T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ GÖREN HASTALARDA; SERUM CATESTATİN DÜZEYİ İLE İSTİRAHAT KALP HIZI VE İNFLAMASYON ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Muhsin Faruk YILDIRIM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Yasemin ERTEN

ANKARA

ARALIK 2023

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ GÖREN HASTALARDA; SERUM CATESTATİN DÜZEYİ İLE İSTİRAHAT KALP HIZI VE İNFLAMASYON ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Muhsin Faruk YILDIRIM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Yasemin ERTEN

ANKARA

ARALIK 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi oluşturmamın her aşamasında yanımda olan, gösterdiği büyük ilgi, destekler için her daim minnettar olacağım, mesleğe olan özverisi ve kişiliği ile hayranlık duyduğum ve tez öğrencisi olduğum için kendimi şanslı hissettiğim kıymetli tez danışmanım **Prof. Dr. Yasemin ERTEN**'e,

Her konuda bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, başta anabilim dalı başkanımız sayın **Prof. Dr. Yasemin ERTEN**'e olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum öncelikle yakın arkadaşlarım başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemi sağlayan, koşulsuz desteklerini ve sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen canım annem **Fatma YILDIRIM'a**, canım babam **Mehmet YILDIRIM'a,** canım abim **Ali YILDIRIM'a,**canım kız kardeşim **Şevval YILDIRIM'a**

Son olarak; sonsuz sevgisini hep içimde hissettiğim, iyi günümde kötü günümde hep yanımda olan, benimle gülen, benimle ağlayan, beni her koşulda destekleyen canım eşim **Hande YILDIRIM' a** içtenlikle sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Muhsin Faruk YILDIRIM

KABUL VE ONAY

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAV TUTANAĞI

Adı Soyadı	Muhsin Faruk YILDIRIM
Baba Adı	Mehmet
Doğum Yeri/Tarihi	Tavşanlı /31.10.1994
Diploma Tarihi/Diploma No	30.06.2019/19060064
Mezun Olduğu Fakülte	SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Ana Bilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	4 Yıl
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tez Savunma Tarihi	02.01.2024

UZMANLIK TEZİNİN ADI: "Renal Replasman Tedavisi Alan Hastalarda;Serum Catestatin Düzeyi İle İstirahat Kalp Hızı ve Serum Catestatin Düzeyi İle CRP/Albümin Oranı ve Nötrofil/Lenfosit Oranı Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi "

JÜRİ KARARI: "Renal Replasman Tedavisi Alan Hastalarda;Serum Catestatin Düzeyi İle İstirahat Kalp Hızı ve Serum Catestatin Düzeyi İle CRP/Albümin Oranı ve Nötrofil/Lenfosit Oranı Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi" isimli tezini 02.01.2024 tarihinde sunmuş, uzmanlık tezi olarak kabul edilmiş ve uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ:

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

KABUL VE ONAY ii

İÇİNDEKİLER iii

KISALTMALAR vi

TABLOLAR DİZİNİ viii

ŞEKİLLER DİZİNİ ix

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 5

2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI 5

2.1.1. Tanım 5

2.1.2. Etyoloji 5

2.1.3 Evre 6

2.1.4. Epidemiyoloji 7

2.1.5. Klinik Bulgular 8

2.1.6. Renal Replasman Tedavileri 8

2.1.6.1.Hemodiyaliz (HD) 8

2.1.6.2.Periton Diyalizi (PD) 9

2.1.6.3.Renal Transplantasyon 10

2.2.İNFLAMASYON 10

2.2.1.İnflamasyon Tanımı ve Fizyopatolojisi 10

2.2.2Akut Faz Reaktanları 11

2.2.3.C-Reaktif Protein (CRP) 12

2.2.4.Albümin 12

2.2.5.CRP/Albümin Oranı (CAO) 13

2.2.6.Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO) 14

2.2.7.Kronik Böbrek Hastalığı ve İnflamasyon 15

2.2.8.PD, HD,Renal Transplantasyon Hastaları ve İnflamasyon 15

2.3.Otonom Sinir Sistemi 17

2.3.1.KBH Hastalarında Otonom Sinir Sistemindeki Değişiklikler 17

2.3.4.SDBH, Rezidüel Renal Fonksiyon ve Otonom Sinir Sistemi 19

2.3.5.HD Hastaları ve Otonom Sinir Sistemi 19

2.3.5.PD Hastaları ve Otonom Sinir Sistemi 20

2.3.3.Renal Transplantasyon ve Otonom Sinir Sistemi 20

2.3.4.İstirahat Kalp Hızı ve Otonom Sinir Sistemi 21

2.4.Catestatin (CST) 22

2.4.1.Catestatin ve Otonom Sinir Sistemi 23

2.4.2.Catestatin ve İnflamasyon 25

2.4.3.Catestatin ve RRT 27

3.GEREÇ ve YÖNTEM 28

3.1. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Araştırmaya Alınan Olguların Seçimi 28

3.2.Dışlama Kriterleri 28

3.3.Demografik Veriler ve Örnek Toplanması 29

3.4.Catestatin Ölçümü 30

3.5.İstatiksel Analiz 31

4.BULGULAR 32

5.TARTIŞMA 52

6-SONUÇLAR 63

7-ÖZET 66

8. ABSTRACT 69

9. KAYNAKLAR……...……71

10. EKLER 79

Ek1-ETİK KURUL ONAYI 79

11. ÖZGEÇMİŞ 83

KISALTMALAR

ACE : Anjiotensin Converting Enzim

AFR : Akut Faz Reaktanı

AKO : Albümin Kreatinin Oranı

ARB : Anjiotensin Reseptör Blokeri

APD : Aletli Periton Diyalizi

BUN : Kan Üre Azotu

CA : Kalsiyum

CAO : CRP/Albümin Oranı

CRP : C-Reaktif Protein

CST : Catestatin

DM : Diabetes Mellitus

EF : Ejeksiyon Fraksiyonu

ESR : Eritrosit Sedimentasyon Hızı

ELİSA : Enzime Bağlı İmmünosorbent Deneyi

GFH : Glomerüler Filtrasyon Hızı

HB : Hemoglobin

HD : Hemodiyaliz

HT : Hipertansiyon

KBH : Kronik Böbrek Hastalığı

KDIGO : Kıdney Dısease Improving Global Outcomes

KY : Kalp Yetmezliği

NE : Norepinefrin

NLO : Nötrofil/Lenfosit Oranı

NO : Nitrik Oksit

PD : Periton Diyalizi

PSS : Parasempatik Sinir Sistemi

OSS : Otonom Sinir Sistemi

RAAS : Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi

RRT : Renal Replasman Tedavisi

SAPD : Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi

SDBY : Son Dönem Böbrek Yetmezliği

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

SSS : Sempatik Sinir Sistemi

SVH **:** Sol Ventrikül Hipertrofisi

TGF-β **:** Transforming Growht Faktör Beta

VKİ **:** Vücut Kitle İndeksi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri, KBY Etyolojisi , Diyaliz Süresi ve Transplantasyon Süresi 34

Tablo 2. Hemodiyaliz, Periton Diyalizi ve Renal Transplantasyon Yapılan Hastaların Kullandığı İlaçlar Yönünden Karşılaştırılması 36

Tablo 3. Hemodiyaliz, Periton Diyalizi ve Renal Transplantasyon Yapılan Hastaların Laboratuvar Parametreleri Yönünden Karşılaştırılması…….. 38

Tablo 4. Çalışmaya Katılan Hastaların İstirahat Kalp Hızı, Sistolik Kan Basıncı, Diyastolik Kan Basıncı Düzeyleri 41

Tablo 5. Çalışmaya Katılan Hastalarda CST Düzeyi İle Cinsiyet, Ek Hastalık, RRT Türü, Rezidü İdrar ve VKİ Bulguları Arasındaki Korelasyon Analizi 42

Tablo 6. Çalışmaya Katılan Hastalarda CST Düzeyi ile ACE İnhibitörü, Beta Bloker, Ca Kanal Blokeri, Diüretik, ARB kullanımı Arasındaki Korelasyon Analizi 43

Tablo 7. Çalışmaya Katılan Hastalarda CST Düzeyi ile İstirahat Kalp Hızı, Diyastolik Kan Basıncı, Sistolik Kan Basıncı Arasındaki Korelasyon Analizi 45

Tablo 8. Hemodiyaliz, Periton Diyalizi ve Renal Transplantasyon Yapılan Hastalarında CST Düzeyi ile İstirahat Kalp Hızı ve Diyastolik Kan Basıncı Arasındaki Korelasyon Analizi 46

Tablo 9. Çalışmaya Katılan Hastalarda İstirahat Kalp Hızı ile Sistolik Kan Basıncı ve Diyastolik Kan Basıncı Düzeyi Arasındaki Korelasyon Analizi 48

Tablo 10. Çalışmaya Katılan Hastalarda CST Düzeyi ile CAO, CRP, Albümin, Nötrofil, Lenfosit ve NLO Arasındaki Korelasyon Analizi 50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Catestatin Düzeyi ile İstirahat Kalp Hızı Arasındaki Korelasyon Analizi 46

Şekil 2. Catestatin Düzeyi ile Diyastolik Kan Basıncı Düzeyi Arasındaki Korelasyon Analizi 47

Şekil 3. HD Hastalarında CST Düzeyi ile NLO Arasındaki Korelasyon Analizi 51

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), sağlık sistemlerine yüksek ekonomik maliyeti olan küresel bir sağlık sorunu olup, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Hastalık 5 evrede kendini göstermekte, tüm evreleri artan kardiyovasküler morbidite, erken mortalite ve/veya düşük yaşam kalitesi riskleri ile ilişki oluşturmaktadır. Hastalık son döneme ulaştığında diyaliz (hemodiyaliz ve periton diyalizi) ya da renal transplantasyon gibi yerine koyma tedavileri gerekmektedir (1). Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY, Evre 5 KBH) olarak isimlendirilen bu süreçte yaşam süresi sağlıklı topluma göre belirgin kısalmış olup, kardiyovasküler hastalıklar bu hastalarda ölümlerin en önemli nedenini oluşturmaktadır (2).

SDBY hastalarında sempatovagal denge değişikliği sık görülen patolojik bir bulgudur. Bu hastalarda özellikle sempatik aktivite artışı istirahat kalp hızında artışa yol açarak miyokardiyal hipertrofi ve fibrozis gelişmesine zemin hazırlar. Bu durum ise hastalarda fatal aritmilere bağlı ani kardiyak ölüm riskini arttırır. Bu nedenle SDBY hastalarında sempatik ve parasempatik sistemlerden oluşan otonom sinir sisteminin ayrıntılı değerlendirilmesi hastaların prognozu açısından büyük önem taşır (3, 4).

Otonom sinir sistemi (OSS) sempatik ve parasempatik sinir sistemlerinden oluşmaktadır. Sempatik sinir sisteminde rol alan mediyatörler katekolaminler iken, parasempatik sinir sisteminde Asetil kolin temel olarak işlev gören

mediyatördür (5). Bu mediyatörler dışında otonom fonksiyon ile ilişkili olarak yakın zamanda bildirilen bir belirteç olan Catestatin (CST), kromaffin granülleri içinde depolanan ve granüllerden salgılanan inhibitör etkiler gösteren bir peptit olup, katekolaminler (noradrenalin adrenalin ve dopamin) ve diğer nöropetitler ile beraber sinir uçlarından salınmaktadır. Bundan dolayı Catestatin düzeyinin sempatik aktivite derecesini yansıttığı ileri sürülmüştür (6).

İstirahat kalp hızı sempatik hiperaktivitenin önemli bir göstergesi olup, kardiyovasküler olaylarla ilgili güçlü bir prognostik belirteç, aynı zamanda modifiye edilebilir bir risk faktörüdür. İstirahat kalp hızı herhangi bir ekipmana ihtiyaç duyulmaksızın kolayca saptanan bir fizik muayene bulgusudur. (7).

İnflamasyon, normal koşullar altında çeşitli zararlı uyaranlara karşı verilen koruyucu ve fizyolojik bir yanıttır. Bununla birlikte, son dönem böbrek yetmezliği gibi kronik hastalıklarda; inflamasyon uyumsuz, kontrolsüz ve kalıcı hale gelmektedir. SDBY'inde inflamasyon 20 yıldan uzun süredir tanımlanmış olup, kardiyovasküler hastalık, protein enerji malnütrisyonu, depresyon, osteoporoz ve kırılganlık gibi durumlar açısından majör risk faktörlerinden kabul edilirken, aynı zamanda kardiyovasküler hastalık ve mortalite açısından önemli bir belirteç olarak değerlendirilmektedir (8).

Bir pozitif akut faz reaktanı olan C-reaktif protein (CRP), uzun yarılanma ömrü nedeniyle klinik açıdan en yaygın kullanılan inflamatuar biyobelirteçlerden bir tanesidir. CRP'nin negatif akut faz belirteçlerinden serum albümin düzeyine bölünmesiyle hesaplanan CRP/albümin oranı (CAO) yakın zamanda kullanılmaya

başlanan inflamasyon belirteçlerinden olup, HD ve PD hastalarında artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (9, 10).

Günümüzde tam kan sayımındaki parametreler kullanılarak son derece basit yöntemle hesaplanan nötrofil lenfosit oranı (NLO), inflamasyon belirteci olarak yaygın olarak kullanım alanına giren diğer bir belirteçtir. NLO'nun kronik böbrek hastalığında da inflamasyonun bir belirteci olduğu gösterilmiş, aynı zamanda kronik böbrek hastalığı progresyonunu ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkili mortalite olasılığını yansıttığı bildirilmiştir (11).

Catestatin; SSS aktivasyonunu gösteren bir belirteç olmasının ötesinde, inflamasyon ile de ilişkilendirilen önemli bir mediyatördür (12). Şu ana kadar yapılan çalışmaların bazılarında CST'in inflamatuar, bazı çalışmalarda ise antiinflamatuar etkinliği olduğu ileri sürülmüştür. CST'in RRT gören hastalarda bu etkisine dair yeterli veri bulunmamaktadır.

Literatürde HD, PD tedavisi gören ve böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda istirahat kalp hızı ile otonom sinir sistemi için yeni bir belirteç olan CST ile ilgili bir veri bulunmamaktadır. SDBY'liği olan hastalarda en sık ölüm nedeninin kardiyovasküler hastalıklar olması nedeniyle bizim bu çalışmadaki amacımız HD, PD tedavisi gören hastalarla ve böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda sempatik aktivasyon belirteci olduğu ileri sürülen CST ile istirahat kalp hızı arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır. Bu çalışmada ayrıca böbrek yetmezliği olan hastalarda diğer bir mortalite ve morbidite sebebi olan ve kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkisi net olarak gösterilmiş olan inflamasyon ile CST'in

ilişkisini araştırmayı planladık. Bu nedenle çalışmamızda RRT gören hastalarda kardiyovasküler hastalık belirteci olan istirahat kalp hızı ile serum CST düzeyi ve inflamatuvar belirteçlerden NLO ve CAO ile CST düzeyi arasındaki ilişkinin araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1. Tanım

Kronik böbrek hastalığı; etyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süreyle var olan objektif böbrek hasarını ortaya koyan belirteçlerle ve/veya GFH'nın <60 ml/dk/ 1,73 m^2 olarak saptanması olarak tanımlanmıştır (13).

Hastalık, süreç içinde ilerleyerek çoğu zaman SDBY gelişimiyle sonuçlanır. SDBY geliştiğinde yaşamı idame ettirebilmek için hemodiyaliz, periton diyalizi yada renal transplantasyon gibi renal replasman tedavileri gerekmektedir (14).

2.1.2. Etyoloji

Kronik börek hastalığı etyolojisi yaşanılan toplum, yaşanılan coğrafya, ırk, yaş ve cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde diabetes mellitus ve hipertansiyon hastalıkları en sık KBH nedenleridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2022 yılında yapılan çalışmada SDBY hastalarının etyolojisinde %60,6'sında diabetes mellitus olduğu görülmüştür (15). Gelişmekte olan ülkelerde KBH etyolojisinde glomerulonefrit ve interstisyel nefrit önemli bir yer almaktadır (16). Ülkemizde KBH etyolojisinde birinci sırada diabetes mellitus, ikinci sırada hipertansiyon yer almaktadır (17). Ayrıca bakteriyel, viral ve

paraziter enfeksiyonlar da böbreği etkileyerek akut ve kronik glomerülonefrite, interstisyel nefritten, kronik böbek hastalığına değin birçok hastalığa neden olabilmektedir (18).

Nefrotoksik ajan kullanımı öncelikle akut böbrek hasarına sebep olup, kullanım devamlılığında KBH'na da yol açabilmektedir (19). Obezite, sigara kullanımı, aşırı tuz tüketimi KBH'na yol açabilen ya da ilerlemesini kolaylaştıran değiştirilebilir risk faktörlerinden olup KBH prevelansını etkilemektedir (20).

2.1.3 Evre

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 kılavuzuna göre KBY tanısı konmuş hastalarda evreleme, hastalığın sebebi, GFH kategorileri (G evreleri) ve Albuminüri kategorilerine (A evreleri) göre yapılmaktadır (13).

GFH'na baktığımızda, Evre 1'de GFH korunmuştur, ancak böbrek hasarı başlamıştır. Evre 2, böbrek hasarı ile hafif azalmış GFH'nın bulunması durumudur (60-89 ml/dk/1.73 m^2). Evre 3, a ve b olarak 2 kategoriye ayrılır. Evre 3a'da, GFH'nda hafif-orta derecede (45-59 ml/dk/1.73 m^2), Evre 3b'de ise GFH'ında orta-ciddi derecede azalma (30-44 ml/dk/1.73 m^2) mevcuttur (30-59 ml/dk/1.73 m^2). Evre 4'te ise GFH da ciddi derecede azalma mevcuttur (15-29 ml/dk/1.73 m^2). Evre 5, SDBY aşamasıdır ve bu aşamada GFH 15 ml/dk/1.73 m^2'nin altına inmiştir. Evre 5 RRT'nin gerekli olduğu evre olup; diyalize giren hastalar da 5D alt grubu olarak gösterilir (21).

Albüminüri evrelemesinde; albüminüri seviyesi normal, yüksek (eski mikroalbuminüri evresi) ve çok yüksek (eski makroalbüminüri ya da nefrotik düzeyde) olmak üzere 3 evresi vardır ve ilk kez KDIGO 2012 kılavuzunda KBY evrelemesine katılmıştır. Bunun sebebi yüksek albüminüri seviyeleri olan hastalarda, GFH'ndan bağımsız olarak, KBY komplikasyonlarının ve mortalite riskinin arttığının gösterilmiş olmasıdır (21).

