hiperkalemi, düşüklüğü hipokalemi olarak adlandırılır. Beslenme veya kromozomal bozukluk sonucu potasyum yüksekliği ya da düşüklüğü insan sağlığı için risk oluşturabilir

Potasyum, kalp atışını ve kas aktivitesini düzenlemeye yardımcı olduğu için uygun hücresel fonksiyon için gerekliyken, sodyum vücudun sıvı dengesini korumak için gereklidir (Engineering and Medicine 2019).

Böbrek fonksiyonu açısından, yüksek oranda sodyum içeren diyetler böbrek fonksiyonlarında azalma ve yüksek kan basıncı ile ilişkilidir (Jones-Burton *et al.* 2006).

Böbrek yetmezliği ortaya çıktığında, böbreklerin kandaki sodyumu etkili bir şekilde uzaklaştıramaması vücuttaki sodyum ve potasyum düzeylerini etkileyebilir. Bu durum kanda yüksek sodyum düzeylerine (hipernatremi) ve yüksek potasyum düzeylerine (haypirkalimia) yol açabilir.

Kandaki yüksek sodyum düzeyi aşırı susama, bulantı, kusma, sinirsel rahatsızlıklar ve kasılmalar gibi semptomlara neden olabilir. Ciddi vakalarda, yüksek sodyum düzeyleri sinirsel titreme, kas spazmları ve kafa karışıklığı gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir (Takase *et al.* 2023).

2.3.7 Hemoglobin ve paketli hücre hacmi

Hemoglobin, kırmızı kan hücrelerinde bulunan ve demir (Fe) atomlarından oluşan bir proteindir. Solunum sistemi, akciğer organlarında oksijen alımını kolaylaştırır ve daha sonra bunu çeşitli vücut dokularına taşır, böylece organizmanın hayati fonksiyonlarını sürdürür. Birbirine bağlı iki özdeş protein hemoglobini oluşturur. Her iki proteinin varlığı hemoglobin yüklemesi ve ardından vücuttaki hücrelere oksijen iletimi için

gereklidir. Alfa ve beta olmak üzere iki protein vardır. Doğumdan önce beta proteini üretimi yoktur. Bununla birlikte, fetal faz boyunca gama olarak bilinen alternatif bir protein ortaya çıkar. Bu gelişim dönemine özel olan bu protein, doğum anına kadar beta için bir vekil görevi görür (Thomas and Lumb 2012).

Fairbanks and Tefferi (2000) göre, Latince “hematokrit” anlamına gelen PCV, kırmızı kan hücresi hacminin toplam kan hacmi içindeki yüzdesini ifade eder.

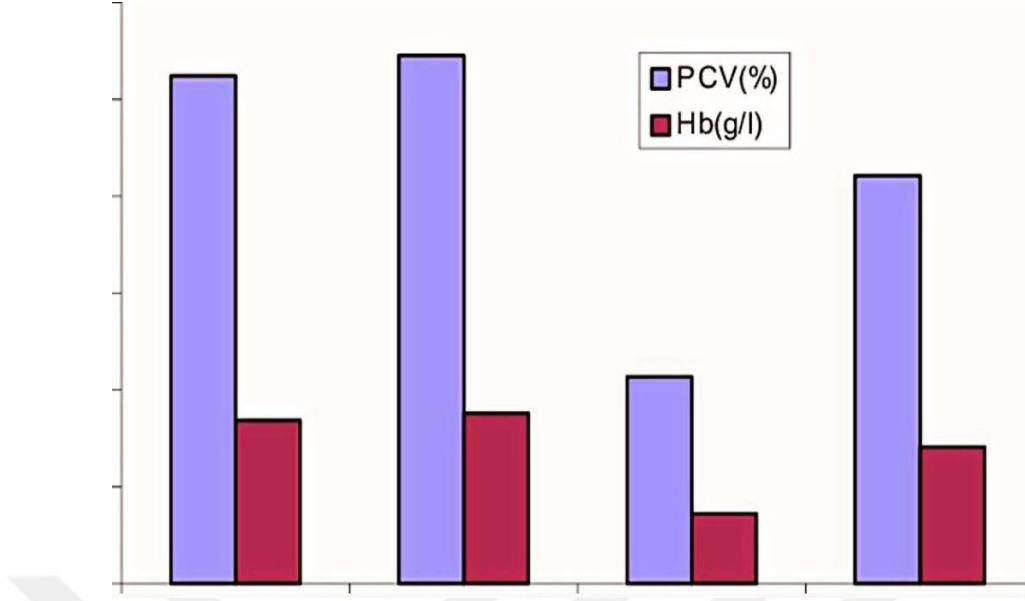
Son on yılda, her yaştan, cinsiyetten ve ırk kategorisinden diyaliz hastaları arasında Hb seviyelerinde sürekli bir artış eğilimi olmuştur (Obrador *et al.* 2001).

Anemi, kronik böbrek hastalığı (KBH) ile ilişkili yaygın bir olumsuz sonuçtur. Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan pediatrik hastalarda anemi insidansı böbrek yetmezliğinin derecesine bağlı olarak değişir. Bununla birlikte, son dönem böbrek yetmezliği durumunda, tüm hastalar nihayetinde anemi belirtisi yaşar (Hsu *et al.* 2002).

Bir hasta diyaliz tedavisi, özellikle de hemodiyaliz almaya başladığında, böbreğin yeterli endojen eritropoietin (EPO) üretememesi, kan kaybı, kırmızı kan hücresi sağkalımının azalması ve RBC ölümünün artması sonucunda anemi ortaya çıkar (Caro *et al.* 1979).

Anemi, hem pediatrik hem de diyaliz hastalarının yaşam kalitesini ve fiziksel, zihinsel ve enerjik olarak çalışma becerilerini etkiler (Klang *et al.* 1996).

Anemi için şu anda mevcut tedaviler arasında rekombinant insan EPO (veya), darbepoetin ve kan transfüzyonları bulunmaktadır. Bu son maddeler kemik iliğinde eritrositlerin gelişimini teşvik eden büyüme faktörleridir (Nissenson 2001).



Şekil 2.13 Paketli hücre hacmi (PCV) ve hemoglobin değişiklikleri (Fairbanks and Tefferi 2000)

2.3.8 Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Böbrek organları, atık ürünleri ve fazla suyu uzaklaştırarak idrar üretimiyle sonuçlanan hayati kan temizleme işlevini yerine getirir. Bu filtrasyon sürecinin verimliliğini genellikle böbreklerin glomerüler filtrasyon hızını (GFR) ölçerek değerlendirilir. Kronik böbrek hastalığı (KBH) teşhisi konulan 37 milyon kişinin yaklaşık %90'ı durumlarının farkında değildir. Böbrek hastalığının zamanında tespit edilmesi, etkili önleyici tedbirlerin uygulanmasıyla sonuçlanabilir (Sharma *et al.* 2014).

Glomerüler filtrasyon hızı incelemesi: Bu muayene böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek, özellikle de bir dakika içinde böbreklerdeki glomerül adı verilen küçük filtrelerden geçen kan miktarını tahmin etmek için kullanılır.

Böbrek ünitesinde bulunan glomerüller, yüksek geçirgenliğe sahip kılcal damarlardan oluşan bir düğümdür. Bu düğüm, atıkları filtreleyerek idrar üretme sürecini başlatır (Glasscock and Winearls 2009).

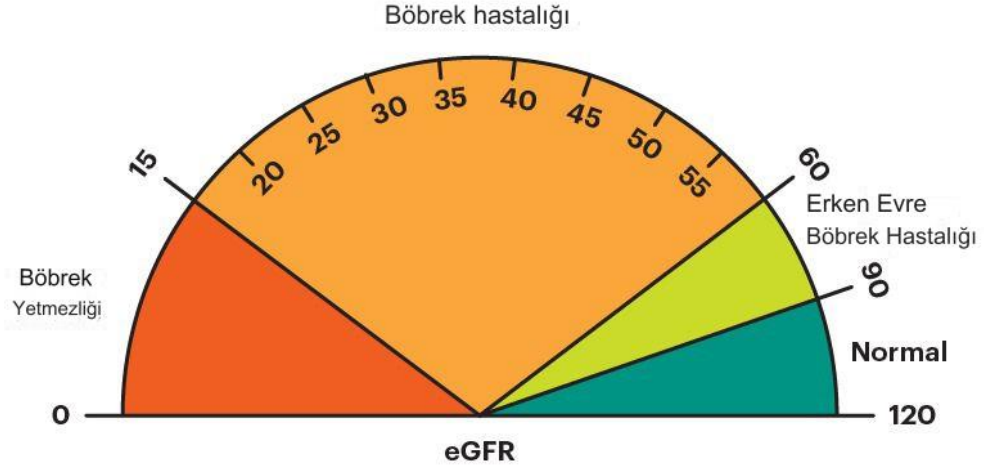
Kandaki kreatinin düzeyi, cinsiyet ve yaş gibi diğer faktörlerle birlikte, böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için yaygın bir test olan eGFR'nin tahmin edilmesine temel teşkil eder. eGFR, kronik böbrek hastalığının (KBH) evresinin belirlenmesine yardımcı olur ve böbrek hasarının boyutuna ilişkin bir tahmin sağlar.

Genellikle eGFR ile KBH arasında ters bir ilişki vardır, yani eGFR değeri ne kadar düşükse KBH'li hastanın hastalık durumu o kadar ağırdır. EGFR değerinin beklenen normal değerden düşük olması, KBH'nin varlığına veya kötüleştiğine işaret edebilir (Ku *et al.*2016).



Şekil 2.14 Böbrek verimliliği kaybının aşamalarını gösteren bir örnek (Chadban *et al.* 2003)

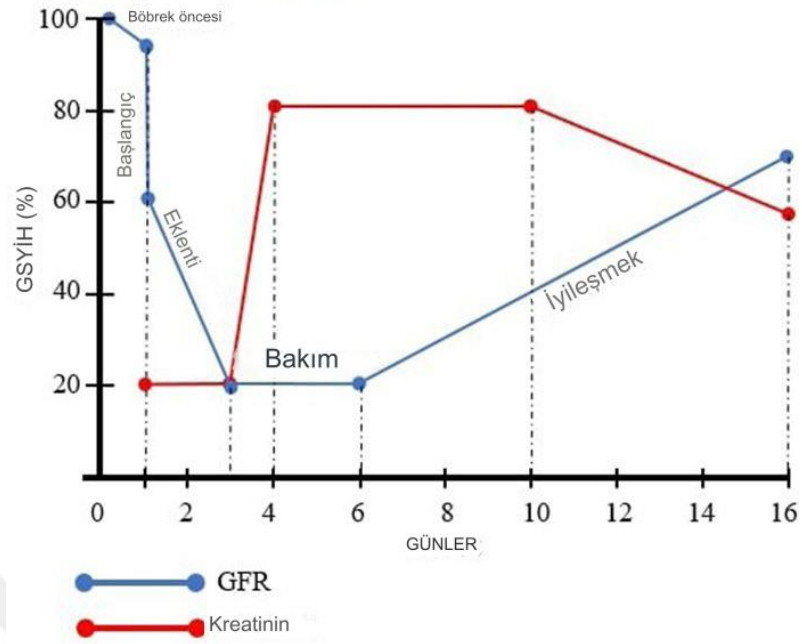
Böbrek hastalığının beş aşaması vardır. Glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), böbrek hasarının boyutuna bağlı olarak böbrek hastalığının evresini belirler. Yetişkin bireyler için ortalama tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) sıklıkla 90 değerini aşar. Böbrek hastalığı olmayan bireylerde, tahmini glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) ilerleyen yaşla birlikte ve diğer bazı faktörlere bağlı olarak düşme eğiliminde olduğu görülmektedir.



Şekil 2.15 Böbrek hastalığının evreleri (Abbasi *et al.*2010)

Böbrek kreatinin klirens oranı (eGFR), böbreklerin kreatinini kandan ne kadar iyi süzdüğünün bir tahminidir. eGFR'yi kandaki kreatinin seviyesi ile yaş ve cinsiyet gibi diğer faktörleri kullanarak hesaplanır.

Serum kreatinin düzeyi (S.cr) yükseldiğinde, böbrek kreatinin klirens oranı (eGFR) düşer ve böbrek fonksiyonunun kötüleştiğini göstermektedir. Tersine, serum kreatinin düzeyi (S.cr) düştüğünde, böbrek kreatinin klirens hızı (eGFR) artar ve böbrek fonksiyonunun iyileştiğini göstermektedir (Herget-Rosenthal *et al.* 2007).



Şekil 2.16 GFR ile kreatinin arasındaki ilişki (Stevens *et al.* 2007)

2.3.9 Diyaliz

Böbrekleri artık bu işlevleri doğal olarak yapamayan kişilerde fazla su, çözünen maddeler ve toksinlerin kandan uzaklaştırılması işlemidir. İlk başarılı diyaliz 1943 yılında gerçekleştirilmiştir.

Akut böbrek hasarı (önceden akut böbrek yetmezliği denirdi) olarak bilinen böbrek işlevinde ani ve hızlı bir kayıp olduğunda veya böbrek işlevinde kademeli bir düşüş olan kronik böbrek yetmezliği 5. evreye ulaştığında diyalize başlanması gerekebilir. 5. Evre kronik Glomerüler filtrasyon hızı normalin %15'inden az olduğunda, kreatinin klirensi dakikada 10 mL'den az olduğunda ve üremi mevcut olduğunda böbrek yetmezliğine ulaşılır (Blake *et al.* 2021).

Diyaliz, akut böbrek hasarında veya böbrek nakli bekleyenlerde geçici bir önlem olarak ve naklin endikasyonu veya mümkün olmadığı kişilerde kalıcı önlem olarak kullanılır (ED 2001).

Böbrek diyalizi süreci Seans başına 9-13 gram kayıp, Amino asit kaybı (haftada 25-40 gram) ve 25 gram, glikoz kaybı meydana gelir, diyaliz sırasında amino asit kaybı %30 oranında artar.

2.3.10 Diyaliz nedir

Kandaki atık maddelerin yarı geçirgen zar yardımı ve difüzyon aracılığı ile diyalizat sıvısına geçtiği ve vücudun hücre dışındaki sıvı yükünün azaltıldığı bir tedavi yöntemidir. Hastanın kanı, vücudun dışında adeta bir yapay böbrek görevi gören diyaliz sıvısı olan diyalizörün içinde dolaştırılır. Diyalizörün içi iki farklı alandan oluşur ve bu alanlar yarı geçirgen bir zarla ayrılmıştır. Zar mikroskobik deliklerinden oluşan bir yapıya sahiptir. Zarın bir tarafı hastanın toksik öğeler içeren kanını barındırırken, zarın diğer tarafı ise diyaliz solüsyonunu bulunur. Kan ve diyaliz sıvısı arasında sıvı ve elektrolit alışverişi difüzyon ve osmoz olayları ile gerçekleşir (Ishimura *et al.* 2007).

Diyaliz sıvısı dekstroz, sodyum, asetat, magnezyum, kalsiyum, klor ve sodyum gibi maddeler içerir. Kanda biriken ve atılması gereken potasyum, fosfor, kreatin, üre ve ürik asit gibi vücutta toksik etkiye yol açan maddeler diyaliz sıvısına geçer. Diyaliz sıvısında bulunan maddeler olan kalsiyum ve bikarbonat ise diyaliz sıvısından kana geçiş yapar.

Diyaliz tedavisine başlamadan önce önemli bir adım, kan damarlarına erişim için küçük bir cerrahi işleminden geçilmesidir.

Damar girişi diyaliz makinesine giden bir arter görevi görecektir. Diyaliz, kan akışının çok güçlü olması nedeniyle kanı filtreden yüksek bir hızda geçirir. Makine dakikada yaklaşık yarım litre kan alıp geri veriyor Diyaliz sırasında kanın vücuttan yüksek oranda akmasını ve vücuda geri dönmesini sağlamak için erişim doğru şekilde yapılır. Diyaliz tedavisi seansları haftada üç kez yapılır ve ortalama seans 4 saat sürer.

Vasküler erişim için üç farklı yol izlenebilir. Bunlar: Arteriovenöz fistül (A-V fistül), arteriovenöz greft (A-V greft) ve katater olarak sınıflandırılır (Locatelli *et al.* 2005).

3. MATERYAL VE METOT

3.1 Malzemeler

3.1.1 Şırınga

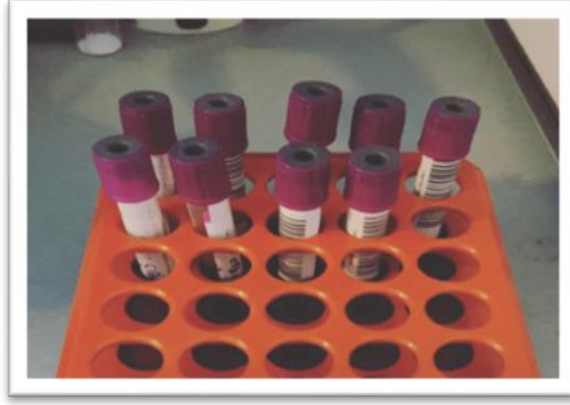
Şırınga, bir t   n i  ine rahatça kayan bir pistonu olan temel bir pompadır. Sıvıların     lmesinde, enjeksiyon uygulamasında ve vücut sıvılarının yerleştirilmesi ve çıkarılmasında kullanılır.   ıringalar tıbbi ortamlarda iğne yapmak, kan almak ve ilaç vermek gibi çeşitli görevler için sıklıkla kullanılır.

3.1.2 Turnike

Turnike, damarlar ve arterler yoluyla bir ekstremiteye kan akışını geçici olarak durdurmak için kullanılan sıkıştırıcı veya daraltıcı bir cihazdır. Tıbbi bağlamlarda, özellikle cerrahi prosedürler için veya yaralardan kaynaklanan kanamayı durdurmak için sıklıkla kullanılır. Uygun şekilde kullanıldığında, vücudun belirli bir bölümüne kan akışını anlık olarak durdurabilir.

3.1.3 EDTA t    

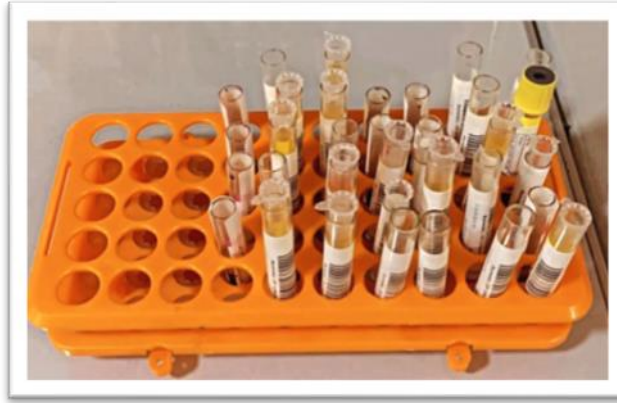
Tıbbi bağlamda, EDTA (etilendiamintetraasetik asit) t    leri kan örnekleri almak için sıklıkla kullanılır. Kalsiyum iyonlarını ba  layarak kanın pıhtılaşmasını önleyen EDTA, kanın korunmasına yardımcı olan bir antikoagülandır. Tam kan, plazma veya DNA'nın incelenmesini gerektiren testlerde sıklıkla bu tür t    ler kullanılır.



