



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA
GALEKTİN-3 DÜZEYLERİNİN İNFLAMASYON
ve PROGNOZ ile İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

GURBET ATMACA KORKMAZ

Danışman
Doç. Dr. Zeliha Cansel ÖZMEN

TOKAT – 2025

ETİK SÖZLEŞME

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre Doç. Dr. Zeliha Cansel ÖZMEN danışmanlığında hazırlamış olduğum “Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Galektin-3 Düzeylerinin İnflamasyon ve Prognoz ile İlişkisinin Değerlendirilmesi” adlı Yüksek Lisans tezinin bilimsel etik değerlere ve kurallara uygun, özgün bir çalışma olduğunu, aksinin tespit edilmesi halinde her türlü yasal yaptırımını kabul edeceğimi beyan ederim.

.../.../...

Gurbet ATMACA KORKMAZ

JÜRİ KABUL VE ONAY

TEŞEKKÜR

Başta beni bugünlere getiren annem Fatma ATMACA'ya, babam Mustafa ATMACA'ya ve çalışmam sürecince desteğini esirgemeyen değerli eşim Gökmen KORKMAZ'a,

Tez yazım aşamasında her zaman yanımda olan ve sabırla anlayışla beni yönlendiren kıymetli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Zeliha Cansel ÖZMEN'e,

Çalışmam boyunca emeğini esirgemeyen Kafkas Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde görev yapmakta olan değerli hocam Doç. Dr.Eray ATALAY'a ve tüm dahiliye servisi çalışanlarına, Kars Harakani Devlet Hastanesi'nde görev yapan ve çalışmamı tamamlamı sağlayan kıymetli hocam Nefroloji Uzmanı Burcu BOZTEPE 'ye, numune toplamam süresince güler yüzlerini bir an dahi eksik etmeyen diyaliz hemşirelerine ve çalışanlarına, çalışmam sürecince koşulsuz destek veren Kafkas Araştırma ve Uygulama Hastanesi çalışanları Emine ÇELEBİLİR'e, Melek KARACA'ya, ilgi ve anlayışlarından dolayı TOGÜ BAP çalışanlarına,

Tez yazım süresince manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Leman ALKAN'a, çalışırken vakit ayıramadığım kızım Arin Simay KORKMAZ ve oğlum Muhammed Aren KORKMAZ'a sabırlarından dolayı sonsuz teşekkür ederim.

Dünyanın karanlığı çocuklar ağladığı zaman başlar. Bu tezi 21.yy’da olmamıza rağmen öldürülen bütün çocuklara en çok ta nasıl öldürüklerine tanıklık ettiğimiz Filistinli çocuklara ithaf ediyorum.



ÖZET

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA GALEKTİN-3 DÜZEYLERİNİN İNFLAMASYON ve PROGNOZ ile İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

A. Korkmaz, Gurbet

Yüksek Lisans, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Zeliha Cansel ÖZMEN

Şubat 2025, xix +86 ayfa

Kronik böbrek yetmezliği bulaşıcı olmayan fakat her geçen gün prevalansı artan küresel mortalite oranı yüksek bir hastalıktır. KBY'nin birçok nedeni vardır ve karmaşık bir süreçtir. KBY'nin bazı tanı göstergeleri olmasına rağmen hastalığın erken teşhisi ve tedavisi için yeterli değildir. Gal-3 çeşitli organ ve dokularda bulunan, hücre büyümesini, çoğalmasını, farklılaşmasını, inflamasyonunu, fagositozu, ekzositozu ve fibrozu düzenleyen bir lektindir. Yapılan çalışmalar KBY'de gal-3'ün yeni bir biyobelirteç ve teropatik bir tedavi yöntemi olacağını ileri sürmektedir. Biz de bu çalışmada gal-3 düzeylerinin KBY hastalığının prognozu ve inflamasyon ile ilişkisini göstermeyi amaçladık. Çalışmamızın kontrol grubu Kafkas Araştırma ve Uygulama Hastanesi dahiliye polikliniğine başvuran hepatik hastalığı, otoimmün hastalığı ve DM olmayan 30 gönüllü hastadan oluşturuldu. Hasta grubu ise otoimmün hastalığı olmayan ve hepatik hastalığı olmayan Kars Harakani Devlet Hastanesi nefroloji polikliniğine başvuran ve diyaliz polikliniğinde tedavi gören 60 gönüllü hastadan oluşturuldu. Hastane bilgi sistemi üzerinden alınan verilerle hasta ve kontrol grubunun ACR düzeyleri belirlendi. Hasta grubu ACR değerine göre makroalbüminürili ve mikroalbüminürili olarak alt gruplara ayrıldı. Gal-3 ve IL-33 düzeyleri ELİSA yöntemiyle analiz edildi. Gal-3, IL-33 ve biyokimyasal parametreler arasında korelasyon analizi yapıldı. Testlerin tanısal yeterliliği için ROC analizi yapıldı. Çalışmamız sonucunda; hasta grubunun serum gal-3 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edildi. Mikroalbüminürili grubun gal-3 düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulundu. GFR ye göre gruplandırıldığında ise ileri evre KBY hasta grubunda anlamlı bir fark elde edilemedi.

ACR, GFR ve CRP parametreleri ile gal-3 düzeyi arasında anlamlı zayıf korelasyon tespit edildi. Gal -3 ve IL-33 arasında anlamlı orta düzeyde korelasyon vardı. Çalışmamızın sonuçları bize, serum gal-3 düzeylerinin KBY hastalarında, hastalığın patogenezinde etkili olabileceği gibi aynı zamanda tanısal bir biyobelirteç olarakta değerlendirilebileceğini düşündürdü. Bununla birlikte ileri evre KBY hastalarında gal-3 düzeylerindeki düşme anlamlı olmadığından ve diyaliz süreleri ile ilişki bulunmadığından gal-3 düzeylerinin hastalığın prognozunun takibinde kullanılmasının klinik olarak faydalı olamayacağını gösterdi.

Anahtar kelimeler: KBY, Gal-3, ACR, Mikroalbüminüri, Makroalbüminüri

Bu çalışma, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 2023-99

ABSTRACT

THEİS NAME

A.Korkmaz, Gurbet

Master's Thesis,

Advisor: Assoc.Prof.Dr. Zeliha Cansel Özmen

February 2025, xix + 86 pages

SUMMARY

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN GALECTIN-3 LEVELS AND INFLAMMATION AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL

Chronic renal failure is a non-contagious disease with a high global mortality rate, but its prevalence is increasing day by day. CKD has many causes and is a complex process. Although there are some diagnostic indicators of CKD, they are not sufficient for early diagnosis and treatment of the disease. Gal-3 is a lectin found in various organs and tissues, regulating cell growth, proliferation, differentiation, inflammation, phagocytosis, exocytosis and fibrosis. Studies suggest that gal-3 will be a new biomarker and a therapeutic treatment method in CKD. In this study, we aimed to show the relationship between gal-3 levels and the prognosis of CKD and inflammation. The control group of our study consisted of 30 volunteer patients who applied to the internal medicine outpatient clinic of Kafkas Research and Practice Hospital and did not have hepatic disease, autoimmune disease or DM. The patient group was formed by 60 volunteer patients who did not have autoimmune disease or hepatic disease and applied to the nephrology clinic of Kars Harakani State Hospital and were treated in the dialysis clinic. The ACR levels of the patient and control groups were determined with the data obtained from the hospital information system. The patient group was divided into subgroups as macroalbuminuria and microalbuminuria according to the ACR value. Gal-3 and IL-33 levels were analyzed with the ELISA method. Correlation analysis was performed between Gal-3, IL-33 and biochemical parameters. ROC analysis was performed for the diagnostic adequacy of the tests. As a result of our study; the serum gal-3 level of the

patient group was found to be significantly lower than the control group. The gal-3 level of the microalbuminuria group was found to be significantly lower than the control group. When grouped according to GFR, no significant difference was obtained in the advanced stage CKD patient group. A weak correlation was found between ACR, GFR and CRP parameters and gal-3 levels. There was a significant moderate correlation between gal-3 and IL-33. The results of our study led us to think that serum gal-3 levels may be effective in the pathogenesis of the disease in CKD patients and may also be evaluated as a diagnostic biomarker. However, since the decrease in gal-3 levels in advanced CKD patients was not significant and there was no relationship with dialysis duration, it showed that the use of gal-3 levels in monitoring the prognosis of the disease would not be clinically useful.

Key words: KBY, Gal-3, ACR, Microalbuminuria, Macroalbuminuria

This study was supported by Tokat Gaziosmanpaşa University Scientific Research Projects Unit. Project No: 2023-99

İÇİNDEKİLER TABLOSU

İÇİNDEKİLER.....	ix
ETİK SÖZLEŞME	i
JURİ KABÜL ONAY.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
İTHAF (ADAMA).....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	xii
ŞEKİLLER.....	xvii
TABLolar LİSTESİ	xviii
GRAFİKLER LİSTESİ.....	xix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Üriner Sistem.....	4
2.1.1.Böbreğin Yapısı.....	4
2.1.2. Böbrekte Kan Dolaşımı.....	5
2.1.3. Böbreklerin Fonksiyonları.....	6
2.2.Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) Tanımı.....	7
2.3. KBY’de Tarama Testleri.....	9
2.3.1. Serum Kreatinin Düzeyi.....	9
2.3.2. GFR’nin Değerlendirilmesi.....	10
2.3.3. Böbrek Hasarının Belirlenmesi.....	10
2.4. KBY’nin Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi.....	11
2.5. KBY’nin Prognozu.....	13
2.6. KBY’nin Klinik Belirti ve Bulguları.....	14
2.6.1. Dış Görünüşte Olan Değişiklikler.....	14
2.6.2.Hipertansiyon.....	15
2.6.3. Nefes Darlığı.....	15
2.6.4.Görüntülemede Böbrek Şeklindeki Değişiklikler.....	15
2.6.5. Kaşıntı ve Kramplar.....	16

2.6.6. Bilişsel Değişiklikler.....	16
2.6.7. Gastroinstestosyenel Semptomlar.....	16
2.6.8.İdrar Çıkışında Değişiklikler.....	16
2.6.9. Hematüri.....	16
2.6.10. Proteinüri.....	16
2.6.11. Periferik ödem.....	17
2.7. KBY'nin Komplikasyonları.....	17
2.7.1. Kardiyovasküler Hastalıklar.....	17
2.7.2.Hemotolojik Komplikasyonlar.....	18
2.7.3. Endokrin Bozukluklar.....	19
2.7.4. Sıvı Elektrolit Bozuklukları.....	19
2.7.5. Metabolik Asidoz.....	20
2.7.6. Kemik Hastalıkları.....	20
2.7.7. Dislipidemi.....	21
2.7.8. Malnütrisyon.....	22
2.7.9. Hiperürisemi.....	22
2.7.10. Kalsifaksi.....	23
2.7.11. Enfeksiyon.....	23
2.7.12. Psikososyal Sorunlar.....	24
2.8. KBY'nin Tedavisi.....	24
2.8.1. KBY'de İlaç Tedavisi.....	26
2.8.1.1. Antihipertansif İlaçlar.....	26
2.8.1.2. Diüretikler.....	26
2.8.1.3. Kalsiyum ve Kanal Blokerleri.....	26
2.8.1.4. İmmunosupresif Ajanlar.....	27
2.8.1.5. Kalsiyum Fosfat Bağlayıcılar.....	27
2.8.1.6. Eritropoetin Uyarıcı Ajanlar.....	27
2.8.1.7. Hipoglisemik İlaçlar.....	28
2.8.2. Diyaliz Tedavisi.....	28
2.8.2.1.Hemodiyaliz.....	30
2.8.2.3. Periton Diyaliz.....	31
2.8.3. Renal Transplantasyon.....	31

3.Galektin-3 (Gal-3).....	33
4.İnterlökin-33 (IL-33).....	37
5.Gereç ve Yöntemler.....	40
5.1. Hasta Seçimi.....	40
5.2. Ölçümler.....	41
5.2.1. Serumda Gal-3 Düzeylerinin Elisa Yöntemiyle Ölçülmesi.....	41
5.2.1.1. Gal-3 Standart.....	41
5.2.1.2. Wass Buffer.....	42
5.2.1.3. Deneysel Adımlar.....	42
5.2.2. Serumda IL-33 Düzeylerinin Elisa Yöntemiyle Ölçülmesi.....	43
52.2.1. Reaktiflerin Hazırlanması.....	43
5.2.2.2. IL-33 Standart.....	43
5.2.2.3. Wash Buffer.....	44
5.2.2.4. Deneysel Adımlar.....	44
5.3.İstatiksel Yöntem.....	45
6.BULGULAR	46
7.TARTIŞMA.....	61
8. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	72
KAYNAKLAR.....	74
ÖZGEÇMİŞ.....	86

SİMGELER ve KISALTMALAR

°C	: Santigrat derece
µL	: mikrolitre
1,25(OH)₂	: Kalsitriol
ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
ACEI	: Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri
AKT(PKB)	: Protein Kinaz B
Alb	: Albümin
Alix/ AIP-1	: insanlarda PDCD6IP geni tarafından kodlanan bir proteindir .
ALT	: Alanin transaminaz
AMPK	: Adenozin monofosfat ile aktive olan protein kinaz
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokleri
AST	: Aspartat transaminaz
B hücreleri	: humoral bağışıklık yanıtında büyük bir rol oynayan lenfositlerdir.
Bcl-2	: İnsanlarda BCL2 geni tarafından kodlanan bir proteindir.
BKI	: Vücut kitle indeksi
BUN	: Kan üre azotu
C3	: Kompleman sisteminin 3.proteini
Ca	: Kalsiyum
CBP70	: Glikoz bağlayıcı lektin
CCL17	: CC kemokin ligandı 17
CD248	: Endosiyalin
CD36	: Cluster of differentiation 36 (Farklılaşma kümesi 36)
Check-up	: Temel Sağlık Kontrolü
CHI3L1	: Kitinaz-3 benzeri protein 1
Chrp	: Sitoplazmik bir protein
CKD-EPI	: eGFR(Kronik böbrek hastalığı epidemiyoloji işbirliği denklemi)
Col4	:Kolajen 4
Cr	: Kreatinin
CRD	: Karbonhidrat tanıma alanı
CREDIT	: Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevelans Çalışması

CRP	: C-reaktif protein
dk	: Dakika
dl	: Desilitre
DM	: Diyabetik Mellitus
eGFR	: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
EPO	: Eritropoietin
ESA	: Eritropoez uyaran ajan
EUA	: Eritropoetin Uyarıcı Ajan
g/gr	: Gram
Gal-3	: Galektin 3
GB1107	: Gal-3 inhibitörü
GB1211	: Selvigaltin
Gemin4	: İnsanlarda GEMIN4 geni tarafından kodlanan bir proteindir.
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GLIM	: Global Leadership Initiative on Malnutrition (Küresel Beslenme Üzerine Liderlik Girişimi)
Glut	: Glikoz taşıyıcı 1
GR-MD-02	: Belapectin
H	: Hidrojen
Hb	: Hemoglobin
HbA1c	: Hemoglobin A1C
HD	: Hemodiyaliz
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HEV	: Yüksek endotelial venüller
hf	: Hafta
HF	: Kalp yetmezliği
HIF1a	: Hipoksi ile indüklenebilir faktör 1-a
HIV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü)
HRP	: Horseradish peroksidaz
HT	: Hipertansiyon
IDL	: Orta yoğunluklu lipoprotein