2.1.4. Epidemiyoloji

Bireyleri klinik ve biyokimyasal anormalliklerin yanı sıra sosyal, psikolojik ve ekonomik anlamda da etkileyen KBH önemli bir halk sağlığı sorunu olup, hem dünyada, hem de ülkemizde görülme sıklığı giderek artmaktadır (22). Kronik böbrek hastalığı, dünya çapında genel nüfusun >%10'unundan fazlasını yani yaklaşık >800 milyon kişiyi etkileyen ilerleyici bir sağlık sorunudur. KBH yaşlı, DM ve HT tanısı olan kişilerde daha yaygındır. KBH dünya çapında ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olup son 20 yılda hastalık ilişkili ölümlerde artış görülen az sayıdaki bulaşıcı olmayan hastalıklardan bir tanesidir (15).

Amerika Birleşik Devletleri'nde verilere göre 2019 yılında 134.698 kişide Evre 5 KBH geliştiği görülmüş olup önceki yıla göre %2,7,son 10 yıla göre de %15,8 oranında artış olduğu görülmüş (23).

Türk Nefroloji Derneği'nin 2020 yılı verilerine göre Türkiye'de 83.350 hasta SDBY nedeniyle RRT'si görmektedir (24).

2.1.5. Klinik Bulgular

KBH genellikle evre 4-5 olana kadar çoğunlukla asemptomatik olup laboratuvar tetkiklerinde tespit edilir (25).GFH 30 ml/dk/1,73 m^2'nın altında semptomlar ortaya çıkar. KBH hastalarında ilk idrarı konsantre etme yeteneği azalır buna bağlı olarak hastalarda diürnal ritm bozukluğu oluşur (26).

2.1.6. Renal Replasman Tedavileri

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) GFH 15 ml/dk/1,73 m^2 ' nin altında oluşur ve bu aşamadan sonra renal replasman tedavi (RRT) ihtiyacı doğar. RRT seçenekleri olarak HD, PD ve renal transplantasyon olmak üzere üç farklı tedavi şekli mevcuttur. Tedavi seçimi hastaya göre seçilmekle beraber zaman içerisinde bu üç farklı tedaviyi de hastalarda uygulamak gerekebilmektedir (27).

2.1.6.1.Hemodiyaliz (HD)

Dünyada SDBY'nin tedavisi için en çok tercih edilen tedavi yöntemi hemodiyalizdir. HD uygulamasının ultrafiltrasyon (UF) ve difüzyon olmak üzere iki temel işlevi olduğu söylenebilir. HD de üremik toksinler uzaklaştırılırken, aynı zamanda sıvı elektrolit ve asit baz dengesi de düzenlenmektedir. HD; SDBY hastaları dışında dirençli hiperkalemi, dirençli hipervolemi, dirençli metabolik

asidoz, üremik ensefalopati, üremik kanama, üremiye bağlı kaşıntı durumlarında da erken dönem tedavilerde uygulanmaktadır (28).

HD uygulanması için yeterli kan akımını sağlayan vasküler erişim yolu ihtiyacı vardır. Bu vasküler erişim için arteriovenöz fistül, arteriovenöz greft ve santral venöz kataterden bir tanesi kullanılır. En çok tercih edilen yöntem arteriovenöz fistüldür (29). HD tedavisi haftada 2-3 gün ortalama 4 saat uygulanır (30).

2.1.6.2.Periton Diyalizi (PD)

Periton diyalizi, son dönem böbrek yetmezliği hastalarında uygulanan; hastanın peritonu içine infüze edilen diyaliz solüsyonu ile periton kapillerlerinin yarı geçirgen membran olarak kullanıldığı, difüzyon ve konveksiyon sistemine dayalı diyaliz yöntemidir (31). Batın içine yerleşimi yapılan katater aracılığıyla peritoneal boşluğa hipertonik diyaliz solüsyonları konularak vücuttan fazla sıvıyı ve üremik toksinleri uzaklaştırmaya dayanır. Aletli Periton Diyalizi (APD) ve Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi (SAPD) olmak üzere iki formu mevcuttur (32).

PD'nin HD'e göre evde yapılabilmesi, diyaliz merkezlerine bağımlılığın ortadan kaldırması, mevcut böbrek fonksiyonlarını daha iyi muhafaza etmesi, akut komplikasyonların daha az olması avantajlarıdır. Ancak peritonit sık komplikasyonu olarak görülebilmektedir. Ayrıca abdominal herni ve abdominal operasyon öyküsü olan hastalarda uygulanma güçlüğü ve uzun süreli tedavilerde peritoneal skleroz gelişmesi başlıca dezavantajlarıdır (33).

2.1.6.3.Renal Transplantasyon

Renal transplantasyon SDBY'i tedavisinde en iyi tedavi seçeneğidir. Çünkü yapay tedavi yöntemlerine göre doğal böbrek ile her türlü işlevin geçekleştirilmesi nedeniyle renal transplantasyon yapılan hastalarda yaşam kalitesi ve beklenen yaşam süresi diğer diyaliz tedavilerini görenlere göre daha yüksektir (34). Ancak, renal transplantasyon sonrasında hastalar immünsüpresif tedavi aldıklarından dolayı; enfeksiyon, kardiyovasküler hastalık ve malignite gelişim riski mevcut olduğundan düzenli olarak takip edilmektedir (35).

2.2.İNFLAMASYON

2.2.1.İnflamasyon Tanımı ve Fizyopatolojisi

İnflamasyon; organizmada, kimyasal, fiziksel, enfeksiyon ve diğer uyaranların (otoimmünite ve iskemi gibi) sebep olduğu bir doku hasarına karşı humoral ve hücresel düzeyde meydana gelen güçlü bir fizyolojik yanıttır. İnflamasyonun amacı hasara sebep olan etkeni ve bu süreçte oluşan toksik maddeleri ortadan kaldırmak, bunları bulunduğu yerde kontrol altında tutmak ve kontrol altına aldıktan sonra hasarlı dokuların tamirini ve yenilenmesini sağlamaktır (36).

İnflamasyonun fizyopatolojisinde hemodinamik değişikliklerle beraber polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu ve bunun sonucunda inflamatuvar

mediyatörlerin salınımı rol oynamaktadır. Bir çok hücre tarafından lokal olarak üretilen araşidonik asit metabolizması ürünleri, serotonin, sitokinler, nitrik oksit (NO), histamin, lizozomal enzimler, serbest oksijen radikalleri gibi kimyasal mediyatörler ve plazma kökenli kinin, kompleman, koagulasyon ve fibrinolitik sistemlerin aktive olması, inflamasyondaki semptomlardan ve doku hasarının sınırlandırılmasından sorumlu tutulan mediyatörlerdir (37).

2.2.2Akut Faz Reaktanları

Serumdaki konsantrasyonları inflamasyon durumunda inflamasyona yanıt olarak en az %25 oranında artan proteinler pozitif akut faz reaktanı (AFR), inflamasyona yanıt olarak en az %25 oranında azalan proteinler negatif AFR olarak tanımlanır. Pozitif AFR'ler arasında eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, serum amiloid a, fibrinojen, ferritin, fibronektin vb sayılırken, negatif AFR'ler transferrin, retinol bağlayıcı protein, albümin ve prealbümin sayılabilir. AFR'ler vücutta karaciğerde sentezlenir ve inflamatuvar durumlar ile enfeksiyonun varlığı ve yoğunluğu hakkında bilgi verir. Ancak spesifik olarak hangi hastalık olduğunu bize göstermez. Çoğunlukla bakteriyel ve viral efeksiyonlarda daha yüksek seviyede AFR yanıtı görülmektedir (38). Günlük pratikte CRP/albümin oranı (CAO) ve nötrofil/lenfosit oranı (NLO) inflamasyon takibinde kullanım alanına giren yeni belirteçlerdir.

2.2.3.C-Reaktif Protein (CRP)

CRP, interlökin-6 uyarısına yanıt olarak karaciğerde üretilen günlük pratikte kullanılan pozitif akut faz reaktanlarından en önemlisidir. CRP insanlarda prototipik akut faz proteinidir (39).

CRP'nin antienflamatuvar ve proinflamatuvar etkileri olup, ön planda etkisi antienflamatuvar etkidir. Patojen yapı vücuda girdiğinde, CRP mikroorganizmalardaki fosfokoline ve ilişkili moleküllere bağlanarak patojenlere karşı savunmayı tetiklemektedir. Ayrıca CRP nekrotik ve apoptotik hücrelerin temizlenmesinde görev alan akut faz reaktanıdır (40, 41). Aynı zamanda CRP kompleman sistemi aktivasyonu ile hücresel, fagositik hücrelere bağlanma ile humoral immüniteyi tetikler ve inflamatuar sitokinlerin salınımına yol açar (32).

CRP düzeyinin yüksekliği günümüzde aynı zamanda inflamasyon ilişkili kardiyovasküler hastalık açısından bir belirteç olarak kullanılmaktadır (40).

2.2.4.Albümin

Albümin plazmada en çok bulunan proteindir ve sağlıklı kişilerde plazmada 3.5 g/dl ile 5 g /dl seviyesinde bulunur. Albümin negatif faz reaktanı olup, karaciğerde hepatositler tarafından sentezlenir. Serumda albümin birçok durumdan etkilenmektedir. Dehidratasyon, şok durumunda serum albümin seviyesi artarken; malabsorbsiyon, nefrotik sendrom, siroz, sepsis, inflamasyon gibi durumlarda serum albümin seviyesi azaldığından dolayı düzeyi; mevcut hastalığın prognozu, mortalite ve inflamasyon şiddeti ilişkilendirilmiştir (42).

2.2.5.CRP/Albümin Oranı (CAO)

CRP /Albümin oranı (CAO); temeli inflamasyona bağlı olan CRP değerinin albümin değerine bölünerek elde edilen yeni bir prognostik skordur. CAO hastalık prognozu, mortalite ve inflamasyon şiddeti ile ilişkili bir belirteçtir (43).

Mariana ve arkadaşları 2014-2019 yılları arasındaki 787 HD hastasında yaptığı retrospektif çalışmada, CAO ile inflamasyon ve mortalite arasında anlamlı ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir (44).

Wang ve arkadaşlarının 338 ciddi akut pankreatit hastasında yaptığı çalışmada, CRP değeri yüksek ve serum albümin değeri düşük olanlarda hastane içi yüksek mortalite olduğu bildirilmiştir (45).

Ishizuka ve arkadaşlarının kolorektal cerrahi geçirmiş olan 627 hastada yaptığı çalışmada CRP/albümin oranının postoperatif sağ kalımı tahmin etmede daha önce bildirilen inflamasyona dayalı prognostik sistemler kadar faydalı olduğunu belirtmişlerdir (46).

2.2.6.Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO)

Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), bir hastanın inflamatuar durumunu gösteren tam kan sayımı değerlerine dayanan basit bir belirteç olup; ucuz, tekrarlanabilir, hızlı ve kolay erişilebilir bir belirteçtir. Nötrofil sayısı inflamatuar hastalığın ilerlemesiyle genellikle artmaktadır. Lenfosit sayısı genellikle hastanın bağışıklık

durumunu yansıtmakta olup, inflamasyonun ilerlemesi ile seviyesi azalmaktadır (47, 48). NLO, kronik inflamasyonun bir belirteci olarak görülmekte olup, inflamasyonun seviyesi hakkında bilgi vermektedir (49).

Francisco Alejandro Lagunas ve arkadaşlarının ciddi Covid-19 enfeksiyonu geçiren 407 hastada yaptığı çalışmada, NLO değeri incelenmiş olup, yüksek NLO değerinin artmış inflamatuvar cevabı ve kötü prognozu gösterebileceği belirtilmiştir (50).

Ashraf M.Okba ve arkadaşlarının 80 ülseratif kolit tanısı olan hastada yaptığı çalışmada, NLO'nun hastalık aktivitesini gösterdiği, non-invaziv ve ucuz bir marker olabileceği belirtilmiştir (51).

Jerome Pineault ve arkadaşlarının Eylül 2008 ile Mart 2011 yılları arasında tedavi gören 550 PD ve HD hastasında yaptıkları prospektif çalışmada, NLO ile CRP arasında pozitif, NLO ile albümin arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu çalışma ile NLO'nın inflamasyonun bir belirteci olduğu ileri sürülmüştür (52).

2.2.7.Kronik Böbrek Hastalığı ve İnflamasyon

Normal şartlar altında inflamasyon, çeşitli zararlı uyaranlara karşı koruyucu ve fizyolojik bir yanıttır. Bununla birlikte, kronik böbrek hastalığında inflamasyon uyumsuz, kontrolsüz ve kalıcı hale gelir. KBH da kronik inflamasyonun gelişiminde yer alan patofizyoloji henüz tam olarak

aydınlatılamamakla beraber; üremik ortamda ortaya çıkan bir dizi faktörle etkileşimleri olan çok faktörlü bir etiyolojinin sonucu olarak tanımlanmıştır. Bunlar; diyaliz için kullanılan venöz kateterler, diyaliz membranları, diyaliz solüsyonu gibi ekzojen faktörler; oksidatif stres ve hücresel yaşlanma gibi hücresel faktörler, hipoksi, asidoz, aşırı sıvı yüklenmesi ve aşırı sodyum yüklenmesi gibi doku faktörleri ve son olarak indoksil sülfat, gelişmiş glikasyon son ürünleri ve kalsiyoprotein partikülleri gibi üremik toksinlerin tutulmasına bağlı olduğu saptanmıştır (53).

Yoshitomi R. ve arkadaşlarının Haziran 2009 ile Kasım 2016 arasında tedavi edilen evre 1-4 KBH tanısı olan 350 hastada yaptıkları çalışmada, KBH evresi arttıkça nötrofil/lenfosit oranının arttığı saptanmış ve buradan yola çıkarak NLO'nun KBH hastalarında prognoz takibinde kullanılabileceğini öngörmüşlerdir (11).

2.2.8.PD, HD, Renal Transplantasyon Hastaları ve İnflamasyon

Bernardo A. ve arkadaşlarının 23 HD hastası, 22 PD tedavisi gören ve 25 replasman tedavisi görmeyen KBH hastasında yaptığı çalışmada, CRP kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde yüksek saptanmıştır. PD ve HD grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark saptamamışlardır. HD ve PD tedavisi gören hastalarda inflamasyonun yüksek olmasının bu grupta invaziv işlemlerin çok yapılmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (54).

Rosa Palomar ve arkadaşlarının yaptıkları 182 olguyu içeren (66 PD'ne giren hasta, 47 KBH hastası ve 69 kontrol grubu) çalışmada, PD hastaları ve KBH hastalarında kontrol grubuna göre inflamasyon belirteçleri (CRP, Serum amiloid A, prokalsitonin) seviyeleri anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Ayrıca PD hastalarıyla KBH hastaları karşılaştırıldığında PD hastalarında inflamasyon belirteçleri anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (55).

Çankaya E. ve arkadaşlarının 137 SDBY tanısı olan ve 34 sağlıklı kontrol grubunda yaptığı çalışmada, SDBY tanısı olanlarda NLO yüksek saptanmıştır. SDBY tanısı olan hastalardan 52 sine renal transplantasyon yapıldıktan 1 yıl sonra NLO'nın azaldığını saptamışlar, bu sonuçlarla renal transplantasyon sonrası inflamasyonun azaldığını ileri sürmüşlerdir (56).

Turkmen K. ve arkadaşlarının 16 PD hastası,18 HD hastası, 18 renal transplantasyon hastalarında ve 19 sağlıklı gönüllüde yaptığı çalışmada, PD, HD ve renal transplantasyon hastalarında sağlıklı gönüllülere göre NLO, CRP düzeylerini anlamlı yüksek saptamışlar, ancak 3 grup arasında NLO ve CRP düzeyinde fark olmadığını göstermişlerdir (57).

2.3.Otonom Sinir Sistemi

Otonom sinir sistemi; sempatik sinir sistemi (SSS), parasempatik sinir sistemi (PSS) ve enterik sinir sisteminden oluşur. SSS ve PSS dengeleyici olacak şekilde sinerji içinde çalışmaktadır. Küçük arterlerin ve arteriyollerin sempatik

innervasyonu lokal direnci ve kan akışını düzenlerken, daha büyük damarların innervasyonu venöz dönüşü kontrol etmektedir. Normalde sempatik liflerin sürekli ama yavaş şekilde bir uyarımları vardır. Norepinefrin (NE), SSS'nin birincil uyarıcısı olup, etkisini vasküler sistem ve kalpteki reseptörler üzerinden yapmaktadır. Asetilkolin PSS'nin birincil uyarısı olup etkisini muskarinik reseptörler üzerinden yapmaktadır (5).

2.3.1.KBH Hastalarında Otonom Sinir Sistemindeki Değişiklikler

Böbrekler; arterlerin, arteriollerin, tübüllerin ve jukstaglomerüler aparatın duvarında yer alan yoğun bir sempatik nöron ağı tarafından innerve edilir. Böbrek dokusu hasarı, omurilik yoluyla arka hipotalamusa yükselen afferent sinyalleri tetikler ve bunun sonucunda sempatik aktivitenin artmasına neden olur. Sinir uçlarından norepinefrin üretimi ve salınımı artar. Bunun sonucunda böbrek vasküler yapılarında vazokonstriksiyona, renin-anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonuna, tübüler sodyumun emiliminin artmasına, hipervolemiye, damar duvar sertliğine, hipertansiyona ve böbrek hastalığının ilerlemesine yol açar. Norepinefrin, kalp miyositleri üzerinde trofik etkiler göstererek sol ventriküler hipertrofiye, fibrozise ve kardiyak aritmilere yol açmaktadır. Sempatik sinir sistemi hiperaktivasyonu, düz kas hücrelerinin ve fibroblastların çoğalması ve göçünün yanı sıra vazokonstriksiyon yoluyla aterosklerozu hızlandırır. Bu aktivasyon aynı zamanda obezite, dislipidemi ve hiperinsülinemi ile bozulmuş açlık glukozu gibi metabolik sendromun bileşenleriyle de ilişkilidir. Dolayısıyla

sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortalite insidansı ile ilişkilendirilmiştir (58).