Şekil 3.1 EDTA tüpü

3.1.4 Serum tüpü

Serum, kanın pıhtılaştıktan sonra kalan sıvı kısmıdır ve kan örneklerinin bir serum tüpünde toplanmasıyla elde edilir. Serum, belirli hastalıkların varlığını belirlemek veya proteinler ve hormonlar gibi çeşitli kimyasalların miktarlarını değerlendirmek gibi bir dizi tanı prosedürü için kullanılabilir.



Şekil 3.2 Serum tüpü

3.1.5 Santrifüj

Santrifüjler, farklı yoğunluklara sahip maddeleri ayırmak için malzemeleri hızla döndüren cihazlardır. Laboratuvarlarda kan bileşenlerini ve sıvıları ayırmanın yanı sıra çeşitli endüstriyel amaçlar için yaygın olarak kullanılırlar.



Şekil 3.3 Santrifüj

3.1.6 Pipet

Pipet, laboratuvarlarda hassas bir şekilde ölçülmüş sıvı hacmini taşımak için kullanılan bir cihazdır. Kimya, biyoloji ve tıp alanlarında sıvı miktarlarını hassas bir şekilde aktarmak gibi görevler için sıklıkla kullanılır. Dereceli ve mikropipetler gibi çeşitli pipet türleri vardır ve her biri belirli bir kullanım için tasarlanmıştır.

3.1.7 Kit

Bu çalışmada gösterildiği gibi dört farklı tipte kit kullanılmıştır (SAA, C-rp, S.Cr, B.Ur, Sistatin C, Hematoloji reaktifi, Reaktif Snappak).

3.1.8 Randox RX imola

Randox RX monaco otomatik kan kimyası analiz cihazının özellikleri:

- Tüm kan kimyası testlerini ve bazı elektrolit ve bağışıklık testlerini gerçekleştirir.
- Çok görevlidir ve çoğu laboratuvar testini gerçekleştirmek için güvenilebilir.
- Serum, plazma ve idrar örnekleri üzerinde çalışır.
- Numuneler ve reaktifler için bir barkod okuyucu ile donatılmıştır.
- Kap, 5,5 litre/saat eşdeğerinde az su tüketir.

- Saatte 170 teste kadar çalışır.



Şekil 3.4 Randox RX ımola

3.1.9 Cobas C311

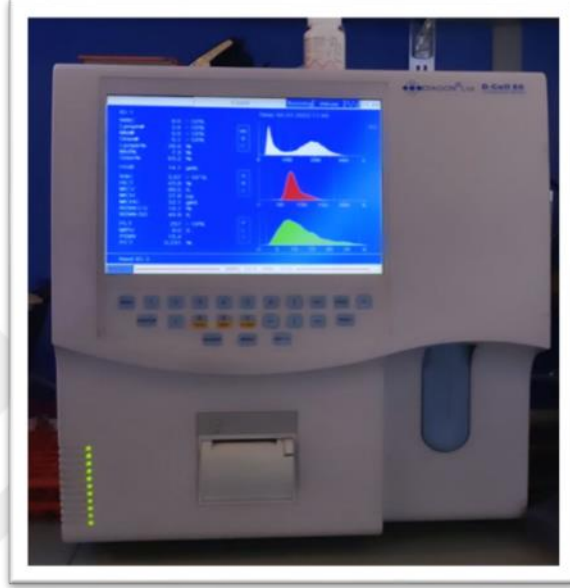
Çok çeşitli klinik kimya uygulamalarından toplu testler sağlayan bağımsız bir cihaz Cobas C 311 analiz cihazıdır.



Şekil 3.5 Cobas C311

3.1.10 D-Cell 60 digon hematoloji analiz cihazı

Hematolojide kan analizi için kullanılan araçlardan biri D-cell 60 digon'dur. Bu aletle kan örneklerini incelemek ve kandaki hemoglobin yüzdesi, kırmızı kan hücreleri, yumurta ve trombosit miktarı ve diğer göstergeler gibi şeyleri bulmak mümkündür.



Şekil 3.6 D-Cell 60 digon hematoloji analiz cihazı

3.1.11 Roche elektrolit analiz cihazları

Roche elektrolit analiz cihazı, kan örneklerindeki sodyum, potasyum ve klorür gibi elektrolit düzeylerini ölçmek için kullanılan bir cihazdır.



Şekil 3.7 Roche elektrolit analiz cihazı

3.1.12 Çalkalayıcı

Çalkalayıcı, ELISA test süreci sırasında örnekleri karıştırmak için kullanılır. Bu, örneklerin ve kimyasalların eşit şekilde dağıtılmasını sağlamaya yardımcı olur ve aralarındaki reaksiyonun etkinliğini artırır.



Şekil 3.8 Çalkalayıcı

3.2 Metot

3.2.1 Randox RX imola

Reaktif karuseli: Dedektör 20 ml, 50 mL ve 100 mL şişeler için 60 noktaya ayrılmıştır ve hepsi 8 ila 15 santigrat dereceye kadar soğutulmuştur. Akıllı dedektör, kimyasalları tanımlamak için barkod işlevini kullanmaktadır.

Küvet: Doksan bir adet yeniden kullanılabilir Pyrex kap, ek beş yıl garantilidir. Daha kolay temizleme ve kurutma için küvetin kavisli bir iç yüzeyi vardır.

Yıkama ünitesi: Asidik, alkali ve temiz su ile yıkama bu süreçteki sekiz işleminden biridir, Temizlik her testten önce yapılır. 1'den 5'e kadar olan ünitelerde küvetin taşmasını önleyen sıvı düzey sensörleri vardır.

Tüm örnekleri görüntüleme: Toplam 72 yerden 20'si kontrolör ve kalibratör olarak kullanılmak üzere ayrılmıştır. Barkodlu örnek tanımlama, hassas hasta-örnek eşleştirmesini garanti etmektedir.

3.2.2 Cobas C311

Olağanüstü sonuçlar

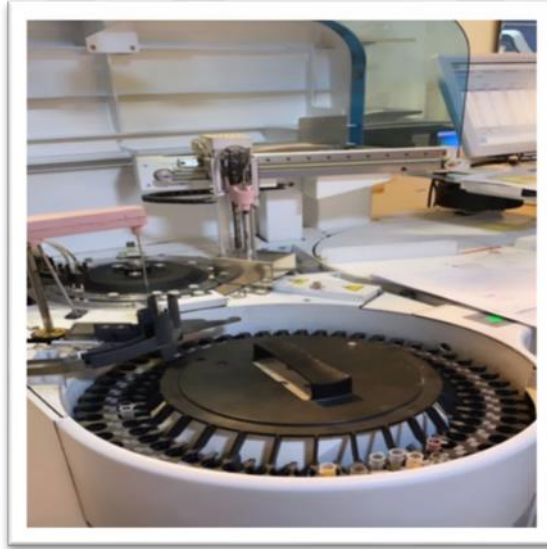
Terapötik ilaç izleme (TDM), uyuşturucu bağımlılığı testi (DAT), tam kan hemoglobin A1c1 ve belirli proteinler dahil olmak üzere 130'dan fazla test arasından seçim yapmak mümkündür. Örnek toplamak için 108 yer vardır. Yeniden başlatma ve otomatik örnek seyrletme özellikleri mevcuttur.

- Katalog: 04853954190
- JDNet: 518610647
- Sistemler: cobas c 311

- Belge tanımlayıcı: 04853954500
- Belge ID: 60b2c58e-62c4-ee11-2191-005056a772fd
- Test özellikleri Klinik kimya: ISE, HbA1c (tam kan ölçümü).
- İş hacmi: Sadece fotometri testleri için 300 test/saate kadar ve sadece ISE testleri için 450 test/saate kadar.
- Örnekler: Serum, plazma, tam kan, idrar, beyin omurilik sıvısı (BOS), süpernatant (hemolizat). Otomatik örnek yeniden çalıştırma ve seyreltme ve çalışma sırasında ek örnek yükle yapılabilir.

Cihaz hakkında

Çalışmaya başlamadan önce, 10 ila 20 dakika süren günlük bir temizlik yapılmalıdır. Örnekten serumu çeken probun yanı sıra reaktifi çeken prob da temizlenmelidir. Günlük temizlikten daha uzun süren, yani 1 saat kadar süren kuvvet temizliği vardır. Randox imola cihazının günlük temizliğine benzer bir yöntemdir.



Şekil 3.9 C311 cihazındaki probun çalışmasını gösteren görsel

Her reaktifin kendine özgü bir kalibrasyonu ve kontrolü vardır, ancak hepsi aynı mekanizma üzerinde çalışır. Kalibrasyon tamamlandıktan ve eğrisi ortaya çıktıktan sonra doğruluğundan emin olmak için kontrol yapılmalıdır.

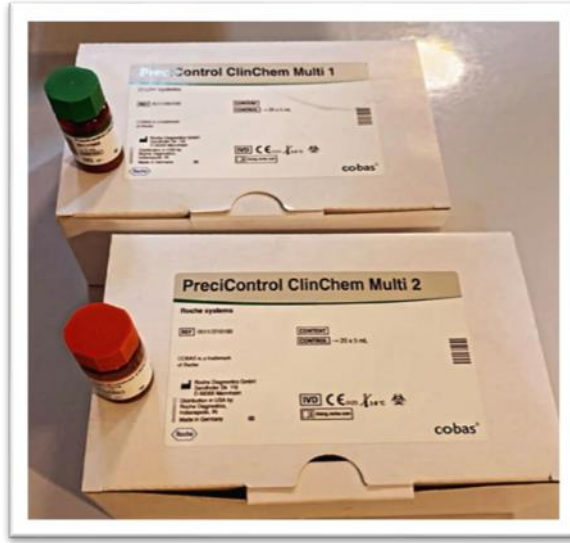
Kalibrasyon işlemi, ölçümlerin doğruluğunu sağlamak için cihazın ayarlanması anlamına gelir. Bu genellikle cihazın belirli değerlere sahip bilinen standartlar kullanılarak kalibre edilmesiyle yapılır. Bu işlem, cihazın bilinen standartlara uymasını ve okumalarının doğruluğunu sağlar.



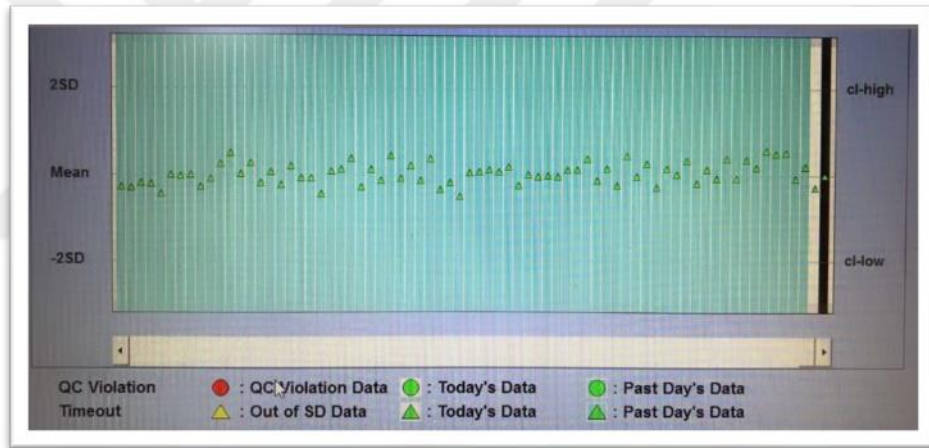
Şekil 3.10 Kimyasal analizler için kalibrasyon şişelerini gösteren görsel

Kontrol, cihazı ayarlamak ve test sonuçlarının doğruluğunu teyit etmek için kullanılan bilinen bir örnektir. Cihazın düzgün çalıştığından ve doğru okumalar sağladığından emin olmak için kullanılır.

Normal ve anormal yüksek (incelenen testin normal aralık düzeyinin üstünde) ve doğal olmayan ve düşük (incelenen testin normal aralık düzeyinin altında) olmak üzere üç tür kontrol yapılır. Bunların (kalibrasyon ve kontrol) amacı reaktifin iyi çalışıp çalışmadığını ve doğru sonuçlar verip vermediğinin belirlenmesidir.



Şekil 3.11 Şişe kontrolü



Şekil 3.12 Kontrol

Kalibrasyon ve kontrolün tamamlanmasından sonra, plazma örneği yerine yerleştirilir ve cihaz tüpün konumunu bulmak ve gerekli analiz türünü bilmek için tarama yapar, ardından prob her test için 10 ila 50 µl boyutunda bir miktar plazma (örnek) alır (çeker).

Reaksiyon bundan sonra gerçekleşir ve ECL olan ölçüm yöntemi nedeniyle analizin kalitesine bağlı olarak 9 ila 20 dakika arasında değişen bir süre boyunca sonuç elde edilir. Cihazın bir diğer avantajı da işlemin herhangi bir noktasında başka örnekler ekleyebilme imkanındır.

Cihazda (C311, Randox Imola) aşağıdaki analizler yapılmaktadır (C-rp ,S.Cr ,B.Ur).

3.2.3 D-Cell 60 digon hematoloji analiz cihazı

D-cell Digon Hematoloji Analizörü cihazı, kan parametrelerini ölçmek ve analiz etmek için görsel inceleme ve görüntü analizi tekniklerini kullanır. Cihaz örneği hazırlar, daha sonra kan hücrelerini hemoglobin (Hb) ve kırmızı hücre hacmi yüzdesini (PCV) ölçmek için gelişmiş yöntemler kullanarak analiz eder. Bu işlem, kırmızı hücrelerin boyanması ve hücrelerin ışıkla etkileşimi prensibine dayanan bir şekilde ölçüm cihazından geçişlerinden kaynaklanan ışık değişiminin ölçülmesiyle gerçekleştirilir. Cihaz bu verileri analiz eder ve hücrelerin hemoglobin oranını ve toplam kan hacmine göre hacimlerinin yüzdesini hesaplar.

Analiz cihazı bir hacim tam kan örneği alır ve bunların bir kısmını otomatik olarak Diaton-D-Diluent ile seyreltir. Diaton-D-Diluent, bu ilk seyreltmenin bir kısmını daha da seyreltmek için kullanılır. Kırmızı kan hücresi sayısını (RBC) ve trombosit sayısını (PLT) ölçmek için, bu ikinci seyreltilmiş örnekle empedans partikül analizörü kullanılır. Hemoglobin (HGB), beyaz kan hücresi (WBC), lenfosit (LYM), orta hücre (MID) ve granülosit (GRAN) sayılarını değerlendirmek için ilk seyreltmenin geri kalanına bir lizis reaktifi (Diaton-Lyse-D) eklenir.

3.2.4 Roche elektrolit analiz cihazları

Bir Roche elektrolit analiz cihazı kullanılabilir. Cihaz önce örneği elektrokimyasal analiz için hazırlar, bu işlem farklı elementlerin konsantrasyonunu tespit etmek için örneğe elektrik akımı uygulanmasını içermektedir. Sodyum ve potasyum konsantrasyonları, bu elementler cihazdaki kimyasallarla etkileşime girdiğinde meydana gelen elektrik akımındaki değişiklikler ölçülerek bilinebilir.

Doğru okumalar elde etmek için AVL 9180 Analiz Cihazı iyon seçici elektrot (ISE) ölçüm mekanizmasını kullanır. AVL 9180 Elektrolit Analiz Cihazı sodyum, potasyum, klorür, iyonize kalsiyum ve lityuma ek olarak bir referans elektrot kullanır.

Sodyum sensörü Na^+ iyon seçici, akışkan, cam kapiler elektrot.

Potasyum sensör K^+ iyon seçici, akışkan, sıvı membran elektrot.



Şekil 3.13 Roche elektrolit analiz cihazlarının içeriden kurulumunu gösteren görsel

SnapPak, örnekleri güvenli ve verimli bir şekilde teslim etmek ve saklamak için kullanılan özel olarak tasarlanmış bir Elektrolit Analiz Cihazı sistemidir. SnapPak genellikle elektrolit analizi için gerekli kan örneklerini içeren torba veya kaplardan oluşur.



Şekil 3.14 SnapPak

3.2.5 e GFR

Tahmini glomerül filtrasyon hızı (eGFR), kreatinin düzeyi gibi kan testi sonuçlarını ve yaş ve cinsiyet gibi diğer faktörleri dikkate alan matematiksel denklemler kullanılarak hesaplanır. EGFR'yi hesaplamak için yaygın yöntemler arasında CKD-EPI denklemleri ve MDRD denklemi bulunmaktadır. eGFR'nin hesaplanmasının önemi, böbrek sorunlarının erken bir göstergesi olabileceği ve uzun vadede çeşitli böbrek hastalıklarının teşhis edilmesine ve izlenmesine yardımcı olabileceği için böbrek fonksiyonunun tahmin edilmesinde yatmaktadır. eGFR'nin hesaplanması doktorların hızlı karar vermesine ve böbrek sorunları olan hastalar için uygun tedavi planları geliştirmesine yardımcı olur.

Matematiksel denklemi gerçekleştirmek için gereklidir:

- (Yaş, ağırlık, uzunluk, gander, kreatinin)
- Bu testte uygulanan serum kreatinin protokolü üreticinin talimatlarına bağlıdır.

3.2.6 İnsan sistatin C (Cys-C)

3.2.6.1 Prensip

Bu ELISA kiti yöntem olarak Sandwich-ELISA kullanır. Microelisa stripplate bir anti-Cys-C monoklonal antikoru ile önceden kaplanmıştır ve saptama antikoru bu kitte biyotinlenmiş olan poliklonal antikordur. Örnekler ve biyotinlenmiş poliklonal antikor uygun Microelisa stripplate kuyucuklarına sırayla eklenir ve TBS veya PBS ile yıkanır. Ardından her bir Microelisa stripplate kuyucuğuna HRP-Avidin eklenir. HRP-Avidin iyice reaksiyona girdikten ve TBS veya PBS ile yıkandıktan sonra TMB renklendirme için kullanılır. TMB, peroksidaz aktivitesi altında mavi görünecek ve durdurma çözeltisinin eklenmesinden sonra sarıya dönecektir. Rengin derinliği örnekte ölçülecek faktörlerle pozitif olarak ilişkilidir. Optik yoğunluk (OD) 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. OD değeri Cys-C konsantrasyonu ile orantılıdır.

3.2.6.2 Malzemeler

İnsan materyalleri için Cys-C testi Çizelge 3.1.

Çizelge 3.1 İnsan sistatin C (Cys-C) malzemeler test

	Malzemeler	96 Test
1	Mikroelisa şerit plakası	8×12
2	Standart	2 vial
3	Biyotinlenmiş antikor (1:100)	120Ul
4	HRP-Avidin (1:100)	130uL
5	HRP-Avidin seyreltici	12mL
6	Antikor seyreltici	12mL
7	Standart seyreltici	15mL
8	Örnek seyreltici	15mL
9	Yıkama tamponu (1:25)	20mL
10	Renk Reaktifi A	10mL
11	Renk Reaktifi B	1.5mL
12	Durdurma Çözeltisi	10mL
13	Kullanım Kılavuzu	1
14	Kapatma plakası membranı	3

3.2.6.3 Prosedür

İlgili kuyucuklara standartları veya örnekler eklenir (her kuyucuk için 100µL). Kapatma plakası membranı ile kapatıldıktan sonra 37°C'de 90 dakika inkübe edilir.