IFN-γ	: İnterferon gama
IgA	: İmmünoglobulin A
IL	: İnterlökin
IL-1	: İnterlökin-1
IL-13Ra2	: interlökin-13 reseptör alt birimi alfa 2
IL-1RacP	: IL-1 reseptör aksesuar proteini
IL-33	: İnterlökin-33
IU	: Uluslararası birim
İNOS	: Nitrik oksit sentazın indüklenebilir izoformu
JACK	: Janus kinaz
JAK2	: Janus kinaz 2
K	: Potasyum
K/ DOQI	: Böbrek Hastalıkları Sonuçları Kalite Girişimi
kb	: Kilobayt
KBY/KBH	: Kronik böbrek yetmezliği/ kronik böbrek hastalığı
kDa	: Kilo dalton
KDIGO	: Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı
kg	: kilogram
Kt/V	: Diyaliz yeterliliğinin ölçümü
KVC	: Kalp damar hastalıkları
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
L3	: Lumbal 3. Vertebra
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
M1/M2	: Makrofaj 1/ Makrofaj 2
MAPK	: Mitogenle aktive olan bir protein kinaz
mcg	: mikrogram
MCP	: Modifiye edilmiş turunc pektini
MDRD	: (The Modification of Diet in Renal Disease) Böbrek hastalığında diyet modifikasyonu
mEq	: miliEkivalan
mg	: mg
MK2/3	: MAPK-aktive protein kinazlar 2 ve 3'ün

ml	: mililitre
mmol	: milimol
mRNA	: Mesajcı RNA
mTORC1	: mTOR kompleksi 1 (Rapamisin ve protein kompleksi)
MYC	: Hücre büyümesini kontrol eden gen
MyD88	: Myeloid farklılaşmasının birincil yanıtı 88
n:	: Hasta sayısı
Na	: Sodyum
NASH	: Alkolsüz steohepatit
ND	: Diyaliz dışı
NF-HEV	: Yüksek endotelial venüllerden gelen nükleer faktör
NF-Kb	: Nükleer Faktör Kabba B
NLRP3	: NLR ailesi pirin alanını içeren 3
nm	: Nanometre
NO	: Nitrik oksit sentazlar
NRLP3	: NLR ailesi pirin alanını içeren 3
NSAID	: Nonsteroid antiinflatuar ilaç
P50	: Transkripsiyon faktörü 50
P65 (RELA)	: Transkripsiyon faktörü 65
PD	: Periton diyaliz
PEW	: Protein enerji kaybı
pg	: Pikogram
pH	: Potential of hydrogen(hidrojen potansiyeli)
PI3K	: Fosfoinozid 3-kinazlar
PPARγ	: Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama
PTH	: Parathormon
RA	: Romatoid artrit
RAAS	: Renin anjiyotensin aldesteron sistemi
RNA	: Ribonükleik asit
RRT	: Renal replasman tedavisi
SDBY / ESRD	: Son dönem böbrek yetmezliği
SHPT	: Sekonder hiperparatiroidizm

sST2/ ST2	: Spesifik reseptör serum uyarımı-2
STAT3	: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3
T hücreleri	: Tümositler
T.C.	: Türkiye Cumhuriyeti
T12	: Torakal 12.vertebra
T3	: Tiyodotironin hormonu
T4	: Troksin hormonu
TAK1 (MAP3K7)	: Mitogenle aktive olan protein kinaz kinaz kinaz 7
TD139	: Gal-3 inhibitörü
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktör-beta
TİT	: Tam idrar tahlili
TLR4	: Toll benzeri reseptör 4
TNF-α	: Tümör nekroz faktörü alfa
TREM2	: Tetikleyici reseptör 2
TRH	: Tropicin salgılatıcı hormon
TRL	: Triglisret açısından zengin olan lipoproteinlerin
TSH	: Troid uyarıcı hormon
ACR	: İdrar albümin-kreatinin oranı
USG	: Ultrasonografi
UTR	: Untranslated region (Çevrilmemiş bölge)
UUO	: Tek taraflı üriner obstrüksiyon
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
Vit D3	: D3 vitamini
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
WE	: Wernicke ensefalopati

ŞEKİLLER

Şekil 2.1.1.1. Böbreklerin vücuttaki yeri	4
Şekil 2.1.1.2. Böbreklerin genel anatomisi.....	5
Şekil 2.4.1. Türkiye’ de KBY sıklığı: CREDİT Çalışması.....	12
Şekil 2.6.1. 1. Lindsay Tırnakları.....	15
Şekil 2.7.10.1. Diyaliz hastasında kalsifaktif deri lezyonu.....	23
Şekil 2.8.1. KBY’nin genel değerlendirilmesi.....	25
Şekil 3.1. Galektinlerin yapılarına göre sınıflandırılması.....	33
Şekil 3.2. Gal-3 inhibitörlerinin inflamatuvar ve fibrotik hastalıklardaki etkileri.....	35
Şekil 4.1. İnsanda IL-33 geni.....	37
Şekil 4.2. IL-33 bağışıklık hücrelerindeki metabolik kontrol noktaları.....	38
Şekil 5.1.1. Çalışmamızdaki KBY hastalarının ACR oranına göre sınıflandırılması.....	40
Şekil 5.2.1.1.1. Gal-3 Standart Konsantrasyonları.....	42
Şekil 5.2.2.1. IL-33 Standart Konsantrasyonları.....	44

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1.3.1. Böbreklerin temel fonksiyonları.....	7
Tablo 2.2.1. KBYnin Evreleri.....	8
Tablo 2.2.2. GFH ve albüminüriye göre KBY ilerleme hızı.....	9
Tablo 2.4.1. Toplum temelli epidemiyolojik çalışmalarda mikroalbüminüri ve KBY Prevelansları.....	11
Tablo 2.5.1. KBY risk faktörleri ve sonuçları.....	14
Tablo 2.6.1. KBY’de belirti ve bulgular.....	17
Tablo 2.7.11.1. KBY’de bağışıklık Hücreleri.....	24
Tablo 2.8.1.6.1. ESA dozları ve önerilen hedef değerler.....	28
Tablo 2.8.2.1. Renal replasman tedavisi başlama riski ile ilgili olarak geliştirilmiş başlıca risk değenlendirme denklemleri.....	30
Tablo 3.1. Gal-3’ün inflamasyon ve fibrozis üzerindeki temel etkileri.....	35
Tablo 5.2.1.1.1. Gal-3 standart dilüsyon oranları.....	42
Tablo 5.2.2.2.1. IL-33 standart dilüsyon oranları.....	43
Tablo 6.1. Gruplara göre cinsiyet dağılımları.....	46
Tablo 6.2. Gruplara göre yaş, boy, kilo ve BKİ karşılaştırılması.....	44
Tablo 6.3. Hasta ve kontrol grubunda biyokimyasal verileri gal-3 ve IL-33 parametrelerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 6.4. Makroalbüminüri grubu ve mikroalbüminüri grubunda biyokimyasal veriler ile gal-3 ve IL-33 parametrelerinin karşılaştırılması.....	50
Tablo 6.5. Hasta grubunda biyokimyasal verilerin, gal-3 ve IL-33’ün GFR değerine göre karşılaştırılması.....	53
Tablo 6.6. Hasta grubunda gal-3 veIL-33 düzeylerinin biyokimyaal verilerle korelasyonu	56
Tablo 6.7. Hasta grubunda parametreler için tanı performansı.....	57
Tablo 6.8. Mikroalbüminürili grubunda parametreler için tanı performansı.....	58
Tablo 6.9. Makroalbüminürili grubunda parametreler için tanı performansı.....	59
Tablo 6.10. Gal-3 ve IL-33 ile diyaliz süreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	60

GRAFİKLER LİSTESİ

1. Hasta grubu ayırt etmede roc eğrisi.....57
2. Mikroalbüminürili grubu ayırt etmede roc eğrisi.....58
3. Makroalbüminürili grubu ayırt etmede roc eğrisi.....59



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) / Kronik böbrek yetmezliği (KBY), insan sağlığı üzerinde zararlı etkileri olan, yaşam süresini kısaltan ve sağlık harcamalarını artıran her geçen gün insidansı ve prevalansı dünya çapında artan bir halk sağlığı sorunudur (Baptista ve ark., 2024).

KBY üç aydan uzun süren, böbrek yapısındaki veya fonksiyonundaki anormallikler olarak tanımlanır (Lim ve ark., 2021). Yetişkin bir hasta da üç ay veya daha uzun bir süre için, glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 60 ml/dak/1,73 m²'den düşük veya GFR'nin 60 ml/dak/1,73 m²'den büyük olsa dahi böbrek yapısının hasar gördüğüne dair kanıtlar varsa KBY ile tanımlanır. Albüminüri, böbrek görüntülemesinde değişiklikler, hematüri/lökositüri, kalıcı hidroelektrolitik bozukluklar, böbrek biyopsisindeki histolojik değişiklikler ve daha önce yapılmış böbrek nakli böbrek hasarının bazı göstergelerindendir (Ammirati, 2020).

KBY yaşlanan nüfus, tip 2 diyabet ve hipertansiyon gibi KBY risk faktörlerinin artmasıyla birlikte dünya çapında yaygınlığı %8-14 olduğu tahmin edilen, en hızlı büyüyen üçüncü ölüm nedenidir. Böbrek Hastalığından Kılavuzlar: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (KDIGO), KBY'yi glomerüler filtrasyon hızına (GFR, G) ve idrar albümininin kreatinin oranına (ACR) göre sınıflandırmaktadır. Hastalarda G5 böbrek yetmezliğinin görüldüğü en kötü evredir ve son dönem böbrek yetmezliği olarak adlandırılmaktadır. G1, G2 ve G3'te dahil olmak üzere hastalar sıklıkla klinik durumlarının farkında değildirler. Bu durum hastalığa müdahaleyi geciktirdiği için hastalığın ilerlemesine neden olur. Evre G3 olan KBY hastalarının yaklaşık %50 'sinde hastalık 10 yıl içinde daha da ilerlemektedir. KBY'nin erken ve geç evreleri arasında hastalık yükünde önemli farklılıklar vardır; hastalar böbrek yetmezliğine doğru ilerledikçe sağlıkla ilişkili yaşam kalitelerinde ve yaşam beklentilerinde düşüşler görülür. (Jha ve ark.,2023).

KBY'nin artan prevalansı nedeniyle hastalara, bakıcılara ve topluma olan ekonomik yükü sürekli artmaktadır. Hastalık ilerledikçe maaliyeti artmaktadır. Yapılan çalışmalarda son dönem böbrek yetmezliğindeki tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen hastalığın maliyetinde azalma olmadığı gösterilmiştir. (Bankur ve Ağırbaş, 2012).

Galektinler, endojen glikanlara bağlanarak hücreden hücreye ve hücreden matriks etkileşimlerinde önemli roller oynayan β -galaktozid bağlayıcı lektinlerin bir ailesidir. Galektin-3 (gal-3) sitoplazma, mitokondri, hücre dışı boşlukta eksprese edilir ve hücre büyümesi, hücre farklılaşmasında, makrofaj aktivasyonunda, antimikrobiyal aktivitede, anjiyogenezde ve apoptozda görev alır. Yapılan çalışmalarda gal-3'ün yaralı hücrelerden ve inflamatuvar hücrelerden hücre yüzeyine ve biyolojik sıvılara kolayca salgılandığı tespit edilmiş olup; çeşitli patolojik durumlar için tanısal biyobelirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Gal-3 birçok hastalığın erken evresini tespit etmede de faydalı olabilmektedir (Hara ve ark., 2020). Son yıllarda yapılan çalışmalarda gal-3'ün KBY' yol açan patolojik süreçlerde de rol aldığı, KBY' nin ilerleyen evrelerinde hastalarda gal-3 düzeyinin arttığı bildirilmiştir. (Syn ve ark., 2024).

İnterlökin(IL)-33 IL-1 sitokin ailesinin on birinci üyesidir. Dinlenme halindeki hücreler tarafından sentezlenmekte, hücre hasarı ya da ölümünden sonra iç ortama salınmakta ve çekirdekte depolanmaktadır. Birçok hücre yüzeyinde yaygın olarak eksprese edilen spesifik reseptör serum uyarımı-2 (sST2) aracılığıyla işlevlerini yürütmektedirler. Yapılan çalışmalar, IL-33'ün hücre çoğalması, otofaji ve enerji metabolizması gibi birçok fizyolojik süreçte rol aldığını göstermiştir. Ayrıca IL-33'ün enfeksiyonlar, travma, otoimmün hastalıklar, solunum sistemi hastalıkları, sindirim sistemi hastalıkları, merkezi sinir sistemi hastalıkları, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve diğer hastalıklarla da ilişkili olduğu gösterilmiştir. (He ve ark., 2024). Chen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada IL-33'ün KBY ve evreleriyle ilişkisi olmadığı ancak reseptörü sST2 düzeyleri ile hastalığın şiddeti arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Serum IL-33 ve KBY arasındaki korelasyon netliğe kavuşmamış olup çalışmalar devam etmektedir. (Chen ve ark., 2017).

Çalışmamıza dahil edilen bireyler kontrol grubu, spot idrar ACR düzeyine bağlı olarak makroalbüminüri, mikroalbüminüri olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır: kontrol grubu KBY tanısı olmayan bireylerden, mikroalbüminüri grup KBY tanısı olup spot idrarda ACR düzeyi 30-300 mg/gr olan bireylerden oluşturulmuştur. Makroalbüminüri grup ise KBY tanısı olup spot idrar ACR düzeyi > 300 mg/gr olan bireylerden oluşturulmuştur.

Çalışmamızda sağlıklı bireyler ve KBY olan hastalarda gal-3 düzeylerinin inflamasyonla ilişkisi ve prognoz üzerindeki etkisini incelemeyi amaçladık. Bu amaçla mikroalbuminürlü KBY ve makroalbuminürlü KBY olan hastalarda ve sağlıklı bireylerde gal-3 ve IL-33 düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilecektir. Hasta gruplarının ve sağlıklı bireylerin böbrek fonksiyon testleri, hemogram parametreleri, idrar parametreleri IL-33 ile gal-3 düzeyleri arasındaki korelasyon değerlendirilecektir. KBY'li hastalarda gal-3 düzeyleri ile IL-33 düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğunu öngörmekteyiz. Biz de bu çalışmada gal-3'ün düzeylerinin KBY hastalığının prognozu ile ve inflamasyonla ilişkisini göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Üriner Sistem

Metabolik aktivite sonucu ortaya çıkan artık maddelerin vücuttan dışarı atılmasında, elektrolit su dengesinin ayarlanmasında genel olarak sorumlu olan sisteme üriner sistem denir. Üriner sistem böbrekler, mesane, idrar yollarından oluşur.

Böbrekler: İdrarın oluştuğu yer.

Mesane: İdrarın toplandığı yer.

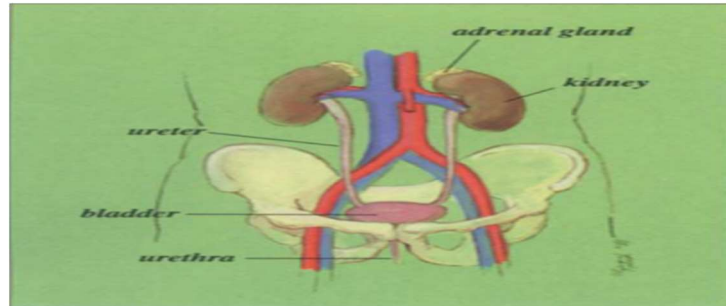
İdrar yolları: üreterler ve üretra olmak üzere 2 kısımdan oluşmaktadır.

a. Üreterler: İdrarı böbreklerden mesaneye taşıyan çift boru sistemi.

b. Üretra: Mesanedeki idrarı dış ortama taşıyan tek boru(Sarsılmaz, 2015).

2.1.1. Böbreğin Yapısı

Böbrekler karın boşluğunun üst ve arka tarafında retroperitoneal aralıkta, columna vertabralis'in iki yanında, torakal 12. ve lumbal 3. vertebra (T12-L3) seviyesinde yer alan bir çift organdır. Karın boşluğunun sağ-üst kısmında karaciğerin bulunması nedeniyle sağ böbrek sol böbreğe göre biraz aşağıda bulunmaktadır. Sol böbrek ise sağ böbreğe göre biraz uzundur. Böbrekler şekil olarak fasulyeye benzemekle beraber facies anterior ve facies posterior olmak üzere iki yüzü, margo medialis ve margo lateralis diye iki kenarı, extremitas superior ve extremitas inferor olmak üzere iki ucu vardır. Böbrekleri içten dışa doğru üç kılıf sarar. Bunlar capsula fibrosa, capsula adiposa (perinal yağ tabakası) ve fascia renalistir.