Nitekim, yapılan çalışmalarda KBH hastalarında sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış, parasempatik sinir sistemi aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir. Parasempatik sinir sistemi aktivitesi azalması ile kalp dışında gastrik boşalmada yavaşlama, intestinal ve erektil disfonksiyon ve immün sistemde disregülasyon bildirilmiştir (59). Sempatik sinir sistemi hiperaktivasyonu ile ilişkili olarak vücutta adrenerjik nörotransmitterlerin düzeyi yüksek bulunmuş, bu durumun ise kardiyovasküler sistem hastalıkları ve mortalite ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (60).

Dell'Oro Raffaella ve arkadaşlarının 82 KBH tanısı olan hastalarda yaptığı çalışmada; KBH hastalarında kontrol grubuna göre plazma norepinefrin düzeyi yüksek ve kas sempatik aktivitesi yüksek saptanmıştır (61).

2.3.4.SDBH, Rezidüel Renal Fonksiyon ve Otonom Sinir Sistemi

HD ve PD hastalarında sempatik hiperaktivasyona sekonder bulgular benzer oranda görülmektedir. Sol ventrikül hipertrofisi, HT, malign aritmiler HD ve PD tedavisi görmeyen KBH hastalarında; HD ve PD tedavisi görenlere göre daha sık görülmektedir. Bu durum ise HD ve PD hastalarında üreminin ve hipervoleminin azaltılmasına bağlı olarak sempatik hiperaktivasyonun etkilerinin azaldığı şeklinde yorumlanmıştır (62).

2.3.5.HD Hastaları ve Otonom Sinir Sistemi

Carmine Zoccali ve arkadaşlarının 228 HD hastasında yaptığı çalışmada norepinefrin konsantrasyonu yüksek saptanmış olup, sempatik sinir sistemi hiperaktivasyonunun SDBY'de mortalite ve kardiyovasküler sonuçlarla ilişkili olduğu düşünülmüştür (63).

Chan CT ve arkadaşlarının 245 HD hastasında yaptığı çalışmada, HD hastalarının 1. ve 2. yıl kontrollerinde sol ventrikül hipertrofi gelişme oranının ve istirahat kalp hızlarının arttığı saptanmıştır (64).

Richard L.ve arkadaşlarının HD hastalarında yaptığı çalışmada, HD tedavisi gören ve nefrektomi yapılmayan hastalarda, bilateral nefrektomi yapılan HD tedavisi gören hastalara göre sempatik sinir sistemi aktivasyonu yüksek saptanmış, kronik böbrek yetmezliğine işlevsiz böbreklerden kaynaklanan afferent bir sinyalin aracılık ettiği görünen geri dönüşümlü sempatik aktivasyonun eşlik edebileceği yorumunda bulunulmuştur (60).

2.3.5.PD Hastaları ve Otonom Sinir Sistemi

Tang W ve arkadaşlarının PD'ne giren hastalarda yaptığı çalışmada, PD hastalarını anürik, rezidüel renal fonksiyonu stabil ve rezidüel renal fonksiyonu düşük olmak üzere üç gruba ayırarak grupları karşılaştırdıklarında rezidüel renal fonksiyonu düşük olan grupta sempatik sinir sistemi aktivitesini yüksek saptamışlardır. Çalışmada ayrıca anürik hastalarda sempatik sinir sisteminin

aktive olduğunu ve rezidüel renal fonksiyon ile istirahat kalp hızı arasında negatif korelasyon olduğunu saptamışlardır (65).

Mats Johansson ve arkadaşlarının HD ve PD hastalarında yaptığı çalışmada, HD ve PD hastalarında sağlıklı kontrollere göre istirahat kalp hızını yüksek saptamışlardır (66).

2.3.3.Renal Transplantasyon ve Otonom Sinir Sistemi

Renal transplantasyon RRT türleri arasında en iyi tedavi seçeneğidir. Renal transplantasyon sonrası alıcı hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme, hipertansiyonda iyileşme ve kalp hızında azalma olduğu görülmüştür (67).

Manpreet ve arkadaşlarının 23 renal transplantasyon yapılan hastada yaptığı çalışmada, nakil sonrası hastaların nakil öncesine göre barorefleks duyarlılığında, kan basıncı ve kalp hızında iyileşme olduğu görülmüştür (68).

Ancak bazı çalışmalarda renal transplantasyon alıcılarında transplantasyon sonrasında böbrek fonksiyonlarında iyileşme olmasına rağmen kardiyovasküler ve otonomik değişikliklerin devam edebileceğini ileri sürülmüştür. Boratyńska M. ve arkadaşlarının renal transplantasyon yapılan hastalarda yaptığı çalışmada, renal transplantasyon sonrası sempatik hiperaktivasyonun devam ettiğini, hastaların bilateral nefrektomi yapılan hastalarda nefrektomi sonrası sempatik hiperaktivasyonun azaldığını ileri sürmüşlerdir (69).

2.3.4.İstirahat Kalp Hızı ve Otonom Sinir Sistemi

İstirahat kalp hızı, özel eğitim veya ekipman gerektirmeden kolayca ve invaziv olmayan bir şekilde ölçülen fizik muayene bulgusudur. Kalp hızı; miyokardiyal oksijen talebinin, koroner kan akışının ve miyokardiyal performansın belirleyicisidir. Ayrıca kalp debisinin metabolik ihtiyaçlara uyarlanmasında büyük öneme sahiptir. İstirahat kalp hızı otonom sinir sistemi tarafından düzenlenmektedir. Bu nedenle artmış istirahat kalp hızı sempatik hiperaktivitenin önemli bir göstergesi olup, kardiyovasküler olaylarla ilgili güçlü bir prognostik belirteç, aynı zamanda modifiye edilebilir bir risk faktörüdür (4).

Normal popülasyonda ve diyaliz dışı hastalıklarda istirahat kalp hızı ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ve kardiyak mortaliteyi araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu bağlamda Asya-Pasifik bölgesinde 12 kohort çalışmasında rastgele normal popülasyondan 112,680 kişinin katıldığı çalışmada istirahat kalp hızı 65 atım/dk üzerinde olanlarda kardiyovasküler sistem hastalığı yüksek saptanmıştır (70).

Toku Inoue ve arkadaşlarının 229 HD hastasında yaptığı çalışmada, istirahat kalp hızının hemodiyaliz hastalarında tüm sebeplere bağlı ölümlerde ve kardiyovasküler ölümlerde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (71).

2.4.Catestatin (CST)

Catestatin (CST), kromogranin A'dan proteolitik işlem yoluyla üretilen insan vücudundaki bir tür endojen nöroendokrin peptittir. Öncü molekülü kromogranin A ve diğer çözünür salgı proteinleri, nöroendokrin, endokrin ve bağışıklık hücrelerindeki veziküllerde depolanmaktadır. Sempatik sinir sisteminin uyarılması ile diğer katekolaminlerle beraber veziküllerden dolaşıma salınmaktadır. Catestatin primer olarak kromaffin hücrelerden ve nöroadrenarjik nöronlardan katekolamin salınımını inhibe eder. Bu etkisini nikotinik asetilkolin reseptörleri üzerinden gerçekleştirir (72).

2.4.1.Catestatin ve Otonom Sinir Sistemi

CST kromogranin A dan türetilmiş bir peptittir. CST nöroendokrin dokular ve sinir uçları tarafından salgılanır ve deri, duyu organları ve miyokardiyumunun salgı granüllerinde yaygın olarak dağılır. CST'nin en önemli fizyolojik etkisi adrenal medülladaki kromoffin hücreleri ve adrenerjik nöronlar üzerindeki otokrin etkisidir. Bu etki sayesinde CST katekolaminlerin (özellikle norepinefrin) periferik yayılmasını modüle etmektedir. Ayrıca CST mast hücrelerinden histamin salınımını ve endotel hücrelerinden nitrik oksit salınımını arttırarak vazodilatatör etkisinden dolayı kan basıncının güçlü düzenleyicisidir (73).

Aynı zamanda Mahapatra ve arkadaşları; CST'nin, nöropeptit y , adenozin trifosfat, kromograninler ve katekolaminler gibi kromafin granüllerinden çeşitli

yardımcı vericilerin nikotinik olarak tetiklenen ekzositotik salınımını inhibe ettiğini ve böylece CST'nin güçlü bir nöropeptid düzenleyicisi olduğunu göstermişlerdir (74).

Ancak otonom sinir sisteminde CST, eksprese edildiği medulla bölgesine bağlı olarak hem sempatoeksitatör hem de prokolinerjik etki sergilemektedir. CST kardiyovasküler sistem üzerindeki etki olarak beta-adrenerjik aktivasyonu baskılar, buna bağlı olarak negatif inotropik ve kronotropik tarzda etki gösterir. CST kardiyomiyosit iskemisini ortadan kaldırarak kardiyoprotektif etkiler gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (75).

Endojen CST peptidinin önemli etkisinden olan hipotansif etkisi, doğrudan sempato-adrenal sistem tarafından katekolamin salınımının otokrin blokajına ve dolaylı olarak parakrin stimülasyonuna bağlı olabileceği gibi mast hücrelerinden histamin salınımının artmasından kaynaklanan vazodilatasyona bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (76).

Kennedy ve arkadaşlarının sprague-dawley sıçanlarında yaptığı çalışmada, sıçanlara intravenöz CST verilmesi sonucunda noradrenalin düzeylerinin sabit kaldığı, adrenalin düzeylerinin arttığı ve diyastolik kan basıncı düzeylerinin düştüğünü saptamışlardır. CST'in histaminerjik resöpterleri uyararak ve mast hücrelerinin salınımını arttırarak diyastolik kan basıncı düşüklüğüne sebep olduğunu ileri sürmüşlerdir (77).

Ön planda sempotolitik etki gösterse de diğer taraftan CST seviyelerinin artan sempatik sinir sistemi aktivitesini yansıttığı da düşünülmektedir. Bu etkisi

sempatik sistem aktivasyonunda aşırı katekolamin deşarjına karşılık telafi edici bir yanıtı yansıttığı ve otonomik dengeyi yeniden sağlamaya çalıştığı anlamında açıklanabilir. Bu nedenle, dolaşımdaki CST seviyeleri muhtemelen biyolojik katekolamin dönüşümünü ve CST'nin katekolaminler ve diğer nöropeptitlerle birlikte lokalize olması ve birlikte salınması nedeniyle sempatik aktivite derecesini dolaylı olarak yansıttığını göstermektedir (78).

Lei meng ve arkadaşlarının akut koroner sendromu geçiren hastalarda yaptığı çalışmada, kontrol grubuna göre 3.ve 7. günlerde bakılan CST düzeyinin yüksek olduğu ve CST düzeyi ile pro-bnp düzeyi arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Yapılan çalışmada 3.ayda bakılan CST düzeyi ile ventrikül ejeksiyon fraksiyonu arasında negatif korelasyon saptamışlardır (79).

Kalp yetmezliği ve akut miyokart enfarktüsünde norepinefrin, anjiotensin II, vazopressin artışı sonrası vazokonstrüksiyon meydana gelmektedir. Bu medyatörlerin artması sonucunda sempatik sinir sistemi aktivasyonu oluşmaktadır. Aynı zamanda bu mediyatörlerin yanında CST düzeyi de yüksek çıkmaktadır. Bu bulgularda CST'inin sempatik sinir sistemi aktivasyonunda arttığını düşünmüşlerdir (80).

Bandyopadhyay ve arkadaşları endojen biyoaktif CST peptidinin lipogenezi inhibe ederek, alfa 2 adrenerjik reseptörü inhibe etmesi ve leptini arttırması sonunda adipoz dokuda lipolizi arttırarak metobolik bozuklukların homeostazın sağlanmasında önemli bir role sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu etkisinden dolayı CST'in obeziteyi azalttığı düşünülmüştür (81).

Marko Siminoviç ve arkadaşları 92 obez çocuk ve 39 sağlıklı çocukta yaptıkları çalışmada, obez hastalarda CST düzeyi anlamlı derecede düşük saptamışlardır (82).

2.4.2.Catestatin ve İnflamasyon

CST kromogranin A dan oluşan bir peptit olup; yaralanmaya bağlı vücutta arttığı saptandığından dolayı nöroendokrin antimikrobiyal peptit olarak isimlendirilmektedir. CST'nin bu etkisinden dolayı otonom sinir sistemi ile bağışıklık sistemi arasında bağlantı olduğu düşünülmektedir (83).

CST normal insan derisinde bulunmakta olup; bakteriler, mayalar ve mantarlar da dahil olmak üzere çok çeşitli cilt patojenlerine karşı antimikrobiyal aktivite sergilediği rapor edilmiştir (84, 85).

CST çok çeşitli hücrelerde modülatör olarak görev yapmaktadır. CST'in mast hücre aktivasyonu yaptığı bilindiğinden dolayı CST'in immün modülatör fonksiyona sahip olabileceği ve immün sistem ile otonom sinir sistemi arasındaki etkileşimde rolü olabileceği düşünülmektedir (83, 86).

Aung G. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CST'in mast hücrelerinin göçünü, degranülasyonunu sağladığını, buna bağlı olarak sitokin ve kemokin yapımını indüklediğini göstermişlerdir (83).

Rizvan Aslam ve arkadaşları CST'in stafilakokus aeurusa karşı antmikrobiyal aktivitesini incelemişler. Bu çalışmada, CST'in stafilakokus aeurus

tarafından üretilen proteazlara dirençli olduğunu ve bu yüzden bakterinin çoğalmasını engellediğini saptamışlardır (87).

Piero Marin ve arkadaşları 80 ülseratif kolit tanısı olan hasta ve 75 sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdığında, ülseratif kolit tanısı olanlarda kontrol grubuna göre CST düzeyi anlamlı düzeyde yüksek saptamışlardır (88).

2.4.3.Catestatin ve RRT

RRT gören hastalarda CST ile ilgili çok az çalışma yapılmış olup, sadece HD hastalarında CST ile ilgili bildirilmiş yayınlar vardır.

Mirka Luketin ve arkadaşları 91 HD hastasında ve 70 sağlıklı gönüllüde yaptıkları çalışmada, sağlıklı kontrol grubuna göre CST düzeyi anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Ayrıca çalışmada HD hastalarında glikasyon son ürünleri ile CST arasında anlamlı pozitif korelasyon saptamışlardır (89).

Huabin Sun ve arkadaşlarının 330 HD hastasında yaptığı çalışmada, HD hastalarında CST düzeyi ile kardiyak mortalite arasında pozitif anlamlı ilişki saptamışlar ve HD hastalarında CST düzeyinin kardiyak prognostik bir belirteç olabileceğini ileri sürmüşlerdir (90).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Araştırmaya Alınan Olguların Seçimi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna sunmuş olduğumuz çalışmamız etik kurul tarafından onaylandıktan sonra çalışmaya başlandı. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Bilim Dalında klinik takiplerine devam eden ve en az 6 ay süreyle tedavi gören hemodiyaliz, periton diyaliz hastaları ve böbrek transplantasyonu olan hastalar çalışmaya alındı. Çalışma Nisan 2023-Temmuz 2023 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Tüm katılımcılara çalışmayla ilgili ayrıntılı bilgi verilmiş ve sözlü, yazılı onamları alınmıştır.

Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 09.01.2023 tarihli 06 sayılı kararla onay alındı.

3.2.Dışlama Kriterleri

- Aktif enfeksiyonu ve sistemik inflamatuar hastalık olan hastalar

- Aktif veya yakın zamanda malignite öyküsü

- Anoreksi, obezite, hipotiroidi ve hipertiroidi tanısı olan hastalar

- Atriyal fibrilasyon tanısı olan hastalar

-18 yaşından küçük olan hastalar

-Kalp yetmezliği tanısı olanlar

3.3.Demografik Veriler ve Örnek Toplanması

Hastalarla yalnızca bir kez görüşülmüştür. Hastanemizde hemodiyaliz tedavisi gören SDBY hastaları ile aylık rutin kontrollere gelen periton diyaliz hastaları ve böbrek transplantasyonu hastalarına çalışmanın yöntem ve gerekçeleri anlatıldı. Hastalardan sözel ve yazılı onam alındıktan sonra; hemodiyaliz hastalarında haftanın ikinci diyaliz seansı bitiminde 10 dakika istirahatten sonra, periton diyaliz hastaları ve böbrek transplantasyon hastaları aylık rutin kontrole geldiklerinde 10 dakika istirahatten sonra pulse oksimetre ile istirahat kalp hızı ölçüldü ve ardından tansiyon ölçümü yapıldı. Tansiyon ölçümlerinde; ölçüm öncesindeki 30 dakikalık süre içinde hastanın sigara, çay veya kahve içmemiş, kafein almamış ve tercihen yemek yememiş olması gözetildi. Tansiyon ölçümleri aynı araştırmacı tarafından yapıldı. HD, PD ve renal transplantasyon hastalarında her kontrolde rutin çalışılmakta olan tam kan sayımı kreatinin, kan üre azotu (BUN), ürik asit, glomerüler filtrasyon hızı (GFH), albümin ve 3 ayda bir bakılan CRP düzeylerine ek olarak catestatin düzeyinin ölçülmesi planlandı. Hastalardan kan alımı CRP alınacak aya denk getirildi. Hastalardan rutin tetkikler için kan alınırken serum catestatin düzeyine bakmak için ek olarak 5 cc venöz kan örneği

bir adet sarı kapaklı jelli tüpe alındı. Örnekler santrifüj cihazında 10.000 rpm/dk devirde 10 dakika çevrilerek plazma ayrım işlemi yapıldı. Ayrılan plazma örnekleri numaralandırılarak 500 mikrolitrelik eppendorf tüplere konuldu. Sonrasında örnekler -80ºC'de muhafaza edildi.

Hastaların demografik özellikleri; ağırlık, boy, eşlik eden hastalıklar, alışkanlıkları, kullandığı ilaçlar, kan tetkikleri sonuçları poliklinik takibi sırasında veya daha önceki poliklinik girişlerinden ayrıntılı olarak incelendi ve kayıt altına alındı. Hastaların vücut kitle indeksi (kg / m²), vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile elde edildi. Rezidüel idrar varlığı araştırıldı. Rezidüel renal fonksiyon açısından hastalarda 24 saatlik idrarın 100 cc üzerinde olması değerlendirildi. <100 cc/gün altı idrar çıkışı anüri olarak tanımlandı.