Gerekli miktarda Biotinlenmiş Antikoru 30 dakika önceden hazırlanır.

ELISA plakası 2 kez yıkanır.

Hazırlanan Biotinlenmiş Antikor her bir kuyucuğa eklenir (kuyucuk başına 100µL). Kapatma plakası membranı ile kapatıldıktan sonra 37°C'de 60 dakika inkübe edilir.

Gerekli miktarda HRP-Avidin'i 30 dakika önceden hazırlanır.

ELISA plakasını 3 kez yıkanır

Hazırlanan HRP-Avidin'i her kuyucuğa eklenir, boş kuyucuklara ekleme yapılmaz (her biri için 100µl). Kapatma plakası membranı ile kapatıldıktan sonra 37°C'de 30 dakika inkübe edilir.

ELISA plakasını 5 kez yıkanır.

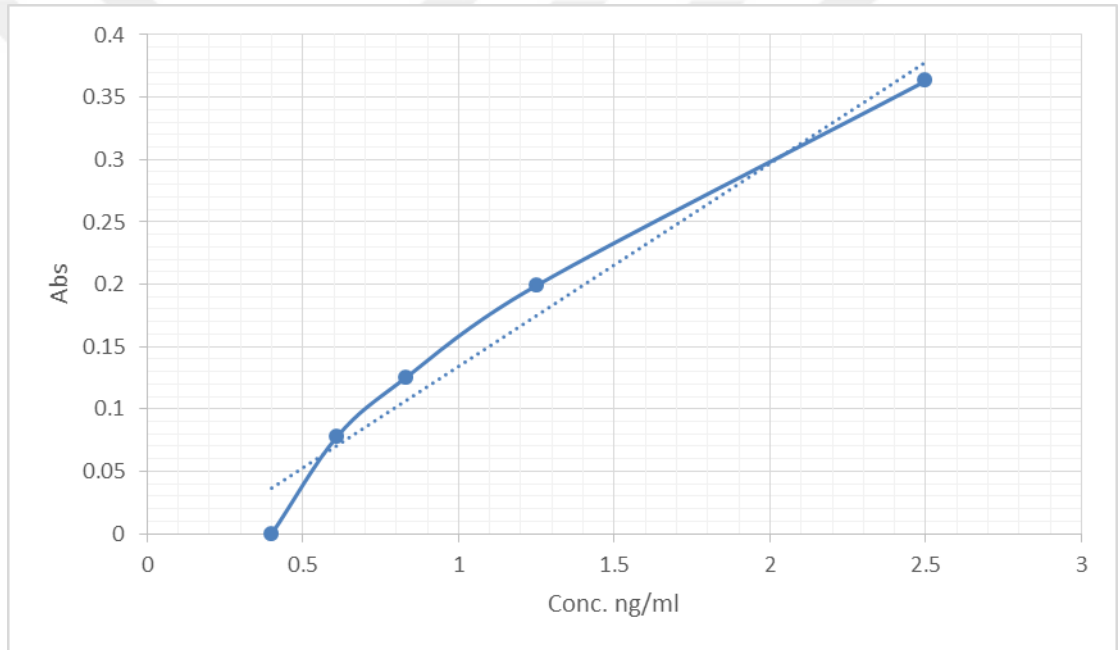
Hazırlanan Renk Reaktifinin 100µL'sini boş kuyucuk dahil her bir kuyucuğa eklenir, ışıktan kaçınılır ve 37°C'de inkübe edilir. Standart eğri yüksek bir koyu renk konsantrasyonuna sahip olduğunda, net bir renk gradyanı vardır, sonlandırılabilir. Kromojenik reaksiyon süresi 30 dakika içinde kontrol edilmelidir.

Boş kuyu dahil her kuyuya 100µL Durdurma Çözeltisi eklenir. İyice karıştırdıktan sonra 10 dakika içinde OD (450nm) değeri okunur.

3.2.6.4 Sonuçların hesaplanması

Her bir örneğin ve standardın OD değerlerinden boş kuyucuğun değerleri çıkarılmalıdır.

Standart eğri manuel olarak çizilir. Standartların konsantrasyonunu X- ve OD değeri Y- koordinatları olarak alınır. Standart değerlerin her bir koordinat noktasını bağlamak için düz bir çizgi kullanılır. Örneklerin konsantrasyonu, örnek OD değerlerinin standart eğri için denkleme girilmesiyle bulunabilir. Sonuçları analiz etmek ve hesaplamak için profesyonel eğri yazılımı (örn. curve expert 1.3) kullanılması tavsiye edilmektedir.



Şekil 3.15 Sistatin C standart eğrisi

3.2.7 İnsan serum amiloid A

Serum amiloid A ailesi, birincisi plazma ve konstitütif SAA'lardaki ana bileşen olan akut faz SAA1 ve SAA2 olmak üzere, farklı şekilde ifade edilen bir dizi apolipoproteinden oluşur. Karaciğer her iki SAA tipinin de birincil sentez yeri olmasına rağmen ekstrahepatik üretim bildirilmiştir. İnflamasyon sırasında in vivo konsantrasyonları 1000 kat kadar artar. Çeşitli çalışmalarda çeşitli hastalıkların tanı ve

takibindeki önemi ifade edilmiştir. Patolojik SAA değerleri genellikle normal CRP konsantrasyonları ile tespit edilir, SAA CRP'den daha erken ve daha keskin bir şekilde yükselir. Son zamanlarda, SAA ekspresyonu ve işlevi hakkında daha geniş bir görüş ortaya çıkmaktadır.

3.2.7.1 Test prosedürü

Mikroplaka, örnekler, standartlar ve çalışma çözeltisi dahil tüm reaktifleri önceki bölümlerde açıklandığı gibi hazırlanır.

Fazla mikroplaka şeritleri çıkarılır ve kurutucu paketi içeren folyo poşete geri konur ve daha sonra kullanılmak üzere tekrar kapatılır.

ELISA plakasını ıslatma: Kuyucuk başına 300 µL Yıkama Tamponu (1 ×) eklenir ve aspirasyondan önce yaklaşık 30 saniye bekletilir. İyi bir test performansı elde etmek için ıslatma şiddetle tavsiye edilir. Kuyucuklar boşaltılır ve fazla Yıkama Tamponunu (1 ×) çıkarmak için mikro-kuyucuk şeritleri emici ped veya kağıt havlu üzerine vurulur. Mikrokuyucuk şeritleri yıkandıktan hemen sonra kullanılmalıdır. Kuyucukların kurumasına izin verilmemelidir.

Standart Ekleme: Standart kuyucuğuna 100 µL 2 kat seyreltilmiş Standart eklenir. Boş kuyucuğa 100 µL Test Bufer (1 ×) veya Hücre Kültürü Besiyeri eklenir.

Serum/Plazma Örnekleri için: Örnek kuyucuğuna 90 µL Test Bufer (1 ×) ve 10 µL önceden seyreltilmiş örnek eklenir. Hücre Kültürü Süpernatantları için: Örnek kuyucuğuna 100 µL hücre kültürü süpernatantı eklenir.

Tespit Antikoru Ekleme: Her bir kuyucuğa 50 µL seyreltilmiş Tespit Antikoru eklenir. Adım 4, 5 ve 6'daki reaktif ilavesinin kesintisiz olduğundan ve 15 dakika içinde tamamlandığından emin olmak gereklidir.

İnkübasyon: Yapışkan bir şerit ile üzeri kapatılır. Oda sıcaklığında (22 ila 28 °C) 300 rpm'ye ayarlanmış bir mikrolaka çalkalayıcıda 2 saat inkübe edilir.

Yıkama: Her bir kuyucuk aspire edilir ve toplam altı yıkama için işlemi beş kez tekrarlayarak yıkama yapılır. Her bir kuyucuk 300 µL Yıkama Tamponu (1 ×) ile doldurularak yıkanır. Her adımda sıvının tamamen uzaklaştırılması iyi performans için gereklidir. Son yıkamadan sonra, kalan Yıkama Tamponun aspire edilmesi veya boşaltılması yoluyla uzaklaştırılır. Plaka ters çevirilir ve temiz kağıt havlularla kurulanır.

Streptavidin-HRP ekleme: Her bir kuyucuğa 100 µL seyreltilmiş Streptavidin-HRP eklenir.

İnkübasyon: Yeni bir yapışkan şerit ile örtülür. Oda sıcaklığında (22 ila 28 °C) 300 rpm'ye ayarlanmış bir mikrolaka çalkalayıcıda 45 dakika inkübe edilir.

Yıkama: 8. adımdaki gibi aspirasyon/yıkama işlemi tekrarlanır.

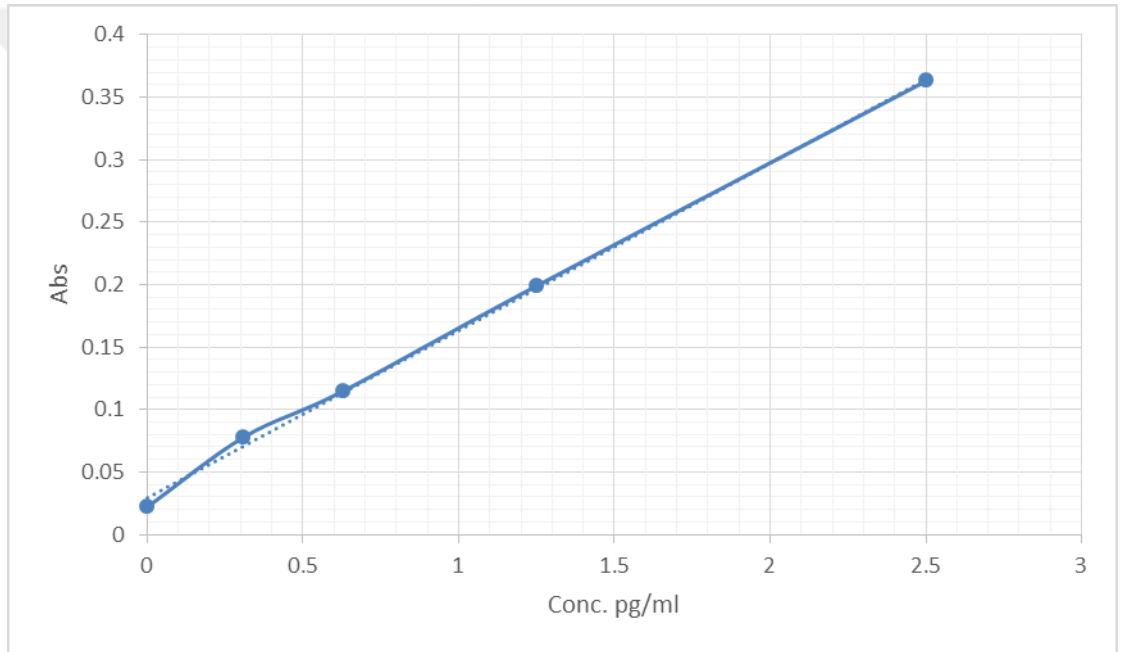
Substrat Çözeltisi Ekleme: Her bir kuyucuğa 100 µL Substrat Çözeltisi eklenir. Oda sıcaklığında (22 ila 28 °C) 5 - 30 dakika inkübe edilir. Işıktan korumak gereklidir.

Durdurma: Her bir kuyucuğa 100 µL Durdurma Çözeltisi eklenir. Renk sarıya dönecektir. Kuyucuktaki renk yeşilse veya renk değişimi düzgün görünmüyorsa, iyice karışmasını sağlamak için plakaya hafifçe vurulmalıdır.

Okuma: Optik yoğunluk değerini 30 dakika içinde 450nm'ye ayarlanmış mikrolaka okuyucu ile ölçüm gerçekleştirilir. Dalga boyu düzeltmesi mevcutsa 570 nm veya 630 nm'ye ayarlanır. Dalga boyu düzeltmesi mevcut değilse 570 nm veya 630 nm'deki okumaların 450 nm'deki okumalardan çıkarılması gereklidir.

3.2.7.2 Sonuçların hesaplanması

Her standart ve örnek için çift optik yoğunluk okumalarının ortalamasını alınır, sonra sıfır standardın ortalama optik yoğunluk değeri çıkarılır. Yatay eksen olarak Standart Konsantrasyon, dikey eksen olarak optik yoğunluk (OD) Değeri, verilerin regresyonu ve bilgisayar yazılımı kullanılarak bir standart eğri oluşturulması gerekir. Veriler, SAA konsantrasyonlarının loguna karşı OD'nin logu çizilerek doğrusallaştırılabilir ve en uygun çizgi regresyon analizi ile belirlenebilir. Bu prosedür verilerin yeterli ancak daha az kesin bir uyumunu sağlayacaktır.



Şekil 3.16 Amiloid A'nın standart eğrisi

3.3 İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS ve Microsoft Excel XP sistemi altında istatistiksel Minitab programı kullanılarak istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Veriler basit ortalama $\pm$ SD (standart sapma), minimum ve maksimum değerler şeklinde sunulmuştur.

Sonuçlar, tedavi edilen ve kontrol grupları arasındaki değişkenliğin önemini değerlendirmek için Varyans Analizi (ANOVA) testi kullanılarak istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Verilerin ortalamaları Duncan'ın Çoklu Aralık testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Olasılık düzeyleri 0,05'ten büyük olanlar istatistiksel olarak anlam kabul edilirken, 0,05'ten küçük değerler aşağıdaki gibi anlamlı değil kabul edilmiştir:

$P > 0.05$ Anlamlı

$P < 0.05$ Anlamlı değil

3.4 Hastalar

Bu çalışmada yaşları (20-71) arasında değişen kronik böbrek yetmezliği hastalarından yüz elli (150) kan örneği toplandı. Tüm hastalarla ayrıntılı bilgi içeren eksiksiz bir geçmiş sorgulama formu kullanılarak şahsen görüşüldü.

3.5 Kan örneklerinin toplanması ve işlenmesi

Uygulama bölümünün ilk altı ayı boyunca, iki tip tüp (bir jel tüp ve bir EDTA tüpü) kullanarak her katılımcıdan 8 mL'ye kadar tam kan toplanmıştır.

Bir hesaplama yapılırken (örneğin GFR) her bir kişinin kilosu, boyu ve yaşı dikkate alınmıştır.

İlk 6 mL tam kanı (antikoagülan faktör olmadan) jel tüpe boşaltılmıştır.

Santrifüj daha sonra 10 dakika boyunca belirli bir hızda çalıştırılmıştır. Serum elde edildikten sonra uygun sıcaklıkta ve uygun şekilde muhafaza edilmiştir. Kalan 2 mL kan bir EDTA tüpüne yerleştirilmiştir.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1 Yaş ve Cinsiyetin Kronik Böbrek Yetmezliği İle İlişkisi

Çizelge 4.1'de gösterildiği gibi, mevcut çalışmanın sonuçları, böbrek yetmezliği olan en yüksek yaş grubunun %33,3 ile ≤ 71 yaş olduğunu göstermiştir. Daha sonra %24,0 ile 61-70 yaş grubu gelirken, böbrek yetmezliği olan hastaların en düşük yaş grubu %6,7 ile <20-30 yaş grubudur. Cinsiyet açısından, mevcut çalışmada erkekler ve kadınlar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Toplam 75 hasta arasında kronik böbrek yetmezliği olan erkeklerin oranı %64.0 iken kadınların oranı %36.0'dır.

Çizelge 4.1 Mevcut çalışmadaki hastaların yaşı ve cinsiyeti

Yaş (Yıl)	Erkek	Kadın	Toplam
<20-30	2 (%4.2)	3 (%11.1)	5 (%6.7)
31-40	5 (%10.4)	2 (%7.4)	7 (%9.3)
41-50	3 (%6.3)	4 (%14.8)	7 (%9.3)
51-60	9 (%18.7)	4 (%14.8)	13 (%17.4)
61-70	12 (%25.0)	6 (%22.2)	18 (%24.0)
≤ 71	17 % (35.4)	8 (%29.7)	25 (%33.3)
Toplam	48 (%64.0)	27 (%36.0)	75 (%100.0)

Öte yandan, KBH hastalarının yaş ortalamasının kontrol popülasyonundan daha büyük olduğunu ortaya koyan diğer çalışmalarla (Chu *et al.* 2020, Sabri *et al.* 2023) uyuşmamaktadır. Diğer taraftan, çalışmada hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgular, cinsiyet farklılıkları ile KBH'nin ana nedenlerinin sıklığı ve dağılımı arasında anlamlı olmayan bir ilişki bulan önceki çalışmaların (Hill *et al.* 2016, Duan *et al.* 2020) bulgularıyla da uyumludur. Bununla birlikte, mevcut çalışmada her iki çalışma grubunda da erkeklerin çoğunlukta olduğu bulgusu, daha önceki bir çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur (Kang *et al.* 2022). Bunun nedeni premenopozal kadınlarda hipertansiyon insidansının daha düşük olması, diyabetik mikrovasküler hastalığın daha az görülmesi ve böbrek fonksiyonlarının daha yavaş zarar görmesi olabilir (AL-Qadhi *et al.* 2022).

Bu çalışmada erkeklerde bu oran %56,0, kadınlarda ise %44,0 olarak belirlenmiştir. Başka bir çalışmada, 1530 hastanın %56,14'ü erkek ve %43,86'sı kadındır (Chang *et al.* 2016), bu durum mevcut çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur.

4.2 Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı (eGFR)

Çizelge 4.2'de gösterildiği gibi, bu çalışmada hastalarda KBH'nin farklı evreleri gösterilmiştir. Böbrek yetmezliğinin son evresindeki hasta sayısı 54'tür (%72,0). Bunu takip eden sonuçlar ise, 4 (%5,3) hasta ikinci evrede, 6 (%8,0) hasta üçüncü evrede ve 11 (%14,7) hasta dördüncü evrede şeklinde olmuştur. Böbrek yetmezliğinin son evresindeki eGFR düzeyleri $13,17 \pm 2,63$ olarak bulunmuştur..

Çizelge 4.2 Mevcut çalışmadaki yaş grupları

Evreler	Ortalama $\pm$ SS	Erkek	Kadın	Toplam
Evre 1	————	————	————	————
Evre 2	84.41 $\pm$ 9.54 a	3 (%75.0)	1 (%25.0)	4 (%5.3)
Evre 3	45.31 $\pm$ 2.18 b	3 (%50.0)	3 (%50.0)	6 (%8.0)
Evre 4	20.83 $\pm$ 2.11 c	7 (%63.6)	4 (%35.4)	11 (%14.7)
Evre 5	13.17 $\pm$ 2.63 d	35 (%64.8)	19 (%35.2)	54 (%72.0)
Toplam	————	48 (%64.0)	27 (%36.0)	75 (%100.0)

Glomerüler filtrasyon hızı sonuçları, böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrol grubuna kıyasla önemli bir düşüş göstermiştir. Glomerüler filtrasyon hızındaki düşüş, esas olarak böbrekteki hasar veya bozulmadan kaynaklanan böbrek yetmezliğinin bir sonucudur. Bu durum, böbreğin madde atılımı ya da yeniden emilimi sürecinde filtreleme işlevini kaybetmesine yol açar. Bu nedenle, glomerüler filtrasyon oranındaki düşüş, hasar veya bozulmanın bir işareti olarak kabul edilir. Bu nedenle glomerüler filtrasyon hızı göstergesinin ölçümü, böbreklerin işlevini ve böbrek nefron fonksiyonlarının kapsamını yansıttığı için klinik olarak önemli bir ölçüm olarak kabul edilir ve diyaliz işlemi glomerüler filtrasyon hızını artırmaz, bunun yerine böbreklerin atık ürünlerden ve toksinlerden kurtulmasına ve vücuttaki elektrolit dengesinin yeniden sağlanmasına yardımcı olur (Levey 1990, NKF 2004).