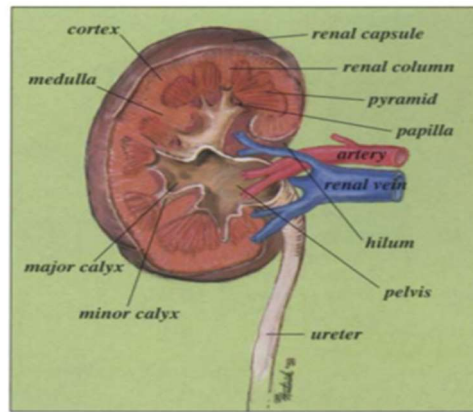
Şekil 2.1.1.1. Böbreklerin vücuttaki yeri (Wallace, 1998)

Bir böbrek kesitini incelediğimizde böbreğin cortex renalis, medulla renalis ve sinus renalis olmak üzere 3 bölümden oluştuğu görülür.

Medulla renalis: Fonksiyonel olarak idrarın içeriğinde bir değişiklik yapmayan, sadece idrar ileten toplayıcı kanallardan oluşur.

Cortex renalis: Nefrojen kökenlidir. İdrar yapan oluşumlar içerir. Burada kanda idrarı süzen malpighi cisimcikleri (corpusculum renale) ve idrar kanalcıkları bulunur. Taze preparatlarda küçük kırmızı noktacıklar şeklinde görülen malpighi cisimciği, arteriola glomerularis efferens'in oluşturduğu damar yumağına glomerulus ve bunu saran yapıya bowman kapsülü denir. Her bir malpighi cisimciği ve buna ait idrar kanalları olan; tubulus proxiamalis, henle kulpu ve tubulus distalis kanda idrar süzen nefron adı verilen birimleri oluştırırlar. Her bir böbrekte yaklaşık 1.000.000-1.250.000 nefron bulunur.

Sinus renalis: Sinus renalisde pelvis renalis, calix renalisler, böbrek damarları ve sinirler bulunur. Bu yapılar arasında yağ dokusu vardır. Pelvis renalis böbrekten çıkarken daralarak üreteri oluşturur (İçten, 2003).



Şekil 2.1.1.2. Böbreklerin genel anotomisi (Wallace, 1998).

2.1.2. Böbrekte Kan Dolaşımı

Böbrekler vücudu zararlı atıklardan arındıran temel organlar olması nedeniyle dakika- da 1,2 litre günde 1700 litre kan alarak bütün organlardan daha fazla kan alırlar. Kanımız, böbrekler vasıtasıyla günde 340 defa zararlı atık maddelerden arındırılır ve arıtma işlemi sırasında idrar oluşur.

Böbreklerin arteriyel kanlanması renal arter ile olmaktadır (Yıldırım, 2004). Renal arter hilusa geldiğinde anterior ve posterior olmak üzere 2 dala dala ayrılır. Anterior dal apikal, üst, orta ve alt olmak üzere 4 dala ayrılır. Bu arterler aynı isimdeki segmentlere giderler. Posterior dal ise bazen posterior segmenti bazende apikal segmenti kanlandırır (Sever, 2001).

Venöz sistemde ise kapillerden gelen kan sırasıyla interlobüler, arkuat, interlobar ve lobar venlerden geçerek renal venlere oradan da inferior vena kavaya aktarılır (Süleymanlar, 2019).

2.1.3. Böbreklerin Fonksiyonları

Böbrekler vücudun birçok işlevinde önemli görevlere sahiptir. Bu görevlerden bazıları aşağıdaki gibi sıralanabilir;

1. Yabancı kimyasal maddelerin ve metabolik yıkım ürünlerinin vücuttan atılması (üre, kreatinin, ürik asit, ilaçlar, katkı maddeleri),
2. Vücut sıvı elektrolit dengesinin sağlanması (Na^+ , K^+ , H^+ , bikarbonat, Ca^{++} , fosfor, Mg^{++}),
3. Renin-anjiyotensin sistemi, renal prostaglandinler, renal kallikreinkin sistemi aracılığı ile ekstrasellüler sıvı hacmi ve arter basıncının düzenlenmesi,
4. Asit baz dengesinin düzenlenmesi; böbrekler protein metabolizması sırasında oluşan sülfirik asit ve fosforik asit, v.b atıkları vücuttan uzaklaştıran tek organdır. Böbrekler asit atılımı sağlayarak, vücut sıvılarının tampon stoklarını düzenleyerek akciğer ile birlikte vücudun asit- baz dengesinin düzenlenmesini sağlarlar.
5. Eritrosit yapımının düzenlenmesini,
6. Böbrekler Vitamin D'nin 1-hidroksilasyonunu gerçekleştirerek Vit D3'ü yaparlar. Böylece vitamin Ca^{++} ve fosfat metabolizmasının düzenlenmesini sağlarlar (Set ve Şahin., 2003).
7. Glikoz üretimi; böbrek korteksinde ve kullanımı ise böbrek medullasında gerçekleşir (Lema-Perez ve ark., 2021).

Tablo 2.1.3.1. Böbreklerin temel fonksiyonları (Wallace, 1998)

Boşaltımla İlgili olanlar	Plazma ozmolojisini sürdürür.	Boşaltımla İlgili olmayanlar	Renin üretirler.
	Plazma pH'ını korurlar.		Eritropoietin üretirler.
	Elektrolitlerin plazma konsantrasyonunu korurlar.		D vitaminini metabolize ederler.
	Protein metabolizmasının nitrojenli son ürünlerini dışarı atarlar.		İnsülini bozarlar. Prostaglandin üretirler.

Böbrekler karmaşık organlar olmakla beraber normal vücut fonksiyonlarının sürdürülmesinde hayati önem taşırlar. Yaşamı sürdüren işlevleri nedeniyle vücutta homeostazın sağlamada çok önemlidirler. Böbreklerdeki hasar, hastalar klinik semptomlar göstermeden çok önce başlamış olabilir . Hastada böbrek fonksiyonlarının tamamıyla ve geri dönüşümsüz olarak normal fonksiyonun % 20 ‘nin altına indiği durumlarda kronik böbrek yetmezliği oluşur.(Yılmaz, 1998)

2.2.Kronik Böbrek Yetmezliği Tanımı

Kronik böbrek yetmezliği, çeşitli nedenlere bağlı olarak böbrek fonksiyonlarının kronik, ilerleyici ve geri dönüşümü olmayan hasarı ile ilgili olan durumdur. Bu hastalığın derecesi böbrek fonksiyonu iyi korunmuş gizli böbrek hasarından (evre 1) , periton diyalizi ya da böbrek transplantasyonu gerektirecek son dönem böbrek yetmezliği düzeyine (evre 5) kadar değişmektedir (Çetin,2015)

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY), böbrek fonksiyonlarının kaybı ve üremik sendrom ile sonuçlanan, geriye dönüşü olmayan kompleks tedavileri ve yüksek ekonomik giderleri dolayısıyla ülkemiz için ciddi kronik bir sağlık sorunudur (D. Akyol ve ark.,2015).

Böbreklerin fonksiyonu glomerüler filtrasyon hızı (GFR) aracılığıyla ölçülür ve KBY, GFR’nin 3 ay veya daha uzun süre 60 mL/dak/1,73 m²’nin altında olduğunda teşhis edilir. GFR aynı zamanda normal fonksiyondan böbrek yetmezliğine kadar değişen farklı böbrek fonksiyon seviyelerini ayırt etmek için de kullanılır. Ancak GFR tek başına prognozu anlamak için yeterli değildir. KBY’de diyalize, kardiyovasküler risk dahil

olumsuz olaylara ve erken ölüme kadar ilerleme riskinin en önemli belirleyicilerinden biri ise yüksek albüminüridir (Murton ve ark., 2021).

GFR böbrek fonksiyonunun bir ölçüsüdür. ACR ise böbrek hasarının bir göstergesidir. Fakat hastaya KBY tanısı koymak için aşağıdakilerden bir ya da birkaçı hastada görülmelidir:

- (1) GFR'nin 60 mL/dak/1,73 m²'den az olması,
- (2) albüminüri (yani idrar albümini ≥ 30 mg/24 saat)
- (3) idrar sedimentindeki anormallikler,
- (4) histolojiyle tespit edilen anormallikler veya görüntülemeyle tespit edilen yapı hasarı,
- (5) tübüler bozukluklardan kaynaklanan anormallikler,
- (6) böbrek nakli öyküsü (Cao ve ark., 2022).

K/DOQI kılavuzuna göre KBY aşağıdaki gibi 5 evreye ayrılmıştır.

Tabo 2.2.1. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Evreleri (Türkiye Böbrek Hastalıklarını Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023)

Evre	Tanım	GFH (GFH (ml/dk/ m ²)
1	Böbrek Hasarı	≥ 90
2	Hafif Böbrek Yetmezliği	60-89
3	Orta Derecede Böbrek Yetmezliği	30-59
4	Şiddetli Böbrek Yetmezliği	15-29
5	Son Dönem Böbrek Yetmezliği	< 15

2012 K/DOQI kılavuzuna KBY'nin albüminüriye dayanan sınıflandırması eklenmiştir (Seyahi ve Özcan.,2020). Albüminüri derecesinin KBY sınıflandırmasına dahil edilmesi, aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi böbrek fonksiyon bozukluğunun ilerleme riskini tahmin etmenin bir yolu olarak bulunmuştur ((Ammirati, 2020).

Tabo 2.2.2. GFH ve albüminüriye göre KBY ilerleme hızı (T.C Sağlık Bakanlığı Kronik Böbrek Hastalığı İzlem Kılavuzu, 2019)

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

Yeşil alan: düşük risk; sarı alan: orta derecede artmış risk; turuncu alan: yüksek risk; kırmızı alan: çok yüksek risk.

Evre 1, GFH’da bir değişiklik olmamakla beraber, hastada proteinüri/albuminürinin olduğu durumdur. Başka bir deyişle hastada böbrek hasarı mevcuttur. Evre 2’de, böbrek hasarı ile birlikte GFH’ın 60- 89 mL/dk/1.73 m² olduğu durumdur. Evre 3’de 59-30 mL/dk/1.73 m², evre 4’te GFH 29-15 mL/dk/1.73 m²’dir. Evre 5’te renal replasman tedavisi gerekli olup, böbrek yetmezliği aşamasıdır ve GFH 15 mL/dk/1.73 m² nın altındadır (Süleymanlar,2007).

2.3. KBY’de Tarama Testleri

Semptomu olan ya da asemptomatik bir hastada böbrek yetmezliği tespit edildiğinde böbrek fonksiyon bozukluğu varlığı evrelendirilmeli ve altta yatan neden araştırılmalıdır. Hastanın öyküsü dinlenmeli, fiziksel muayenesi yapılmalı, GFH hesaplanmalı, idrar analizi yapılmalıdır. İdrar analizi, görüntüleme yöntemleri ve/veya böbrek biopsisi hastalığın etiyolojisini aydınlatmak için gerekli olan yöntemlerdir (Akoğlu ve Altun., 2007).

2.3.1. Serum Kreatinin Düzeyi: Serum kreatinin düzeyi ucuz ve pratik olması nedeniyle standart laboratuvar ölçütü olarak kullanılmakta fakat GFH’ın tam olarak değerini

yansıtmamaktadır. Bu nedenle KBY'nin erken evrelerini saptamakta yetersiz kalabilmektedir.

2.3.2. GFH'nin değerlendirilmesi: GFH'nin hesaplanması için kullanılan yöntemler şunlardır: inülin klirensi, radyoaktif belirteçler, 24 saatlik idrar toplanarak hesaplanan endojen kreatinin klirensidir. İdrar toplanılmasına gerek kalmadan serum kreatinin düzeyi ırk, yaş, cinsiyet, kilo gibi kişiye özel klinik değerler kullanılarak da ölçülebilmektedir. GFH ölçümünde kullanılan matematiksel formüller Cockcroft-Gault, MDRD, CKD-EPI, sistatin – c gibi formüllerdir.

2.3.3. Böbrek Hasarının Belirlenmesi

Erken evrede KBY'nin tanımının yapılabilmesi için aşağıdaki belirteçlerden biri veya birkaçının olması gerekir.

- Persistan albüminüri
- İdrar sediment anormallikleri
- Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler
- Görüntüleme yöntemleriyle saptanan yapısal anormallikler
- Böbrek biyopsisi ile saptanan histopatolojik anormallikler
- Böbrek transplantasyonu öyküsü

Klinikte böbrek hasarının saptanmasında en sık kullanılan gösterge albüminüri veya proteinüridir. Sağlıklı bireyde günlük albümin atılımı 30 mg'ın, protein atılımı ise 150 mg'ın altındadır. (T.C.Sağlık Bakanlığı Türkiye Böbrek Hastalıklarını Önleme ve Kontrol Programı, 2018). Sağlıklı insanlarda proteinüri ölçümünde çubuk batırma yöntemi sıklıkla kullanılmaktadır. Bu yöntemle ancak 300mg'ın üzerinde pozitif sonuçlar alınabilmektedir. Mikroalbüminürinin 24 saatlik idrar toplamında çalışılması ise sonuç bakımından sağlıklı olsada klinik anlamda kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bu nedenle çubuk batırma yöntemine kıyasla spot idrarda çalışılması daha geniş kabul görmektedir. Spot idrarda tek başına albümini düzeyi yanıltıcı sonuçlar verebilmektedir. Bu nedenle Kidney Disease Outcomes Quality Initiative sabah spot idrarda albümin/kreatinin oranına bakılmasını önermektedir (Ercan, 2010). Albümin/kreatinin oranına bağlı olarak proteinürinin <30mg/g olması normoalbüminüri, 30-300 mg/g arası mikroalbüminüri, >300 mg/g üstü ise makroalbüminüri olarak tanımlanmaktadır. (Fenga ve ark., 2019).

İdrar örneğinin alınma zamanı ve idrar protein tayininde kullanılacak metotların bilinmesi proteinüri değerlendirilmesindeki en önemli faktörlerden biridir. İdrar protein atılımının değerlendirilmesinde genellikle sabah alınan ilk idrar tercih edilmektedir. K/DOQI kılavuzunda sabah ilk idrarın alınmasının mümkün olmadığı durumlarda gün içinde alınacak spot idrarın da kullanılabileceğini belirtilmiştir (Akoğlu ve Altun., 2007).

2.4. KBY'nin Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

KBY'nin erken ve orta evreleri genellikle asemptomatik olduğundan, toplum temelli çalışmalar yapılarak o topluma özgü insidans ve prevalansdan bahsedebiliriz. Toplum temelli çalışmalarda KBY taramasında kullanılan testlerin (mikroalbüminüri, tahmini GFH hesaplama formülleri) bazı kısıtlılıkları ve GFH düşük olan yaşlıların toplumdaki oranının yüksekliği nedeniyle KBY sıklığının olduğundan yüksek bulunduğu düşünülmektedir. Farklı ülkelerde yapılan epidemiyolojik araştırmalar genelde benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Bu araştırmaların sonuçlarına göre dünyada KBY oranı % 10-16, mikroalbüminüri oranı ise % 6-14 arasındadır. Dünyada 600 milyondan fazla insanda KBY olduğu tahmin edilmektedir. Genel olarak ise her 9-10 erişkinin birinde değişik derecelerde böbrek hastalığı olduğu düşünülmektedir (T.C.Sağlık Bakanlığı Türkiye Böbrek Hastalıklarını Önleme ve Kontrol Programı, 2018).