3.4.Catestatin Ölçümü

Tüm katılımcılardan 5 ml venöz kan örneği alındı ve antikoagülansız vakumlu tüplere yerleştirildi. Bu numuneler daha sonra 10 dakika santrifüjlendi. Serum örnekleri ölçümler yapılana kadar -80 °C'de saklandı. Serum catestatin seviyeleri, enzime bağlı immünosorbent deneyi (ELISA) kiti (Bioassay Teknoloji Laboratuvarı, Şangay, Çin, katalog no: 201-12-8279) kullanılarak ölçüldü. Test duyarlılığı 0.268 ng/ml (0.3-90 ng/ml) idi. Sonuçlar ng/ml olarak sunuldu. Ölçümler Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında çalışıldı.

3.5.İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) istatistik programında analiz edildi. Analizlerde Mann Whitney U, Ki-Kare ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman testleri kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler verildi. P değerinde <0,05 istatiksel olarak anlamlılık sınırı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya toplam RRT gören 178 kişi alındı.

Hastalar RRT türüne göre HD, PD ve renal transplantasyon olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastaların 78 (%43,8)'i HD hastası,49 (%27,5)'u PD hastası, 51 (%28,7)'i renal transplantasyon hastasıydı (Tablo1).

Çalışmamıza katılan HD hastalarının diyaliz süresi ortalama 10,3 (6 ay-15 yıl), PD hastalarının diyaliz süresi ortalaması 4,8 (8 ay-7 yıl) yıl ve renal transplantasyon hastalarının ortalama renal transplantasyon süresi 8,6 (10 ay-14 yıl) olduğu görüldü (Tablo1).

Hastaların ortalama yaşı 53,07 idi ve cinsiyet dağılımına göre 108'i (%60,7) erkek, 70'i (%39,3) kadındı (Tablo1).

Hastaların %30,ü aktif sigara kullanıcısı idi (Tablo1).

Hastaların ek hastalıklarına bakıldığında, 130 (%73)'unda HT, 66 (37,1)'sında DM, 73 (%41)'ünde koroner arter hastalığı (KAH), 42 (%23,5)'inde hiperlipidemi tanısı mevcuttu (Tablo1).

Hastaların KBY etyolojisi incelendiğinde; en sık nedenlerin HT (%31,4) ve DM (%23,5) olduğu görüldü (Tablo1).

Vücut kitle indeksi (kg / m^2), vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile elde edildi. Hastalar VKİ'ne göre ≥ 18,5-24,99 kg/m^2 arası normal

ve ≥ 25-29,99 kg/m^2 hafif kilolu olarak olarak kabul edildi. VKİ'ne göre hastalara baktığımızda 92 (%51,7)'si normal, 86 (%48,3)'ü hafif kilolu olduğu saptandı (Tablo1).

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri ve klinik özellikleri Tablo-1'de verilmiştir

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri, KBY Etyolojisi, Diyaliz Süresi ve Transplantasyon Süresi

Değişkenler		**Toplam** **n:168**
Yaş (yıl) ^		53,08
Cinsiyet (Kadın) (n, %)		70(39.3)
Cinsiyet (Erkek) (n, %)		108(60.7)
Sigara (n, %)		53(30.1)
RRT Türü (n, %)	HD Hastaları (n, %)	78(43.8)
	PD Hastaları (n, %)	49(27.5)
	Renal Transplantasyon Yapılan Hastalar (n, %)	51(28.7)
Diyaliz Süresi (yıl)	HD (yıl)	10.3
	PD (yıl)	4.8
Transplantasyon Süresi (yıl)	Renal Transplantasyon Yapılan Hastalar (yıl)	8.6
Ek Hastalık (n, %)	HT (n, %)	130(73)
	DM (n, %)	66(37.1)
	KAH (n, %)	73(41)
	Hiperlipidemi (n, %)	42(23,5)
VKİ (n, %)	Normal (≥ 18,5-24,99kg/ m^2)	92(51.7)
	Kilolu (≥ 25,0- 29,99 kg/ m^2)	86(48.3)
KBY Etyolojisi (n, %)	Tip 2+Tip 1 DM (n, %)	42(23.5)
	HT (n, %)	56(31.4)
	Kronik Glomerülonefrit (n, %)	23(12.9)
	Ürolojik Sebepler (n, %)	18(10.1)
	Diğer (n, %)	39(21.9)

HT:Hipertansiyon

DM:Diyabetes Mellitus

KAH:Koroner Arter Hastalığı

VKİ:Vücut Kitle İndeksi

PD:Periton Diyalizi

HD:Hemodiyaliz

Çalışmamıza katılan hastaların 127 (%71,3)'sinin antihipertansif, 89 (%50)'unun beta-bloker, 67 (%37,6)'sinin diüretik, 20 (%11,2)'sinin anjiotensin reseptör blokeri (ARB), 59 (%33,1)'unun anjiotensin coverting enzim (ACE) inhibitörü, 71 (%39,9)'inin kalsiyum kanal blokeri (Ca kanal blokeri) kullandığı görüldü (Tablo2).

Grupların antihipertansif kullanımı ayrı ayrı değerlendirildiğinde;

HD hastalarının 61 (%78,2)'inin antihipertansif, 49 (%62,8)'unun beta-bloker, 28 (%35,9)'inin diüretik, 8 (%10,3)'inin anjiotensin reseptör blokeri (ARB), 24 (%30,8)'ünün anjiotensin coverting enzim (ACE) inhibitörü, 32 (%41,0)'sinin kalsiyum kanal blokeri (Ca kanal blokeri) kullandığı görüldü (Tablo2).

PD hastalarının 35 (%71,4)'inin antihipertansif, 27 (%55,1)'sinin beta-bloker, 31 (%63,3)'inin diüretik, 5 (%10,2)'inin anjiotensin reseptör blokeri (ARB), 16 (%32,7)'sının anjiotensin coverting enzim (ACE) inhibitörü, 26 (%53,1)'sının kalsiyum kanal blokeri (Ca kanal blokeri) kullandığı görüldü (Tablo2).

Renal transplantasyon yapılan hastaların 31 (%60,8)'inin antihipertansif, 13 (%25,5)'ünün beta-bloker, 8 (%15,7)'inin diüretik, 7 (%13,7)'sinin anjiotensin reseptör blokeri (ARB), 19 (%37,3)'unun anjiotensin coverting enzim (ACE)

inhibitörü, 13 (%25,5)'ünün kalsiyum kanal blokeri (Ca kanal blokeri) kullandığı görüldü (Tablo2).

Çalışmaya alınan tüm hastaların kullandığı ilaçlar, HD, PD ve renal transplantasyon hastalarının kullandığı ilaçlar tablo-2'de verilmiştir.

Tablo 2. Hemodiyaliz, Periton Diyalizi ve Renal Transplantasyon Yapılan Hastaların Kullandığı İlaçlar Yönünden Karşılaştırılması

Değişkenler	**Tüm Hastalar n=178**	**HD Hastaları n=78**	**PD Hastaları n=49**	**Renal Transplantasyon Olan Hastalar n=51**	**P Değeri**
Antihipertansif Kullanımı	127 (%71,3)	61 (%78,2)	35 (%71,4)	31 (%60,8)	0,101
Beta Bloker Kullanımı	89 (%50,0)	49 (%62,8)	27 (%55,1)	13 (%25,5)	**<0,001** ^,#
ARB kullanımı	20 (%11,2)	8 (%10,3)	5 (%10,2)	7 (%13,7)	0,801
ACE İnhibitörü Kullanımı	59 (%33,1)	24 (%30,8)	16 (%32,7)	19 (%37,3)	0,743
Diüretik Kullanımı	67 (%36,7)	28 (%35,9)	31 (%63,3)	8 (%15,7)	**<0,001***, ^,#
Ca Kanal Blokeri Kullanımı	71(%39,9)	32 (%41,0)	26 (%53,1)	13 (%25,5)	0,07

ACE:Anjiotensin Converting Enzim ,ARB: Anjiotensin reseptör Blokeri,Ca:Kalsiyum

*: Hemodiyaliz-Periton grup karşılaştırması

^: Hemodiyaliz -Renal Transplantasyon Grup Karşılaştırması

#: Periton- Renal Transplantasyon Grup Karşılaştırması

PD:Periton diyalizi

HD:Hemodiyaliz

Ki-Kare, Kruskal Wallis-Mann Whıtney -U Analizleri

Antihipertansif ilaç kullanımı ve kullanılan ilaçlar üç grupta karşılaştırıldığında beta bloker ve diüretik kullanımında gruplar arasında anlamlı

fark saptandı ($p<0,001$). Diüretik kullanımındaki farkın yapılan ileri ikili analizlerde bütün grupların birbirinden farklı olduğu, beta bloker kullanımındaki farkın HD-Renal transplantasyon hasta grubu ve PD-Renal transplantasyon hasta gruplarının karşılaştırılmasından olduğu saptandı.

Antihipertansif ilaç kullanımı ve kullanılan ilaçlar üç grupta karşılaştırıldığında antihipertansif, ARB, ACE inhibitörü, Ca kanal blokeri kullanımı açısından gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışmamıza katılan Çalışmamıza katılan hastaların laboratuvar bulguları tablo-3'te verilmiştir.

Tablo 3. Hemodiyaliz, Periton Diyalizi ve Renal Transplantasyon Yapılan Hastaların Laboratuvar Parametreleri Yönünden Karşılaştırılması

Laboratuar Bulguları^ (median (minimum-maksimum)	**Tüm Hastalar n=178**	**HD Hastaları n=78**	**PD Hastaları n=49**	**Renal Transplantasyon Hastaları n=51**	**P Değeri**
Hemoglobin (g/dL)	11.8 (10-16.9)	11.4 (10-15.1)	11.2 (10-15.8)	13.1 (11.5-16.9)	**<0,001 ^,#**
GFH (ml/dk/1.73m^2)	23.1 (3-90)	8.5 (4-21)	7 (3-18)	61 (11-90)	**<0,001 ^,#**
Ürik Asit (mg/dl)	6.1 (2.1-9.9)	6.3 (3.5-9.8)	6.1 (2.1-8.8)	5.8 (3.2-8.6)	0,101
Nötrofil Sayısı (/mm^3)	4500 (900-11000)	4100 (950-9400)	5200 (800-8800)	4500 (1100-11000)	**0,008 ***
Lenfosit sayısı (/mm^3)	1600 (200-4500)	1400 (200-2500)	1600 (600-3700)	1900 (400-4500)	**0,001 *, ^**
Nötrofil/Lenfosit Oranı	2.8 (0.7-33.5)	2.9 (0.7-32.3)	3.2 (0.9-33.5)	2.3 (0.8-29.5)	0,397
Catestatin ng/ml	27.4 (3-90)	29.7 (6.1-90)	24.3 (11.1-90)	27 (3-90)	0,616
CRP (mg/L)	5.1 (1-51)	6.3 (1-27.4)	4.7 (1.2-33.8)	3.5 (1.3-51)	**0,012 ^**
Albümin g/dL	4.1 (2.6-5.1)	4.1 (3.3-4.5)	3.8 (2.6-4.6)	4.4 (3-5.1)	**<0,001 *, ^,#**
CRP/Albümin Oranı	1.2 (0.25-11.8)	1.5 (0.33-9.2)	1.2 (0.28-10.6)	0.8 (0.25-12.5)	**0,002 ^, #**

^ Median (minimum-maksimum)

*: Hemodiyaliz-Periton grup karşılaştırması

^: Hemodiyaliz -Renal Transplantasyon Grup Karşılaştırması

#: Periton- Renal Transplantasyon Grup Karşılaştırması

PD:Periton diyalizi HD:Hemodiyaliz GFH:Glomerüler Filtrasyon Hızı

Kruskal Wallis-Mann Whıtney -U Analizleri

RRT türleri grupları arasında hemoglobin (p<0,001), GFH (p<0,001), nötrofil sayısı (p=0.008), lenfosit sayısı (p=0.001), CRP (p=0.012), albümin (p<0.001), CAO (0,002) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı.

Gruplar arasında albümin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0.001$). Yapılan ileri ikili analizlerde bütün grupların birbirinden farklı olduğu saptandı. Yapılan posthoc test sonucunda hemoglobin, GFH, CRP/Albümin oranı için farkın kaynağını HD-Renal transplantasyon hasta grubu ve PD-Renal transplantasyon hasta gruplarının karşılaştırılmasından, CRP değerindeki farkın kaynağını HD-Renal transplantasyon hastaları grubunun karşılaştırılmasından, lenfosit sayısındaki farkın kaynağını HD-Renal transplantasyon hastaları grubunun karşılaştırılmasından , nötrofil sayısındaki farkın kaynağını HD-PD hastaları grubunun karşılaştırılmasından kaynaklandığı saptandı.

RRT türleri grupları arasında catestatin ($p=0.616$), ürik asit ($p=0.101$), NLO ($p=0,397$) açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu.

Çalışmamızda PD ve HD hastaları rezidü idrar durumu (> 100 cc/24 saatte idrar çıkışı) varlığına göre rezidü idrarı mevcut ve anürik (<100 cc/24 saatte idrar çıkışı) olmak iki gruba ayrıldı. 70 (%55,1) hastanın rezidü idrarı mevcutken, 57 (%44,9) hastanın rezidü idrarı mevcut olmayıp anürik olduğu görüldü. 70 rezidü idrarı mevcut hastanın 28'i HD ,42 si PD hastasıydı.

HD ve PD hastalarında rezidü idrar durumuna göre karşılaştırdığımızda gruplar arasında istatiksel fark saptandı ($p<0,001$).

Çalışmamızda hastalar istirahat kalp hızlarına göre < 60 atım/dk, ≥ 60-79 atım/dk, ≥ 80-99atım /dk, ≥ 100 atım/dk olmak üzere dört gruba ayrıldı. İstirahat kalp hızına göre, hastaların 105 (%59)'i ≥ 60-79 aralığında, 60 (%33,7)'ı ≥ 80-99

aralığında, 13(%7,3)'ü ≥100 üzerinde olduğu görüldü. Hastalarımızda istirahat kalp hızı ≤60 atım/dk hasta yoktu (Tablo 4).

Çalışmamızda hastalar sistolik kan basıncına göre <120 mm/hg, ≥ 120-139 mm hg, ≥140 mm hg olmak üzere üç gruba ayrıldı. Hastaların sistolik kan basıncına göre, 65 (%36,5)'inin sistolik kan basıncı <120 mm hg olarak, 57 (%32) hastanın sistolik kan basıncı, ≥120-139 mm hg aralığında, 56 (31,5) hastanın sistolik kan basıncı ≥ 140 mm hg olarak görüldü. (Tablo 4)

Çalışmamızda hastalar diyastolik kan basıncı ölçümlerine göre <80 mm hg, ≥ 80-89 mm hg ve ≥ 90 mm hg olmak üzere üç gruba ayrıldı. Hastaların diyastolik kan basıncı ölçümüne göre 83 (%46,6) hastanın değeri <80 mm hg, 65 (% 36,5) hastanın, ≥ 80-89 mm hg, 30 (%16,9) hastanın ≥ 90 mm hg olarak görüldü (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışmaya Katılan Hastaların İstirahat Kalp Hızı, Sistolik Kan Basıncı, Diyastolik Kan Basıncı Düzeyleri

Değişken	**N=178**	**%**
İstirahat Kalp Hızı		
<60 atım/dk	0	0
≥60-79 atım/dk	105	59
≥80-99 atım/dk	60	33.7
≥100 atım/dk	13	7.3
Sistolik Kan Basıncı		
<120 mm hg	65	36.5
≥120-139 mm hg	57	32
≥140 mm hg	56	31.5
Diyastolik Kan Basıncı		
<80 mm hg	83	46.6
≥80-89 mm hg	65	36.5
≥90 mm hg	30	16.9

Bu çalışmada CST düzeyi ile yaş, cinsiyet, RRT türleri, ek hastalık, VKİ arasındaki ilişkiye bakıldığında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 5).

PD ve HD hastalarında rezidü idrar ile CST düzeyi arasındaki ilişkiye bakıldığında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,538$) (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışmaya Katılan Hastalarda CST Düzeyi İle Cinsiyet, Ek Hastalık, RRT Türü, Rezidü İdrar ve VKİ Bulguları Arasındaki Korelasyon Analizi

Değişken		**CST Düzeyi Ortanca (Min-Max)**
HT Varlığı Durumu (N=178)		
	Var	25,60 (11,1-90,0)
	Yok	30,55 (3,0-90,0)
p=0,275*		
DM Varlığı Durumu (n=178)		
	Var	23,45 (11,1-90,0)
	Yok	28,35 (3,0-90,0)
p=0,358*		
KAH Öyküsü Varlığı Durumu (n=178)		
	Var	23,30 (11,1-90,0)
	Yok	30,30 (3,0-90,0)
p=0,192*		
Hiperlipidemi Varlığı Durumu (n=178)		
	Var	23,30 (11,1-90,0)
	Yok	30,80 (3,0-90,0)
p=0,087*		
RRT Türü Grupları (n=178)		
	Hemodiyaliz Hastaları	29,75 (6,1-90,0)
	Periton Diyalizi Hastaları	24,30 (11,1-90,0)
	Transplantasyon Hastaları	27,00 (3,0-90,0)
p=0,616**		
Rezidü İdrar Varlığı (n=127)		
	Var	25,55 (6,1-90,0)
	Yok	29,40 (13,5-90,0)
p=0,538*		
VKİ Grupları (n=178)		
	18-25 kg/m^2	31,10 (3,0-90,0)
	25-30 kg/m^2	34,60 (11,6-90,0)
p=0,139*		
Cinsiyet (n=178)		
	Kadın	30,5(11,6-90,0)
	Erkek	34,1(3,0-90,0)
p=0,250*		

*=Mann-Whitney U Test

**=Kruskal Wallis Test

VKİ:Vücut Kitle İndeksi CST:Catestatin

HT:Hipertansiyon,DM:Diabetes Mellitus,KAH:Koroner Arter Hastalığı

Bu çalışmada CST düzeyi ile antihipertansif kullanımı arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 6).