Salih ve ark. 2020 tarafından yapılan bir çalışmada, KBH hastalarında glomerüler filtrasyon hızının ($16,03 \pm 1,71 \text{ mL}\backslash\text{min}\backslash 1,73 \text{ m}^2$) kontrol grubuna ($102,04 \pm 3,30 \text{ mL}\backslash\text{min}\backslash 1,73 \text{ m}^2$) kıyasla önemli ölçüde düştüğü bulunmuş olup bu çalışmanın sonuçları ile uyumludur. Normal aralık $90\text{-}120 \text{ mL}\backslash\text{min}\backslash 1,73 \text{ m}^2$ 'dir.

GFR'deki düşüş geri dönüşümsüz nefron kaybını temsil eder ve bu parametre KBH'nin erken asemptomatik aşamalarını bile belirler, yani eksojen maddelerin plazmadan idrara temizlenme hızını yansıtır. Glomerüler filtrasyon kreatinini elimine ettiğinden, GFR'nin en önemli belirteçidir. Tübüler atımdaki sınırlamalar GFR'de azalmaya neden olur (Werner *et al.* 2018). Çalışmalar, kreatinin klirensinin belirlenmesinin, hastaların kas kütlesine ve ağırlığına bağlı olması ve yaşla birlikte azalması dahil olmak üzere çok sayıda sınırlamaya tabi olduğunu göstermiştir (Sokoll *et al.* 1994).

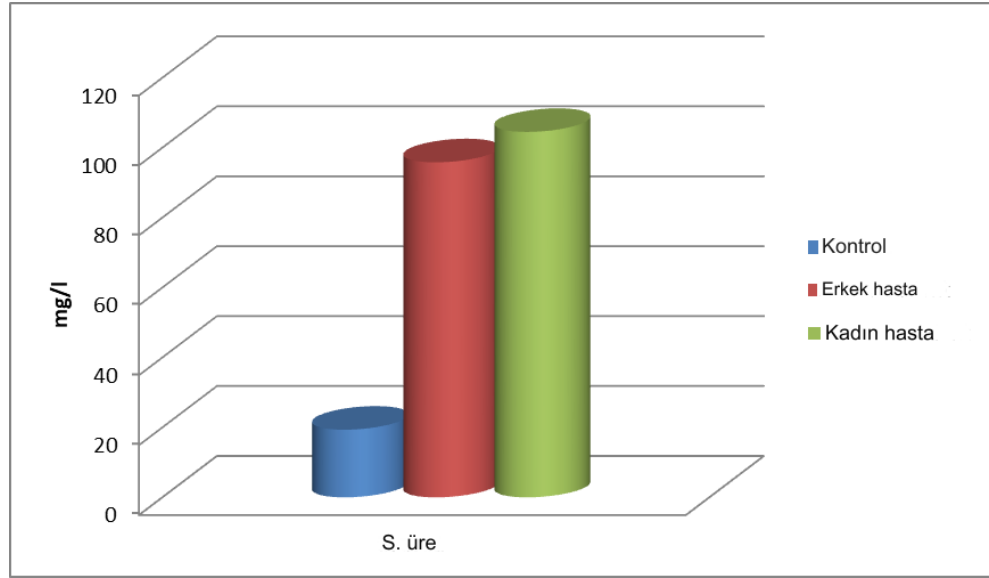
4.3 Böbrek Fonksiyonu

4.3.1 Üre

Çizelge 4.3 ve Şekil 4.1'te gösterildiği gibi, mevcut çalışmanın sonuçları, çalışılan gruplar arasında s. üre açısından anlamlı farklılıklar olduğunu göstermiştir. Erkek hastalarda ($95,83 \pm 14,65$) s. üre düzeyleri kontrol grubuna ($19,35 \pm 2,16$) kıyasla anlamlı ($P \geq 0,05$) bir artış gösterirken, kadın hastalarda ($104,52 \pm 9,05$) s. üre düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı ($P \geq 0,05$) bir artış göstermiştir.

Çizelge 4.3 Çalışma gruplarında üre düzeyleri

Cinsiyet Parametre	Kontrol	Hastalar	
		Erkek	Kadın
S. üre (mg/L)	19.35 ± 2.16 b	95.83 ± 14.65 a	104.52 ± 9.05 a
P- Değeri	0.000*		



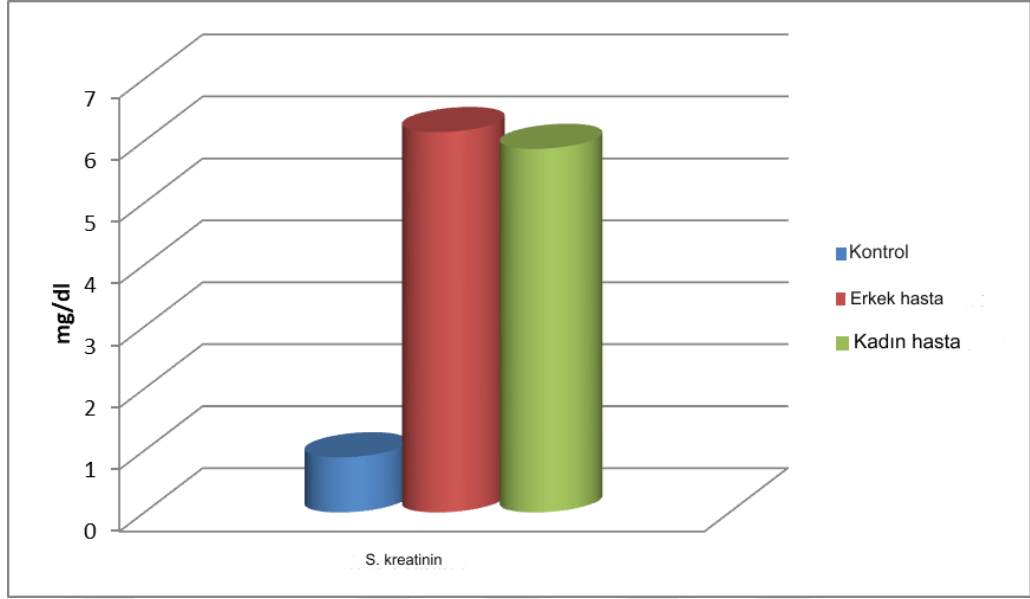
Şekil 4.1 Çalışma gruplarında üre düzeyleri

4.3.2 Kreatinin

Çizelge 4.4 ve Şekil 4.2'de gösterildiği gibi, mevcut çalışmanın sonuçları incelenen gruplar arasında böbrek fonksiyonlarında anlamlı farklılıklar olduğunu göstermiştir. Erkek hastaların kreatinin düzeyleri ($6,14 \pm 0,67$) kontrol grubuna ($0,89 \pm 0,16$) kıyasla anlamlı ($P \geq 0,05$) bir artış gösterirken, kadınların kreatinin düzeyleri ($5,87 \pm 0,51$) kontrol grubuna kıyasla anlamlı ($P \geq 0,05$) bir artış göstermiştir.

Çizelge 4.4 Çalışma gruplarında S. kreatinin düzeyleri

Cinsiyet Parametre	Kontrol	Hastalar	
		Erkek	Kadın
S. kreatinin (mg/dL)	0.89 ± 0.16 b	6.14 ± 0.67 a	5.87 ± 0.51 a
P-Değeri	0.000*		



Şekil 4.2 Çalışma gruplarında S. kreatinin düzeyleri

Kandaki üre azotu böbreğin boşaltım işleviyle doğrudan ilişkilidir. KBH sırasında böbrek, kanda konsantre hale gelen üreyi atamaz (Pandya *et al.* 2016). Üre salgılamadaki bu yetersizlik, böbreğin kendisinin hasar görmesinden kaynaklanır ve tübüler nekroz ve filtreleme yeteneğinin kaybıyla sonuçlanır. İlaçlar da böbrek hasarına yol açabilir. Düşük böbrek atılım oranı nedeniyle, KBH kaynaklı dehidrasyon da üre seviyesini yükseltebilir (Lockwood 2018). KBH hastaları böbrek atılımında, tübüler sekresyonda ve kreatinin yıkımında düşüş yaşar ve bu da kreatinin seviyelerinde yükselmeye neden olur. Ayrıca, et tüketimi ve protein takviyeleri serum kreatinininde artışa neden olur. Yüksek kreatinin düzeyinin bir diğer nedeni de tübüler kreatinin salgılanmasını engelleyen ve kreatininin bağırsak tarafından parçalanmasını azaltan ilaçlardır (Webster 2017).

Bu bulgular, önceki birkaç çalışmayla da uyumludur (Habib *et al.* 2017, Khesbak 2020, Singhal *et al.* 2020). Üre ve kreatinin düzeylerindeki bu artış, böbrek yetmezliği olan hastalarda nefron sayısındaki azalma nedeniyle meydana gelir ve bu durum, su ve çözünen maddelerde önemli ölçüde düşük bir seviyeden sorumlu olan GFR'de bir azalmaya neden olur. Sonuç olarak, böbrek kandaki azotlu atıkları uzaklaştırma yeteneğini kaybederek bu bileşenlerin kan dolaşımında birikmesine neden olur (Hassen *et al.* 2018, Khesbak 2020).

Üre döngüsünde, dönüştürülen amonyak tarafından üretilen üre daha sonra vücut dışına atılmak üzere kan yoluyla böbreklere taşınır (Singh ve S. Bhatta 2018). Hastalığın gelişimi öncelikle kandaki yüksek üre düzeylerine neden olur, ancak katabolik koşullar veya aşırı protein alımı da bunu büyük ölçüde etkiler ve protein katabolizması atıklarının üretimini artmasına neden olur (Khesbak 2020).

Bununla birlikte, erkek ve kadın grupları arasında üre ve kreatinin düzeylerinin ortalama değerlerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p \leq 0.05$) (Çizelge 3). Öte yandan, üre ortalama değerlerinde yaşa göre anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Verilerimiz, Paudel ve arkadaşlarının (2013) genç bireylerde nispeten daha yüksek kreatinin bulunduğu, ancak diğer yaş gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulmadığı bir çalışmayla uyumludur (Khesbak *et al.* 2019). Daha önce de belirtildiği gibi, kesitsel çalışmalarda, 40 yaşından itibaren kreatinin klirensi 0,87 cc/dak/yıl azalmıştır. İlginç bir şekilde, bu hipotez herkes için geçerli değildir (Bailey 2011). Glikoz düzeyleri farklı cinsiyet veya yaştaki KBH hastaları arasında istatistiksel olarak farklı görülmemiştir. Bu çalışmadaki hastaların çoğunda diabetes mellitus olmadığından, KBH hastaları ile sağlıklı bireyler arasında da istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır ($p \leq 0,05$) (Hassen *et al.* 2018).

Ayrıca, sağlıklı grubun aksine, KBH hastalarında üre ve serum kreatinin miktarı sağlıklı gruba göre biraz daha yüksek bulunmuştur ($p 0,01$). Diğer deneyler de bu bulgularla uyumludur (Souza *et al.* 2013). Skoreck ve Porth, böbreklerin serum kreatinin ve kan üre gibi hayati çözücülerini uzaklaştırdığını ve ürenin KBH hastalarının kanında keşfedilen ilk organik çözücü olduğunu açıklamıştır. Böbrekler azotlu atıkları kan dolaşımından atma kapasitesini kaybettiğinde, bu kirleticiler birikerek üre ve kreatinin seviyelerinin yükselmesine neden olur. (Skorecki *et al.* 2006, Porth 2007).

Bu çalışmanın bulgularına göre, hasta popülasyonundaki kreatinin miktarı kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde yüksektir ve erkekler kadınlardan daha fazla etkilenmiştir. Bu bulgu, ortalama kreatinin konsantrasyonunun (0.880.07 mg/dL) olduğu kontrol grubuna kıyasla kalıcı böbrek hastalığı olan hastaların serumundaki kreatinin konsantrasyonunda (7.643.57 mg/dL) önemli bir artış bulan Al-Rawi ve diğerleri (2014) ile tutarlıdır. Kronik böbrek hastalığı olan hastaların serumundaki

yüksek kreatinin konsantrasyonu, metabolik bir atık olan diürez yoluyla normal atılımına bağlı olabilir.

Kan serumundaki kreatinin konsantrasyonu glomerüler filtrasyon hızı ile ters orantılıdır, glomerüler filtrasyon hızındaki küçük bir azalma kandaki kreatinin konsantrasyonunda artışa neden olur. (Zilva *et al.* 1988).

Ayrıca, benzer bir çalışma (Harris and Zhang 2020) KBH hastalarının B. üre ve S.Cr düzeylerinin önemli ölçüde yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bunun nedeni böbreklerin atık ürünleri kandan etkili bir şekilde filtreleyememesi olabilir. Ek olarak, artan protein alımı, kas kaybı ve protein metabolizması anormallikleri nedeniyle daha yüksek S.Cr. ve B. üre düzeylerine neden olmaktadır (Chang *et al.* 2019, Ahmed and Saleh 2022).

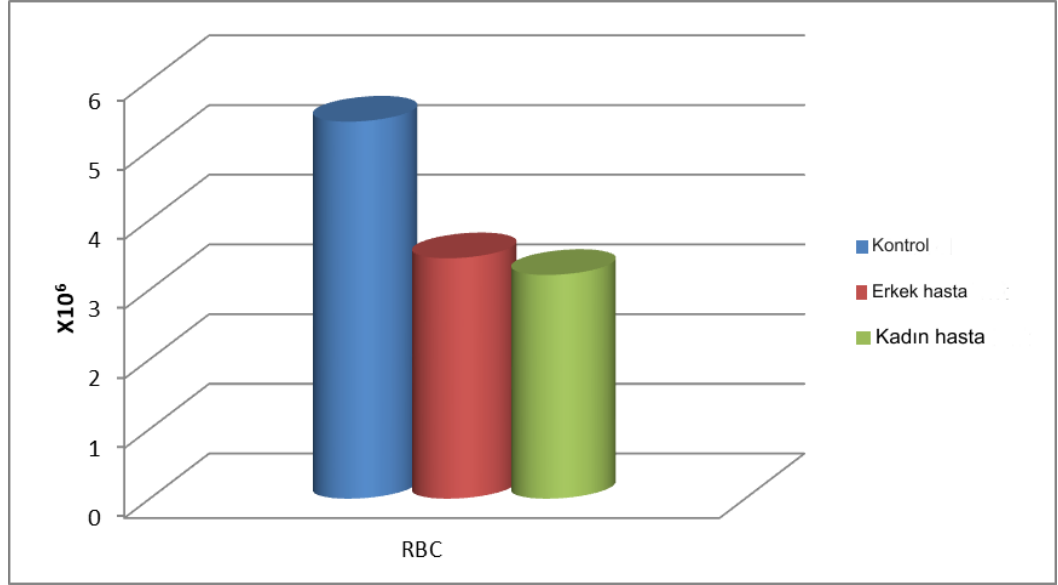
4.3.3 Tam kan sayımı (CBC)

4.3.3.1 Kırmızı kan hücresi (RBC) sayımı

Çizelge 4.5 ve Şekil 4.3'te gösterildiği gibi, mevcut çalışmanın sonuçları çalışılan gruplar arasında anlamlı farklılıklar göstermiştir. Erkeklerde RBC sayısı (3.45 ± 0.25) kontrol grubuna (5.41 ± 0.35) kıyasla anlamlı ($P \leq 0.05$) bir düşüş göstermiştir. Ayrıca, kadınlarında RBC düzeyi (3.21 ± 0.15) kontrol grubuna kıyasla anlamlı ($P \leq 0.05$) bir düşüş göstermiştir.

Çizelge 4.5 Çalışılan gruplarda RBC sayımı

Cinsiyet Parametre	Kontrol	Hastalar	
		Erkek	Kadın
RBC ($\times 10^6$)	5.41 ± 0.35 a	3.45 ± 0.25 b	3.21 ± 0.15 b
P-Değeri	0.000*		



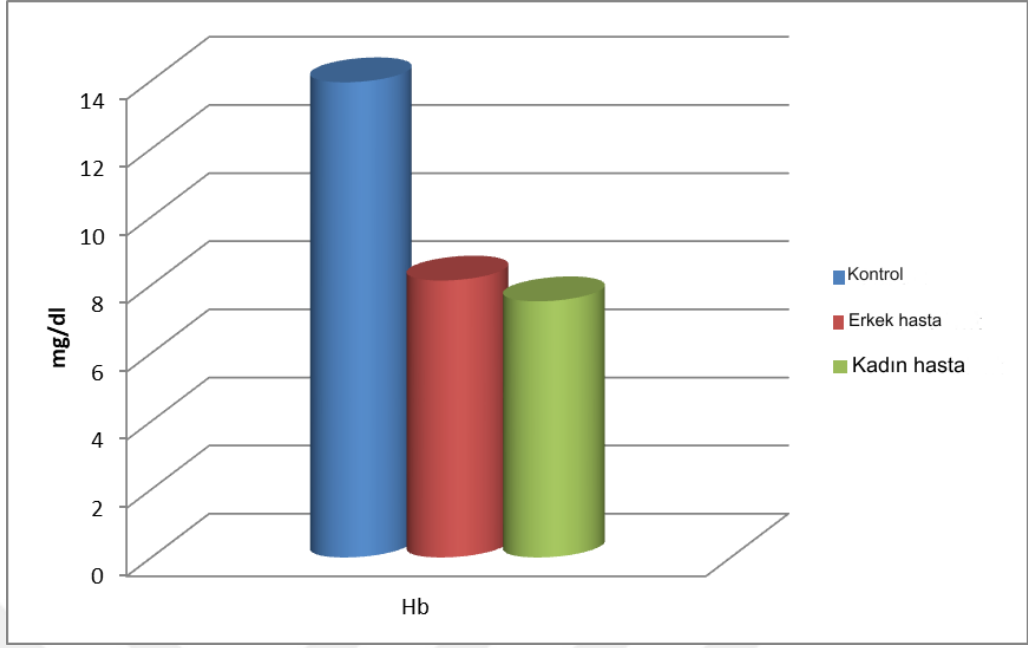
Şekil 4.3 Çalışılan gruplarda RBC sayımı

4.3.3.2 Hemogloblin (Hb) konsantrasyonu

Çizelge 4.6 ve Şekil 4.4'te gösterildiği gibi, mevcut çalışmanın sonuçları çalışılan gruplar arasında anlamlı farklılıklar göstermiştir. Erkeklerde Hb konsantrasyonu ($8,13 \pm 1,52$) kontrol grubuna ($13,95 \pm 0,67$) kıyasla anlamlı ($P \leq 0,05$) bir düşüş göstermiştir. Ayrıca, kadın Hb konsantrasyonu da ($7,52 \pm 1,41$) kontrol grubuna kıyasla anlamlı ($P \leq 0,05$) bir düşüş göstermiştir.