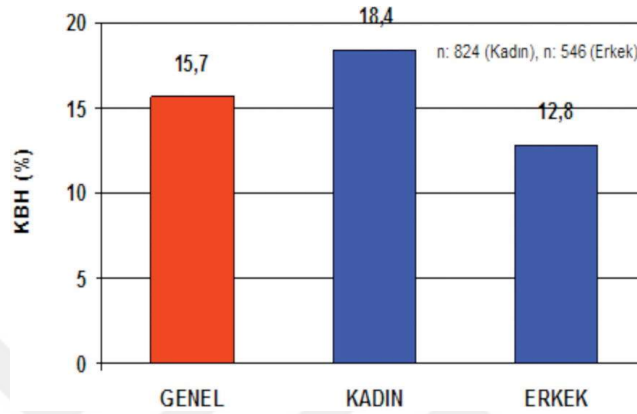
Tablo 2.4.1.Toplum temelli epidemiyolojik çalışmalarda mikroalbüminüri ve KBY prevalansları

Çalışma	Ülke	Tasarım	Olgu Sayısı	MA (%)	KBH (%)
NHANES III	ABD	KÇ/L	15.626	12	11
PREVEND	Hollanda	KÇ/L	40.000	7	-
NEOERICA	İngiltere	KÇ/Hizmet bazlı	130.226	-	11 (K), 6 (E)
HUNT II	Norveç	KÇ	65.181	6	10
EPIC-Norfolk	İngiltere	KÇ	23.964	12	-
MONICA	Almanya	KÇ	2.136	8	-
AusDiab	Avusturalya	KÇ	11.247	6	10
TAIWAN	Tayvan	KÇ/L	462.293	-	12
Beijing	Çin	KÇ	13.925	-	13
Takahata	Japonya	KÇ	2.321	14	-
CREDIT	Türkiye	KÇ/L	10.748	10.2	15,7

KÇ: Kesitsel çalışma; L: Longitudinal çalışma; MA: Mikroalbüminüri; KBH: Kronik böbrek hastalığı; K: Kadın; E: Erkek

Türkiye’de her yetişkin 6 kişiden birinde KBY mevcuttur. Türkiye’de genel yetişkin popülasyonda KBY oranı %15,7’dir. Düşük GFH<60 ml/dk/m2 olan hasta

oranı ise %5,1 olup her 20 yetişkinden birisinde KBY olduğu saptanmıştır. CREDIT çalışmalarında KBY'nin bayanlarda erkeklerden daha fazla olduğu görülmüştür. Yaşla birlikte KBY riskinin arttığı, kırsal kesimde yaşayanlarda riskin daha fazla olduğu, Marmara ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde yaşayanlarda KBY riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (Topbaş,2015).



Şekil 2.4.1. Türkiye’de KBY sıklığı: CREDIT Çalışması (Arınoy,2019).

KBY, DM ve hipertansiyon gibi sistemik hastalıkların komplikasyonu olarak veya polikistik böbrek hastalığı gibi primer böbrek hastalıklarına bağlı olarak da gelişebilmektedir. DM, %33’lük oranla KBY’nin en sık nedenidir. Diyabetik hastaların %20-40’ında diyabetik nefropati gelişmektedir. Diyabetik hasta sayısı tüm dünyada artmaktadır, buna bağlı KBY’nin de artabileceği söylenebilir. Hem tip 1 hem tip 2 DM’de KBY görülmesine rağmen, bu oran tip 2 DM hastalarında genellikle daha fazladır. Primer hipertansiyon, erişkinlerde %21’lik bir oranla KBY’nin ikinci en sık nedenleri arasındadır. Gelişmekte olan bazı ülkelerde DM ve primer hipertansiyonun aksine glomerülonefrit ve sebebi bilinmeyen durumlar etyolojide daha sık rol oynamaktadır. Çin, Moğolistan ve Nepal’i kapsayan bir çalışmada KBY’li hastaların %43’ünde etyolojide DM veya HT tespit edilememiştir. Türkiye’de, Türk Nefroloji Derneği 2014 registry raporuna göre, hemodiyalize giren hastalarda etyolojide ilk üç neden sıra ile DM, HT ve glomerülonefrittir. Periton diyalizi yapan hastalarda ise ilk sırada HT, ikinci sırada DM ve üçüncü sırada glomerülonefrit yer almaktadır (C.Yavuz ve ark., 2017).

2.5.KBY'nin Prognozu

KBY iki mekanizmanın sonucu olarak ortaya çıkar; başlangıçtaki tetikleyici mekanizma ve devam eden mekanizma. Başlatıcı uyaran, temel bir böbrek sorunu inflamatuvar veya immün aracılı bir neden veya toksik bir olay olabilir. Bu böbrek hasarı daha sonra kalan nefronların hiperfiltrasyonu ve hipertrofisi süreciyle devam eder. Buna hormonlar (renin-aldosteron sistemi gibi), sitokinler ve büyüme faktörleri gibi etkenler sebep olabilir. Bu süreç, nefronlara yönelik arteriyel dolum basıncında bir artışa neden olur, böylece glomerüler mimaride ve yapıda ve ayrıca podositlerde değişikliklere neden olur ve filtreleme sistemine zarar verir. Sonuçta bu devam eden hareketler nefronlarda skleroza ve böbrek fonksiyonlarında daha fazla azalmaya yol açar (Charles ve Ferris., 2020). KBY'nin başlangıcı için risk faktörleri şunlardır:

- ✓ Konjenital anormallikler (örneğin böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri ve veziko-üreteral reflü)
- ✓ Tip 1 veya Tip2 diyabet
- ✓ İyi kontrol edilemeyen arteriyel hipertansiyon
- ✓ Obezite
- ✓ Nefrotoksinlere uzun süreli maruz kalma (örneğin, kanser tedavisi için kemoterapi, proton pompası inhibitörleri, NSAID'ler, antimikrobiyal ajanlar, kontamine bitkiler ve bitki bazlı gıdalar, tarım kimyasalları, ağır metaller ve ısınlama)
- ✓ İklim (aşırı ısıya maruz kalma ve dehidrasyon)
- ✓ Enfeksiyonlar ve kronik inflamasyon (örneğin HIV, hepatit virüsü, sıtma, bakteriyel enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklar)
- ✓ Malignite (örneğin multipl miyelom)
- ✓ Akut böbrek hasarı atakları
- ✓ Obstrüktif üropati
- ✓ Doğumda (düşük doğum ağırlığı veya fetusun gelişmemişliği nedeniyle)

Tip 1 veya Tip2 diyabet, obezite, akut böbrek atakları, malignite, nefrotoksinlere uzun süre maruz kalma kronik böbrek hastalığını hem başlatıp hem de ilerleten faktörlerdir . Bunlara ek olarak arteriyel hipertansiyon, proteinüri, obstrüktif

üropati, sigara içme, hiperhomosisteinemi ve hiperürisemi de KBY'yi ilerletir (Romagnani ve ark., 2017).

Tablo 2.5.1. KBY Risk Faktörleri ve Sonuçları (S. Levey ve ark., 2003).

DUYARLILIK FAKTÖRLERİ	TANIMLAMA	ÖRNEKLER
HASSASIYET FAKTÖRLERİ	Böbrek hasarına yatkınlığı artırır.	İleri yaş, ailede kronik böbrek hastalığı öyküsü, böbrek kütlesinde azalma, düşük doğum ağırlığı, ABD'deki ırksal veya etnik azınlık durumu, düşük gelir veya eğitim
BAŞLATMA FAKTÖRLERİ	Böbrek hasarını doğrudan başlatır.	Diyabet, yüksek tansiyon, otoimmün hastalıklar, sistemik enfeksiyonlar, idrar yolu enfeksiyonları, idrar taşları, alt idrar yolu tıkanıklığı, ilaç toksisitesi
İLERLEME FAKTÖRLERİ	Böbrek hasarının kötüleşmesine ve böbrek hasarı başladıktan sonra böbrek fonksiyonlarında daha hızlı düşüşe neden olur.	Yüksek düzeyde proteinüri, yüksek kan basıncı, zayıf glisemik kontrol şeker hastalığı, sigara içmek
SON AŞAMA FAKTÖRLERİ	Böbrek yetmezliğinde morbidite ve mortaliteyi artırır.	Düşük diyaliz dozu (Kt/V), geçici damar yolu, anemi, düşük serum albümin düzeyi, geç sevk

Kt/V diyalizör üre klerensinin zamanla çarpımı ve üre dağılım hacmine bölünmesiyle elde edilir

2.6.KBY'nin Klinik Belirti ve Bulguları

KBY birçok kişide asemptomatik olmakla beraber check-up gibi tarama testlerinde, rutin bir muayenede bulguları görülebilir. KBY'nin nedenine bağlı olarak bazı kişilerde doğrudan böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın tezahürü olan semptomlar görülür. KBY ilerledikçe ve böbrek fonksiyonları azaldıkça, genel olarak aşağıdaki semptomlar ve ortaya çıkar.

2.6.1. Dış Görünüşte Olan Değişiklikler: KBY hastalarında anemiye bağlı ciltte solgunluk görülür. Erken cilt yaşlanması yaygındır (C.Webster ve ark.,2017). Bu durum kseroz veya kuru cilt, yağ ve ter bezlerinin önemli ölçüde atrofisinden kaynaklanır. Dermal damarlarda bazal membran kalınlaşması, endotelial aktivasyon ve kronik inflamasyon görülür. KBY de hastalarda lindsay tırnakları görülür. Lindsay tırnakları

yarım buçuk tırnaklar olarak da bilinir, tırnağın proksimal üçte ikisinin beyaz olması ve distalde normal veya koyu renk değişikliği olması durumudur. (C.Brewster, 2008).



Şekil 2.6.1.1. Lindsay tırnakları (Raja, 2021).

2.6.2. Hipertansiyon: KBY hastalarında %80-85 oranında hipertansiyon görülmektedir. KBY ilerledikçe hipertansiyon prevalansı artmaktadır Yapılan bilimsel çalışmalar sonucunda KBY’de hipertansiyon sebebi olarak sodyum birikimi, RAAS aktivasyonu, sempatik sinir sisteminin aktivitesinde şiddetlenme, sekonder hiperparatiroidiye bağlı hiperkalsemi ilişkili vazokonstriksiyon, eritropoietin(EPO) ile ilişkili hematokrit artışı ve nitrik oksit sentezinden sorumlu mekanizmaların bozulmasının neden olduğu rapor edilmiştir. Raas sisteminin etkin hale gelmesi sonucunda, glomerülde efferent arteriolar tonus afferent tonusundan daha fazla artmakta ve bunun sonucunda oluşan net efferent vazokonstriksiyon, intraglomerüler basıncı ve filtrasyon basıncını artırmaktadır. Bu durum hem sistemik hem de glomerüler hipertansiyona neden olmaktadır (Kaynar, 2020).

2.6.3. Nefes darlığı: Aşırı sıvı yüklenmesi, anemi kardiyomiyopatisi veya gizli iskemik kalp hastalığı nedeni olabilir.

2.6.4. Görüntülemeye böbrek şeklindeki değişiklikler: Görüntülemeye böbrek şeklindeki değişiklikler KBY’nin nedenine dair ipuçları verebilir

- İki taraflı inceltilmiş korteksli küçük böbrekler içsel hastalığı (örn. glomerülonefrit) düşündürür.
- Tek taraflı küçük böbrek renal arter hastalığına işaret edebilir.
- Çubuklaşmış kaliksler, kortikal skarlar kronik enfeksiyon veya iskemi ile birlikte reflüyü düşündürür.
- Büyümüş kistik böbrekler kistik böbrek hastalığını düşündürür.

2.6.5. Kaşıntı ve kramplar: KBY' de kaşıntının nedeni tam olarak anlaşılmamıştır. Kramplar ise genellikle geceleri daha kötüdür ve muhtemelen KBY'nin biyokimyasal anormalliklerinin neden olduğu nöronal tahrişten kaynaklanmaktadır (C.Webster ve ark.,2017).

2.6.6. Bilişsel değişiklikler: KBY'de metabolizma atık ürünleri atılamadığı için; bu ürünler vücutta toksik hale gelir. Üremik bir toksin olan tiamin antimetaboliti böbrekler tarafından temizlenemediği için vücutta transkelotazın inhibisyonu meydana gelir. Transkelotazın bu inhibisyonu, tiaminin tiamin pirofospata katalizinde sorunlara yol açar. Bu nedenle böbrek hastalığı olan hastalarda oksitiamin birikiminin neden olduğu fonksiyonel tiamin eksikliği de görülebilir. Tiamin eksikliği neticesinde hastalarda wernicke ensefalopatisi(WE) gelişebilir. WE ataksi, göz hareketi bozuklukları ve mental durum değişikliğine sebep olan akut nöropsikiyatrik bir sendromdur. WE tedavisi yeterli olmazsa ömür boyu sürecektir amnezi ve konfabulasyonla karakterize bilişsel bozukluğa dönüşebilir (Oudman ve ark., 2024).

2.6.7. Gastrointestinal semptomlar: KBY hastalarında gastrointestinal semptomlar KBY'nin evrelerine göre değişmektedir. KBY olan hastalarda iştahsızlık, disfaji, kabızlık, ishal, kusma gibi durumlar sıkça görülür. Ürenin ağız içindeki bakteriyel üreaz ile parçalanması sonucu üremik fetor ve tat duyusunda değişiklikler oluşmaktadır (Turgut ve Taşkapan., 2021).

2.6.8. İdrar çıkışında değişiklikler: Poliüri, oligüri, bozulmuş çözünen diürez veya ödem sonucu noktüri ve proteinüri görülebilir.

2.6.9. Hematüri: Glomerüler kanama, glomerüler kılcal damar duvarındaki bağışıklık hasarından kaynaklanır. Dismorfik kırmızı hücreleri gösteren mikroskopi ile alt sistem kanamasından ayırt edilir (C.Webster ve ark.,2017).

2.6.10. Proteinüri: Sağlıklı glomerüler filtre büyük proteinlere karşı neredeyse geçirimsiz olduğundan, proteinüri KBY'nin ayırt edici özelliğidir. Patolojik proteinürinin 2 temel mekanizması vardır: ya glomerüler bariyer protein için aşırı geçirgen hale gelmiştir ya da proksimal tübülde proteinin geri emiliminde problem vardır (Bökenkamp, 2020).

- Tübüler hasar düşük dereceli proteinüri ile sonuçlanır, tipik olarak <2 g düşük molekül ağırlıklı proteinler,

- Glomerüler hasar protein filtrasyonunda seçicilik kaybıyla sonuçlanır ve bu durum genellikle hiperfiltrasyonla daha da kötüleşir. 3.5 gr'ın üzerindeki kayıplar nefrotik aralık olarak kabul edilir.

2.6.11. Periferik ödem: Renal sodyum tutulumu neden olmakla beraber nefrotik sendromda hipoalbuminemiden dolayı azalan onkotik gradyan ile daha da kötüleşir (C.Webster ve ark., 2017).