Tablo 6. Çalışmaya Katılan Hastalarda CST Düzeyi ile ACE İnhibitörü, Beta Bloker, Ca Kanal Blokeri, Diüretik, ARB kullanımı Arasındaki Korelasyon Analizi

Değişken		**CST Düzeyi Ortanca (Min-Max)**
ACE İnhibitörü Kullanımı (N=178)		
	Var	41,5 (14,5-90,0)
	Yok	35,0 (3,0-90,0)
p=0,284*		
ARB Kullanımı (n=178)		
	Var	35,6 (6,1-90,0)
	Yok	35,8 (3,0-90,0)
p=0,655*		
Diüretik Kullanımı (n=178)		
	Var	35,8 (6,1-90,0)
	Yok	35,6 (3,0-90,0)
p=0,597*		
Beta Bloker Kullanımı (n=178)		
	Var	33,8 (11,1-90,0)
	Yok	36,7 (3,0-90,0)
p=0,143*		
Ca Kanal Blokeri Kullanımı (n=178)		
	Var	35,0 (11,1-90,0)
	Yok	36,29 (3,0-90,0)
p=0,604*		

*=Mann-Whitney U Test

ACE: Anjiotensin Coverting Enzim

ARB:Anjiotensin Reseptör blokörü

Ca:Kalsiyum

Spearman korelasyon analizi

Hastalarda CST düzeyi ile sistolik ve diyastolik kan basınçları ve istirahat kalp hızı arasındaki ilişkiye bakıldığında; sistolik kan basıncı ile CST düzeyi arasında ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo7).

Bu çalışmada RRT gören hastalarda istirahat kalp hızı ile CST düzeyi arasında istatiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r=+0,862, p<0,001) (Tablo7).

Bu çalışmada RRT gören hastalarda diyastolik kan basıncı düzeyi ile CST düzeyi arasında istatiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı (r=-0,168, p=0,025) (Tablo7).

Tablo 7. Çalışmaya Katılan Hastalarda CST Düzeyi ile İstirahat Kalp Hızı, Diyastolik Kan Basıncı, Sistolik Kan Basıncı Düzeyi Arasındaki Korelasyon Analizi

Değişken		**CST Düzeyi Ortanca (Min-Max)**
İstirahat Kalp Hızı Düzey Grupları (n=178)		
	≥60-79 atım/dk	19,60 (3,0-59,1)
	≥80-99atım/dk	45,50 (23,3-90,0)
	≥100 atım/dk	87,7 (31,7-90,0)
p<0,001**		
Diyastolik Kan Basıncı Grupları(n:178)		
	<80 mm hg	31,70 (3,0-90,0)
	≥80-89 mm hg	26,50 (11,1-90,0)
	≥90 mm hg	19,50 (11,4-90,0)
p=0,013**		
Sistolik Kan Basıncı Grupları (n=178)		
	<120 mm hg	31,20 (6,1-90,0)
	≥120-139 mm hg	24,29 (3,0-90,0)
	≥140 mm hg	23,15 (14,1-90,0)
p=0,160**		

*=Mann-Whitney U Test

**=Kruskal Wallis Test

RRT'ne göre gruplar için tek tek değerlendirildiğinde istirahat kalp hızı ile CST düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (p<0,05) (Tablo 8).

RRT'ne göre hastalar gruplar için tek tek değerlendirildiğinde CST düzeyi ile diyastolik kan basıncı düzeyi arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 8).

Tablo 8. Hemodiyaliz, Periton Diyalizi ve Renal Transplantasyon Yapılan Hastalarında CST Düzeyi ile İstirahat Kalp Hızı ve Diyastolik Kan Basıncı Düzeyi Arasındaki Korelasyon Analizi

	HD Tedavisi Gören Hastalarda CST Düzeyi n=78	**PD Tedavisi Gören Hastalarda CST Düzeyi n=49**	**Renal Transplantasyon Hastalarında CST Düzeyi n=51**	**RRT Gören Hastalar CST düzeyi n=178**
İstirahat Kalp Hızı	r=0,864* **p=<0,001**	r =0,862* **p =<0,001**	r =0,883* **p =<0,001**	r =0,862* **p =<0,001**
Diyastolik Kan Basıncı Düzeyi	r =-0,121 p =0,290	r =-0,265 p =0,066	r değeri=-0,046 p değeri=0,747	r =-0,168 **p =0,025**

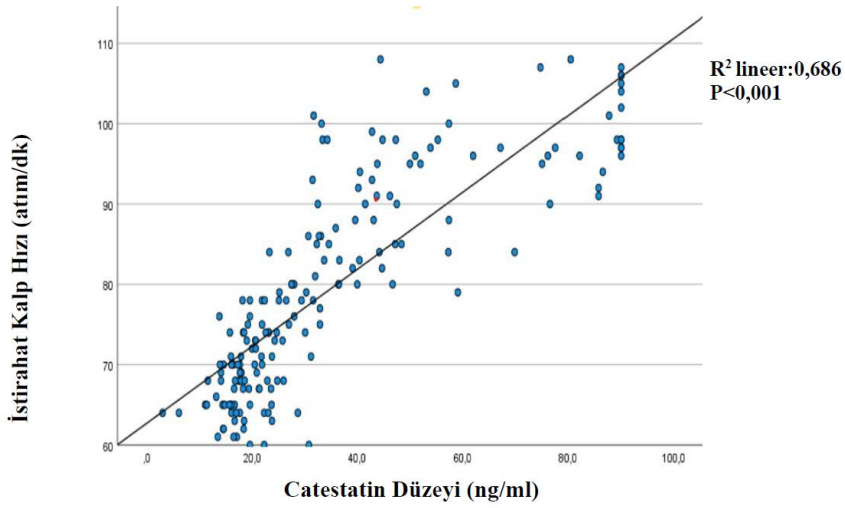
*=Korelasyon katsayısı

Spearman korelasyon analizi

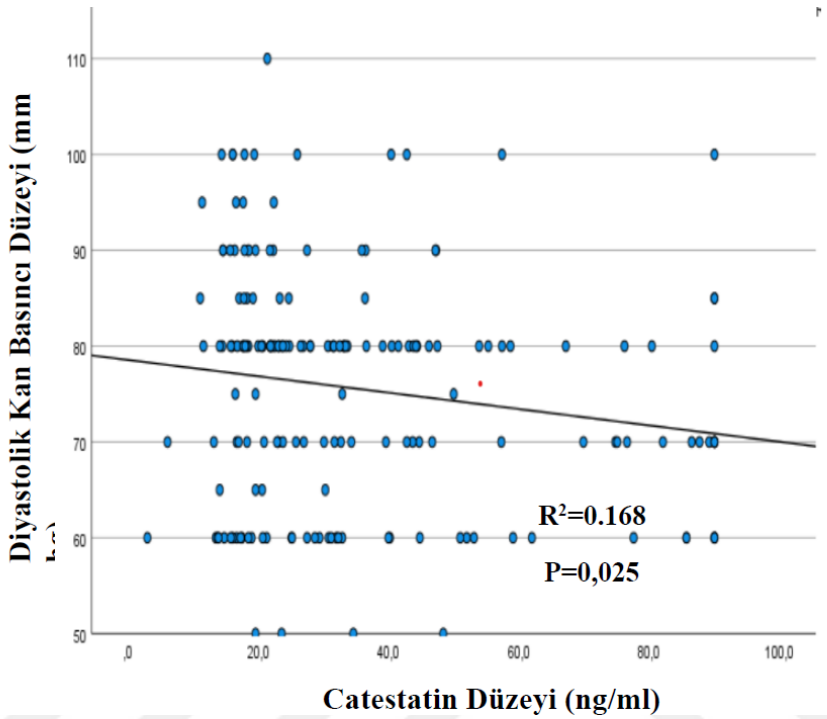
HD:hemodiyaliz

PD:Periton Diyalizi

CST:catestatin



Şekil 1. Catestatin Düzeyi ile İstirahat Kalp Hızı Arasındaki Korelasyon Analizi



Şekil 2. Catestatin Düzeyi ile Diyastolik Kan Basıncı Düzeyi Arasındaki Korelasyon Analizi

RRT gören hastalarda gruplar tek tek değerlendirildiğinde diyastolik kan basıncı düzeyi ile istirahat kalp hızı arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 9).

RRT gören hastalarda gruplar tek tek değerlendirildiğinde sistolik kan basıncı düzeyi ile istirahat kalp hızı arasında istatiksel olarak anlamlı saptanmadı (p>0,05) (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışmaya Katılan Hastalarda İstirahat Kalp Hızı ile Sistolik Kan Basıncı ve Diyastolik Kan Basıncı Düzeyi Arasındaki Korelasyon Analizi

Değişken	HD Hastalarında İstirahat Kalp Hızı n=78	PD Hastalarında İstirahat Kalp Hızı n=49	Renal Transplantasyon Hastalarında İstirahat Kalp Hızı n=51	RRT Gören HastalardaİstirahatKalp Hızı n=178
Sistolik Kan Basıncı Düzeyi	r=-0,059* p=0,610	r =-0,181* p =0,212	r =0,052* p =0,718	r =-0,133* p =0,076
Diyastolik Kan Basıncı Düzeyi	r =-0,117* p =0,307	r =-0,266* p =0,065	r değeri=0,058 p değeri=0,684	r =-0,145 p =0,054

*=Korelasyon katsayısı

Spearman korelasyon analizi

HD:Hemodiyaliz

PD:Periton Diyalizi

Çalışmamızda CST düzeyi ile GFH, kreatinin, ürik asit, hemoglobin, BUN arasında ilişki varlığı araştırıldığında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05).

Çalışmamızda CST düzeyi ile inflamatuar belirteçlerden CAO, CRP, albümin arasında ilişki varlığı araştırıldığında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo10).

Çalışmamızda CST düzeyi ile nötrofil değeri arasında istatiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı (p=0,001, r=-0,255) (Tablo 10).

HD hastalarında CST düzeyi ile nötrofil değeri arasında istatiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı (p=0,013, r=-0,354) (Tablo 10).

PD ve renal transplantasyon hastalarında CST düzeyi ile nötrofil arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 10).

PD, renal transplantasyon hastalarında CST düzeyi ile NLO arasındaki ilişkiye bakıldığında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (p>0,05)

HD hastalarında CST düzeyi ile NLO arasındaki ilişkiye bakıldığında istatiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı. (p=0,013 r=-0,279)

Tablo 10. Çalışmaya Katılan Hastalarda CST Düzeyi ile CAO, CRP, Albümin, Nötrofil, Lenfosit ve NLO Arasındaki Korelasyon Analizi

Değişken	HD Tedavisi Gören Hastalarda CST Düzeyi n=78	PD Tedavisi Gören Hastalarda CST Düzeyi n=49	Renal Transplantasyon Hastalarındada CST Düzeyi n=51	RRT Gören Hastalar CST düzeyi n=178
CAO	r=-0,181* p=0,113	r =0,107* p =0,465	r =-0,168* p =0,238	r =-0,083* p=0,272
CRP	r=-0,175 p=0,125	r=0.028 p=0,849	r=-0,190 p=0,181	r=-0,100 p=0,186
Albümin	r=0,162 p=0,156	r=0,132 p=0,365	r=-0,160 p=0,263	r=0,014 p=0,854
NLO	**r =-0,279* p =0,013**	r =0,096* p =0,512	r =-0,038 p =0,792	r =-0,090 p =0,234
Nötrofil	**r=-0,354* p=0,001**	r=-0,182 p=0,210	r=-0,197* p=0,166	**r=-0,255* p=0,01**
Lenfosit	r=0,049 p=0,672	r=-0,225 p=0,120	r=-0,189* p=0,184	r=-0,116 p=0,112

*=Korelasyon katsayısı

Spearman korelasyon analizi

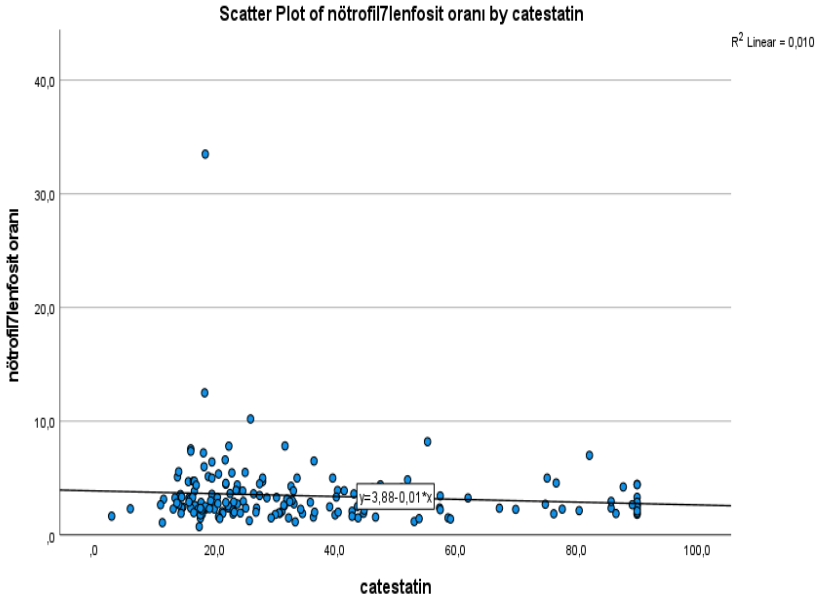
HD:hemodiyaliz

PD:Periton Diyalizi

CST:catestatin

CAO: CRP Albümin Oranı

NLO:Nötrofil Lenfosit Oranı



Şekil 3. HD Hastalarında CST Düzeyi ile NLO Arasındaki Korelasyon Grafiği

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda RRT gören hastalarda istirahat kalp hızıyla catestatin düzeyi arasındaki ilişkiye bakılmıştır. HD ve PD hastaları ile renal transplantasyon yapılan hastalar incelendiğinde CST düzeyi ile istirahat kalp hızı arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,01$, $r=+0,862$). Literatürde HD, PD tedavisi gören ve renal transplantasyon yapılan hastalarda istirahat kalp hızı ile otonom sinir sistemi için bir belirteç olan CST ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır.

İstirahat kalp hızı, özel eğitim veya ekipman gerektirmeden kolayca ve invaziv olmayan bir şekilde ölçülen fizik muayene bulgusudur. Kalp hızı; miyokardiyal oksijen talebinin, koroner kan akışının ve miyokardiyal performansın belirleyicisidir. Ayrıca kalp debisinin metabolik ihtiyaçlara uyarlanmasında merkezi öneme sahiptir. İstirahat kalp hızı otonom sinir sistemi tarafından düzenlenmektedir. Bu nedenle artmış istirahat kalp hızı sempatik hiperaktivitenin önemli bir göstergesi olup, kardiyovasküler olaylarla ilgili güçlü bir prognostik belirteç, aynı zamanda modifiye edilebilir bir risk faktörüdür (91).

1987'deki Framingham çalışması ve bundan sonraki benzer kesitsel kohort çalışmaları; yüksek istirahat kalp hızının tüm nedenlere ve kardiyovasküler mortaliteye ilişkin daha büyük bir risk ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (92).

Asya-Pasifik bölgesinde 12 kohort çalışmasında rastgele normal popülasyondan 112,680 kişinin katıldığı çalışmada istirahat kalp hızı 65 atım/dk üzerinde olanlarda kardiyovasküler sistem hastalığı yüksek saptanmıştır (70).

Diaz B. ve arkadaşları istirahat kalp hızının otonom sinir sistemini yansıttığını, istirahat kalp hızının artmasının sempatik hiperaktivasyonun göstergesi olduğunu ve istirahat kalp hızındaki azalmanın konjestif kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, atriyal fibrilasyon riskini azalttığını ileri sürmüşlerdir (93).

Kim F. ve arkadaşlarının çok merkezli GISSI-2 çalışmasında 8915 miyokart enfarktüsü öyküsü olan hastada yaptığı çalışmada, hastaların yatış ve taburculukta kalp hızları ölçülmüş, hastalar istirahat kalp hızlarına göre <60 atım /dk, ≥ 60-79 atım/dk, ≥ 80-99 atım/dk ve ≥ 100 atım/dk olacak şekilde gruplandırılmışlardır. Hastaları taburculuk sonrası 6 ay süreyle takip ettiklerinde kalp hızı arttıkça mortalitenin arttığını saptamışlardır (94).

Grassi G. Ve arkadaşları 39 normotansif, 113 tedavi edilmemiş esansiyel hipertansiyon hastası, 65 konjestif kalp yetmezliği tanısı olan hastada istirahat kalp hızı, venöz plazma norepinefrin ve peroneal sinirde efferent postganglionik kas sempatik sinir aktivitesini ölçmüşler, istirahat kalp hızı arttıkça plazma norepinefrin ve kas sempatik sinir aktivitesinin arttığını ve istatiksel olarak pozitif korelasyon olduğunu saptamışlardır. Bu sonuçlardan yola çıkarak artmış istirahat kalp hızının sempatik sinir sistemi hiperaktivasyonu belirteci olabileceğini ileri sürmüşlerdir (95).

Böbrekler; arterlerin, arteriollerin, tübüllerin ve jukstaglomerüler aparatın duvarında yer alan yoğun bir sempatik nöron ağı tarafından innerve edilir. Böbrek dokusu hasarı, omurilik yoluyla arka hipotalamusa yükselen afferent sinyalleri tetikler ve bunun sonucunda sempatik aktivitenin artmasına neden olur. Sinir uçlarından norepinefrin üretimi ve salınımı artar. Bunun sonucunda böbrek vasküler yapılarda vazokonstriksiyona, renin-anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) aktivitesine, tübüler sodyumun emiliminin artmasına, hipervolemiye, hipertansiyona ve böbrek hastalığının ilerlemesine yol açar. Dolayısıyla sempatik sinir sistemi hiperaktivitesinin, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite insidansını arttırdığı bildirilmiştir (58).

Richard L.ve arkadaşlarının HD hastalarında yaptığı çalışmada HD tedavisi gören ve nefrektomi yapılmayan hastalarda, bilateral nefrektomi yapılan HD tedavisi alan hastalara göre sempatik sinir sistemi aktivasyonunu yüksek saptamışlardır. Kronik böbrek yetmezliğine, fibrotik böbreklerden kaynaklanan afferent bir sinyalin aracılık ettiği geri dönüşümlü sempatik aktivasyonun eşlik edebileceği ileri sürülmüştür (60).

Dell'Oro Raffaella ve arkadaşlarının 82 KBH tanısı olan hastalarda yaptığı çalışmada, KBH hastalarında kontrol grubuna göre plazma norepinefrin düzeyi yüksek ve kas sempatik aktivitesi yüksek saptanmıştır (61).

Toku Inoue ve arkadaşlarının 229 HD hastasında yaptığı çalışmada istirahat kalp hızının hemodiyaliz hastalarında tüm sebeplere bağlı ölümlerde ve kardiyovasküler ölümlerde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (71).