Çizelge 4.6 Çalışılan gruplarda Hb konsantrasyonu

Cinsiyet Parametre	Kontrol	Hastalar	
		Erkek	Kadın
Hb (mg/dL)	$13,95 \pm 0,67$ a	$8,13 \pm 1,52$ b	$7,52 \pm 1,41$ b
P-Değeri	0.000*		



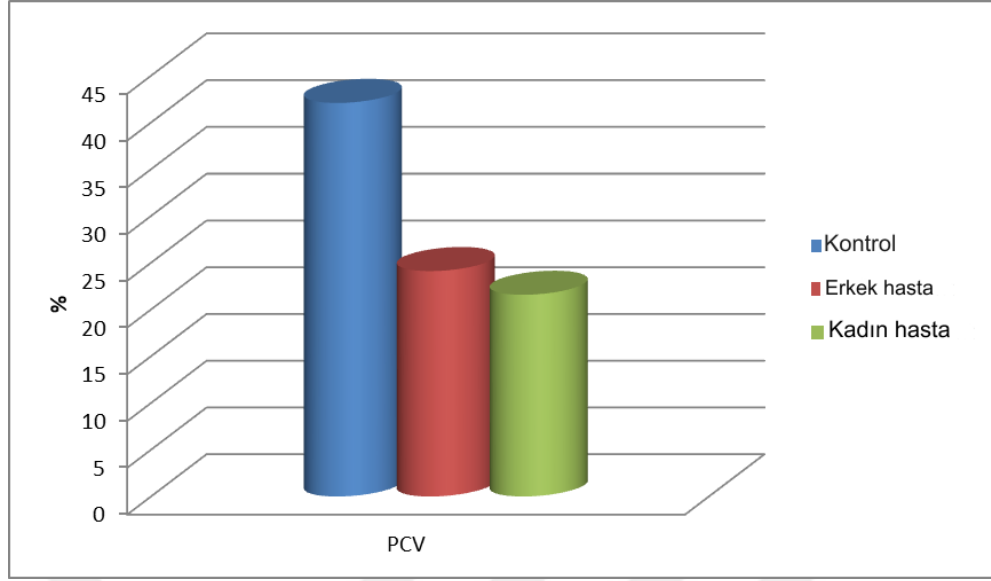
Şekil 4.4 Çalışılan gruplarda Hb düzeyi

4.3.3.3 Paketli hücre hacmi (PCV)

Mevcut çalışmanın sonuçları, Çizelge 4.7 ve Şekil 4.5'te gösterildiği gibi, çalışılan gruplar arasında anlamlı farklılıklar göstermiştir. Erkeklerde PCV düzeyi (24.11 ± 2.42) kontrol grubuna (42.09 ± 2.21) kıyasla anlamlı ($P \leq 0.05$) bir düşüş göstermiştir. Ayrıca, kadınlarda da PCV düzeyi (21.57 ± 2.01) kontrol grubuna kıyasla anlamlı ($P \leq 0.05$) bir düşüş göstermiştir.

Çizelge 4.7 Çalışılan gruplarda PCV düzeyi

Parametre	Kontrol	Hastalar	
		Erkek	Kadın
PCV (%)	42.09 ± 2.21 a	24.11 ± 2.42 b	21.57 ± 2.01 b
P-Değeri	0.000*		



Şekil 4.5 Çalışılan gruplarda PCV düzeyi

Bu çalışmanın sonuçları diğer çalışmaların sonuçları ile uyumludur (Ammirati 2020, Alsodani and Alhashemi 2022). Bu çalışmalarda da KBH hastalarının RBC, Hb ve HCT değerlerinde anlamlı düşüşler olduğu ve bunun da anemi semptomlarına yol açtığı bulunmuştur. Böbrek yetmezliği, eritropoietin hormonunun sentez hızının azalmasına neden olarak hematolojik parametrelerin bu değerlerini düşürür. Kronik böbrek hastalığında, eritropoietin üretiminin azalması nedeniyle eritrositlerin parçalanmasının artması, eritrosit sayısında düşüşe yol açarak hafif ve orta derecede böbrek hasarı olan KBH hastalarında Hb konsantrasyonunu ve HCT'yi azaltır (Al-Lami *et al.* 2011). Mevcut bulgular ayrıca MCV, MCH ve MCHC değerlerinde anlamlı olmayan farklılıklar göstermiş olup, bu sonuçlar daha önce yayınlanan bulgularla uyumludur (Rumano *et al.* 2021). Ancak bu durum, hastalık kronikleşmenin daha ileri aşamalarında ilerledikçe MCV, MCH ve MCHC değerlerinin önemli ölçüde azaldığını tespit eden diğer verilerle (Shastri and Belurkar 2019) uyuşmamaktadır.

Mevcut çalışmanın sonuçları, hasta grubunda paketli hücre hacmi yüzdesinin ve hemoglobin konsantrasyonunun kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azaldığını ortaya koymuştur. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda düşük PCV ve hemoglobin konsantrasyonu aneminin göstergeleri olup, birçok çalışma aneminin kronik böbrek yetmezliğine eşlik eden bir komplikasyon olduğunu göstermiştir (Hsu *et al.* 2001, Costa

et al. 2008). Kemik iliğinde kırmızı kan hücrelerinin oluşumunu uyarmaktan sorumlu olan eritropoietin salgısının eksikliği böbrek yetmezliğinde anemiye neden olmaktadır (Brunelli and Berns 2009).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda anemiye yol açan nedenler arasında, kemik iliğinde eritrosit hücrelerinin üretimini engelleyen azotlu atık ürünlerin kanda birikmesi de yer almaktadır (Besarab *et al.* 1989). Anemiye neden olan bir diğer önemli faktör de demir, folik asit, B6 ve B12 vitaminlerinin eksikliğidir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar genellikle yetersiz beslenmenin bir sonucu olarak bu eksikliği yaşarlar ve iştah kayıpları anemi gelişimine önemli ölçüde yol açar. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, görünmez iç kanamalara yatkınlık da anemiye neden olur (Bickford 2002).

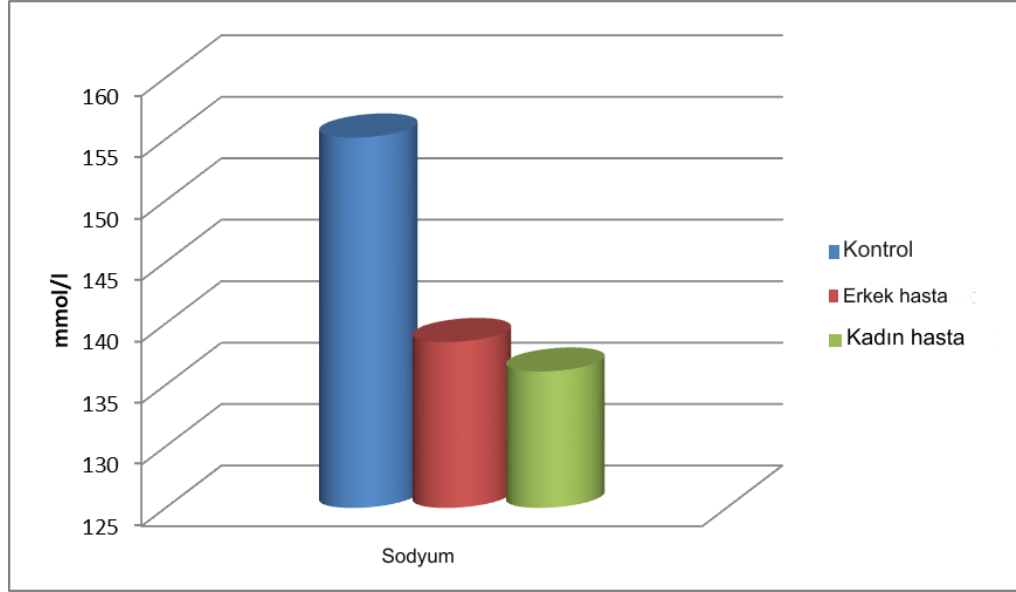
4.4 Elektrolitler

4.4.1 Sodyum

Çizelge 4.8 ve Şekil 4.6'da gösterildiği gibi, mevcut çalışmanın sonuçları çalışılan gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğunu göstermiştir. Erkeklerde sodyum düzeyi ($138,5 \pm 2,82$) kontrol grubuna ($155,13 \pm 2,05$) kıyasla anlamlı ($P \leq 0,05$) bir düşüş göstermiştir. Ayrıca, kadınlarda da sodyum düzeyi ($136,1 \pm 1,77$) kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde ($P \leq 0,05$) azalmıştır.

Çizelge 4.8 Çalışılan gruplarda sodyum düzeyi

Parametre	Kontrol	Erkek	Kadın
S. sodyum (mmol/L)	$155,13 \pm 2,05$ a	$138,5 \pm 2,82$ b	$136,1 \pm 1,77$ b
P-Değeri	0.000*		



Şekil 4.6 Çalışılan gruplarda Sodyum düzeyi

Sodyumu elektrolit dengesini, böbrek fonksiyonunu değerlendirmek ve kronik veya akut hipernatremi (yüksek kan sodyumu) veya hiponatremiyi (düşük kan sodyumu) kontrol etmek için kullanılırız. Yüksek kan basıncı ve kronik böbrek hastalığı olan hastaların tuz tüketimlerini kısıtlamaları gerekebilir. (Armbruster 2013).

Yeni bulgular, tedavi grubunun kontrol grubuna kıyasla daha düşük kan serumu sodyum konsantrasyonuna sahip olduğunu göstermiştir. Bu sonuç, kontrol grubunun sodyum konsantrasyonuna (142.532.5 mmol/L) kıyasla hasta grubunda önemli ölçüde daha düşük sodyum konsantrasyonu (134.724.2 mmol/L) bildiren (Al-Rubaei *et al.* 2010) bulgularıyla uyumludur. Bu farkı, renal tübül inflamasyonunun bir sonucu olarak filtrelemeden sonra ikinci kez sodyum emiliminin olmamasına bağlamışlardır. (Reynolds *et al.* 2006).

Bu durum N^+-K^+ ATPaz enziminin aktivitesini ve böbrek tübüllerinde sodyum iyonlarının hidrojen iyonlarıyla değişimini azaltır (Tietz and Burtis 1986).

Doğal veya doğala yakın diürezin ortadan kaldırılması, sodyumun ortadan kaldırılmasına yol açarak vücuttaki düzeyinin düşmesine neden olur. Ödem oluşumu, sodyumun vücut içinde seyrelmesine yol açarak düzeyinin düşmesine yol açar. Ek

olarak, vücuttaki asiditenin artması tübülleri bozarak sodyum kaybına neden olur ve sodyum kaybına daha da büyük ölçüde etki eder. (Al-Rawi *et al.* 2014).

Tedavi grubunda Sodyumun stabil gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklılıklarla azaldığı tespit edilmiştir ($p<0.05$). Bu bulgular, KBH hastalarının idrarı konsantre etme veya seyreltme kapasitelerinin bozulması nedeniyle hiponatremi riskinin arttığını ortaya koyan başka bir çalışmanın (Berl 2008) bulgularını desteklemektedir. Ayrıca, besin kısıtlaması ve çoklu ilaç kullanımı normaldir ve bunların hepsi sodyum dengesizliklerine yol açabilir. Hipotonik sıvı emilimi veya yetersiz su nedeniyle hiponatremi diyaliz hastalarında daha yaygındır.

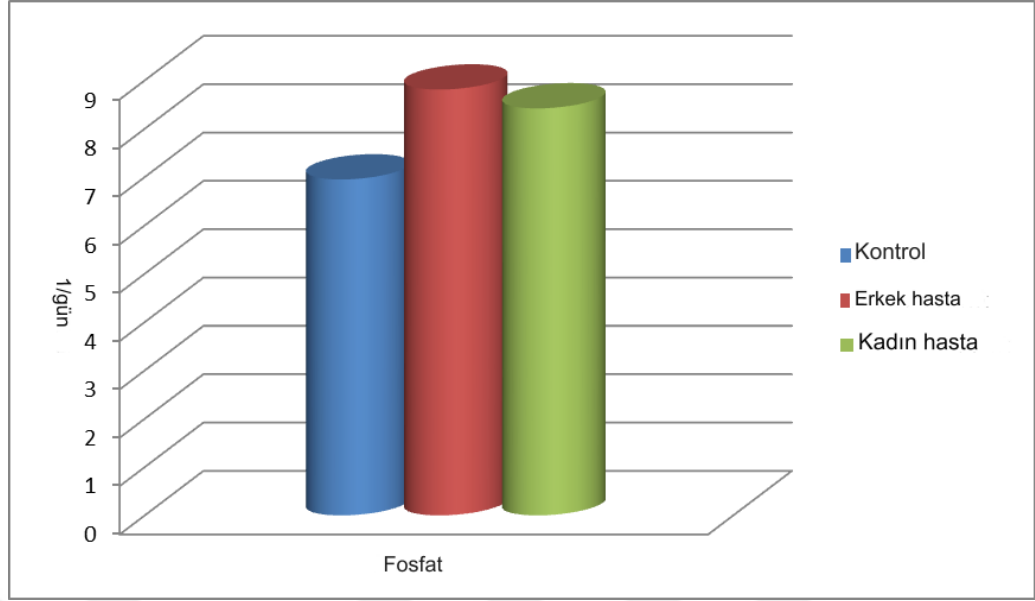
Her iki durumda da metabolik asidoz nedeniyle böbrek yetmezliği gelişir (Dober *et al.* 2015). Bir çalışma (Levin *et al.* 2009) sodyum alımını kronik böbrek hastalığına bağlamaktadır. Başka bir çalışma, etkilenen böbreğin sodyum salgılamadaki göreceli yetersizliğinin muhtemelen kronik böbrek hastalığıyla ilişkili hipertansiyonun nedeni olduğunu öne sürmektedir (Koomans *et al.* 1985). Bu iki çalışma, sodyum düzeylerine ilişkin mevcut sonuçlarla uyumludur.

4.4.2 Potasyum düzeyi

Çizelge 4.9 ve Şekil 4.7'de gösterildiği gibi, mevcut çalışmanın sonuçları çalışılan gruplar arasında anlamlı farklılıklar göstermiştir. Erkeklerde potasyum düzeyi ($8,81\pm0,22$) kontrol grubuna ($3,95\pm0,14$) kıyasla anlamlı derecede ($P\geq0,05$) yüksektir. Ayrıca, kadınlarda da potasyum düzeyi ($8,42\pm0,35$) kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede ($P\geq0,05$) yüksek bulunmuştur.

Çizelge 4.9 Çalışılan gruplarda potasyum düzeyi

Parametre	Kontrol	Hastalar	
		Erkek	Kadın
S. Potasyum (mmol/L)	3.95 ± 0.14 a	8.81 ± 0.22 b	8.42 ± 0.35 b
P-Değeri	0.000*		



Şekil 4.7 Çalışılan gruplarda Potasyum düzeyi

Kalp ve kasların düzgün çalışması için bir katyon olan potasyum gereklidir. Böbrekler potasyum düzeylerini kontrol altında tutmak için önemlidir. Çok yüksek (hiperkalemi) veya çok düşük (hipokalemi) potasyum konsantrasyonları tehlikeli olabilir ve olağan referans aralığına dönmek için tedavi gerektirir. Kronik böbrek hastalığı ilerleyen hastalarda potasyum düzeyleri yükselebilir (Armbruster 2013). Böbrek yetmezliği kandaki potasyum düzeylerinin yükselmesine neden olur. Böbrek yetmezliği durumunda potasyum kanda birikerek böbrek aktivitesinde azalmaya yol açar. Böbrekler vücudun ihtiyaç duyduğu fazla potasyumu atamaz ve bunun sonucunda aşırı potasyum düzeyleri ortaya çıkar (Yusuf *et al.* 2016).

Mevcut bulgular, tedavi grubunun kan serumundaki potasyum miktarının kontrol grubuna göre şans eseri ($P < 0.05$) biraz daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgu, hasta grubundaki potasyum konsantrasyonunun (5.91.19 mmol/L) kontrol grubundaki potasyum konsantrasyonundan (4.013.24 mmol/L) önemli ölçüde daha yüksek olduğunu tespit eden Al-Rubaei ve arkadaşlarının (2010) bulgularıyla uyumludur. Böbrek fonksiyonu çok önemlidir zira böbrekler vücut potasyumunun %90'ını günlük idrar yoluyla atar. Kronik böbrek diyalizi hastalığı olan kişiler bu süreci kontrol etmekte zorlanırlar (Rastegar and Soleimani 2001).

Renin enzimindeki artışlar üremisi olan kişilerin daha fazla aldosteron hormonu salgılamasına neden olur. Bu da potasyum düzeylerinin düşmesine ve sodyum düzeylerinin yükselmesine neden olur. Ayrıca vücudun potasyumdan kurtulma yeteneğini engelleyen ve sodyum seviyelerinin düşmesine neden olan asitliğin yükselmesine neden olur. Enzim rezonansında iyileşme için katalizörlerden biri potasyum fazlalığıdır (Ahmed and Weisberg 2001). Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 1,73 m² başına 60 mL/dk'dan yüksek olduğunda hiperkalemi nadirdir, ancak GFR düştükçe daha sık görülür. Çoğu zaman, GFR'si tutulmuş kişilerde, hücre transferi veya potasyumun vücuttan çıkmasını engelleyen ilaçların neden olduğu potasyum seviyelerindeki geçici değişiklikler nedeniyle hiperkalemi görülür. Foley ve arkadaşları tarafından 2008 yılında ve Drawz ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yapılan çalışmalar bu bilgiyi desteklemektedir.

Yeni bir araştırma (Sterns *et al.* 2010) kronik böbrek yetmezliğinin filtrelenen sodyum iyonlarının yüzde 95'inin geri emilmesine yol açtığını ortaya koymaktadır. Bazı kronik böbrek hastalığı türlerinde böbrekler kandaki fazla potasyumu çıkaramayabilir (NKDEP 2011). Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda renal potasyum iyonu atılım mekanizmaları bozulmuştur. Her iki durumda da, böbrek fonksiyonlarının bozulmasıyla birlikte yükselebilir. Sonuç olarak, artan potasyum iyonu düzeyleri potasyum iyonu atılımını tetiklemiş olabilir (Hsieh *et al.* 2011). Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada, kronik böbrek hastalığı ile hiperkalemi veya kandaki yüksek potasyum konsantrasyonu arasında bir korelasyon bulunmuştur. Kronik böbrek hastalarında vasküler düz kas hücrelerinde (VSMS) kalsiyum reseptörlerinin ekspresyonunda azalma görülmüştür (Barle 1974).