Tablo 2.6.1. KBY belirti ve bulguları (T.C. Sağlık Bakanlığı Kronik Böbrek Hastalığı Klinik Protokolü, 2020)

Noktüri (>2 kez/gece)	Hıçkırık
Poliüri	Uyku güçlüğü
İdrar yapmada güçlük veya yanma	Cinsel işlevlerde azalma
Kanlı işeme, idrarda köpürme	Bacaklarda his bozukluğu ve huzursuzluk
Susama hissinde artış	Geceleri kas krampları
Bacaklarda ve göz çevresinde ödem	Kanama eğilimi
Hipertansiyon	Malnütrisyon
Halsizlik, güçsüzlük, çabuk yorulma	Nefes darlığı
Solukluk	Hipervolemi
İştah azalması	Perikardit
Bulantı ve kusma	Ruhsal bozukluklar
Ciltte kuruma ve kaşıntı	Konsantrasyon bozukluğu
Kirli-sarı cilt rengi	Letarji
Kemik ağrısı ve deformiteleri	Nöbet
Büyüme geriliği (çocuklarda)	Koma

2.7. KBY'nin Komplikasyonları

2.7.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

KBY kardiyovasküler hastalığa (KVH) sebep olmakta ve bu durum ölümle sonuçlanabilmektedir. Yapılan bilimsel çalışmalar sonucunda KBY artık KVH için ayrı bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir; bu risk böbrek fonksiyonundaki düşüşle birlikte artmakta ve son aşamada zirveye ulaşmaktadır (Privadarshai ve Rajappa., 2022). KBY hastalarında kreatinin ve diğer toksinler vücutta birikerek kardiyotoksisteye neden olmaktadır. Bu durum renin-anjiyotensin sisteminin anormal işlevine, kanın aşırı pıhtılaşmasına, sodyum ve su tutulmasına, HT'ye, anemiye ve yetersiz beslenmeye neden olur. Bu değişiklikler sonucunda KBY hastalarını miyokardiyal hasara yatkın hale gelir. Ayrıca kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonunu etkilediği için kalp yetmezliğine

yol açar. Buna karşılık, kalp yetmezliği böbrek kan perfüzyonunu etkileyebilir, böbrek yetmezliğinin ilerlemesini hızlandırabilir ve bir kısır döngü oluşturabilir. Bu nedenle KBY hastaları KBY olmayan hastalara göre daha çok artmış kalp yetmezliği riskine ve KVVH'ya bağlı ölüm oranına sahiptir. KBY hastalarının yaklaşık % 25'nde konjestif kalp yetmezliği vardır. Böbrek fonksiyonunun bozulmasıyla birlikte kalp yetmezliği görülme sıklığı büyük ölçüde artmakta hatta son dönem böbrek hastalığı (ESRD) olan hastalarda bu oran % 65-70 oranına ulaşmaktadır (Han ve ark., 2020).

2.7.2. Hematolojik Komplikasyonlar

Demir eksikliği anemisi, KBY'nin sık görülen bir komplikasyonudur. KBY hastalarında hem mutlak hem de fonksiyonel demir eksikliği mevcuttur. Fonksiyonel demir eksikliğinde vücuttaki demir depoları yeterlidir fakat ESA tarafından yönlendirilen; depolardan dolaşıma demir salınımı hızlı değildir. Bunun nedeni eritropoez için retiküloendotelial hücrelerden ve hepatositlerden demir depolarını toplama yeteneğini azaltan artmış hepsidin seviyesidir. Mutlak demir eksikliği, ciddi derecede azalmış veya demir depolarının yokluğu ile tanımlanırken, fonksiyonel demir eksikliği, yeterli demir depoları ancak eritroid öncüllerine dahil olmak için yetersiz demir varlığı ile tanımlanır. Mutlak demir eksikliğine diyaliz sırasında artan kan kaybı da sebep olmaktadır. Sık sık yapılan flebotomiler ve diyaliz tüpünde kalan kan demir kaybı da başka bir nedenidir. Yüksek demir kaybı oranı (1-3 g/yıl) aynı zamanda gastrit ve trombosit fonksiyon bozukluğunun birleşiminden kaynaklanan gastrointestinal kanamaya da bağlıdır. Bu hem diyalize hem de diyaliz dışı (ND) bağımlı KBY' ye hastalarında görülür. Mutlak demir eksikliğine gastrointestinal demir emiliminin azalması ve yetersiz beslenme de katkıda bulunur. Böbrek işlev bozukluğu arttıkça özellikle hastalığın ileri evrelerinde trombosit fonksiyon bozukluğuyla ilişkili olan kanama riskini de artırır (Gafer-Gvili ve ark.,2019). Bu durumun nedeni trombositlerdeki glikoprotein Ib ve glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerinin ekspresyonundaki azalma ve fibrinojenin glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerine bağlanmasının üremik toksinler tarafından engellenmesi, trombositlerin adezyonunda ve agregasyonunda bozulmadır (Yıldız ve ark.,2014).

2.7.3. Endokrin Bozukluklar

Böbrekler glikoz metabolizması ve insülin metabolizmasında aktif olarak görev alırlar ve üç şekilde katkı sağlarlar. Birincisi glukoneogenez yoluyla glikoz üretir ve salgılarlar, ikincisi metabolik fonksiyonlarını yerine getirebilmek için kandaki glikozu kullanırlar, üçüncüsü ise glikozu glomerulustan süzer ve glikozu böbrek tübülleri yoluyla yeniden emerek fazla glikozu idrar yoluyla vücuttan uzaklaştırırlar. Glikoz metabolizmasındaki iki ana mekanizma böbreğin iki farklı bölgesinde gerçekleşmektedir. Glikoz üretimi renal kortekste meydana gelir. Kullanımı ise böbrek medullasında gerçekleşir. İnsülinde glikozda olduğu gibi glomerulus tarafından filtrelenir ve kısmen proksimal tübüllerde tekrar emilir (Lema-Perez ve ark., 2021).

KBY böbrek işlevi bozulduğu için glukoz metabolizmasında sorunlar oluşmaktadır. KBY ilerledikçe insülin renal klirensi azalacağından KBY hastalarının insülin ihtiyacında azalma görülebilir.

KBY' li bireylerde T4 düzeyi normal seyrederken T4' ün T3' e dönüşümü bozulduğu için T3 düzeyleri genelde düşük seyreder. TSH düzeylerinde bir değişiklik olmayıp hastalar genel olarak ötiroiddir. KBY hastalarında TRH'ya yanıt bozulduğu için guatr hastalığı oranı artmıştır. Kadın ve erkeklerde üreme sistemi ile ilgili sorunlar görülebilir. Erkeklerde de aynı şekilde cinsel isteksizlik, erektile disfonksiyon ve ejakülasyon görülebilir.

KBY' de gastrin, sekretin, kolesistokinin, vazoaaktif intestinal polipeptid ve gastrik inhibitör peptid kanda artış gösteren hormonlardır. Fakat klinik önemi açıklığa kavuşturulamamıştır (Çavdar, 2019).

2.7.4. Sıvı ve Elektrolit Bozuklukları

KBY hastalarında GFH, 25ml/ dk'nın altına düştüğünde sıvı ve elektrolit bozuklukları başlayabilir. Hasarlı böbrek tarafından dengelenemeyen vücutta birikmiş olan elementler az veya orta derecede semptomlar vererek hastalık son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilir. İdrarın konsantre ve dilue etme yeteneğinin azalması nedeniyle su alımı kısıtlandığı için dehidratasyon ve hipernatremi gelişmekte, aşırı su alımında ise hiponatremi gelişmektedir. Azalmış atılıma bağlı olarak azotemi de gelişebilir.

KBY'li hastalarda hiperkalemi ve hipokalemi görülür. Hipokalemiye diyare, diüretik tedavisi, diyetle az alım, metabolik alkaloz gibi birçok neden sebep olabilir. Hiperkalemiye ise aldosteronu inhibe eden spiranolakton inhibitörlöri, hücre içi potasyumun hücre dışına çıkmasını sağlayan akut asidoz ve diyetle aşırı sodyum alımı neden olur.

KBY'de kalsiyum alımı azalmıştır. İlerlemiş böbrek yetmezliği olanlarda hipokalsemi daha çok görülmektedir. Bunun nedeni ise; kalsiyumun azalmış gastroinstestinal emilimi, D vitamini eksikliği, hiperfosfatemi ve PTH'ın kalsemik etkisine kemikteki dirençtir (Aylı ve Azak., 2005).

2.7.5. Metabolik Asidoz

Vücutta asit baz dengesini korumak böbreklerin temel görevlerinden biridir. Bu nedenle metabolik asidoz KBY hastalarında yaygın görülen komplikasyonlardandır. Normal olan böbrekler asit baz dengesini bikarbonatın yeniden emilmesi ve yeni bikarbonatın üretilmesi olarak iki mekanizma aracılığı ile düzenlerler. Böbrekler günlük 4500 mEq bikarbonat filtreleyebilir ve glomerulustan süzülen bikarbonatın yaklaşık %80'i proksimal tübülde yeniden emilir. Böbrekler distal nefron asit salgılanması ve amonyak üretimi yoluyla bikarbonat üretimine sebep olurlar.

Metabolik asidozda bikarbonat oluşumunda temel mekanizma amonyak üretimi yoluyla ve titre edilebilirden daha fazladır. Filtrelenen bikarbonat yeniden emilmekte fakat proksimal tübülde amonyak oluşumu arttığı için hücre içi bikarbonat üretimi de artmaktadır. KBY ilerledikçe böbreklerin amonyak üretimi azalmakta aynı zamanda böbrek asit yükünü atamamaktadır. Bu durum da metabolik asidoza yol açmaktadır

Metabolik asidozun ilerlemesi KBY'nin ilerlemesine yol açarken aynı zamanda tübülointerstisyel fibrozise de neden olur. Metabolik asidozu tedavi etmenin yolu asit alımını azaltmak, alkali içeren meyve ve sebzelerin tüketimin arttırmaktır (Kim, 2021).

2.7.6. Kemik Hastalıkları

KBY ilerledikçe hastalarda klinik ve subklinik anormallikler gelişmeye başlar. Bu durumun temelinde sekonder hiperparatiroidizm olmakla birlikte fosfor, kalsiyum, D

vitamini ve paratiroid hormonu (PTH) metabolizmasında başlayan ve birbirini etkileyen bozukluklardır.

Sağlıklı bireylerde PTH geri beslenme döngüsünde kalsiyumu algılayan reseptörler aracılığı ile hipokalsamiye yanıt olarak salgılanır. PTH kalsiyum kemik rezorpsuyunun ve renal kalsiyumun yeniden emiliminin artmasına, bağırsaktan kalsiyum alımını artıran 1,25(OH)₂ vitamin D sentezlenmesini sağlar. KBY ilerledikçe fosfat tutulması serum kalsiyum düzeyinin azalmasına yol açar ve bu durum PTH sekresyonunu artırarak sekonder hiperparatiroidinin oluşumuna sebep olur. Yapılan bilimsel çalışmalarda KBY hastalarında SHPT'ye bağlı ölümler olduğu gösterilmiştir. SHPT aynı zamanda vasküler kalsifikasyona, renal osteodistrofiya, osteitisfibrosaya sistikaya ve dinamik kemik hastalığına sebep olmaktadır.

Ulusal Sağlık ve Beslenme'nin verilerine göre KBY hastalarında kemik kırıkları artmakta, hastalığın erken dönemlerinde dahi morfolojik kemik hastalıkları görülmekte, hastalığın 3.ve 4. evrelerinde SHPT'den kaynaklı döngü bozuklukları nedeniyle osteitis fibrosa sistika ve karışık osteodistrofi görülmektedir.

Serum kalsiyumunda değişiklikler olmadan inravönez olarak verildiğinde PTH hormonunun salınımı engelleyen D vitamini analogları, KBY'nin 3. ve 4. Evrelerinde oral verildiğinde SHPT'yi düzelterip kemik hastalıklarını önleyebilir (Williams, 2009).

2.7.7.Dislipidemi

KBY'de dislipidemi sebebi triglisret açısından zengin olan lipoproteinlerin (TRL), çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (VLDL), orta yoğunluklu lipoproteinlerin (IDL) ve şilomikronların metabolizmasının bozulmasıdır. TRL, VLD, IDL ve şilomikronların metabolizmasındaki ana bozukluğun sebebi yüksek yoğunluklu lipoprotein olan HDL'nin işlevini tam olarak yapamamasıdır.

KBY hastalarında hipertrigliseridemi ve düşük seviyelerde yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) görülür. Hipertrigliserideminin gelişme sebebi TRL metabolizmasında yer alan enzimlerin aktivitesinin değişmesidir. HDL-C ve hipertrigliserimi kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörüdür.

Dislipidemi KBY'nin erken evrelerinde görülmeye başlar ve hastalık ilerledikçe prognozu kötüleşir. Çünkü plazma HDL seviyeleri de hastalığın evrelerine göre daha

düşük seyreder. Hemodiyaliz artmış olan triglisreit düzeylerini kısmen azaltsa bile periton diyaliz aşırı glikoz yükü nedeniyle trigliserit düzeyini arttırır (Kochan ve ark., 2021).

2.7.8.Malnütrisyon

Malnütrisyon KBY hastalarında yaygın olmakla beraber hastalarda enfeksiyon görülme sıklığını arttırmakta, hastanede kalış süresini uzatmakta ve ölümlere neden olmaktadır. Bu durumun önlenmesi nedeniyle Uluslararası Renal Beslenme ve Metabolizma Derneği, KBY'de beslenme durumunun değerlendirilmesi ve yetersiz beslenmenin teşhisi için protein enerji israfı (PEW)'i geliştirmiştir.

PEW tanısı, vücut ağırlığı, kas kütlesi, serum kimyası ve diyet alımını olarak 4 kategori içermektedir, tanı için hastada bu kategorilerden 3 tanesinin olması yeterlidir.

Kötü Beslenmeye İlişkin Küresel Liderlik Girişimi(GLIM) ise malnütrisyon tanımını fenotipik ve etiyolojik kriterlere göre belirlemektedir ve tanı için fenotipik ve etiyolojik kriterin ikisindende en az birer kategori içermelidir. GLIM'e göre fenotipik kriterler; kilo kaybı, düşük vücut kitle indeksi ve azalmış kas kütlesidir. Etiyolojik kriterler ise, besin alımının azalması ve inflamasyondur (Eyre ve ark., 2022).

KBY hastalarında klinikte malnütrisyon kriterleri olarak kullanılan parametreler; biyokimyasal parametreler, antropometrik ölçümler, vücut kompozisyonun analizi ve diyet protein alımının değerlendirilmesidir. KBY hastalarında malnütrisyon nedenleri olarak metabolik asidoz, hormonal değişiklikler, anemi, biyouyumsuzluk, sekonder hiperparatiroidizm, yetersiz diyet, yetersiz diyaliz, gastropati, psikososyal ve sosyoekonomik faktörler sayılabilir (Sezer ve ark., 2000).

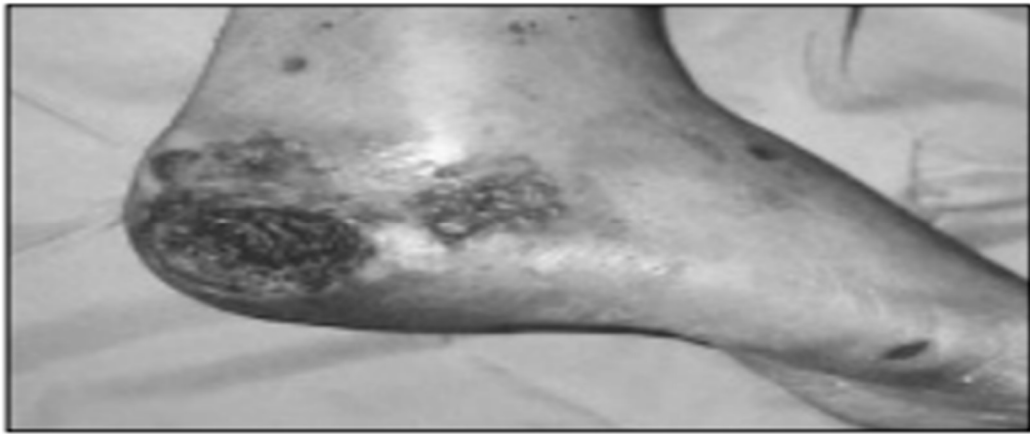
2.7.9 Hiperürisemi

İnsan vücudunda üretilen ürik asidin %70' inin boşaltımını sağlayan organ böbreklerdir. Bu nedenle böbrek işlev kaybında hiperürisemi gelişir (Liu ve ark., 2023). Hiperürisemi böbrek hastalığının ilerleten bir risk faktörüdür. Serumda ürik asidin yükselmesi renal arteriyolopatiye , inflamasyona, tübüler hasara, tübülointerstisyel fibroza yol açar (Pan ve ark., 2021). Serumda ürik asidin yükselmesi GFR'nin azalmasına da neden olmaktadır. Ürik asit kristalleri böbrek epitel hücrelerine yapışmakta ve böbrek taşı oluşumu riskini arttırmaktadırlar. Bu durum GFR'yi azaltmaktadır. (Ayyıldız, 2016).