Carmine Zoccali ve arkadaşlarının 228 HD hastasında yaptığı çalışmada hastalarda norepinefrin konsantrasyonu yüksek saptanmış olup, sempatik sinir sitemi hiperaktivasyonunun SDBY'de mortalite ve kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu düşünülmüştür (63).

Chan ve arkadaşları 245 HD hastasında yaptığı çalışmada HD hastalarının 1. ve 2. yıl kontrollerinde hastaların sol ventrikül hipertrofisi oluşumu ile istirahat kalp hızı arasında anlamlı ilişki olduğunu saptamışlardır (64).

Mats Johansson ve arkadaşlarının HD ve PD hastalarında yaptığı çalışmada, HD ve PD hastalarında sağlıklı kontrollere göre istirahat kalp hızını yüksek saptamışlardır (66).

Çalışmamızda kontrol grubumuz olmadığından RRT hastalarıyla karşılaştırma yapılamamıştır. Ancak HD, PD ve renal transplantasyon hastaları arasında istirahat kalp hızı benzer bulunmuştur.

Manpreet ve arkadaşlarının 23 renal transplantasyon yapılan hastada yaptığı çalışmada, nakil sonrası hastaların nakil öncesine göre barorefleks duyarlılığında, kan basıncı ve kalp hızında iyileşme olduğu görülmüştür (68).

Ancak bazı çalışmalarda renal transplantasyon alıcılarında transplantasyon sonrasında böbrek fonksiyonlarında iyileşme olmasına rağmen kardiyovasküler ve otonomik değişikliklerin devam edebileceği ileri sürülmüştür. Boratyńska M. ve arkadaşları renal transplantasyon yapılan hastalarda transplantasyon sonrası sempatik hiperaktivasyonun devam ettiğini ileri sürmüşlerdir (69).

CST mast hücrelerinden histamin salınımını ve endotel hücrelerinden nitrik oksit salınımını arttırarak vazodilatatör etkisinden dolayı arteriyel kan basıncının güçlü düzenleyicisidir (73).

CST; plazmada hızla parçalanan kromogranin A'nın aksine oldukça stabildir ve sempatik aktivasyonun yararlı bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Önceki klinik çalışmalar, tedaviye ve KY semptomlarının hafifletilmesine rağmen CST düzeyinin bir süre yüksek kalabileceğini göstermektedir (96).

Ön planda sempatolitik etki gösterdiği düşünülse de yüksek CST seviyelerinin artan sempatik sinir sistemi aktivitesini yansıttığını ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu etkisi sempatik sistem aktivasyonunda aşırı katekolamin deşarjına karşılık telafi edici bir yanıtı yansıttığı ve otonomik dengeyi yeniden sağlamaya çalıştığı şeklinde açıklanabilir. Bu nedenle, dolaşımdaki CST seviyeleri muhtemelen biyolojik katekolamin dönüşümünü ve CST'nin katekolaminler ve diğer nöropeptitlerle birlikte lokalize olması ve birlikte salınması nedeniyle sempatik aktivite derecesini dolaylı olarak yansıttığını göstermektedir (78).

Song-Yun Chu ve arkadaşlarının farelerde yaptığı çalışmada, farelere CST verilmesi sonrasında farelerde kalpte beta 2 adrenerjik reseptör aktivasyonu olduğu, apopitozun azaldığı ve kalpte miyokartta iskeminin azaldığını saptamışlardır. Bu çalışmadan yola çıkarak CST düzeyi yüksek olan hastalara beta bloker tedavisi verilebileceği ileri sürülmüştür (97).

Andrea Gaede ve arkadaşları farelerde yaptığı in vivo çalışmada farelere dışardan CST verilmesi sonrası farelerde kalp hızının ve ortalama arteryel kan basıncının azaldığını saptamışlar ve CST'in sempatik sinir sistemini baskıladığını ileri sürmüşlerdir(98).

Fangwen ve arkadaşları yaptığı çalışmada CST'in insanlarda hem parasempatik hem de sempatik olmak üzere otonom sinir sisteminde belirgin değişikliklere neden olduğunu ve CST'in hipertansiyon gelişme riskini azalttığını ileri sürmüşlerdir (99).

Fen Peng ve arkadaşlarının 202 kronik kalp yetmezliği tanısı olan hastada CST düzeyini ölçmüş ve hastaları 52,5 ay boyunca takip etmişlerdir. Çalışma sonucunda tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyak sebeplerden ölen hastalarda plazma CST düzeyi hayatta kalanlara göre daha yüksek saptanmıştır (100).

Meng ve arkadaşlarının 136 esansiyel hipertansiyon tanısı olan hasta ve 61 sağlıklı gönüllüde yaptığı çalışmada, HT tanısı olanlarda normal kontrol grubuna göre CST düzeyi ve noradrenalin anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Ancak CST düzeyi ile HT evresi arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Bu sonuçlardan yola çıkarak Meng ve arkadaşları prehipertansiyon evresinde CST düzeyinin azaldığı, ancak HT ilerledikçe sempatik sinir sistemi aktivitesinin arttığı ve buna sekonder CST'in yükselmesine katkıda bulunduğu hipotezi öne sürülmüştür (103).

RRT gören hastalarda CST ile ilgili çok az çalışma yapılmış olup, sadece HD hastalarında CST ile ilgili bildirilmiş yayınlar vardır. Mirka Luketin ve arkadaşları 91 HD hastasında ve 70 sağlıklı gönüllüde yaptığı çalışmada, sağlıklı

kontrol grubuna göre CST düzeyi anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Ayrıca çalışmada HD hastalarında glikasyon son ürünleri ile CST arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (89).

Huabin Sun ve arkadaşlarının 330 HD hastasında yaptığı çalışmada, HD hastalarında CST düzeyi ile kardiyak mortalite arasında pozitif anlamlı ilişki saptanmış ve HD hastalarında CST düzeyinin kardiyak prognostik bir belirteç olabileceğini öngörmüşlerdir (90).

Bu çalışmaların çoğunun sonuçlarıyla çalışmamızın sonuçları benzerlik göstermekte olup, çalışmamızda da istirahat kalp hızı ile CST'in güçlü pozitif korelasyon ($p<0,001$, $r=0,862$) göstermesinden dolayı CST'in sempatik sinir sistemi aktivasyonunun belirteci olabileceği sonucuna varıldı.

Çalışmamızda CST düzeyi ile sistolik kan basıncı düzeyi arasındaki ilişkiye bakıldığında istatiksel olarak ilişki saptanmaz iken ($p=0,076$), diyastolik kan basıncı düzeyi ile CST düzeyi arasında istatiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ($p=0,025$, $r=-0,168$). Çalışmamızda HT tanısı olan ve olmayanlarda CST düzeyi açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,275$).

Kennedy ve arkadaşlarının sprague-dawley sıçanlarında yaptığı çalışmada, sıçanlara intravenöz CST verilmesi sonucunda noradrenalin düzeylerinin sabit kaldığı, adrenalin düzeylerinin arttığı ve tansiyonlarının düştüğü saptanmıştır (77).

Endojen CST peptidinin hipotansif etkisinin, doğrudan sempato-adrenal sistem tarafından katekolamin salınımının otokrin blokajına ve dolaylı olarak parakrin stimülasyonuna bağlı olabileceği gibi, mast hücrelerinden histamin

salınımının artmasından kaynaklanan vazodilatasyona bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (76).

O'connor ve arkadaşlarının 216 normotansif, 61 hipertansif hastada yaptıkları çalışmada, HT hastalarında CST düzeyinin önemli ölçüde azaldığını göstermişlerdir (102).

Buna karşılık Meng ve arkadaşlarının 136 esansiyel hipertansiyon tanısı olan hasta ve 61 sağlıklı gönüllüde yaptığı çalışmada HT tanısı olanlarda normal kontrol grubuna göre CST düzeyi anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Ancak CST düzeyi ile HT evresi arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Bu sonuçlardan yola çıkarak Meng ve arkadaşları prehipertansiyon evresinde CST düzeyinin azaldığı, ancak HT ilerledikçe sempatik sinir sistemi aktivitesinin arttığı ve buna sekonder CST'in yükselmesine katkıda bulunduğu hipotezi öne sürülmüştür (103).

Başka bir çalışmada Marko K. ve arkadaşları 72 hipertansiyon tanılı hasta ve 72 sağlıklı gönüllüde yaptığı çalışmada CST düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptamışlardır. Ayrıca bu çalışmada tedavi almayan hipertansiyon hastalarının, antihipertansif tedavi alan hipertansiyon hastalarına göre CST düzeyi anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (105).

Fung ve arkadaşlarının in vivo yaptıkları çalışmada CST infüzyonu sonrasında nitrik oksit salınımı ve mast hücrelerinin uyarılmasına sekonder damarlarda vazodilatasyon oluştuğu ve buna bağlı olarak diyastolik kan basıncını düşürdüğünü belirtmişlerdir (101).

Çalışmamızın sonuçları ile literatür karşılaştırıldığında, diyastolik kan basıncı ile CST arasındaki negatif korelasyon varlığının CST'nin vazodilatasyon yapıcı etkisini desteklediğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda RRT türleri ile CST düzeyi arasındaki ilişkiye bakılmış, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,616). Literatürde HD, PD ve renal transplantasyon hastalarında CST düzeyini karşılaştıran ve değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Mirko Luketin ve arkadaşlarının HD hastalarında yaptığı çalışmada CST düzeyi ve glikasyon son ürünleri düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (89).

Giovanna Castoldi ve arkadaşlarının 51 HD , 17 PD, 18 sağlıklı gönüllüde yaptığı çalışmada HD ve PD hastalarında kontrol grubuna göre kromogranin A düzeyi yüksek saptamışlardır (104).

Çalışmamızda renal transplantasyon hastalarında GFH, kreatinin ile CST düzeyi arasındaki ilişkiye ayrıca bakılmış olup istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. (p=0,370)

Bu konuda daha önce literatürde çalışma olmayıp CST öncüsü kromogranin A ile ilgili çalışma mevcuttur. Hsiao J. ve arkadaşları kromogranin A' nın böbrek yetmezliği derecesiyle doğru orantılı olarak arttığını saptamışlardır. GFR azaldıkça kromogranin A düzeyinin artmasının da plazma peptid eliminasyonun azalmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (103).

Çalışmamızda renal transplantasyon yapılan hasta sayısı az olup, CST düzeyi ile GFH arasındaki ilişkiyi açıklamak için daha çok hastanın olduğu geniş çaplı çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda HD hastalarında; CRP değeri renal transplantasyon yapılan hastalara göre istatiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken, nötrofil sayısı PD hastalarına göre istatiksel olarak anlamlı düşük saptandı.

Çalışmamızda PD ve HD hastalarında CRP/Albümin oranı renal transplantasyon yapılan hastalara göre istatiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. PD hastaları ile HD hastaları karşılaştırıldığında CRP/Albümin oranı arasında fark saptanmadı.

Çalışmamızda RRT türleri arasında Nötrofil/Lenfosit oranı karşılaştırıldığında istatiksel olarak fark saptanmadı.

Kronik böbrek hastalığında inflamasyon; uyumsuz, kontrolsüz ve kalıcı hale gelmekte olup morbidite ve mortaliteyi arttıran önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (53).

Bernardo A. ve arkadaşlarının 23 HD hastası, 22 PD tedavisi gören ve 25 replasman tedavisi görmeyen KBH hastasında yaptığı çalışmada, CRP kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde yüksek saptanmıştır. PD ve HD grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (54).

Mariana ve arkadaşları 2014-2019 yılları arasındaki 787 HD hastasında yaptığı retrospektif çalışmada, CAO ile inflamasyon ve mortalite arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermişlerdir (44).

Turkmen K. ve arkadaşlarının 16 PD hastası, 18 HD hastası, 18 renal transplantasyon hastalarında ve 19 sağlıklı gönüllüde yaptığı çalışmada, PD, HD ve renal transplantasyon hastalarında sağlıklı gönüllülere göre NLO, CRP düzeyi anlamlı yüksek saptamışlar. HD, PD hastaları ile renal transplantasyon hastaları karşılaştırıldığında NLO, CRP düzeyinde fark saptamamışlardır (57).

Rakesh Malhotra ve arkadaşlarının 43.272 HD ve PD hastasında yaptığı çalışmada NLO'nın CRP düzeyi ile uyumlu olduğunu, CRP'nin rutin ölçülemediği zaman NLO'nun inflamasyon takibinde kullanılabileceğini öngörmüşlerdir (105).

Çankaya E. ve arkadaşlarının 137 SDBY tanısı olan ve 34 sağlıklı kontrol grubunda yaptığı çalışmada, SDBY tanısı olanlarda NLO yüksek saptanmıştır. SDBY tanısı olanlardan 52 hastaya renal transplantasyon yapıldıktan 1 yıl sonra bakıldığında NLO'nun azaldığını saptamışlar. Buradan yola çıkarak renal transplantasyon sonrası inflamasyonun azaldığını düşünmüşlerdir (56).

Çalışmamızın sonuçları ile literatür karşılaştırıldığında, HD hastalarında renal transplantasyon hastalarına göre CRP değerinin yüksek olması, HD ve PD hastalarında renal transplantasyon hastalarına göre CRP/Albümin oranın yüksek olması renal transplantasyon sonrası inflamasyonun azaldığı fikrini desteklemektedir.

Çalışmamızda hastalarda CST düzeyi ile inflamatuvar belirteçler karşılaştırıldığında nötrofil sayısı ile CST düzeyi arasında istatiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Çalışmamızda üç grubu karşılaştırdığımızda; HD hastalarında CST düzeyi ile nötrofil sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı arasında istatiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanırken, PD hastaları ve renal transplantasyon hastalarında CST ile inflamatuvar belirteçler arasında ilişki saptanmadı.

Literatürde RRT gören hastalarda inflamatuvar belirteçlerle catestatin düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma bulunmamaktadır.

RRT gören hastalarda CST'in inflamasyon ile ilişkisini doğrudan araştıran çalışma bulunmamakla birlikte; Mirka Luketin ve arkadaşları 91 HD hastasında ve 70 sağlıklı gönüllüde yaptığı çalışmada, sağlıklı kontrol grubuna göre CST düzeyi anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Ayrıca çalışmada HD hastalarında glikasyon son ürünleri ile CST arasında anlamlı pozitif korelasyon saptamışlardır (89).

Rabbi M.F ve arkadaşlarının ülseratif koliti olan farelerde yaptığı çalışmada, koliti olan farelere intravenöz CST infüzyonu sonrası farelerde inflamasyonun azaldığını, CRP seviyesinin azaldığı ve CST'in makrofaj aktivasyonunu azalttığını saptamışlar. Buradan yola çıkarak CST'in ilerleyen yıllarda ülseratif kolit tedavisinde kullanabileceğini düşünmüşlerdir (106).

Bazı klinik çalışmalarda CST; inflame dokularda makrofaj aktivasyonunu azaltarak inflamasyonu baskıladığını, bundan dolayı anti-inflamatuar etki gösterdiğini ileri sürmüşledir (102, 106-108).

CST yapılan klinik çalışmalarda inflamatuar durumlarda genellikle yüksek saptansa da literatürde kronik inflamasyonla giden obezite ve hipertansiyon gibi

hastalıklarda düşük olduğu gösterilmiş çalışmalar da bulunmaktadır (82, 109-111).

Çalışmamızın sonuçları ile literatür karşılaştırıldığında, RRT gören hastalarda nötrofil sayısı ile CST arasındaki negatif korelasyon varlığı ve HD hastalarında nötrofil sayısı, NLO ile CST'nin negatif korelasyon varlığı CST'in makrofaj aktivitesini azaltmasıyla antiinflamatuvar etkisini desteklediğini düşündürmüştür.

6-SONUÇLAR

SDBY'liği olan hastalarda en sık ölüm nedeni kardiyovasküler sistem hastalığı olması nedeniyle bizim bu çalışmadaki amacımız; HD, PD ve böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda sempatik aktivasyon belirteci olan istirahat kalp hızı ile kardiyovasküler hastalıklarda prognostik belirteç olarak bildirilen ve sempatik hiperaktivasyonda seviyesi arttığı ileri sürülen CST arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

Şu ana kadar yapılan çalışmaların bazılarında CST'in inflamatuar, bazı çalışmalarda ise antiinflamatuar etkinliği olduğu ileri sürülmüştür. CST'in RRT gören hastalarda bu etkisine dair yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada ayrıca böbrek yetmezliği olan hastalarda diğer bir mortalite ve morbidite sebebi olan ve kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkisi net olarak gösterilmiş olan inflamasyon ile CST'in ilişkisini araştırmayı planladık.

Bu çalışma literatürde RRT gören hastalarda CST düzeyi ile istirahat kalp hızı ve CST düzeyi ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için yapılan ilk çalışmadır.

1. İstirahat kalp hızı ile CST düzeyi pozitif korelasyon gösterdi ve istatiksel olarak anlamlı sonuçlandı.

2. Diyastolik kan basıncı düzeyi ile CST düzeyi negatif korelasyon gösterdi ve istatiksel olarak anlamlı sonuçlandı.

3. HD hastalarında renal transplantasyon hastalarına göre CRP düzeyi istatiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

4. HD ve PD hastalarında renal transplantasyon hastalarına göre CRP/Albümin oranı istatiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

5. HD hastalarında CST düzeyi ile NLO ve nötrofil sayısı arasında istatiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı.

6. RRT gören hastalarda CST düzeyi ile nötrofil sayısı arasında istatiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Çalışmamızın tek merkezli ve sınırlı sayıda hasta ile gerçekleştirilmiş olması ve kontrol grubunun olmaması önemli bir kısıtlılığıdır. Literatürde CST düzeyi ile sempatik sinir sistemi ve CST düzeyi ile inflamasyon arasındaki ilişki için yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmamız RRT gören hastalarda CST düzeyi ile sempatik sinir sistemi ve CST düzeyi ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olduğundan başka bir referansla karşılaştırılamadı. Bu sebepten dolayı RRT gören hastalarda CST'nin etkisini ortaya koymak için büyük ve çok merkezli katılımın sağlandığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7-ÖZET

AMAÇ: Literatürde HD, PD tedavisi gören ve böbrek transplantasyon yapılan hastalarda istirahat kalp hızı ile otonom sinir sistemi için bir belirteç olan CST ile ilgili bir veri bulunmamaktadır. SDBY olan hastalarda en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Bizim bu çalışmadaki amacımız HD, PD ve böbrek transplantasyon hastalarında sempatik aktivasyon belirteci olduğu ileri sürülen CST ile istirahat kalp hızı arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır. Şu ana kadar yapılan çalışmaların bazılarında CST'in inflamatuar, bazı çalışmalarda ise antiinflamatuvar etkinliği olduğu ileri sürülmüştür. CST'in RRT gören hastalarda bu etkisine dair yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada ayrıca böbrek yetmezliği olan hastalarda diğer bir mortalite ve morbidite sebebi olarak kabul edilen kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkisi net olarak gösterilmiş olan inflamasyon ile CST'in ilişkisini araştırmayı planladık. Bu nedenle çalışmamızda RRT gören hastalarda, kardiyovasküler hastalık belirteci olan istirahat kalp hızı ve serum CST düzeyi ile inflamatuvar belirteçlerden NLO, CAO ve CST düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık.