Sağlık referans grubunun aksine, mevcut çalışma sonuçları diyalizden önce sodyum düzeylerinde bir düşüş olduğunu göstermektedir. Önceki araştırmalar da bu sonuçları desteklemektedir (Ravel *et al.* 2016, Luo *et al.* 2016). Düşük kan sodyumu böbreklerin anjiyotensin üretmesini sağlar, bu durum da adrenal korteksin aldosteron üretmesine neden olarak böbrek tübüllerinin glomerüler filtrattan sodyumu yeniden emmesine yol açar. Sodyum kan basıncının korunmasından sorumlu olduğundan, böbrek yetmezliği ortaya çıktığında kandaki su miktarı artar ve kan akışında azalmaya yol açar. Bu durum

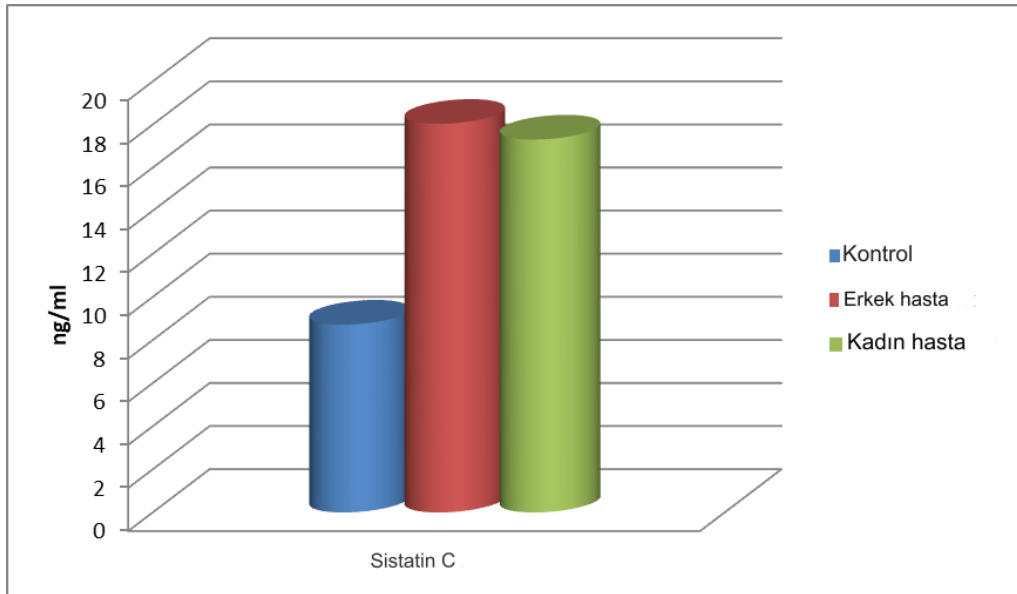
da tuzluluğa karşı duyarlılığı artırarak yüksek tansiyona katkıda bulunan sodyum miktarını azaltır (Dekker *et al.* 2016).

4.5 Sistatin C Düzeyi

Çizelge 4.10 ve Şekil 4.8'de gösterildiği gibi, mevcut çalışmanın sonuçları çalışılan gruplar arasında anlamlı farklılıklar göstermiştir. Erkeklerde sitostatin C düzeyi ($18,04 \pm 1,21$) kontrol grubuna ($8,72 \pm 0,56$) kıyasla anlamlı ($P \geq 0,05$) bir artış göstermiştir. Ayrıca, kadınlarda da Sistatin C düzeyi ($17,31 \pm 1,42$) kontrol grubuna kıyasla anlamlı ($P \geq 0,05$) bir düşüş göstermiştir.

Çizelge 4.10 Çalışılan gruplarda sistatin C düzeyi

Cinsiyet Parametre	Kontrol	Hastalar	
		Erkek	Kadın
S. Sistatin C ng/mL	$8,72 \pm 0,56$ a	$18,04 \pm 1,21$ b	$17,31 \pm 1,42$ b
P-Değeri	0.000*		



Şekil 4.8 Çalışılan gruplarda sistatin C düzeyi

Mevcut sonuçlar, serum cys C'nin KBH için iyi bir biyobelirteç olduğuna dair önceki bir bulguyla (Steubl *et al.* 2020) uyumlu olarak, KBH olan kişilerde cys C düzeylerinin arttığını göstermiştir. Özellikle geleneksel kreatinin ve GFR ölçüm yöntemlerinin etkisiz olduğu hastalarda faydalıdır. KBH hastalarında genellikle inflamasyon, renal tübüler yetmezlik ve azalmış kas kütlesi nedeniyle artmış cys C düzeyleri görülmektedir. Ek olarak, sigara, diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık, daha yüksek serum cys C düzeylerine neden olan risk faktörleridir (Benoit *et al.* 2020).

Mevcut çalışma, Cys C ile S.Cr arasında pozitif bir korelasyon olduğunu ortaya koymuş ve bu bulgu önceki araştırmalarla tutarlılık göstermiştir (Vukmirović *et al.* 2022). Bu çalışma, böbrek fonksiyonu azaldıkça Cys C ve S.Cr düzeylerinin arttığını açıklamaktadır. Bulgular, Cys C'nin GFR için güvenilir bir belirteç olabileceğini göstermiştir. Bu, özellikle S.Cr. böbrek fonksiyonunu tam olarak yansıtmadığında faydalıdır. Cys C ve S.Cr kombinasyonu böbrek fonksiyonunun daha kapsamlı bir değerlendirmesini sağlayabilir (DSa *et al.* 2017, Lin *et al.* 2020). Kist C ve eGFR'nin negatif bir ilişkiye sahip olduğu bulgusu, kist C'nin doğru, hassas ve spesifik olduğunu söyleyen daha önceki bir araştırmayla (Nori 2014) uyumlu olmuştur.

Çalışmaya göre, kreatinine göre GFR klinik araştırmalarda değerlidir. Cys C testlerinin artan kullanımının temel gerekçesi, GFR'deki düşüşün etkilerini öngörebilmeleridir.

Böbrekler normal şekilde çalışırken kan dolaşımındaki sistatin C konsantrasyon düzeyleri sabittir (Laterza *et al.* 2002). Bu nedenle, böbrek fonksiyonu kötüleştiğinde konsantrasyonlar artmaya başlar. Böbrek fonksiyonunda (GFR) önemli bir azalma olmadan önce, sistatin C'deki yükselme genellikle GFR'nin düşmesi sırasında meydana gelir. Sistatin C oranları GFR'ye göre değişmekle birlikte, böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için bir teknik olarak sistatin C taramasına ilgi duyulmaktadır. Şu anda eGFR, kreatinin (kas metabolizmasının bir sonucu olarak kan ve idrarda bulunur) ve üre nitrojeni (BUN) olmak üzere üç test kullanılmaktadır. eGFR'yi tahmin etmek için genellikle kandaki kreatinin düzeyi kullanılır. Kreatininin aksine, Cys C kas kütlesi (ve dolayısıyla cinsiyet veya yaş), ırk veya beslenme düzeninden nispeten etkilenmez, bu durum böbrek fonksiyonunun daha güvenilir bir belirteci ve daha doğru bir GFR

tahmini oluşturmak için olası bir araç olma potansiyelini ortaya koyar (Benoit *et al.* 2020).

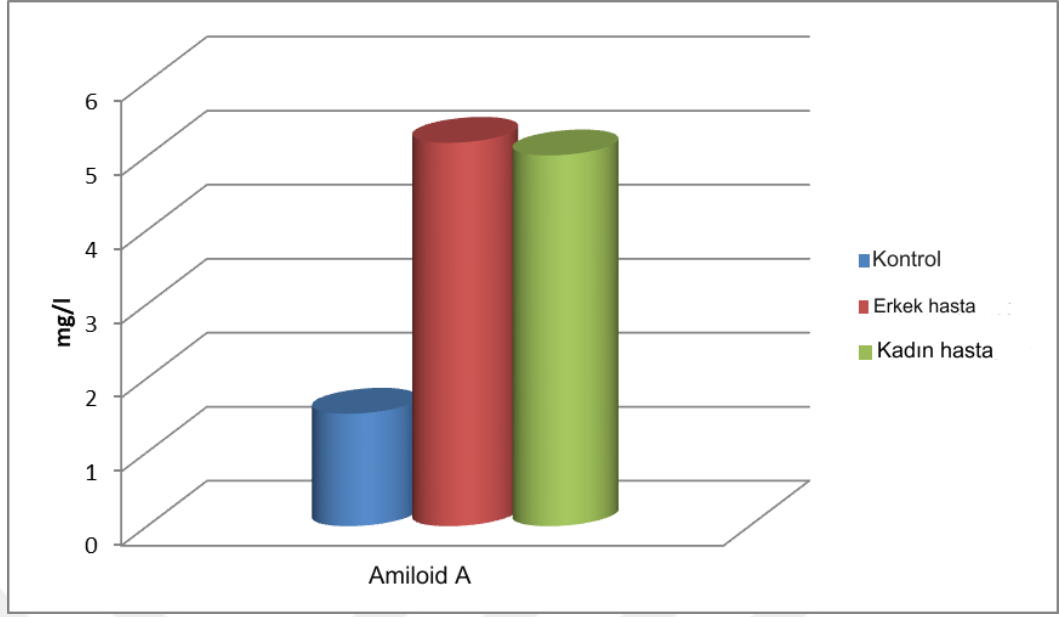
Yerleşik veya şüpheli böbrek hastalığı olan kişiler, böbrek yetmezliğini değerlendirmek ve izlemek için kreatinin klirensi yerine sistatin C testini kullanabilir. Son on beş yıldır, sistatin C'nin çok çeşitli hastalarda morbidite ve ölüm için önemli bir prognostik belirteç olduğu iyi bir şekilde belgelenmiştir. Araştırmacılar bunu akut böbrek hasarı veya KBH'nin ilerlemesi ve diyabetiklerde ölümle ilişkilendirmiştir (Ide *et al.* 2017, Gharaibeh *et al.* 2018).

4.6 Amiloid A Düzeyi

Çizelge 4.11 ve Şekil 4.9'da gösterildiği gibi, mevcut çalışmanın sonuçları çalışılan gruplar arasında anlamlı farklılıklar göstermiştir. Erkeklerde amiloid A düzeyi ($5,18 \pm 0,72$) kontrol grubuna ($1,52 \pm 0,09$) kıyasla anlamlı derecede ($P \geq 0,05$) yüksek bulunmuştur. Ayrıca, kadınlarda da ($5,01 \pm 0,51$) amiloid A düzeyi kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede ($P \geq 0,05$) yüksek bulunmuştur.

Çizelge 4.11 Çalışılan gruplarda amiloid A düzeyi

Cinsiyet Parametre	Kontrol	Hastalar	
		Erkek	Kadın
S. Amiloid A (mg/L)	1.52 ± 0.09 b	5.18 ± 0.72 a	5.01 ± 0.51 a
P-Değeri	0.000*		



Şekil 4.9 Çalışılan gruplarda amiloid A düzeyi

Hastalarda daha yüksek serum SAA konsantrasyonu, yaklaşık 15 yıllık takip süresince SDBY riskini azaltır ancak mortalite riskini azaltmaz. Bu çalışmada, SAA konsantrasyonu ile GFR arasında düşük bir ters tek değişkenli korelasyon tespit edilmiş olup, bu durum, daha yüksek GFR'ye sahip kişilerde dolaşımdan daha fazla SAA klirensi meydana geldiğini düşündürmektedir. Öte yandan, daha yüksek GFR, çok değişkenli modelde SAA için ayarlama yapıldıktan sonra bile daha düşük SDBY veya ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir. Bulgularımız, GFR düzeyinin SAA ile olumsuz sağlık sonuçları arasındaki ilişkiyi etkileyebileceğini göstermektedir, ancak diyabetli kişilerde hiperfiltrasyonun olumsuz sağlık sonuçlarını ne ölçüde öngördüğü belirsizdir (Tonneijck *et al.* 2017). Ancak bu etkinin niteliği bilinmemektedir.

Mevcut meta-analizde bazı olası sınırlamalar bulunmaktadır. İlk olarak, 8 çalışmadan yalnızca biri 1000'den fazla KBH'li bireyden oluşan bir örneklem büyüklüğüne sahipken, geri kalan 7 kohort nispeten küçük hasta sayılarına sahip olmuştur. Sonuç olarak, bazı çalışmalardaki sınırlı örneklem büyüklüğü istatistiksel güçlerini etkilemiş olabilir. Sonuç olarak, birleştirilmiş analizimizdeki genel örneklem büyüklüğü de yetersiz kalmıştır, bu durum, özellikle kardiyovasküler mortalite ve alt grup analizleri ile ilgili olarak birleştirilmiş sonuçların ikna ediciliğini potansiyel olarak azaltabilir.

İkinci olarak, doz-yanıt ilişkisine odaklanan tüm çalışmalar SAA düzeylerini belirlemek için ELISA testini kullanmış olsa da, farklı laboratuvarların ve üreticilerin SAA için farklı referans aralığı değerleri kullanabileceğini unutmamak çok önemlidir (Kopecky *et al.* 2015, Dieter *et al.* 2016).

Ayrıca, bu analizdeki sınırlı örneklem büyüklüğü, ilk sınırlamaya benzer şekilde doz-yanıt ilişkisinin istatistiksel gücünü de kısıtlayabilir. Bu nedenle, SAA ile ölüm riskleri arasındaki doz-yanıt ilişkisi yorumlanırken dikkatli olunmalıdır. Üçüncü olarak, dahil edilen çalışmalara çok sayıda karıştırıcı değişken dahil edilmesine rağmen, düzeltilmiş modellerin tek tip olmadığını hatırlamak çok önemlidir. Bu durum, ayarlanmamış faktörlerin riski çarpıttığını gösterebilir. Özellikle, dahil edilenler arasında sadece bir çalışma (Dieter *et al.* 2016) böbrek fonksiyonunu bir çelişkili değişken olarak değerlendirmiştir. Ayrıca, bazı çalışmalarda etki tahminlerinin tertil analizine dönüştürülmesi yanlılığa yol açmış olabilir. Dördüncü olarak, bu analiz diyaliz dışı KBH hastalarını içeren tek bir çalışmayla sınırlı kalmıştır.

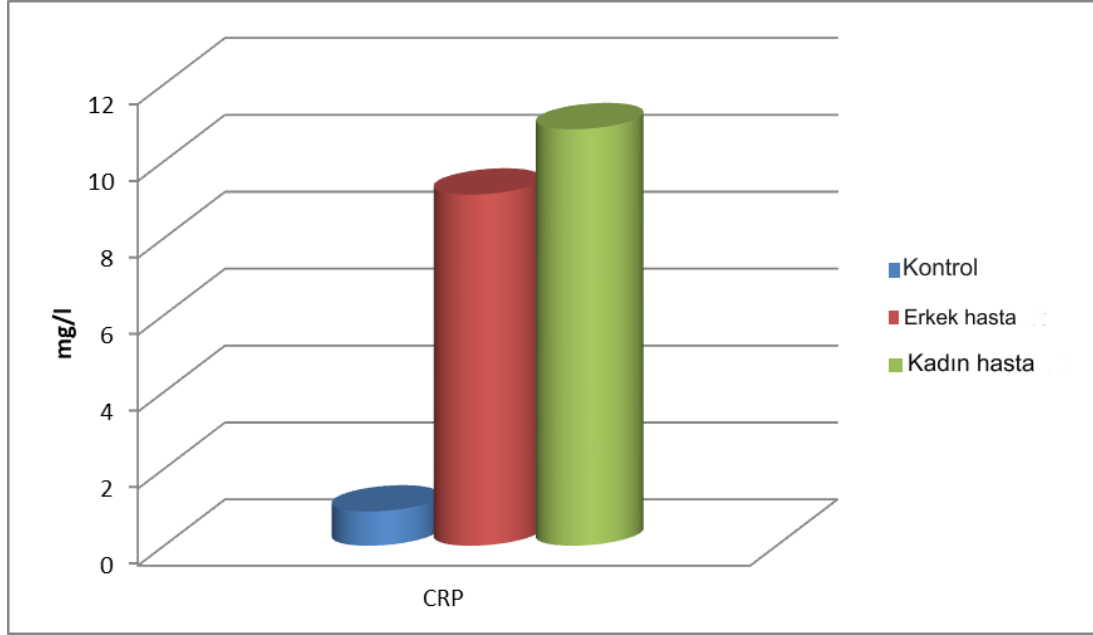
Meta-analize rağmen, bu çalışma SAA düzeyleri ile tüm nedenlere bağlı mortalite riskinde artış arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Ancak, bulgularımızı tüm KBH hastalarına genellerken dikkatli olmamız gerekmektedir. Beşinci olarak, tüm nedenlere bağlı ölümle ilgili meta-analiz nispeten büyük bir heterojenlik göstermiştir. Tabakalı analizin ardından bazı alt gruplarda heterojenliğin azaldığını veya ortadan kalktığını gözlemlememize rağmen, alt grupların çoğunda heterojenlik devam etmiştir. Bu nedenle, alt grup analizlerimiz heterojenliğin kaynağını kapsamlı bir şekilde açıklayamamıştır. Son olarak, asimetrik huni grafiğinin varlığı ve Egger's testinin sonuçları yayın yanlılığı olasılığına işaret etmektedir. Bununla birlikte, çalışmalar arası heterojenliğin de asimetrik şekle katkıda bulunduğunu kabul etmek çok önemlidir, bu durum, yayın yanlılığının bu asimetrinin tek kaynağı olmadığını göstermektedir (Terrin *et al.* 2003).

4.7 C-Reaktif Protein Düzeyi

Çizelge 4.12 ve Şekil 4.10'da gösterildiği gibi, mevcut çalışmanın sonuçları çalışılan gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğunu göstermiştir. Erkeklerde CRP düzeyi (9.13 ± 1.41) kontrol grubuna (0.89 ± 0.21) kıyasla anlamlı derecede ($P \geq 0.05$) yüksektir. Ayrıca, kadınlarda da CRP düzeyi (10.83 ± 1.85) kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede ($P \geq 0.05$) yüksek bulunmuştur.

Çizelge 4.12 Çalışılan gruplarda CRP düzeyi

Cinsiyet	Kontrol	Hastalar	
Parametre		Erkek	Kadın
CRP mg/L	0.89 ± 0.21 b	9.13 ± 1.41 a	10.83 ± 1.85 a
P-Değeri		0.000*	



Şekil 4.10 Çalışılan gruplarda CRP düzeyi

Bu çalışmada, kronik böbrek hastalığının (KBH) farklı evrelerinde olan hastalarda ve sağlıklı kontrollerde dolaşımdaki C-reaktif protein (CRP) düzeyleri değerlendirilmiştir. Temel bulgular, ilerleyen KBH evresi ve kötüleşen böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olarak CRP'de kademeli bir yükselme olduğunu göstermektedir.