2.7.10. Kalsifaksi

Kalsifaksi, derin dermis ve deri altı yağ dokudaki arteriyoller mikrovasküler yapıda kalsiyum birikmesinden kaynaklanan ölüm riski yüksek bir hastalıktır. KBY’de böbrek işlev bozukluğu nedeniyle D vitamini sentezi azalmakta, kalsiyumun yeniden emiliminin ve fosfat atılımının bozulması sekonder hiperparatiroidizme yol açmakta ve serum kalsiyum düzeyi artmaktadır, bu durum ise kalsifaksiyonu kolaylaştırmaktadır.

Kalsifaksinin tanısı zor konmakla beraber KBY’de ağrılı nodüller, sertleşmiş plaklar, koyu renkli liveoid plaklar veya beyazlaşmayan retiform purpura ile kendini göstermektedir, çoğunlukla da SDBY hastalarında görülmektedir (G.Marin ve ark., 2022).



Şekil 2.7.10.1. Diyaliz hastasında kalsiflaktik deri lezyonu (Sümer ve ark., 2009)

2.7.11. Enfeksiyon

Enfeksiyonlar KBY hastalarında ikinci yaygın ikinci ölüm nedenidir ve kardiyovasküler hastalıklara da sebep oldukları için yataklı tedavi gerektirmektedirler.

KBY hastalarında SDBY’de hastada enfeksiyon yükseldiği zaman C reaktif ve proinflatuar sitokinlerin seviyeleri artar. Yapılan bilimsel çalışmalarla KBY’nin leptin gibi proinflatuar adipokinlerle ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Bağışıklık sisteminin çalışma mekanizmasında saf T hücrelerinin antijenlere yanıt verebilmesi makrofajlar ve dentrit hücrelerinin yardımıyla olmaktadır. KBY’de makrofajlar ve dentrit hücreleri değişime uğramaktadır. KBY’de immün bozukluk hücresel düzeydedir ve sitokin artışına sebep olmaktadır (Syed-Ahmed ve Narayanan., 2019).

Tablo 2.7.11.1. KBY’de Başısklık Hücresleri (Syed-Ahmed ve Narayanan., 2019).

Nötrofillerin bakteri yok edici yeteneği azalır.
Hiporeaktif monositler ve dendritik hücrelere farklılaşmada azalma
Timik T hücre çıkışının azalması
T hücresi tepkisinin bozulmuş aktivasyonu
İndüklenmiş T ve B hücresi apoptozunun aktivasyonu
B lenfositlerinde azalma

2.7.12. Psikososyal Sorunlar

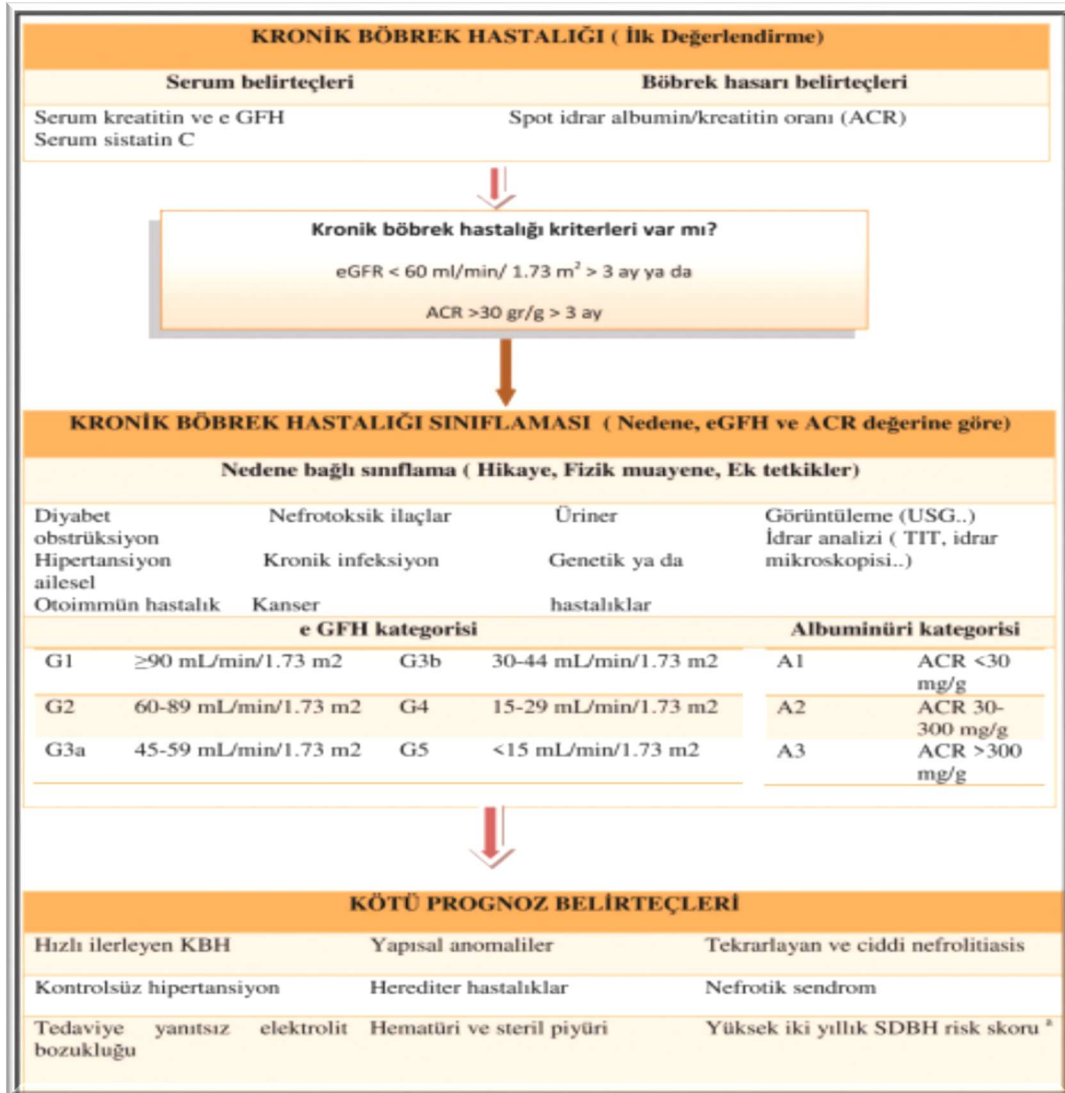
KBY merkezi sinir sistemi dahil olmak üzere bütün sistemlere zarar veren bir hastalıktır. Başlangıçta yorgunluk, kafa karışıklığı, hafıza bozukluğu ile kendini gösterebilir zaman ilerledikçe hastalarda oryantasyon bozukluğu, sinirlilik, halüsinasyonlar, anksiyete, depresyon, uyusukluk ve koma görülmeye başlanır. KBY’de ilaç kullanımları, diyet kısıtlamaları, yaşam tarzı değışiklikleri gün geçtikçe hasta ve ailelerini zor durumda bırakmaktadır (C.Dinwiddie ve Burrows-Hudson., 2006) .

2.8. KBY’nin Tedavisi

KBY’de böbrek hasarında klinik bulgular asemptomatik hematüriden böbrek hasarı oluşuncaya kadar geniş bir süreci kapsar. KBY geliştiğinde hastada böbreklerde normal nefronlarda kopyasyon amaçlı hiperfiltrasyon ve fonksiyon artışı gözlenir. Hiperfiltrasyon kısa vadede koruyucu olmakla beraber zamanla böbreklerde hasara ve proteinüriye neden olmaktadır. Böbreğin bu süreçte aldığı hasarı obezite, ailesel olarak böbrek hastalığına yatkınlığı ve ateroskleroz gibi durumlar etkilemektedir. Bu süreçte angiotensin- converting-enzim(ACE) inhibitörleri ve angiotensin II reseptör blokeri(ARB) kullanılmalıdır.

Böbrek fonksiyon kaybı ve serum kreatinin oranı yüksek olan hastaya öncelikle fiziki muayene yapılmalı ve hikayesi dinlenmelidir. Nefrostatik madde kullanımı var mı, yaşadığı coğrafya, sigara kullanımı var mı sorgulanmalıdır. 50 yaş üstü hastalarda renal arter darlığı düşünmeli ve tetkik istenmelidir. Serebrovasküler, kardiovasküler ve periferik arter hastalığı olması, aile öyküsünde polikistik böbrek hastalığı, üromodulin ilişkili böbrek hastalıkları, C3 glomerulopatisi, Ig A nefropatisi, Fabry ve vesiko-üretal reflü sorgulanmalıdır.

Hastanın renal fonksiyonu GFH ölçülerek yapılmalı, mikroskopik ve kimyasal olarak idrar analizi istenmelidir. Böbreklerin radyolojik değerleri görülmelidir. KBY için genel değerlendirme aşağıdaki tabloda verilmiştir (G.Bek ve K.Gönüllü., 2020).



Şekil 2.8.1. KBY'nin genel değerlendirilmesi (G.Bek ve K.Gönüllü.,2020).

2.8.1.KBY’de İlaç Tedavisi

2.8.1.1. Antihipertansif ilaçlar

Antihipertansif ilaç kullanımında önemli olan kan basıncının ilaca olan duyarlılığıdır. Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörleri (ACEİ), Anjiotensin Reseptör Blokerleri (ARB) efferent arteriyolde belirgin dilatasyona neden olarak antihipertansif etkinliğin yanında proteinüriyi azaltıcı etki gösterdikleri için KBY de ilk tercih edilen antihipertansiflerdir. Bu ilaçların kullanımında önemli olan renal hiperfüzyondan kaçınmaktır; bunun içinde en düşük dozla tedaviye başlanmalı alınan cevaba göre doz ayarlanmalıdır (Sarı ve Ersoy., 2016).

2.8.1.2. Diüretikler

KBY hastalarının %50’sini etkileyen subklinik bir hacim yükü vardır ve bu durum hastalarda kalp ve damar hastalıkları için risk oluşturmaktadır. Yapılan bilimsel çalışmalarda KBY’li hastalarda diüretik tedavisinin hacim yükünü azalttığı, sol ventriküler kitle indeksini ve arteriyel sertliğini iyileştirdiği görülmüştür. Diüretik tedavileri aynı zamanda gece kan basıncında olan düşüşleri de engeller (Pugh ve ark., 2019) .

KBY’de yaygın olarak kullanılan diüretikler tiazid ve tiyazid benzeri diüretikler, döngü diüretikleri olan furosemid ve torsemiddir (Geargianos ve Agarwal., 2023).

2.8.1.3. Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanal blokerlerinin kimyasal olarak birçok çeşidi olmakla beraber, hepsi kan damarları üzerinde ortak etki göstererek vazodilatasyona neden olurlar ve kardiyak tedaviye yardımcı olurlar. Kalsiyum kanal blokerleri aralarında yapısal farklılık nedeniyle dihidropiridin ajanları (amlodipin, nifedipin, nikardipin ve felodipin,v.b) dihidropiridin olmayan (verapamil ve diltiazem,v.b) ajanlar olarak ikiye ayrılır. Farmokojik etki olarak birincil görevleri kalsiyum akışını bloke etmek olmasına rağmen verapamil ve diltiazem nabız hızını düşürdükleri için kalp atış hızını düşüren ajanlar olarak bilinmektedirler (H. Frishman, 2007).

2.8.1.4. İmmünosupresif Ajanlar

İmmunosupresif ilaçlar böbrek transplantasyonla aktifleşen alloimmün reaksiyonlara karşı savunma cephesi olarak kullanılmakta, immün yanıtları baskılamakta, nakredilen böbreğin hayatta kalmasını sağlamakta ve sistemik ilaç toksitesini azaltmaktadırlar. Sirolimus, basiliximab/daclizumab, tacrolimus ve glukokortikoidler kullanılan bazı immunosupresif ilaçlardır (Gorantla ve ark., 2000).

2.8.1.5. Kalsiyum Fosfat Bağlayıcılar

KBY ilerledikçe vücutta fosfor ve kalsiyum düzeyleri bozulmaktadır. Bu durum da çeşitli hastalıklara sebep olmaktadır. Bu nedenle KBY hastalarında uygun diyetle beraber fosfat bağlayıcı olan kalsiyum karbonat, kalsiyum asetat, sevelamer gibi ajanlar kullanılmaktadır (Aylı ve Azak., 2005).

2.8.1.6. Eritropoetin Uyarıcı Ajanlar (EUA)

KBY’de böbrek foksiyonun bozulması nedeniyle eritroprotein üretiminde azalma olmaktadır ve hastalarda renal anemi görülmektedir. (Cheng ve ark., 2015). Anemi KBY hastalarında sıklıkla görülen bir durum olmakla beraber hastanede tedaviyi gerektirebilir ve hastayı ölüme kadar götürebilir. Bu nedenle hastalarda EUA’lar kullanılmaktadır. Hastalarda EUA’ların kullanımı fiziksel aktiveyi, bilişsel işlevi, yaşam kalitesini arttırmanın yanında hastanelerde kan transfüzyon yükünü azaltmışlardır (Sakaguchi ve ark., 2019). EUA tedavi şekli 2012 KDIGO kılavuzunda düzenlenmiştir. Kılavuza göre EUA’lara başlamadan önce diğer anemi nedenleri dışlanmalı, beslenmeye ait bozukluklar giderilmelidir. Kanser tedavisi gören hastalarda EUA tedavisinden uzak durulmalıdır. EUA’lar Hb < 10 g/dl olan hastalarda başlanmalıdır. Tedavi süresince Hb düzeyi < 9g/dl’nin altına düşmemeli >13g/dl’nin üzerine çıkmak için de uğraşılmalıdır. Günümüzde kullanılan EUA dozları ve hedef değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (Sadioğlu ve Ertürk., 2020).

Tablo 2.8.1.6.1. ESA dozları ve önerilen hedef değerler

	Başlangıç	İdame
Epoetin alfa	50- 150 IU/kg/hf	25-75 IU/kg/hf
Darbepoetin alfa	0,25-0,75 mcg/kg/hf	0,13-0.35 mcg/kg/hf
Metoksi polietilen	0,4-0,94 mcg/kg	0,8-1,88 mcg/kg
Glikol epoetin beta	2 haftada 1	4 haftada 1
Hb	< 10 g/dl	11-12 g/dl
Ferritin	200-,500	
Transferrin sat	20%-40%	

2.8.1.7.Hipoglisemik ilaçlar

KBY’de pre diyaliz ve diyaliz hastalarındaki hedef, hipoglisemiye göz önünde bulundurarak HbA1c düzeyini netleştirerek kişiye özgü kılmaktır. KDIGO’ya göre hipoglisemi riski olan hastalarda HbA1c düzeyi $>7\%$, diyaliz tedavisi alan hastalarda HbA1c düzeyi $7-8\%$, yaşlı hastalarda HbA1c düzeyinin 8% ’e yakın tutulması önerilmektedir. DM’de ilaçlı tedavi düşük hipoglisemi riski olan ajanlar kullanılarak yapılır. KBY’li hastalarda ilaç tercihi hastanaların renal fonksiyonları sürekli değerlendirilerek yapılmalıdır. Çünkü hastalarda zamanla ilaç metabolizması değişmekte, albuminüri düzeyi azalıp artabilmekte, renal glukoz salınımı değişebilmektedir.