YÖNTEM: Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'nda klinik takiplerine devam eden ve en az 6 ay süreyle tedavi gören HD, PD ve böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda yapılmıştır. Kesitsel olarak hastaların cinsiyeti, yaşı, kan basıncı, istirahat kalp hızı, ek hastalıkları, KBH

nedeni, süresi, kullandıkları ilaçlar, biyokimyasal tetkikleri, boy, kilo, vücut kitle indeksi, tam kan sayımı, BUN, kreatinin, ürik asit, CRP, albümin ve serum catestatin düzeyleri incelenmiştir. İstatistiksel analiz SPSS ver.24.0 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya toplam RRT gören 178 kişi alındı. Hastalar RRT türüne göre 3 gruba ayrıldı. 78 (%43,8)'i HD hastası, 49 (%27,5)'u PD hastası, 51 (%28,7)'i renal transplantasyon hastaydı. RRT gören hastalarda istirahat kalp hızı ile CST düzeyi arasında istatiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p<0,001$, $r=0,862$). RRT gören hastalarda CST düzeyi ile diyastolik kan basıncı düzeyi arasında istatiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ($p=0,025$, $r=-0,168$). Hemodiyaliz hastalarında NLO ile CST düzeyi arasında istatiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ($p=0,013$, $r=-0,354$). RRT gören hastalarda nötrofil ile CST düzeyi arasında istatiksel olarak negatif korelasyon saptandı ($p=0,01$, $r=-0,255$). RRT gören hastalarda CST düzeyi ile CAO arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

SONUÇ: Yaptığımız çalışmanın verilerine göre RRT gören hastalarda; CST düzeyi ile istirahat kalp hızı arasında pozitif korelasyon, diyastolik kan basıncı ve nötrofil düzeyi ile CST düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı. HD hastalarında CST düzeyi ile NLO arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. Sonuç olarak; CST'in sempatik sinir sistemi hiperaktivasyonunda ve

inflamasyonda aktif rol oynadığını düşünüyoruz. Daha geniş prospektif çalışmalarla CST'in inflamasyonda ve sempatik sinir sistemi hiperaktivasyonunu göstermede etkili bir belirteç olarak kullanılmasına yönelik incelemelere ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Renal Replasman Tedavisi (RRT), Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY), Catestatin (CST), İstirahat Kalp Hızı, CRP/Albümin Oranı (CAO), Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO), Hemodiyaliz (HD), Periton Diyalizi (PD)

8. ABSTRACT

INTRODUCTION: There is no data in the literature regarding resting heart rate and CST, a marker for the autonomic nervous system, in patients receiving HD, PD treatment and kidney transplantation. The most common cause of death in patients with ESRD is cardiovascular diseases. Our aim in this study is to reveal the relationship between CST, which is claimed to be a marker of sympathetic activation, and resting heart rate in HD, PD and kidney transplantation patients. In some of the studies conducted so far, it has been suggested that CST has inflammatory activity, and in some studies it has been suggested that it has anti-inflammatory activity. There is not enough data regarding the effect of CST on patients undergoing RRT. In this study, we also planned to investigate the relationship between CST and inflammation, which has been clearly shown to be associated with cardiovascular complications, which are considered another cause of mortality and morbidity in patients with renal failure. Therefore, our study aims to examine the relationship between resting heart rate and serum CST levels, which are indicators of cardiovascular disease, and NLR, CAO and CST levels, which are inflammatory markers, in patients undergoing RRT.

METHODS: This study was conducted on HD, PD and kidney transplantation patients who continued their clinical follow-up at Gazi University

Faculty of Medicine Department of Nephrology and received treatment for at least 6 months. Cross-sectionally, patients' gender, age, blood pressure, resting heart rate, comorbidities, CKD cause, duration, medications used, biochemical tests, height, weight, body mass index, complete blood count, BUN, creatinine, uric acid, CRP, albumin. and serum catestatin levels were examined. Statistical analysis was carried out using SPSS ver.24.0 program.

RESULTS: A total of 178 people who received RRT were included in the study. Patients were divided into 3 groups according to RRT type. 78 (43.8%) were HD patients, 49 (27.5%) were PD patients, and 51 (28.7%) were renal transplant patients. A statistically significant positive correlation was detected between resting heart rate and CST level in patients receiving RRT ($p<0.001$, $r=0.862$). A statistically significant negative correlation was detected between CST level and diastolic blood pressure level in patients receiving RRT ($p = 0.025$, $r =-0.168$). A statistically significant negative correlation was detected between NLR and CST level in hemodialysis patients ($p = 0.013$, $r =-0.354$). A statistically negative correlation was detected between neutrophils and CST levels in patients receiving RRT ($p = 0.01$, $r =-0.255$). No significant relationship was found between CST level and CAO in patients receiving RRT.

CONCLUSION: According to the data of our study, in patients receiving RRT; A positive correlation was found between CST level and resting heart rate,

and a negative correlation was found between diastolic blood pressure and neutrophil level and CST level. A significant negative correlation was detected between CST level and NLR in HD patients. In conclusion; We think that CST plays an active role in sympathetic nervous system hyperactivation and inflammation. Larger prospective studies are needed to examine the use of CST as an effective marker for inflammation and sympathetic nervous system hyperactivation.

Keywords: Renal Replacement Therapy (RRT), End-Stage Renal Disease (ESRD), Catestatin(CST), Resting Heart Rate, C-reactive protein/Albumin Ratio (CAO), Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLO), Hemodialysis (HD), Peritoneal Dialysis (PD)

9. KAYNAKÇA

1. Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM, Anthony MS, Critchlow CW, Pisoni RL, et al. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2(1):89-99.
2. Joseph MS, Palardy M, Bhave NM. Management of heart failure in patients with end-stage kidney disease on maintenance dialysis: a practical guide. Rev Cardiovasc Med. 2020;21(1):31-9.
3. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, Cutrupi S, Benedetto FA, Tripepi G, et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. Circulation. 2002;105(11):1354-9.
4. Lai S, Bagordo D, Perrotta AM, Gigante A, Gasperini ML, Muscaritoli M, et al. Autonomic dysfunction in kidney diseases. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020;24(16):8458-68.
5. Benarroch EE. Physiology and pathophysiology of the autonomic nervous system. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2020;26(1):12-24.
6. Herrero CJ, Ales E, Pintado AJ, López MG, Garcıa-Palomero E, Mahata SK, et al. Modulatory mechanism of the endogenous peptide catestatin on neuronal nicotinic acetylcholine receptors and exocytosis. Journal of Neuroscience. 2002;22(2):377-88.
7. Böhm M, Reil JC, Deedwania P, Kim JB, Borer JS. Resting heart rate: risk indicator and emerging risk factor in cardiovascular disease. Am J Med. 2015;128(3):219-28.
8. Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. Nephrol Dial Transplant. 2018;33(suppl_3):iii35-iii40.
9. Bergstrom J. Elevated serum-C reactive protein is strong predictor of increased mortality and low serum albumin in hemodialysis (HD). J Am Soc Nephrol. 1995;6:573.
10. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. Nephrology Dialysis Transplantation. 1999;14(8):1956-60.
11. Yoshitomi R, Nakayama M, Sakoh T, Fukui A, Katafuchi E, Seki M, et al. High neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor renal outcomes in Japanese patients with chronic kidney disease. Ren Fail. 2019;41(1):238-43.
12. Jati S, Mahata S, Das S, Chatterjee S, Mahata SK. Catestatin: Antimicrobial Functions and Potential Therapeutics. Pharmaceutics. 2023;15(5).

13. Lamb EJ, Levey AS, Stevens PE. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guideline update for chronic kidney disease: evolution not revolution. Clin Chem. 2013;59(3):462-5.

14. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2005;67(6):2089-100.

15. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. Kidney International Supplements. 2022;12(1):7-11.

16. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. The Lancet. 2013;382(9888):260-72.

17. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altiparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey--the CREDIT study. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(6):1862-71.

18. Correa-Rotter R, Wesseling C, Johnson RJ. CKD of unknown origin in Central America: the case for a Mesoamerican nephropathy. American journal of kidney diseases. 2014;63(3):506-20.

19. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. JAMA Intern Med. 2016;176(2):238-46.

20. Odermatt A. The Western-style diet: a major risk factor for impaired kidney function and chronic kidney disease. Am J Physiol Renal Physiol. 2011;301(5):F919-31.

21. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. Kidney Int. 2011;79(12):1341-52.

22. SeyAhi N, Ateş K, Süleymanlar G. Türkiye'de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2016 Yılı Özet Raporu. Current Status of Renal Replacement Therapies in Turkey: Summary of Turkish Society of Nephrology Registry 2016 Report. Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. 2018;27(2):133-9.

23. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11(7):e0158765.

24. Seyahi N, Ateş K, Süleymanlar G. Current status of renal replacement therapy in Turkey: A summary of the Turkish society of nephrology registry report. Current Status of Renal Replacement Therapy in Turkey. 2020.

25. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. Jama. 2019;322(13):1294-304.

26. Arınsoy T, Güngör Ö, Koçyiğit İ. Böbrek Fizyopatolojisi. Türk Nefroloji Derneği Yayınları (s: 199-205) Erişim adresi: Böbrek Fizyopatolojisi. 2017;10:2017.

27. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med. 2003;139(2):137-47.

28. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. Am J Kidney Dis. 2015;66(5):884-930.

29. Himmelfarb J, Ikizler TA. Hemodialysis. N Engl J Med. 2010;363(19):1833-45.

30. Daugirdas J, Blake P, Todd S. Ing TS Handbook of Dialysis. Vascular access for Hemodialysis Boston: Little, Brown and Company. 1994.

31. Teitelbaum I. Peritoneal Dialysis. N Engl J Med. 2021;385(19):1786-95.

32. Giuliani A, Crepaldi C, Manani SM, Samoni S, Cannone M, De Cal M, et al. Evolution of automated peritoneal dialysis machines. Remote Patient Management in Peritoneal Dialysis. 197: Karger Publishers; 2019. p. 9-16.

33. Tang SC, Lai KN. Peritoneal dialysis: The ideal bridge from conservative therapy to kidney transplant. Journal of Nephrology. 2020;33:1189-94.

34. Cameron JI, Whiteside C, Katz J, Devins GM. Differences in quality of life across renal replacement therapies: a meta-analytic comparison. Am J Kidney Dis. 2000;35(4):629-37.

35. Ishani A, Ibrahim HN, Gilbertson D, Collins AJ. The impact of residual renal function on graft and patient survival rates in recipients of preemptive renal transplants. Am J Kidney Dis. 2003;42(6):1275-82.

36. Calin A. Pain and inflammation. Am J Med. 1984;77(3a):9-16.

37. Simon LS. Role and regulation of cyclooxygenase-2 during inflammation. Am J Med. 1999;106(5b):37s-42s.

38. Gruys E, Toussaint MJ, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. J Zhejiang Univ Sci B. 2005;6(11):1045-56.

39. Hurlimann J, Thorbecke G, Hochwald G. The liver as the site of C-reactive protein formation. The Journal of experimental medicine. 1966;123(2):365-78.

40. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. Clin Immunol. 2005;117(2):104-11.

41. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. Mol Immunol. 2001;38(2-3):189-97.

42. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2019;43(2):181-93.

43. Kaplan M, Ates I, Akpinar MY, Yuksel M, Kuzu UB, Kacar S, et al. Predictive value of C-reactive protein/albumin ratio in acute pancreatitis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2017;16(4):424-30.

44. Sant'Ana M, Gameiro J, Costa C, Branco C, Marques da Silva B, Peres N, et al. C-reactive protein-to-albumin ratio and six-month mortality in incident hemodialysis patients. Ren Fail. 2023;45(1):2182615.

45. Wang X, Cui Z, Li H, Saleen AF, Zhang D, Miao B, et al. Nosocomial mortality and early prediction of patients with severe acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25(8):1386-93.

46. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Shibuya N, Kubota K. Clinical Significance of the C-Reactive Protein to Albumin Ratio for Survival After Surgery for Colorectal Cancer. Ann Surg Oncol. 2016;23(3):900-7.

47. Akilli NB, Yortanlı M, Mutlu H, Günaydın YK, Koylu R, Akca HS, et al. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short- and long-term outcomes. Am J Emerg Med. 2014;32(12):1476-80.

48. Ni J, Wang H, Li Y, Shu Y, Liu Y. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as a prognostic marker for in-hospital mortality of patients with sepsis: A secondary analysis based on a single-center, retrospective, cohort study. Medicine (Baltimore). 2019;98(46):e18029.

49. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. Crit Care. 2010;14(5):R192.

50. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. J Med Virol. 2020;92(10):1733-4.

51. Okba AM, Amin MM, Abdelmoaty AS, Ebada HE, Kamel AH, Allam AS, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and lymphocyte/monocyte ratio in ulcerative colitis as non-invasive biomarkers of disease activity and severity. Auto Immun Highlights. 2019;10(1):4.

52. Pineault J, Lamarche C, Bell R, Lafrance JP, Ouellet G, Leblanc M, et al. Association of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio With Inflammation and Erythropoietin Resistance in Chronic Dialysis Patients. Can J Kidney Health Dis. 2017;4:2054358117735563.

53. Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. Blood purification. 2015;39(1-3):84-92.

54. Lavín-Gómez BA, Palomar-Fontanet R, Gago-Fraile M, Quintanar-Lartundo JA, Gómez-Palomo E, González-Lamuño D, et al. Inflammation markers, chronic kidney disease, and renal replacement therapy. Adv Perit Dial. 2011;27:33-7.

55. Palomar-Fontanet R, Lavin-Gómez BA, Quintanar-Lartundo JA, García-Unzueta MT, Gago-Fraile M, Torrealba-Rodríguez MI, et al. Markers of inflammation before and during peritoneal dialysis. Adv Perit Dial. 2011;27:28-32.

56. Çankaya E, Bilen Y, Keles M, Uyanik A, Bilen N, Aydınlı B. Neutrophil-Lymphocyte Ratio Is Significantly Decreased in Preemptive Renal Transplant Patients. Transplant Proc. 2015;47(5):1364-8.

57. Turkmen K, Tonbul HZ, Toker A, Gaipov A, Erdur FM, Cicekler H, et al. The relationship between oxidative stress, inflammation, and atherosclerosis in renal transplant and end-stage renal disease patients. Ren Fail. 2012;34(10):1229-37.

58. Rubinger D, Backenroth R, Sapoznikov D. Sympathetic nervous system function and dysfunction in chronic hemodialysis patients. Semin Dial. 2013;26(3):333-43.

59. OKYAR G, YILMAZ DA, YILDIRIM MS, YILDIZ M. Kronik Böbrek Hastalığına Merkezi Sinir Sistemi Cevabı. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2022;17(3):198-209.

60. Converse Jr RL, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. New England Journal of Medicine. 1992;327(27):1912-8.

61. Dell'Oro R, Quarti-Trevano F, Seravalle G, Bertoli S, Lovati C, Mancia G, et al. Limited reliability of heart rate as a sympathetic marker in chronic kidney disease. J Hypertens. 2021;39(7):1429-34.

62. Wong B, Ravani P, Oliver MJ, Holroyd-Leduc J, Venturato L, Garg AX, et al. Comparison of Patient Survival Between Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Among Patients Eligible for Both Modalities. Am J Kidney Dis. 2018;71(3):344-51.

63. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, Cutrupi S, Benedetto FA, Tripepi G, et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. Circulation. 2002;105(11):1354-9.

64. Chan CT, Chertow GM, Daugirdas JT, Greene TH, Kotanko P, Larive B, et al. Effects of daily hemodialysis on heart rate variability: results from the Frequent Hemodialysis Network (FHN) Daily Trial. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(1):168-78.

65. Tang W, Li LX, Pei J, Wang T. Heart rate variability in peritoneal dialysis patients: what is the role of residual renal function? Blood Purif. 2012;34(1):58-66.

66. Johansson M, Gao SA, Friberg P, Annerstedt M, Bergström G, Carlström J, et al. Reduced Baroreflex Effectiveness Index in Hypertensive Patients With Chronic Renal Failure*. American Journal of Hypertension. 2005;18(7):995-1000.

67. Grassi G, Calhoun DA. Sympathetic-vascular interactions: further evidence in kidney transplantation. J Hypertens. 2002;20(3):379-81.

68. Kaur M, Chandran D, Lal C, Bhowmik D, Jaryal AK, Deepak KK, et al. Renal transplantation normalizes baroreflex sensitivity through improvement in central arterial stiffness. Nephrol Dial Transplant. 2013;28(10):2645-55.

69. Boratyńska M, Zoń AM, Obremska M, Poczatek K, Protasiewicz M, Magott M, et al. Effect of reduced sympathetic hyperactivity on cardiovascular risk factors in kidney transplantation patients. Transplant Proc. 2013;45(4):1571-4.

70. Woodward M, Webster R, Murakami Y, Barzi F, Lam TH, Fang X, et al. The association between resting heart rate, cardiovascular disease and mortality: evidence from 112,680 men and women in 12 cohorts. Eur J Prev Cardiol. 2014;21(6):719-26.

71. Inoue T, Tokuyama K, Yoshi S, Nagayoshi N, Iseki C, Iseki K. Elevated resting heart rate is an independent predictor of all-cause death and cardiovascular events in Japanese ambulatory hemodialysis patients. Clin Exp Nephrol. 2012;16(6):938-44.

72. Taylor CV, Taupenot L, Mahata SK, Mahata M, Wu H, Yasothornsrikul S, et al. Formation of the catecholamine release-inhibitory peptide catestatin from chromogranin A: determination of proteolytic cleavage sites in hormone storage granules. Journal of Biological Chemistry. 2000;275(30):22905-15.