Çok sayıda çalışma, yüksek düzeyde enflamasyona sahip KBH'li bireylerde enflamatuvar belirteçlerin kan konsantrasyonlarının arttığını ortaya koymuştur (Gupta *et al.* 2012). Yüksek C-reaktif protein (CRP) tahlili, enflamatuvar durumların hassas tespiti için yararlıdır (Muntner *et al.* 2002). KBH, nedenine bakılmaksızın 3 ay veya daha uzun süreyle böbrek hasarı veya glomerüler filtrasyon hızı (GFR) $<60 \text{ mL/dak/1,73 m}^2$ olarak tanımlanır (CKD 2012). CRP veya pentraxin, böbrek hastalığında inflamasyonun yerleşik bir biyobelirtecidir. CRP bir akut faz proteinidir. Kalıcı bir enflamatuvar durum olan KBH, glomerüloskleroza teşvik eder. IL-6, TGF- ve PDGF gibi inflamatuvar sitokinler bu sürece yardımcı olur. Glomerüloskleroza neden olan tip 1 ve tip 2 kolajen üreten makrofaj ve monositlerde artış vardır. Sonuç olarak, KBH hastalarının CRP seviyeleri daha yüksektir (Sarnak *et al.* 2002).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

5.1 Sonuçlar

- Mevcut çalışmanın bulguları, yaşlanmanın genç yaşlara kıyasla daha yüksek kronik böbrek hastalığı insidansına yol açtığını göstermektedir.
- Her iki cinsiyet de kronik böbrek hastalığına yatkın olduğundan, erkek ve kadınlar arasında kronik böbrek hastalığı görülme sıklığı açısından herhangi bir fark bulunmamıştır.
- Üreın ve kreatinin böbrek fonksiyonlarının teşhisi ve tahmini için en önemli iki gösterge olup, sonuçlar bu iki kriterin kronik böbrek yetmezliği teşhisi için en önemli kriterler olduğunu göstermiştir.
- Kronik böbrek hastalığı, sodyum ve potasyum gibi bazı elektrolitlerin düzeylerinde dengesizliğe neden olur.
- Kronik böbrek hastalığı olan hastaların Sistatin C düzeylerinde dengesizlik görülür ve bu düzeyler sağlıklı bireylerinkinden önemli ölçüde yüksektir.
- Kronik böbrek hastalığı, hastalarda Amiloid A düzeylerinde dengesizliğe neden olur, zira sağlıklı insanlara kıyasla düzeylerinde önemli bir artış olmuştur. Bu artış böbrek filtrasyon problemlerinden kaynaklanıyor olabilir.

5.2 Öneriler

- Malondialdehit, glutatyon ve katalaz ölçümü ile hastalarda kronik böbrek hastalığı ve oksidatif durum arasındaki korelasyon incelenmelidir.

- Kronik böbrek hastalığı ile sitokinler ve kompleman proteinleri gibi bağışıklık parametreleri arasındaki korelasyon incelenmelidir.
- Kronik böbrek hastalığı ile başta üreme hormonları olmak üzere farklı hormon türleri arasındaki ilişki incelenmelidir.



KAYNAKLAR

- Abbasi, M. A., Chertow, G. M. and Hall, Y. N. 2010. End-stage renal disease. *BMJ Clinica evidence*, 2: 6-10.
- Abraham, G., Moorthy, A. V. and Aggarwal, V. 2006. Chronic kidney disease: a silent epidemic in Indian subcontinent--strategies for management. *Journal of the Indian Medical Association*, 104(12): 689-691.
- Ahmed, S. B., Fisher, N. D. and Hollenberg, N. K. 2007. Gender and the renal nitric oxide synthase system in healthy humans. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2(5): 926-931.
- Ahmed, S. S. and Saleh, M. A. D. 2022. Evaluation of Serum Complement Proteins and Biochemical Parameters in Patients with Chronic Kidney Disease-associated Pruritus. *DJPS*, 18(4): 755.
- Al-Lami, M. Q., Al-Tai, Q. H. and Al-Ani, I. Y. 2011. Prevalence of Anemia among Iraqi Patients after Renal Transplantation. *Journal of the Faculty of Medicine Baghdad*, 53(2): 125-129.
- AL-Qadhi, H. I., AL-Kinani, T. A. and Obeed, A. A. 2022. Effect of Dapagliflozin on Hemoglobin Level in Heart Failure Patients with Chronic Kidney Disease and/or Diabetes. *JFac Med. Baghdad*, 4(64): 203-207.
- Al-Rawi, K. F., Ziad H. A., Moshtak T. and Mohammed A. F. 2014. Studying the Activity of Renin Enzyme and Some Biochemical Variables of Patients With Chronic Renal Failure at Ramadi Educational Hospital Diyala *J. Pur. Sci.*, 10(3): 56-76
- Al-Rubaei, S. H. N., AL-Khayat, T. H. and Muftin, N. Q. 2010. Free Fatty Acids and Biochemical Changes in Iraqi Patients with Chronic Renal Failure. *Baghdad Science Journal*, 7: 654-662.
- Alsodani, M. H. and Alhashemi, W. K. H. 2022. The effect of allopurinol on serum uric acid, blood urea and serum creatinine in chronic kidney disease patients with high uric acid. *World Bulletin of Public Health*, 15: 174-181.
- Ammirati, A. L. 2020. Chronic kidney disease. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 66: s03-s9.

- Annuk, M., Soveri, I., Zilmer, M., Lind, L., Hulthe, J. and Fellström, B. 2005. Endothelial function, CRP and oxidative stress in chronic kidney disease. *JN. Journal of Nephrology*, 18(6): 721-726.
- Armbruster, D. 2013. *Shedding Light on Renal Disease*. Elsevier, 4: 86.
- Bailey, J. L. 2011. Electrolytes in the Aging. *Adv. Chronic Kidney Dis.*, 17(4): 308–319.
- Baum, N., Dichoso, C. C. and Carlton Jr, C. E. 1975. Blood urea nitrogen and serum creatinine: Physiology and interpretations. *Urology*, 5(5): 583-588
- Bergstrom, J. and Lindholm, B. 1998. Malnutrition, cardiac disease, and mortality: an integrated point of view. *American journal of kidney diseases*, 32(5): 834-841.
- Berl, T. 2008. Impact of solute intake on urine flow and water excretion. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 19: 1076–1078.
- Blake, P. G., McCormick, B. B., Taji, L., Jung, J. K., Ip, J., Gingras, J. and Cooper, R. 2021. Growing home dialysis: the Ontario renal network home dialysis initiative 2012–2019. *Peritoneal Dialysis International*, 41(5): 441-452.
- Blantz, R. C. 1998. Pathophysiology of pre-renal azotemia. *Kidney international*, 53(2): 512-523.
- Brunger, A. F., Nienhuis, H. L., Bijzet, J. and Hazenberg, B. P. 2020. Causes of AA amyloidosis: a systematic review. *Amyloid*, 27(1): 1-12
- Bumke-Vogt, C., Bahr, V., Diederich, S., Herrmann, S. M., Anagnostopoulos, I., Oelkers, W. and Quinkler, M. 2002. Expression of the progesterone receptor and progesterone-metabolising enzymes in the female and male human kidney. *Journal of endocrinology*, 175(2): 349-364.
- Caro, J., Brown, S., Miller, O., Murray, T. and Erslev, A. J. 1979. Erythropoietin levels in uremic nephric and anephric patients. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 93(3): 449-458.
- Carrero, J. J., Hecking, M., Chesnaye, N. C. and Jager, K. J. 2018. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 14(3): 151-164.
- Časl, M. T., Sabljarić-Matovinović, M., Kovačević, S., Počanić, D., Preden-Kereković, V., and Jagarinec, N. 1993. Clinical relevance of serum amyloid A protein

- monitoring in urinary tract infections. *Annals of clinical biochemistry*, 30(3): 272-277.
- Cauthen, C. A., Lipinski, M. J., Abbate, A., Appleton, D., Nusca, A., Varma, A. and Vetrovec, G. W. 2008. Relation of blood urea nitrogen to long-term mortality in patients with heart failure. *The American journal of cardiology*, 101(11): 1643-1647.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2019. Chronic kidney disease in the United States, 2019. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 1: 3.
- Chadban, S. J., Briganti, E. M., Kerr, P. G., Dunstan, D. W., Welborn, T. A., Zimmet, P. Z. and Atkins, R. C. 2003. Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(2): S131-S138.
- Chambers, J. C., Zhang, W., Lord, G. M., Van Der Harst, P., Lawlor, D. A., Sehmi, J. S. and Kooner, J. S. 2010. Genetic loci influencing kidney function and chronic kidney disease. *Nature genetics*, 42(5): 373-375.
- Chang, H. L., Wu, C. C., Lee, S. P., Chen, Y. K., Su, W. and Su, S. L. 2019. A predictive model for progression of CKD. *Medicine*, 98(26): e16186.
- Chang, P. Y., Chien, L. N., Lin, Y. F., Wu, M. S., Chiu, W. T. and Chiou, H. Y. 2016. Risk factors of gender for renal progression in patients with early chronic kidney disease. *Medicine*, 95(30): e4203.
- Chesnaye, N., Bonthuis, M., Schaefer, F., Groothoff, J. W., Verrina, E., Heaf, J. G. and the ESPN/ERA–EDTA registry. 2014. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA–EDTA registry. *Pediatric nephrology*, 29: 2403-2410.
- Chu, C. D., McCulloch, C. E., Banerjee, T., Pavkov, M. E., Burrows, N. R., Gillespie, B. W. and Waller, L. 2020. CKD awareness among US adults by future risk of kidney failure. *American Journal of Kidney Diseases*, 76(2): 174-183.
- Chvojanová, Z. 2019. Study of the variations in the expression of different adhesion and cytoskeletal proteins of podocytes (E-Cadherin, Podocin, Vimentin) due to Bisphenol A. *Elsavier*, 3: 98.

- Coelho, T., Maurer, M. S. and Suhr, O. B. 2013. THAOS–The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Current medical research and opinion*, 29(1): 63-76.
- Cooper, B. A., Penne, E. L., Bartlett, L. H. and Pollock, C. A. 2004. Protein malnutrition and hypoalbuminemia as predictors of vascular events and mortality in ESRD. *American Journal of Kidney Diseases*, 43(1): 61-66.
- Delanaye, P., Cavalier, E. and Pottel, H. 2017. Serum creatinine: not so simple. *Nephron*, 136(4): 302-308.
- Dieter, B. P., McPherson, S. M., Afkarian, M., de Boer, I. H., Mehrotra, R., Short, R. and Tuttle, K. R. 2016. Serum amyloid a and risk of death and end-stage renal disease in diabetic kidney disease. *Journal of Diabetes and its Complications*, 30(8): 1467-1472.
- Dober, M., Yang, W., Pan, Q., Appel, L., Bellovich, K., Chen, J. and Rahman, M. 2015. Persistence high serum bicarbonate and the risk of heart failure in patients with chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. *American Heart Association*, 4: 1599.
- Docci, D., Bilancioni, R., Buscaroli, A., Baldrati, L., Capponcini, C., Mengozzi, S. and Feletti, C. 1990. Elevated serum levels of C-reactive protein in hemodialysis patients. *Nephron*, 56(4): 364-367.
- Donnelly, S. 2001. Why is erythropoietin made in the kidney. The kidney functions as a critmeter. *American journal of kidney diseases*, 38(2): 415-425.
- Duan, J. Y., Duan, G. C., Wang, C. J., Liu, D. W., Qiao, Y. J., Pan, S. K. And Liu, Z. S. 2020. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease and diabetic kidney disease in a central Chinese urban population: a cross-sectional survey. *BMC nephrology*, 21: 1-13.
- ED, Z. 2001. Initiation of dialysis. *Handbook of dialysis*, 3: 11
- Şenel, E., Basır, H., Güzel, B., Baykara, M., Erken, E., Altunören, O., & Güngör, Ö. 2019. A Rare Renal Anomaly: Nutcracker Syndrome. *Turkish journal of nephrology (Online)*, 28(1): 91-93.

- Eknoyan, G. and Nagy, J. 2005. A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*, 12(2): 223-229.
- Ellam, T., Twohig, H., and Khwaja, A. 2016. Chronic kidney disease in elderly people: disease or disease label. *Bmj*, 3: 52.
- Fairbanks, V. F. and Tefferi, A. 2000. Normal ranges for packed cell volume and hemoglobin concentration in adults: relevance to 'apparent polycythemia'. *European journal of haematology*, 65(5): 285-296.
- Farquhar, W. B., Morgan, A. L., Zambraski, E. J. and Kenney, W. L. 1999. Effects of acetaminophen and ibuprofen on renal function in the stressed kidney. *Journal of Applied Physiology*, 86(2): 598-604.
- Feinfeld, D. A., Bargouthi, H., Niaz, Q. and Carvounis, C. P. 2002. Massive and disproportionate elevation of blood urea nitrogen in acute azotemia. *International urology and nephrology*, 34: 143-145
- Finco, D. R. 1997. Kidney function. In *Clinical biochemistry of domestic animals*, pp. 441-484, Academic Press
- Gansevoort, R. T., Correa-Rotter, R., Hemmelgarn, B. R., Jafar, T. H., Heerspink, H. J. L., Mann, J. F. and Wen, C. P. 2013. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *The Lancet*, 382(9889): 339-352.
- Gillmore, J. D., Lovat, L. B., Persey, M. R., Pepys, M. B. and Hawkins, P. N. 2001. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *The Lancet*, 358(9275): 24-29.
- Glasscock, R. J. and Winearls, C. 2009. Ageing and the glomerular filtration rate: truths and consequences. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 120: 419.
- Go, A. S., Chertow, G. M., Fan, D., McCulloch, C. E. and Hsu, C. Y. 2004. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New England Journal of Medicine*, 351(13): 1296-1305.
- González, E. A., Sachdeva, A., Oliver, D. A. and Martin, K. J. 2004. Vitamin D Insufficiency and Deficiency in Chronic Kidney DiseaseA Single Center Observational Study. *American journal of nephrology*, 24(5): 503-510.

- Habib, A., Ahmad, R. and Rehman, S. 2017. Hematological changes in patients of chronic renal failure and the effect of hemodialysis on these parameters. *Int. J. Res. Med. Sci.*, 5(11): 4998-5003.
- Hall, J. E., Henegar, J. R., Dwyer, T. M., Liu, J., Da Silva, A. A., Kuo, J. J. and Tallam, L. 2004. Is obesity a major cause of chronic kidney disease?. *Advances in renal replacement therapy*, 11(1): 41-54.
- Hamadeh, M. J. and Hoffer, L. J. 1998. Tracer methods underestimate short-term variations in urea production in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 274(3): E547-E553.
- Hara, S., Ishimura, T., Fujisawa, M., Nishi, S. and Itoh, T. 2016. Granular swollen epithelial cells in the kidney allograft: A clinicopathological study with special emphasis on possible marker for kidney allograft aging. *Nephrology*, 21: 14-19.
- Hariharan, D., Vellanki, K. and Kramer, H. 2015. The Western diet and chronic kidney disease. *Current hypertension reports*, 17: 1-9.
- Hassen, H. F., Al-Lami, M. Q. D. and Al-Saedi, A. J. H. 2018. Evaluation some biochemical levels in patients undergoing hemodialysis in Baghdad Governorate. *Journal of Advanced Laboratory Research in Biology*, 9(2): 50-57.
- Haubitz, M., Brunkhorst, R., Wrenger, E., Froese, P., Schulze, M. and Koch, K. M. 1996. Chronic induction of C-reactive protein by hemodialysis, but not by peritoneal dialysis therapy. *Peritoneal Dialysis International*, 16(2): 158-162.
- Herget-Rosenthal, S., Marggraf, G., Hüsing, J., Göring, F., Pietruck, F., Janssen, O. and Kribben, A. 2004. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney international*, 66(3): 1115-1122.
- Herget-Rosenthal, S., Bökenkamp, A. and Hofmann, W. 2007. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations?. *Clinical biochemistry*, 40(3-4): 153-161
- Hill, N. R., Fatoba, S. T., Oke, J. L., Hirst, J. A., O'Callaghan, C. A., Lasserson, D. S. and Hobbs, F. R. 2016. Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 11(7): e0158765.
- Hogg, R. J., Furth, S., Lemley, K. V., Portman, R., Schwartz, G. J., Coresh, J. and Levey, A. S. 2003. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in

- children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics*, 111(6): 1416-1421.
- Hsu, C. Y., McCulloch, C. E. and Curhan, G. C. 2002. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of the american society of nephrology*, 13(2): 504-510.
- Hsu, R. K. and Hsu, C. Y. 2016, July. The role of acute kidney injury in chronic kidney disease. In *Seminars in nephrology*. WB Saunders, 36(4): 283-292.
- Iida, K., Shinki, T., Yamaguchi, A., DeLuca, H. F., Kurokawa, K., and Suda, T. 1995. A possible role of vitamin D receptors in regulating vitamin D activation in the kidney. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(13): 6112-6116.
- Ishimura, E., Okuno, S. and Kitatani, K. 2007. D. Dialysis. *Clin Nephrol*, 68(4): 222-27
- Iyidogan, Y., Gurdol, F., Kocak, H., Oner, P., Cetinalp-Demircan, P., Caliskan, Y., vd. 2011. Appetite-regulating hormones in chronic kidney disease patients. *Journal of Renal Nutrition*, 21(4): 316–321
- Jaye, D. L. and Waites, K. B. 1997. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *The Pediatric infectious disease journal*, 16(8): 735-747.
- Jones, T. C., Hard, G. C. and Mohr, U. 2013. Urinary system. *Springer Science and Business Media*, 7: 21.
- Jones-Burton, C., Mishra, S. I., Fink, J. C., Brown, J., Gossa, W., Bakris, G. L. And Weir, M. R. 2006. An in-depth review of the evidence linking dietary salt intake and progression of chronic kidney disease. *American journal of nephrology*, 26(3): 268-275.
- Junior, S. and Matos, S. M. A. 2016. Padrões alimentares e doença renal crônica. *Atualidades em Nefrologia*, 2: 14.
- Kandeean, A. C. 2021. Comparison of electrolyte levels, osmolality and immune function markers in blood and/or saliva, urine, and sweat, in resting and exercising males and females. MSc. Thesis, Massey University, 65 page, New Zealand.
- Kang, A., Sukkar, L., Hockham, C., Jun, M., Young, T., Scaria, A. and Extend45 Study Steering Committee. 2022. Risk factors for incident kidney disease in older

- adults: an Australian prospective population-based study. *Internal Medicine Journal*, 52(5): 808-817.
- Kasapis, C. and Thompson, P. D. 2005. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*, 45(10): 1563-1569.
- Keenan, M. P. 2023. Variability of Total Mercury Concentrations in Steller Sea Lion Bone Locations and Bone Elements. MSc. Thesis, Alaska Fairbanks University, 68 page, Alaska.
- Kellum, J. A. 2008. Acute kidney injury. *Critical care medicine*, 36(4): S141-S145.
- Khesbak, A. A. 2020. The Effect of Some Biochemical and Physiological Parameters in Iraqi Patients with Renal Failure,” *J. Biol. Agric. Healthc.*, 10(14): 2018–2021.
- Khesbak, A. A., Kabir, F. and Rezwan, S. 2019. Studies on Biochemical Changes and Prolactin Level Evaluation in Patients with Chronic Kidney Disease. *bioRxiv*, 67: 7708.
- Klang, B., Björvell, H. and Clyne, N. 1996. Quality of life in predialytic uremic patients. *Quality of Life Research*, 5: 109-116.
- Ko, G. J., Obi, Y., Tortorici, A. R. and Kalantar-Zadeh, K. 2017. Dietary protein intake and chronic kidney disease. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 20(1): 77.
- Kopple, J. D. 2001. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *American journal of kidney diseases*, 37(1): S66-S70.
- Kopple, J. D. 2010. Obesity and chronic kidney disease. *Journal of Renal Nutrition*, 20(5): S29-S30.
- Kopple, J. D. and Feroze, U. 2011. The effect of obesity on chronic kidney disease. *Journal of Renal Nutrition*, 21(1): 66-71.
- Ku, E., Xie, D., Shlipak, M., Anderson, A. H., Chen, J., Go, A. S. and CRIC Study Investigators. 2016. Change in measured GFR versus eGFR and CKD outcomes. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(7): 2196-2204.
- Kusek, J. W., Greene, P., Wang, S. R., Beck, G., West, D., Jamerson, K. And Level, B. 2002. Cross-sectional study of health-related quality of life in African Americans