KBY’de insülin dışı ilaçlar veya hipoglisemik ilaçlar farklı mekanizmalarla kan şekeri düzeyine etki ederler. Bunlardan bazıları ve etki mekanizmaları şöyledir: Sülfonilüreler, meglitinidler ve inkretin mimetikler gibi hipoglisemik ilaçlar pankreastan insülin salgılanmasını artırır, metformin ve glitazonlar periferde insülin duyarlılığını artırır, affa-glukozidaz inhibitörleri bağırsakta glukoz emilimini azaltır(Timuçin ve ark., 2016).

2.8.2. Diyaliz Tedavisi

KBY’de hasta evre 4’e ulaştığında yani $GFR < 30 \text{ ml/dk/m}^2$ ’nin altına düştüğünde nefrolağa yönlendirilmelidir. Önemli olan hasta ve ailesine bu süreçte eğitim vermek, erken uygun renal replasman tedavisinde yol göstermek, diyaliz düşünülüyorsa multidisipliner bir yaklaşımla hastanın diyalize erişimini sağlamaktır. Hastalara prediyaliz ve renal replasman tedavisi(hemodiyaliz,periton diyalizi, renal

transplantasyon) için seçenekleri sunulmalı, hemodiyaliz ve periton diyaliz hakkında bilgi verilmelidir (Demirtaş ve Ersoy., 2020).

Hastalar KBY tanısı aldıklarında böbrekler fonksiyonlarını gerçekleştiremediği zaman hasta 8-14 günlük süreç içerisinde ölür. Böbrekler iflas ettiğinde esas tedavi böbrek naklidir fakat uygun donör bulmak zaman alacağından hastaların hayatta kalmalarını sağlamak için diyaliz tedavisine başvurulur. Diyaliz, suda erimiş maddelerin(vücutta istenmeyen moleküllerin) yarı geçirgen bir zarla vücuttan uzaklaştırılması demektir. Diyaliz cihazı pahalı bir cihazdır ve belirli merkezlerde bulunmaktadır. Diyaliz cihazına yapay böbrekte denilmektedir. Diyaliz cihazı, diyaliz tüpü olarak adlandırılan etrafı özel selofan membranla çevrili kan kanallarından kan geçirilirken membranın diğer tarafındaki diyaliz sıvısına kandaki istenmeyen maddelerin geçirilmesi prensibine göre çalışır. Diyaliz sıvısında kandan uzaklaştırılması gereken moleküllerin kontrasyonu hiç bulundurulmaz ya da düşük tutulur ve membranın iki tarafında da konsantrasyon eşit oluncaya kadar diyaliz devam eder. Diyaliz cihazı böbrek nakli olmadan haftada üç kez 4-6 saat kullanılarak hastanın sağkalım süresini 15-20 yıl uzatabilmektedir (Aktümsek, 2001).

KBY’de hastalarını diyalize başlatmak için kesin bir eGFR değeri saptanamamıştır. Diyalize başlatmak için uygun bir zamanlama çok belirli değildir fakat renal replasman tedavisi için hazırlanmış olan risk denklemlerini kullanmak süreci yönetmede faydalıdır (Demirtaş ve Ersoy.,2020).

Tablo 2.8.2.1. Renal replasman tedavisi başlama riski ile ilgili olarak geliştirilmiş başlıca risk değerlendirme denklemleri

RRT riski değerlendirilen hasta grubu	RRT Risk Tahmini	Referans
KBH evre 3-4	5 sene içinde RRT başlama riski yaş, cinsiyet, eGFR, hemoglobin, proteinüri/albuminüri, sistolik tansiyon, antihipertansif ilaç kullanımı, DM verileri kullanılarak	Schroeder ve ark.
KBH yaşlılarda	5 yıllık mortalite tahmini yaş, cinsiyet, ırk, eGFR, idrar alb/kreat, sigara kullanımı, DM, kalp yetmezliği ve inme geçmişi verileri kullanılarak	Bansal ve ark.
75 yaş üzeri, 3 aydan kısa süredir diyalizde	Mortalite tahmini cinsiyet, komorbiditeler, albumin seviyesi ve mobilite verileri kullanılarak	Couchoud ve ark.
15 yaş üzeri, diyalize başlıyor	6 aylık mortalite tahmini yaş, kilo, kronik akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı, perifer damar hastalığı, serebrovasküler hastalık verileri kullanılarak	Ivory ve ark.

Diyaliz diyaliz adımı işlemi vücut dışında yapay bir zarla yapılırsa hemodiyaliz, periton boşluğunda periton zarı ile yapılırsa periton alır. (Erek., 2005)

2.8.2.1 Hemodiyaliz

Hemodiyaliz, hemodiyalizör veya diyalizör yoluyla çözünen madde değişimi için hastanın kanının vücut dışı dolaşımını kullanan terapötik bir işlemdir.

Hemodiyalizin amacı üreminin klinik ve biyokimyasal sonuçlarını azaltmaktır. Böbrek yetmezliğinin morbiditesi konservatif tıbbi tedavi ile hafifletilemediği zaman hemodiyaliz başlatılmalıdır.

KBY dinamik, ilerleyicidir ve konservatif tıbbi tedavinin hastanın durumuna göre uygun olarak ayarlanmasına rağmen sonuçta son dönem böbrek yetmezliğine yol açar (A. Elliott ve Hons., 2000). Önemli kısıtlamalarına, orta ve büyük moleküllü maddelerin zayıf temizlenmesine, yüksek enfeksiyon, kalp –damar hastalıklarının artan insidansına rağmen son dönem böbrek hastalarında böbrek nakli kısıtlı olduğu için hemodiyaliz yaşamı sürdüren ve en yaygın kullanılan tedavi yöntemidir (Basile ve ark., 2020).

Plazma proteinine bağılı olmayan ve suda eriyebilen düşük molekül ağırlıklı maddeler hemodiyaliz ile vücuttan atılırlar. Hemodiyaliz işleminin gerçekleşmesi için kan akımının yeterli olması gerekmektedir. Kan akımı kalıcı ve geçici vasküler giriş yoluyla sağlanmaktadır. Geçici vasküler giriş yolu için sık kullanılan yöntem çift lümenli bir kataterin femoral, subklavyen ya da internal juguler vene yerleştirilmesidir. Kalıcı vasküler giriş yolu ise arteriyovenöz greft, arteriyovenöz fistül ve kalıcı katater olmak üzere 3 tanedir (Akpolat ve Utaş., 2008).

2.8.2.2. Periton Diyaliz

Periton diyaliz, PD katateri, PD solüsyonları, periton zarı ve bununla ilgili vasküler yapı olmak üzere 3 temel bileşeni olan renal replasman tedavisidir (Teitelbaum ve Burkart., 2003)

Periton diyalizinde, periton kılcak kanı ile periton boşluğundaki diyaliz solüsyonu arasında, damar duvarı, interstisyum ve mezotelyumdan oluşan periton zarı boyunca çözünen madde ve sıvı değişimi olmaktadır. Çözünen maddenin hareketi difüzyon ve konvektif taşınmanın fiziksel yasalarını takip eder ve sıvı değişimleri, periton diyalizi solüsyonlarına uygun ozmotik ajanların eklenmesiyle oluşturulan ozmozla meydana gelmektedir. Periton diyalizinde zarın yapısı ve kan akışında değişiklik yapılamayacağı için maksimum yarar sağlayabilmek için yapılabilecek tek işlem diyaliz solüsyonlarının akış hızıdır. Periton diyaliz hemodiyaliz ile karşılaştırıldığında hemodiyalizden daha ucuzdur, seyahat, çocuklar, yaşlılar ve kardiyovasküler hastalıkları olanlar için daha uygundur. Rezidüel böbrek fonksiyonunun daha uzun süre korunmasını sağlar (Gökal ve Mallick., 1999). Periton diyalizinin avantajları; kendi bakımıyla ilgilenebilen hasta, özgür program, diyetle daha az kısıtlama, stabil kan seviyeleri, okul ve çalışma hayatına devamlılık, iğne yok, daha iyi kan basıncı kontrolü ve kardiyovasküler stabildir (Redmond ve Doherty., 2005). Dezavantajları ise; kalıcı dış katater, kilo alımı, diyaliz makinesi için sıvı depolama ihtiyacı ve septisemidir. Periton diyalizin birçok komplikasyonu olmakla beraber en önemli komplikasyonu septisemidir ve ölümcül olabilir (Henderson, 2016).

2.8.3. Renal Transplantasyon

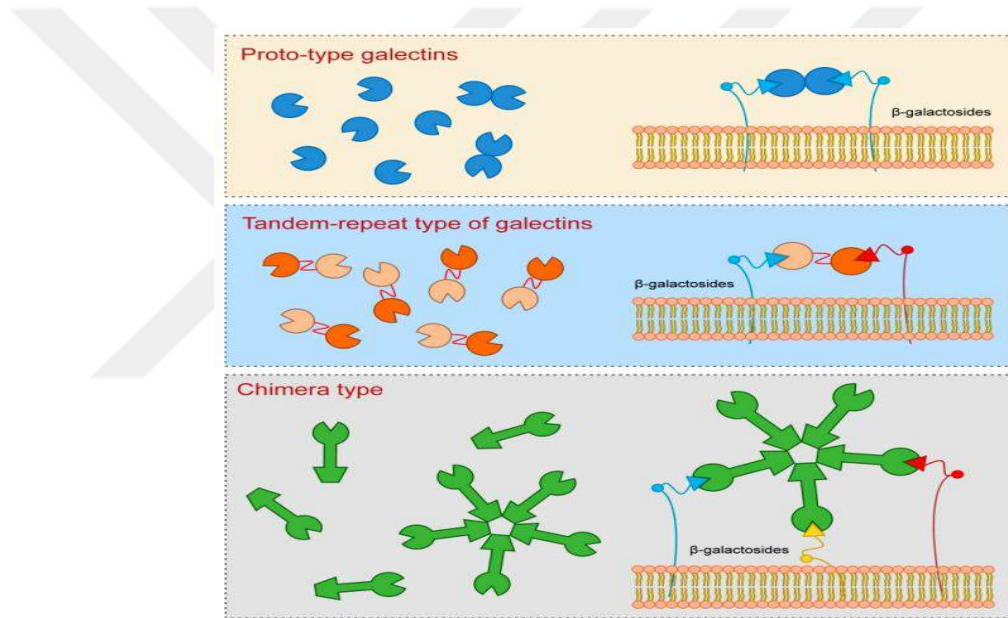
KBY’de terminal dönemindeki hastalara canlı veya kadavradan alınan sağlam böbreğin nakledilmesine renal transplantasyon denir. Başarılı bir renal transplantasyon

sonucunda böbrek diyaliz işleminden farklı olarak tüm işlevlerini tekrar kazanır, böylece hasta önceki hayatına dönebilir ve yaşam kalitesi artar. Ayrıca böbrek transplantasyonu hemodiyalize göre daha ucuzdur (Totan ve ark., 2016). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada nakil yapılmış hastalar ve diyaliz tedavisi alan hastalar 3-4 yıl takip edilmiş olup, diyaliz yapılan hastaların sonuçları ile transplantasyon yapılan hastaların kontrol sonuçları karşılaştırıldığında transplantasyon yapılan hastalarda mortalite oranının % 68 oranında azaldığı görülmüştür. Transplantasyon obezler, yaşlılar ve hepatit c'liler de dahil olmak üzere birçok hasta grubu için yaşama avantajı sağlamıştır. Günümüzde yapılan nakillerde geçmiş yıllara oranla hayatta kalan allograft ve hasta sayısı artmakla beraber, bir yıl içerisinde akut red oranları en aza indirgenmiş olmakla beraber yine de mortalite engelenememektedir (C.Magee ve Pascual., 2004). Renal transplantasyon ürolojik ve vasküler bileşenleri içeren cerrahi bir işlem olduğu için beraberinde komplikasyonlarda olmaktadır. Bu komplikasyonlar hasta kayıplarına yol açmaktadır. Yapılan bilimsel çalışmalarda komplikasyon oranı %5-25 arası gösterilmektedir. Komplikasyonlar erken dönemde akut rejeksiyon, enfeksiyon ve diyabet geç dönemde ise immunosupresif tedaviye bağlı yan etkiler, allograft ile ilişkili hastalıklar, renal hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve viral enfeksiyonlardır. Bunların dışında hastalarda cerrahi komplikasyonlar, vasküler komplikasyonlar, arteriovenöz fistüller, üriner sistem komplikasyonları, transplant yatağı komplikasyonları, skrotal komplikasyonlar görülebilir (Totan ve ark., 2016).

3. GALEKTİN-3

Galektinler, β -galaktozid bağlayıcı lektin ailesinin üyesi olmakla beraber korunmuş karbonhidrat tanıma alanına (CRD) sahiptirler. Memelilerde 15 çeşit galektin vardır ve karbonhidrat tanıma alanlarına göre 3'e ayrılırlar.

- Tek bir CRD'ye sahip prototip galektinler,
- İki CRD'li art arda tekrarlanan galektinler,
- Esnek N-terminal alanına (1-3) bağlı tek bir CRD'ye sahip kimera tipi galektinler (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Galektinlerin yapılarına göre sınıflandırılması
(Srejovic ve ark., 2020).

Gal-3 kimera tipi galektindir ve kromozom 14 üzerinde yer alan tek bir gen olan LGALS3 tarafından kodlanan 35-kDa'lık bir proteindir. Gal-3 omurgalılarda yapısal olarak N-terminal alanı ve C-terminal alanı olmak üzere 2 alandan oluşur. Gal-3'ün N-terminal alanı multimerizasyonu için önemlidir ve hücre içi proteinlerle etkileşimde bulunabilir. Gal-3 ilk 12 amino asidinin salgılanması ve nükleer translokasyonu için gereklidir.

Gal-3, tüm bağışıklık hücresi türleri (makrofajlar, monositler, dendritik hücreler, eozinofiller, mast hücreleri, doğal öldürücü hücreler ve aktive edilmiş T ve B hücreleri),

epitel hücreleri, endotel hücreleri ve duyu nöronları dahil olmak üzere insan dokularında eksprese edilir. Galektin -3'ün embriyogenez ve gelişim dönemindeki dokulardaki dağılım oranı yetişkinlik döneminden daha fazladır ve embriyogenezin erken evrelerinde daha çok epitel, böbrek, kondrositler ve karaciğerde bulunur (Dong ve ark., 2018).

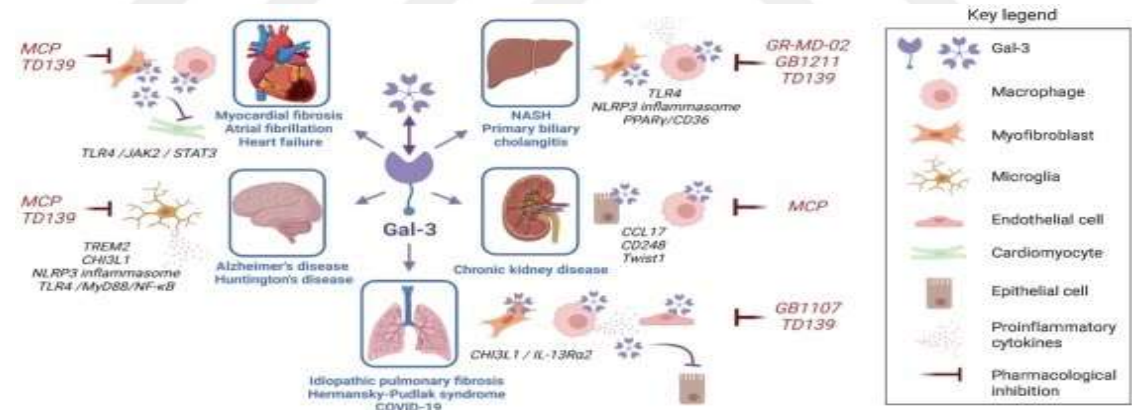
Gal-3 sitoplazmadaki serbest ribozomlarda sentezlenir. Gal-3'ün endoplazmik retikuluma geçmek için herhangi bir sinyal dizisi yoktur. Gal-3 endoplazmik retikulum/golgi ağını geçmese de, hücre dışında da bulunduğu dair birçok kanıt bulunmaktadır. Gal-3'ün hücrelerden nasıl salgılandığı henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Gal-3'ün hücre içi, hücre dışı ligandları bulunmaktadır. Hücre dışı ligandları laminin, fibronektin, tenaskin, kondroitin sülfat ve Mac-2'dir. Hücre içi ligandları sitokeratinler, CBP70, Chrp, Gemin4, Alix/AIP-1, Bcl-2'dir.