73. Takiyyuddin MA, Brown MR, Dinh TQ, Cervenka JH, Braun SD, Parmer RJ, et al. Sympatho-adrenal secretion in humans: factors governing catecholamine and storage vesicle peptide co-release. Journal of autonomic pharmacology. 1994;14(3):187-200.

74. Mahapatra NR, Mahata M, Mahata SK, T O'Connor D. The chromogranin A fragment catestatin: specificity, potency and mechanism to inhibit exocytotic secretion of multiple catecholamine storage vesicle co-transmitters. Journal of hypertension. 2006;24(5):895-904.

75. Mahata SK, Kiranmayi M, Mahapatra NR. Catestatin: a master regulator of cardiovascular functions. Current medicinal chemistry. 2018;25(11):1352-74.

76. Mahapatra NR. Catestatin is a novel endogenous peptide that regulates cardiac function and blood pressure. Cardiovascular research. 2008;80(3):330-8.

77. Kennedy BP, Mahata SK, O'Connor DT, Ziegler MG. Mechanism of cardiovascular actions of the chromogranin A fragment catestatin in vivo. Peptides. 1998;19(7):1241-8.

78. Dev NB, Mir SA, Gayen JR, Siddiqui JA, Mustapic M, Vaingankar SM. Cardiac electrical activity in a genomically “humanized” chromogranin a monogenic mouse model with hyperadrenergic hypertension. Journal of cardiovascular translational research. 2014;7:483-93.

79. Meng L, Wang J, Ding WH, Han P, Yang Y, Qi LT, et al. Plasma catestatin level in patients with acute myocardial infarction and its correlation with ventricular remodelling. Postgrad Med J. 2013;89(1050):193-6.

80. Borovac JA, Glavas D, Susilovic Grabovac Z, Supe Domic D, D'Amario D, Bozic J. Catestatin in Acutely Decompensated Heart Failure Patients: Insights from the CATSTAT-HF Study. J Clin Med. 2019;8(8).

81. Bandyopadhyay GK, Vu CU, Gentile S, Lee H, Biswas N, Chi N-W, et al. Catestatin (chromogranin A352–372) and novel effects on mobilization of fat from adipose tissue through regulation of adrenergic and leptin signaling. Journal of Biological Chemistry. 2012;287(27):23141-51.

82. Simunovic M, Supe-Domic D, Karin Z, Degoricija M, Paradzik M, Bozic J, et al. Serum catestatin concentrations are decreased in obese children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2019;20(5):549-55.

83. Aung G, Niyonsaba F, Ushio H, Kajiwara N, Saito H, Ikeda S, et al. Catestatin, a neuroendocrine antimicrobial peptide, induces human mast cell migration, degranulation and production of cytokines and chemokines. Immunology. 2011;132(4):527-39.

84. Radek KA, Lopez-Garcia B, Hupe M, Niesman IR, Elias PM, Taupenot L, et al. The neuroendocrine peptide catestatin is a cutaneous antimicrobial and induced in the skin after injury. Journal of Investigative Dermatology. 2008;128(6):1525-34.

85. Briolat J, Wu S, Mahata S, Gonthier B, Bagnard D, Chasserot-Golaz S, et al. New antimicrobial activity for the catecholamine release-inhibitory peptide from chromogranin A. Cellular and Molecular Life Sciences CMLS. 2005;62:377-85.

86. Zalewska E, Kmieć P, Sworczak K. Role of Catestatin in the Cardiovascular System and Metabolic Disorders. Front Cardiovasc Med. 2022;9:909480.

87. Aslam R, Marban C, Corazzol C, Jehl F, Delalande F, Van Dorsselaer A, et al. Cateslytin, a chromogranin A derived peptide is active against Staphylococcus aureus and resistant to degradation by its proteases. PLoS One. 2013;8(7):e68993.

88. Zivkovic PM, Matetic A, Tadin Hadjina I, Rusic D, Vilovic M, Supe-Domic D, et al. Serum Catestatin Levels and Arterial Stiffness Parameters Are Increased in Patients with Inflammatory Bowel Disease. J Clin Med. 2020;9(3).

89. Luketin M, Mizdrak M, Boric-Skaro D, Martinovic D, Tokic D, Vilovic M, et al. Plasma Catestatin Levels and Advanced Glycation End Products in Patients on Hemodialysis. Biomolecules. 2021;11(3).

90. Sun H, Xian W, Geng L, Li E, Peng Z, Tian J. Increased plasma level of catestatin might be associated with poor prognosis in hemodialysis patients. Int Urol Nephrol. 2017;49(6):1063-9.

91. Ristow B, Doubell A, Derman W, Heine M. Change in resting heart rate and risk for all-cause mortality. Eur J Prev Cardiol. 2022;29(7):e249-e54.

92. Zhang D, Shen X, Qi X. Resting heart rate and all-cause and cardiovascular mortality in the general population: a meta-analysis. Cmaj. 2016;188(3):E53-E63.

93. Brito Díaz B, Alemán Sánchez JJ, Cabrera de León A. [Resting heart rate and cardiovascular disease]. Med Clin (Barc). 2014;143(1):34-8.

94. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting

angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. Eur Heart J. 2009;30(19):2337-45.

95. Grassi G, Vailati S, Bertinieri G, Seravalle G, Stella ML, Dell'Oro R, et al. Heart rate as marker of sympathetic activity. J Hypertens. 1998;16(11):1635-9.

96. Liu L, Ding W, Li R, Ye X, Zhao J, Jiang J, et al. Plasma levels and diagnostic value of catestatin in patients with heart failure. Peptides. 2013;46:20-5.

97. Chu S-Y, Peng F, Wang J, Liu L, Meng L, Zhao J, et al. Catestatin in defense of oxidative-stress-induced apoptosis: A novel mechanism by activating the beta2 adrenergic receptor and PKB/Akt pathway in ischemic-reperfused myocardium. Peptides. 2020;123:170200.

98. Gaede AH, Pilowsky PM. Catestatin, a chromogranin A-derived peptide, is sympathoinhibitory and attenuates sympathetic barosensitivity and the chemoreflex in rat CVLM. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2012;302(3):R365-72.

99. Rao F, Wen G, Gayen JR, Das M, Vaingankar SM, Rana BK, et al. Catecholamine release-inhibitory peptide catestatin (chromogranin A(352-372)): naturally occurring amino acid variant Gly364Ser causes profound changes in human autonomic activity and alters risk for hypertension. Circulation. 2007;115(17):2271-81.

100. Peng F, Chu S, Ding W, Liu L, Zhao J, Cui X, et al. The predictive value of plasma catestatin for all-cause and cardiac deaths in chronic heart failure patients. Peptides. 2016;86:112-7.

101. Fung MM, Salem RM, Mehtani P, Thomas B, Lu CF, Perez B, et al. Direct vasoactive effects of the chromogranin A (CHGA) peptide catestatin in humans in vivo. Clin Exp Hypertens. 2010;32(5):278-87.

102. Ying W, Mahata S, Bandyopadhyay GK, Zhou Z, Wollam J, Vu J, et al. Catestatin Inhibits Obesity-Induced Macrophage Infiltration and Inflammation in the Liver and Suppresses Hepatic Glucose Production, Leading to Improved Insulin Sensitivity. Diabetes. 2018;67(5):841-8.

103. Hsiao RJ, Mezger MS, O'Connor DT. Chromogranin A in uremia: progressive retention of immunoreactive fragments. Kidney Int. 1990;37(3):955-64.

104. Castoldi G, Antolini L, Bombardi C, Perego L, Mariani P, Viganò MR, et al. Oxidative stress biomarkers and chromogranin A in uremic patients: effects of dialytic treatment. Clin Biochem. 2010;43(18):1387-92.

105. Malhotra R, Marcelli D, von Gersdorff G, Grassmann A, Schaller M, Bayh I, et al. Relationship of neutrophil-to-lymphocyte ratio and serum albumin levels with C-reactive protein in hemodialysis patients: results from 2 international cohort studies. Nephron. 2015;130(4):263-70.

106. Rabbi MF, Labis B, Metz-Boutigue MH, Bernstein CN, Ghia JE. Catestatin decreases macrophage function in two mouse models of experimental colitis. Biochem Pharmacol. 2014;89(3):386-98.

107. Gayen JR, Saberi M, Schenk S, Biswas N, Vaingankar SM, Cheung WW, et al. A novel pathway of insulin sensitivity in chromogranin A null mice: a crucial role for pancreastatin in glucose homeostasis. Journal of Biological Chemistry. 2009;284(42):28498-509.

108. Rabbi MF, Eissa N, Munyaka PM, Kermarrec L, Elgazzar O, Khafipour E, et al. Reactivation of intestinal inflammation is suppressed by catestatin in a murine model of colitis via M1 macrophages and not the gut microbiota. Frontiers in immunology. 2017;8:985.

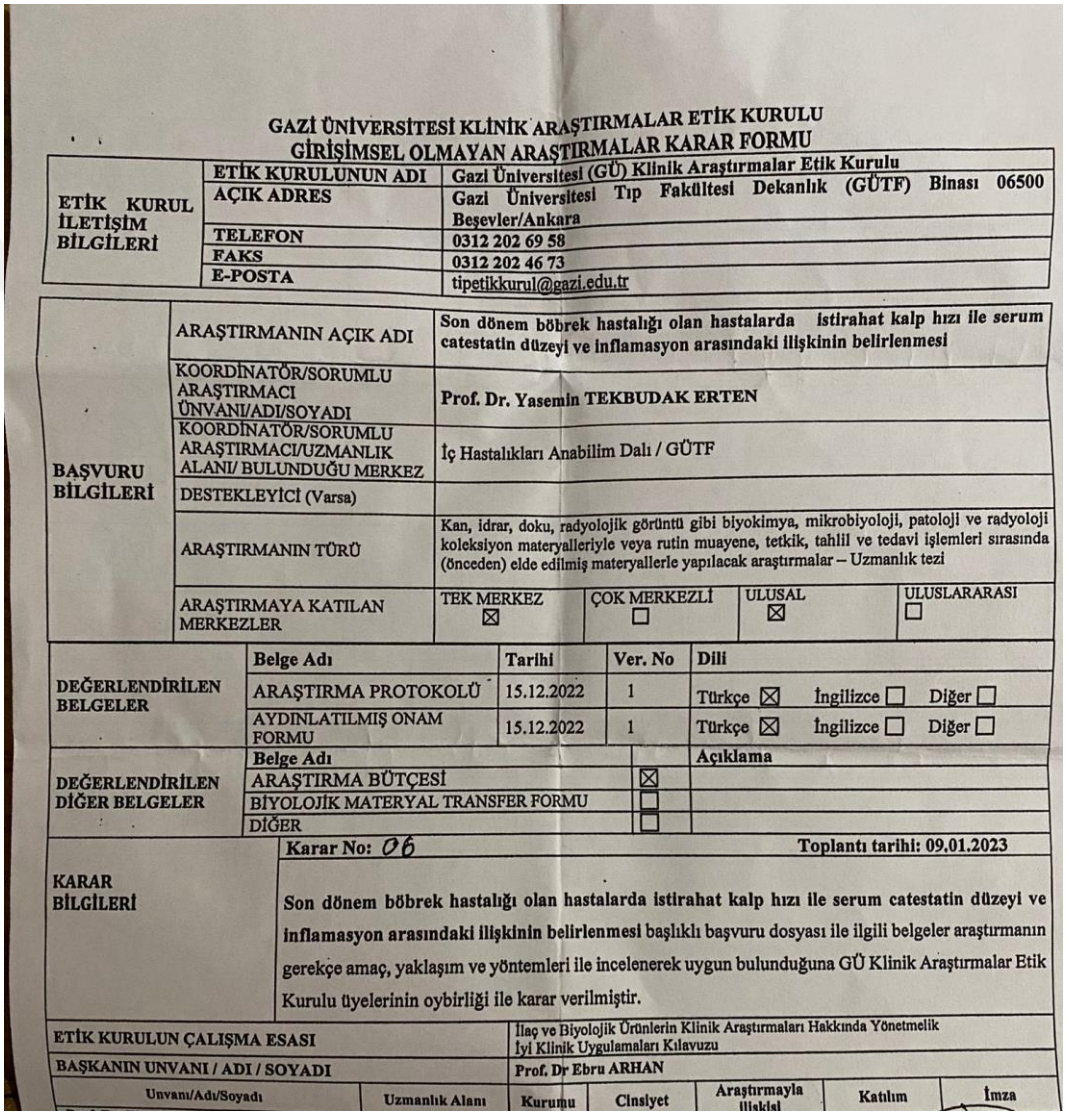
109. O'Connor DT, Kailasam MT, Kennedy BP, Ziegler MG, Yanaihara N, Parmer RJ. Early decline in the catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in humans at genetic risk of hypertension. J Hypertens. 2002;20(7):1335-45.

110. O'Connor DT, Zhu G, Rao F, Taupenot L, Fung MM, Das M, et al. Heritability and genome-wide linkage in US and australian twins identify novel genomic regions controlling chromogranin a: implications for secretion and blood pressure. Circulation. 2008;118(3):247-57.

111. Ying W, Mahata S, Bandyopadhyay GK, Zhou Z, Wollam J, Vu J, et al. Catestatin inhibits obesity-induced macrophage infiltration and inflammation in the liver and suppresses hepatic glucose production, leading to improved insulin sensitivity. Diabetes. 2018;67(5):841-8.

10. EKLER

Ek1-ETİK KURUL ONAYI



GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	**ETİK KURULUNUN ADI**	**Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**
	AÇIK ADRES	**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara**
	TELEFON	**0312 202 69 58**
	FAKS	**0312 202 46 73**
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda istirahat kalp hızı ile serum catestatin düzeyi ve inflamasyon arasındaki ilişkinin belirlenmesi**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	**Prof. Dr. Yasemin TEKBUDAK ERTEN**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı / GÜTF			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar – Uzmanlık tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	Tarihi	Ver. No	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	15.12.2022	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	15.12.2022	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐	
	DİĞER	☐	

KARAR BİLGİLERİ

Karar No: 06 **Toplantı tarihi: 09.01.2023**

Son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda istirahat kalp hızı ile serum catestatin düzeyi ve inflamasyon arasındaki ilişkinin belirlenmesi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğuna GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	**Prof. Dr Ebru ARHAN**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla ilişkisi	Katılım	İmza

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

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	**ETİK KURULUNUN ADI**	**Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**
	AÇIK ADRES	**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara**
	TELEFON	**0312 202 69 58**
	FAKS	**0312 202 46 73**
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Renal Replasman Tedavisi Alan Hastalarda Serum Catestatin Düzeyi ile Istirahat Kalp Hızı ve Serum Catestatin Düzeyi ile CRP/Albümin oranı ve Nötrofil/Lenfosit oranı Arasındaki Ilişkinin Değerlendirilmesi**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	**Prof. Dr. Yasemin TEKBUDAK ERTEN**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı / GÜTF			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar – Uzmanlık tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	**Tarihi**	**Ver. No**	**Dili**
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	27.11.2023	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	27.11.2023	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		**Açıklama**
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐	
	DİĞER	☐	

KARAR BİLGİLERİ

Karar No: **Toplantı tarihi: 11.12.2023**

Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri incelenmiş ve 09.01.2023 tarihli toplantıda 06 sayı ile uygun bulunmuştur.

Proje yürüttücüsünün 27.11.2023 tarih ile kurulumuza sunmuş olduğu bildiriminde;

1-Çalışmanın konu başlığının **"Renal Replasman Tedavisi Alan Hastalarda Serum Catestatin Düzeyi ile Istirahat Kalp Hızı ve Serum Catestatin Düzeyi ile CRP/Albümin oranı ve Nötrofil/Lenfosit oranı Arasındaki Ilişkinin Değerlendirilmesi"** olarak değiştirilmesi talebi,

Etik Kurulumuzda incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.

Ekler:

Ek 1- Etik Kurul Düzeltme /Değişiklik Formu (27.11.2023 tarih ve imzalı)

Ek 2-Sorumlu araştırıcının Etik Kurul Başkanlığı'na durum bildirir dilekçesi(27.11.2023 tarih ve imzalı)

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

	Ek 3- İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Nefroloji Bilim Dalı Başkanı'nın dilekçeleri (27.11.2023 tarih ve imzalı) Ek 4- Güncellenmiş Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Başvuru Formuilk sayfa

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetme İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI		**Prof. Dr Ebru ARHAN**						
Unvanı/Adı/Soyadı	**Uzmanlık Alanı**	**Kurumu**	**Cinsiyet**		**Araştırmayla ilişkisi**		**Katılım**	
Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN	Çocuk Sağ.ve Hast. AD. Nöroloji BD.	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐
Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARD.	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☒
Prof. Dr. Çiğdem ÖZER ÜYE	Fizyoloji AD.	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐
Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU ÜYE	Enfeksiyon Hast ve Klinik Mikro Kliniği AD.	Sağ.Bil Üniv Ankara Eğt Araşt.Hast.	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☒
Prof. Dr. Müge AYDOĞDU ÜYE	Göğüs Hastalıkları AD.	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐
Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK ÜYE	İç Hastalıkları AD Romatoloji BD	GÜTF	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐
Doç. Dr. Halit Nahit ŞENDUR ÜYE	Radyoloji AD.	GÜTF	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☒
Doç. Dr. İrem EKMEKÇİ ERTEK ÜYE	Psikiyatri AD.	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐
Öğr. Gör. Dr. Cansu ÖZBAŞ ÜYE	Halk Sağlığı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐
Av. İlknur YILDIZ ÜYE	Hukukçu	Ankara 1.Barosu	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐
Nejla CAN GÜLER ÜYE	Sivil Temsilci	Sağ.Bak. Avrupa Birl. ve Dış İliş.Gn.Md.	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐

11. ÖZGEÇMİŞ

Ad: Muhsin Faruk

Soyadı: YILDIRIM

Doğum Yeri ve Tarihi:

Eğitimi (Tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru):

2020 Ocak-Halen; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi –İç Hastalıkları Dalı Araştırma Görevlisi

2019 Ekim-2020 Ocak;Tavşanlı Mustafa Kalemli Devlet Hastanesi – Pratisyen Hekim

2013-2019; Sağlık Bilimleri Üniversitesi- Gülhane Tıp Fakültesi

2009-2013; Tavşanlı İMKB Anadolu Öğretmen Lisesi

Yabancı Dil: İngilizce