- with chronic renal insufficiency: The African American Study of Kidney Disease and Hypertension Trial. *American Journal of Kidney Diseases*, 39(3): 513-524.
- Lannergård, A., Friman, G. and Larsson, A. 2003. Serum amyloid A: a novel serum marker for the detection of systemic inflammatory response in cystitis. *The Journal of urology*, 170(3): 804-806.
- Laouari, D., Burtin, M., Phelep, A., Martino, C., Pillebout, E., Montagutelli, X. and Terzi, F. 2011. TGF- α mediates genetic susceptibility to chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 22(2): 327.
- Larson, M. A., Wei, S. H., Weber, A., Weber, A. T. and McDonald, T. L. 2003. Induction of human mammary-associated serum amyloid A3 expression by prolactin or lipopolysaccharide. *Biochemical and biophysical research communications*, 301(4): 1030-1037.
- Lau, W. L. and Vaziri, N. D. 2017. Urea, a true uremic toxin: the empire strikes back. *Clinical Science*, 131(1): 3-12.
- Levey, A. S., Coresh, J., Bolton, K., Culleton, B., Harvey, K. S., Ikizler, T. A. And Briggs, J. 2002. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases*, 39(1): 43-47.
- Levey, A. S., Eckardt, K. U., Tsukamoto, Y., Levin, A., Coresh, J., Rossert, J. and Eknoyan, G. 2005. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international*, 67(6): 2089-2100.
- Levin, M., Pras, M. and Franklin, E. C. 1973. Immunologic studies of the major nonimmunoglobulin protein of amyloid: I. Identification and partial characterization of a related serum component. *The Journal of Experimental Medicine*, 138(2): 373-380.
- Locatelli, F., Buoncristiani, U., Canaud, B., Köhler, H., Petitsclerc, T., and Zucchelli, P. 2005. Dialysis dose and frequency. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 20(2): 285-296.
- London, G. M., Guérin, A. P., Verbeke, F. H., Pannier, B., Boutouyrie, P., Marchais, S. J. and Métivier, F. 2007. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage

- renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(2): 613-620.
- Lu, H. and Klaassen, C. 2008. Gender differences in mRNA expression of ATP-binding cassette efflux and bile acid transporters in kidney, liver, and intestine of 5/6 nephrectomized rats. *Drug Metabolism and Disposition*, 36(1): 16-23.
- Macdougall, I. C. 2001. Role of uremic toxins in exacerbating anemia in renal failure. *Kidney international*, 59(S78): S67.
- Madsen, K. M. and Tisher, C. C. 1986. Structural-functional relationships along the distal nephron. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 250(1): F1-F15.
- Mani, M. K. 2003. Prevention of chronic renal failure at the community level. *Kidney International*, 63: S86-S89.
- Mathew, A., Okada, S. and Sharma, K. 2011. Obesity related kidney disease. *Current diabetes reviews*, 7(1) : 41-49.
- Matsue, Y., van der Meer, P., Damman, K., Metra, M., O'Connor, C. M., Ponikowski, P. and Voors, A. A. 2017. Blood urea nitrogen-to-creatinine ratio in the general population and in patients with acute heart failure. *Heart*, 103(6): 407-413
- Maurya, H., Kumar, T. and Kumar, S. 2018. Anatomical and physiological similarities of kidney in different experimental animals used for basic studies. *J Clin Exp Nephrol*, 3(09): 765.
- McPherson, R. A. and Pincus, M. R. 2021. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods E-book*. Elsevier Health Sciences, 2: 97.
- Mendall, M. A., Patel, P., Ballam, L., Strachan, D. and Northfield, T. C. 1996. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *Bmj*, 312(7038): 1061-1065.
- Messias, B. A., Botelho, R. V., Saad, S. S., Mocchetti, E. R., Turke, K. C. and Waisberg, J. 2020. Serum C-reactive protein is a useful marker to exclude anastomotic leakage after colorectal surgery. *Scientific reports*, 10(1): 1687.
- Moinuddin, Z. and Dhanda, R. 2015. Anatomy of the kidney and ureter. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 16(6): 247-252.
- Molzahn, A. E., Bruce, A., and Shields, L. 2008. Learning from stories of people with chronic kidney disease. *Nephrology Nursing Journal*, 35(1): 13.

- Murtagh, F. E., Addington-Hall, J. M., Edmonds, P. M., Donohoe, P., Carey, I., Jenkins, K. and Higginson, I. J. 2007. Symptoms in advanced renal disease: a cross-sectional survey of symptom prevalence in stage 5 chronic kidney disease managed without dialysis. *Journal of palliative medicine*, 10(6): 1266-1276.
- Musabayane, C. T. 2012. The effects of medicinal plants on renal function and blood pressure in diabetes mellitus. *South African Journal of Diabetes and Vascular Disease*, 9(3): 114-119.
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2019. Dietary Reference Intakes for sodium and potassium.
- National Heart, Lung, Blood Institute, National Institute of Diabetes, Digestive, and Kidney Diseases (US). 1998. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report (No. 98). National Heart, Lung, and Blood Institute. Elsevier, 9: 43.
- Neild, G. H. 2009. What do we know about chronic renal failure in young adults? I. Primary renal disease. *Pediatric nephrology*, 24: 1913-1919.
- Nelson, S. R., Tennent, G. A., Sethi, D., Gower, P. E., Ballardie, F. W., Amatayakul-Chantler, S. and Pepys, M. B. 1991. Serum amyloid P component in chronic renal failure and dialysis. *Clinica chimica acta*, 200(2-3): 191-199.
- Ngamchuea, K., Wannapaiboon, S., Nongkhunsan, P., Hirunsit, P. and Fongkaew, I. 2022. Structural and electrochemical analysis of copper-creatinine complexes: application in creatinine detection. *Journal of The Electrochemical Society*, 169(2): 020567.
- Nishida, A., Funaki, H., Kobayashi, M., Tanaka, Y., Akasaka, Y., Kubo, T. and Ikegaya, H. 2015. Blood creatinine level in postmortem cases. *Science and Justice*, 55(3): 195-199.
- Nissenson, A. R. 2001. Novel erythropoiesis stimulating protein for managing the anemia of chronic kidney disease. *American journal of kidney diseases*, 38(6): 1390-1397.
- Obrador, G. T., Roberts, T., Peter, W. L. S., Frazier, E., Pereira, B. J. and Collins, A. J. 2001. Trends in anemia at initiation of dialysis in the United States. *Kidney international*, 60(5): 1875-1884.

- O'Flynn, J., van der Pol, P., Dixon, K. O., Prohászka, Z., Daha, M. R. and van Kooten, C. 2016. Monomeric C-reactive protein inhibits renal cell-directed complement activation mediated by properdin. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 310(11): F1308-F1316.
- Oliveira, M. M. D., Andrade, S. S. C. D. A., Oliveira, P. P. V. D., Silva, G. A., Silva, M. M. A. D. and Malta, D. C. 2018. Cobertura de exame Papanicolaou em mulheres de 25 a 64 anos, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde e o Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico, 2013. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 21: 87.
- Oliver, J. A., Maarouf, O., Cheema, F. H., Martens, T. P. and Al-Awqati, Q. 2004. The renal papilla is a niche for adult kidney stem cells. *The Journal of clinical investigation*, 114(6): 795-804
- Ortega, O., Rodriguez, I., Gallar, P., Carreño, A., Ortiz, M., Espejo, B. and Vigil, A. 2002. Significance of high C-reactive protein levels in pre-dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17(6): 1105-1109.
- Osimo, E. F., Baxter, L. J., Lewis, G., Jones, P. B. and Khandaker, G. M. 2019. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychological medicine*, 49(12): 1958-1970.
- Otero González, A., de Francisco, A., Gayoso, P., García, F. And EPIRCE Study Group. 2010. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrología (English Edition)*: 30(1): 78-86.
- Owen, W. F. 1998. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney international*, 54(2): 627-636.
- Pandya, D., Nagrajappa, A. K. and Ravi, K. 2016. Assessment and correlation of urea and creatinine levels in saliva and serum of patients with chronic kidney disease, diabetes and hypertension—a research study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 10(10): ZC58.
- Paudel, Y. P., Dahal, S., Acharya, T., Joshi, A. P., Shrestha, B., Khanal, M. and Kafle, D. 2013. Biochemical Profile of Chronic Kidney Disease (CKD) Patients in Various Age and Gender Group Subjects Visiting Kist Medical College and Teaching Hospital, Kathmandu. *Journal of Chitwan Medical College*, 3(2): 36-39.

- Peake, M. and Whiting, M. 2006. Measurement of serum creatinine—current status and future goals. *Clinical biochemist reviews*, 27(4): 173
- Pinney, J. H. and Lachmann, H. J. 2012. Systemic AA amyloidosis. Protein aggregation and fibrillogenesis in cerebral and systemic amyloid disease, 6(2): 541-564.
- Pohl, H. R., Wheeler, J. S. and Murray, H. E. 2013. Sodium and potassium in health and disease. *Interrelations between essential metal ions and human diseases*, 8: 29-47.
- Porth, C. M. 2007. *Essentials of Pathology* 2nd ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 9(4): 559-574.
- Raimundo, M. and Lopes, J. A. 2011. Metabolic syndrome, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: a dynamic and life-threatening triad. *Cardiology research and practice*, 2: 7-11.
- Real de Asúa, D., Costa, R., Galván, J. M., Filigheddu, M. T., Trujillo, D. and Cadiñanos, J. 2014. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clinical epidemiology*, 9: 369-377.
- Reynolds, R. M., Padfield, P. L. and Seckl, J. R. 2006. Disorders of sodium balance. *BMJ*, 332: 702-705.
- Rumano, M., Elezi, B. and Rumano, E. 2021. Biochemical and Hematological Parameters in a Group of Chronic Kidney Disease Patients in Albania. *The Eurasia Proceedings of Health, Environment and Life Sciences*, 5: 39-45.
- Sabri, N. W., Rashid, B. A., Shwiehk, R. S. and Mahdy, A. H. 2023. Assessment of Risk Factors of Chronic Kidney Disease among Patients Attending Medical City Complex. *Journal of Techniques*, 5(2): 147-154.
- Sack, G. H. 2020. Serum amyloid A (SAA) proteins. *Vertebrate and Invertebrate Respiratory Proteins, Lipoproteins and Other Body Fluid Proteins*, 4(5): 421-436.
- Saha, H. 1994. Calcium and vitamin D homeostasis in patients with heavy proteinuria. *Clinical nephrology*, 41(5): 290-296.
- Salih, S. S. and Yenzeel, J. H. 2020. Evaluation of thyroid hormones and some biochemical variables in patients with chronic kidney disease. *Iraqi Journal of Science*, 8(22): 985-992.

- Schieppati, A. and Remuzzi, G. 2004. Fighting renal diseases in poor countries: Building a global fund with the help of the pharmaceutical industry. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(3): 704-707.
- Schmidt, M. I., Duncan, B. B., Mill, J. G., Lotufo, P. A., Chor, D., Barreto, S. M. and Bensenor, I. M. 2015. Cohort profile: longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *International journal of epidemiology*, 44(1): 68-75.
- Sellar, G. C., Jordan, S. A., Bickmore, W. A., Fantès, J. A., van Heyningen, V. and Whitehead, A. S. 1994. The human serum amyloid A protein (SAA) superfamily gene cluster: mapping to chromosome 11p15. 1 by physical and genetic linkage analysis. *Genomics*, 19(2): 221-227.
- Sharma, D., Hawkins, M. and Abramowitz, M. K. 2014. Association of sarcopenia with eGFR and misclassification of obesity in adults with CKD in the United States. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 9(12): 2079.
- Shastri, I. and Belurkar, S. 2019. The spectrum of red blood cell parameters in chronic kidney disease: A study of 300 cases. *Journal of Applied Hematology*, 10(2): 61-66.
- Silbiger, S. R and Neugarten, J. 2003. The role of gender in the progression of renal disease. *Advances in renal replacement therapy*, 10(1): 3-14.
- Silva, G. B. D., Bentes, A. C. S. N., Daher, E. D. F. and Matos, S. M. A. D. 2017. Obesity and kidney disease. *Brazilian Journal of Nephrology*, 39: 65-69.
- Singh, N. and Singh, P. 2017. Rule based approach for prediction of chronic kidney disease: a comparative study. *Biomed Pharmacol J.*, 10(2): 865.
- Singh, S. and Bhatta, S. 2018. Biochemical and hematological parameters in chronic kidney disease. *Journal of Manmohan Memorial Institute of Health Sciences*, 4(1): 4-11.
- Singhal, N., Mathur, D. R. D., Bhargava, D. A. K. and Gupta, D. D. 2020. Comparative study of renal function test and thyroid hormone in chronic kidney disease,” *Int. J. Med. Res. Rev.*, 8(6): 427–431.
- Skorecki, K., Green, J. and Brenner, B. M. 2006. *Harrison’s principles of internal medicine* .19th ed, New York: McGraw-Hill, 2(6): 1551–1572.
- Smith, K. 2017. Vaccines and chronic disease. *Delaware Journal of Public Health*, 3(1): 46.

- Sokoll, L. J. 1994. Establishment of creatinine clearance reference values for older women. *Clinical chemistry*, 40(12): 2276-2281
- Soriano, R. M., Penfold, D. and Leslie, S. W. 2018. *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Kidneys*. Elsevier, 5: 98.
- Souza, C., Oliveira, S. and Guedes, A. M. 2011. Avaliação das dosagens de ureia pré e pós-hemodiálise em uma unidade de saúde. *Cadernos de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde*, 13(13): 11-17.
- Star, R. A. 1998. Treatment of acute renal failure. *Kidney international*, 54(6): 1817-1831
- Steel, D. M. and Whitehead, A. S. 1994. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology today*, 15(2): 81-88.
- Steel, D. M., Sellar, G. C., Uhlar, C. M., Simon, S., DeBeer, F. C. and Whitehead, A. S. 1993. A constitutively expressed serum amyloid A protein gene (SAA4) is closely linked to, and shares structural similarities with, an acute-phase serum amyloid A protein gene (SAA2). *Genomics*, 16(2): 447-454.
- Stenvinkel, P., Heimbürger, O., Paultre, F., Diczfalusy, U., Wang, T., Berglund, L. and Jogestrand, T. 1999. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney international*, 55(5): 1899-1911.
- Stevens, L. A., Manzi, J., Levey, A. S., Chen, J., Deysher, A. E., Greene, T. and Coresh, J. 2007. Impact of creatinine calibration on performance of GFR estimating equations in a pooled individual patient database. *American Journal of Kidney Diseases*, 50(1): 21-35.
- Taal, M. W. and Brenner, B. M. 2006. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: developing renal risk scores. *Kidney international*, 70(10): 1694-1705.
- Takase, H., Kawakatsu, N., Hayashi, K., Kin, F., Isogaki, T. and Dohi, Y. 2023. Urinary Na/K ratio is a predictor of developing chronic kidney disease in the general population. *Hypertension Research*, 1: 8.
- Thomas, C. and Lumb, A. B. 2012. Physiology of haemoglobin. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*, 12(5): 251-256.

- Thompson, D., Pepys, M. B. and Wood, S. P. 1999. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure*, 7(2): 169-177.
- Tillett, W. S. and Francis Jr, T. 1930. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *The Journal of experimental medicine*, 52(4): 561.
- Uemura, O., Honda, M., Matsuyama, T., Ishikura, K., Hataya, H., Yata, N. and Kitagawa, T. 2011. Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: a multicenter study. *Clinical and experimental nephrology*, 15: 694-699.
- Urieli-Shoval, S., Linke, R. P. and Matzner, Y. 2000. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. *Current opinion in hematology*, 7(1): 64-69.
- Verhave, J. C., Fesler, P., Ribstein, J., du Cailar, G. and Mimran, A. 2005. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. *American Journal of Kidney Diseases*, 46(2): 233-241.
- Vupputuri, S., Soucie, J. M., McClellan, W. and Sandler, D. P. 2004. History of kidney stones as a possible risk factor for chronic kidney disease. *Annals of epidemiology*, 14(3): 222-228.
- Wacker, W. and Merrill, J. P. 1954. Uremic pericarditis in acute and chronic renal failure. *Journal of the American Medical Association*, 156(8): 764-765.
- Wadei, H. M, and Textor, S. C. 2012. The role of the kidney in regulating arterial blood pressure. *Nature Reviews Nephrology*, 8(10): 602-609.
- Webster, A. C. 2017. Chronic kidney disease. *The Lancet*, 389(10075): 1238-1252.
- Weiner, I. D., Mitch, W. E. and Sands, J. M. 2015. Urea and ammonia metabolism and the control of renal nitrogen excretion. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 10(8): 1444.
- Werner, K. 2018. Estimated glomerular filtration rate in older adults: validation, correlations and implications. Data from the general population study “Good Aging in Skåne”.

- Westermarck, G. T., Fändrich, M. and Westermarck, P. 2015. AA amyloidosis: pathogenesis and targeted therapy. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 10: 321-344.
- Wolf, M., de Boer, A., Sharma, K., Boor, P., Leiner, T., Sunder-Plassmann, G and Jerome, N. P. 2018. Magnetic resonance imaging T1-and T2-mapping to assess renal structure and function: a systematic review and statement paper. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 33(2): 41-50.
- Wong, S. 2019. Renal Specific RNAi Delivery by Fibrillar Nanoparticle Excipients. MSc. Thesis, City University, 71 page, New York.
- Yan, Y. and Shapiro, J. I. 2016. The physiological and clinical importance of sodium potassium ATPase in cardiovascular diseases. *Current opinion in pharmacology*, 27: 43-49.
- You, Y. K., Huang, X. R., Chen, H. Y., Lyu, X. F., Liu, H. F. and Lan, H. Y. 2016. C-reactive protein promotes diabetic kidney disease in db/db mice via the CD32b-Smad3-mTOR signaling pathway. *Scientific reports*, 6(1): 26740.
- Zhang, Q. L. and Rothenbacher, D. 2008. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC public health*, 8(1): 1-13.
- Zilva, J. F., Pannal P. R. and Mayne P. D. 1988. *Clinical Chemistry in diagnosis and treatment* “,5th ed., Loyd-Luke Publication, London, 8: 173-177.
- Zimmermann, J., Herrlinger, S., Pruy, A., Metzger, T. and Wanner, C. 1999. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney international*, 55(2): 648-658.