Yapılan çalışmalar da Gal-3'ün astım, ateroskleroz, atopik dermatit, hipertansiyon, hiperkolesterolemi birçok hastalıkla ilişkisi olduğu görülmüş olup birçok hastalık içinde tanısal veya prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (Sciacchitano ve ark., 2018). Birçok çalışmada gal-3 ekspresyanunun kanser lezyonlarında arttığı bildirilmiştir (Califie ve ark., 2004). Doverhag ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yenidoğan iskemisi ve hipoksisine maruz kalan farelerde gal-3 RNA ekspresyonunun 8, 24 ve 72 saat sonra arttığı, gal-3 eksikliği farelerde gal-3'ü olan farelere göre doku hasarının az olduğu görülmüştür. Yapılan bu ve benzeri çalışmalarla gal-3'ün aynı zamanda teropatik hedefler içinde kullanılabileceği gösterilmiştir (Srejavic ve ark., 2020). Gal-3 kalp hasarı ve inflamasyona karşı yanıt olarak miyokardın patolojik yeniden şekillenmesinde önemli bir rol oynar. Bu durum daha sonra atriyal fibrilasyon ve kalp yetmezliğinin bir özelliği olan miyokardiyal fibroza yol açar. Yapılan bir çalışmada miyokard iskemisi fare modellerinde, artan gal-3 düzeyleri sol ventrikül disfonksiyonu ve kardiyak lezyon bölgelerinde artan inflamatuvar ve fibrotik yanıtla ilişkilendirilirken, gal-3 geninin yok edildiği fareler miyokard inflamasyonundan, oksidatif strese ve doku apoptozundan korunmuştur. 2014 yılında ABD'de gal-3'ü kardiyovasküler belirteçler listesine dahil etmiştir. Serum gal-3 düzeyleri kronik kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü sonrası ölüm oranının artışı sebebi ve hastaneye yatışın nedeni olarak tespit edilmiştir. Gal-3'ün inflamasyon ve fibrozis üzerinde etkileri bulunmaktadır. Karaciğer, böbrekler, akciğerler

ve beyin gibi hayati organları etkileyen çeşitli hastalıklarda iltihaplanma ve fibrozada yol açmaktadır (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Gal-3'ün İnflamasyon ve Fibrozis Üzerindeki Temel Etkileri

Akut inflamatuvar yanıtın başlatılması ve güçlendirilmesi
Makrofaj aktivasyonu ve yaralanma bölgelerine katılım
Proinflamatuvar sitokinlerin sürekli üretimi
Kronik bir inflamatuvar durumun devam etmesi
Makrofaj polarizasyonu: M1'den M2 fenotipine geçiş
Fibroblasttan miyofibroblasta geçiş
Endotelden mezenkime geçiş
Epitelden mezenkime geçiş
Miyofibroblast aktivasyonu ve proliferasyonu
Artan ekstraselüler matris ve kollajen birikimi
Doku kalınlaşması ve sertliği
Organ fonksiyon bozukluğu veya yetmezliği



Şekil 3.2. Gal-3 ve inhibitörlerinin inflamatuvar ve fibrotik hastalıklardaki etkileri (Bouffete ve ark., 2023).

Gal-3 kaynaklı hastalık süreçlerinde yer alan hücreler miyofibroblastlar, epitel hücreleri, endotel hücreleri ve makrofajlardır. Gal-3 ile ilişkili patolojik mekanizmalarda yer aldığı bildirilen proteinler, siyah italik metinlerle belirtilmiştir. Hastalığa özgü mekanizmaları baskıladığı bildirilen Gal-3 inhibitörleri kırmızı italik metinde belirtilmiştir. CCL17, CC kemokin ligandı 17; CHI3L1, kitinaz-3 benzeri protein 1; IL-

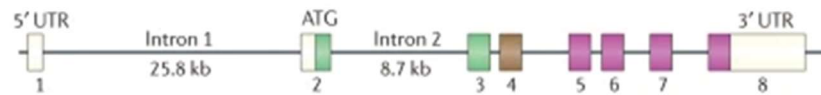
13Ra2 , interlökin-13 reseptör alt birimi alfa 2 ; JAK2, Janus kinaz 2; MCP , modifiye edilmiş turuçgil pektini; MyD88, myeloid farklılaşmasının birincil yanıtı 88; NASH alkolsüz steohepatit; NF-KB aktive B hücrelerinin nükleer faktörü kappa-hafif zincir güçlendirici; NLRP3, NLR ailesi pirin alanını içeren 3; PPARy, pereksisom proliferatörüyle aktive edilen reseptör y; STAT3 sinyal dönüştürücü ve transkripsiyonun aktivatörü 3; TLR4 toll benzeri reseptör 4; TREM2 miyeloid hücrelerde ifade edilen tetikleyici reseptör 2; Twisst1, Twist ile ilişkili olan protein 1 (Bouffete ve ark., 2023).



4. İNTERLÖKİN-33

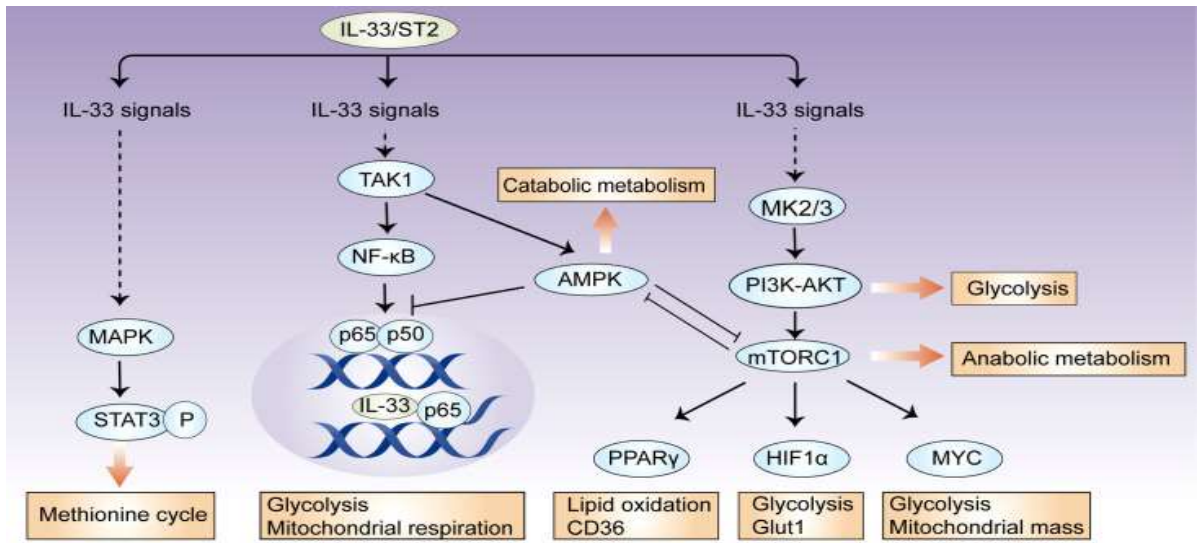
IL-33 proteini ilk kez 2003 yılında insan dokularında görüntülendi. IL-33 lenfositlerin lenf düğümlerine ve diğer lenfoid organlara girişine aracılık eden özel kan damarları olan HEV'lerde bol miktarda eksprese edilen bir nükleer protein olarak keşfedildiği için başlangıçta yüksek endotelial venüllerden gelen nükleer faktör (NF-HEV) olarak adlandırıldı. 2005 yılında NF-HEV proteinin , IL-1 ailesi sitokinlerine benzer üç boyutlu bir kat sergilediği ve IL-1 ailesi sitokinlerinin yetim reseptörü olan ST2'nin aktivasyonu yoluyla tip 2 immün yanıtları indükleyen bir sitokin olarak işlev gördüğü kanıtlandığı için IL-1 ailesinin bu yeni üyesi IL-33 olarak adlandırılmıştır (Cayrol ve Girard., 2018).

İnsanda IL-33 geni, 42 kb'den fazla genomik bilgiyi kapsayan sekiz ekson içerir. IL-33, insan ve fare dokularındaki çeşitli hücre tiplerinin çekirdeklerinde, endotel, epitel ve fibroblast hücrelerinde yüksek seviyelerde bulunur. İnsanda IL-33 mRNA'sı 270 kalıntıdan oluşan bir proteini kodlar. IL-33, sitokin aktivitesini, spesifik birincil reseptörü ST2 ve yardımcı reseptörü IL-1 reseptör aksesuar proteini (IL-1RAcP) tarafından oluşturulan bir heterodimere bağlanarak uygular.



Şekil 4.1. İnsanda IL-33 geni

IL-33 bir sinyal dizisi içermez ve bu nedenle geleneksel bir sitokin gibi salgılanmaz. Bunun yerine, travma veya enfeksiyon sırasında doku hasarına karşı bağışıklık sistemini uyarmak için hücre hasarından sonra salınan endojen bir tehlike sinyali veya nükleer alarmin olarak işlev görür. Merkezi sinir sistemi yaralanmalarında IL-33 hasarlı oligodendrositlerden beyin omurilik sıvısında hızla salınır ve bağışıklık hücreleri toplanmasını ve doku onarımını destekler (Liew ve ark., 2016).



Şekil 4.2. IL-33'ün bağışıklık hücrelerindeki metabolik kontrol noktalarını kontrol etmede ki rolü

IL-33'ün hücrel metabolizmaya katılabileceği birkaç metabolik kontrol noktası bulunmaktadır. IL-33, HIF-1α, Myc ve PPARγ gibi alt akış efektör moleküllerini etkileyerek glikolitik ve lipojenik programları düzenleyen metabolik düzenleyiciler mTORC1, PI3K-AKT ve AMPK'yi aktif hale getirir. Aktif olan AMPK, IL-33 kaynaklı NF-κB, aktivasyonunu baskılar. IL-33 ayrıca NF-κB p65'e bağlanabilir ve NF-κB p65' in transkripsiyonel aktivitesini kısıtlar. Bu süreç IL-33' ün hücrel metabolik homeostazı kontrol ettiğini düşündürür. Ayrıca IL-33 MAPK aracılığıyla mitokondrial STAT3'ü aktive eder ve metionin döngüsünü besler (Lin ve ark., 2022).

Yapılan bilimsel çalışmalarda IL-33'ün birçok hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Astım hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında IL-33 seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Romatoid artrit (RA) hastalarında da IL-33 seviyesi düşük olan hastalarda hastalığın belirtilerinin daha az olduğu görülmüştür.

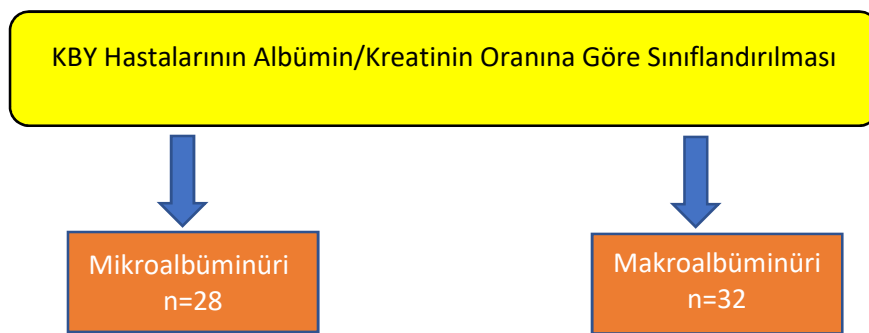
Sitokinlerin karsinogeneze katkıda bulunduğunu ve farklı inflamatuvar mediatörlerin dengesine ve tümör gelişim aşamasına bağlı olarak pro- veya anti-tümör rolleri olduğuna dair birçok kanıt bulunmaktadır. Kolon adenomlarında, akciğer, mide ve hepatosellüler karsinomlu hastaların serumlarında yüksek düzeyde IL-33 olduğu görülmüştür.

Birçok cilt hastalıklığında IL-33 mRNA ve proteininin ekspresyonunda artış görülmüş fakat serum IL-33 seviyesinde bir değişiklik görülmemiştir. Bu hastalıklara örnek olarak sedef hastalığı ve vitiligoda hastalığı gösterilebilir. Atopik dermatit hastalarında ise serum IL-33 seviyesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu görülmüştür. (Funtea ve ark., 2015). Diyabetik nefropatili hastalarda yapılan bir çalışmada serum IL-33 düzeylerinin arttığı görülmüştür fakat bunun hastalığın patolojisiyle değil diyabetle olduğu ilişkilendirilmiştir. Duan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise böbrek hasarı olmayan gut hastalarında serum IL-33 düzeyinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada IL-33, kreatinin ve üre gibi böbrek hasarının biyobelirteçleriyle negatif korelasyon göstermiştir (Chen ve ark., 2017).

5. GEREÇ ve YÖNTEMLER

5.1. Hasta Seçimi

Çalışmamız Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 31.08.2023 tarihli 23-KAEK-200 proje numarası ile onay alınarak; Kafkas Araştırma ve Uygulama Hastanesi Dahiliye Polikliniği'ne başvuran 30 sağlıklı birey ve Kars Harakani Devlet Hastanesi diyaliz biriminde tedavi gören, nefroloji polikliniğine başvuran toplam 60 hasta birey seçilerek yapıldı. Hasta grubumuzda otoimmün hastalığı ve hepatik yetmezliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubumuzda ise otoimmün hastalığı, hepatik yetmezliği ve DM olan bireyler dışlandı. Hastalarımızın % 31,6'sı DM, %18,33'ü polikistik böbrek, %35'i HT, % 5'i KVC, % 1,6'sı amiloidoz, %5'i proteinüri, %3,3'ü hidronefroz nedeniyle KBY hastalarıydı. 35 hemodiyaliz hastamız olmakla beraber, diğer hastalarımız GFR'ye göre sınıflandırılma yapıldığında G1'de 1 kişi, G2'de 6 kişi, G3'te 11 kişi, G4'te 7 kişi bulunmaktaydı. Hasta grubumuz kesin KBY tanısı olan bireyler olmakla beraber, idrarda albümin/kreatinin oranı baz alınarak sınıflandırma yapıldığında 32 makroalbüminürlü, 28 mikroalbüminürlü birey olarak gruplandırıldı. Hastalarımız nefrolog kontrolünde olan, multidisipliner bir anlayışla tedavi edilen, gerektiğinde anjio yapılan ve tansiyon değerleri 130/80'nin altında olan hastalardı. Hemodiyaliz hastalarına proteinden zengin, su ve tuz kısıtlı diyaliz olmayan hastalara ise protein ve tuz kısıtlı diyet uygulanıyordu. Hastalarımız ilaç olarak: SGLT-2 inhibitörü (dapagliflozin ya da empagliflozin), heparin, kortizon, aspirin, plavix, beta blokerleri, statinler, keterolak, ACE ve ARB'ler kullanıyordu.



Şekil 5.1.1. KBY hastalarının ACR'ye göre sınıflandırılması

5.2. Ölçümler

Çalışmaya dahil olan kişilerden, onam alındıktan sonra çalışma için;

- Antropometrik ölçümleri (ağırlık, boy, vücut kitle indeksi (BKİ)) yapılmıştır.
- Çalışmadaki hastaların potasyum, sodyum, klor, ALT, AST, trigliserit, total kolesterol, total protein, HDL, LDL, BUN, GFR, serumda albümin, serumda kreatinin, idrarda albümin, idrarda kreatinin, hemoglobin, WBC, CRP değerleri Kafkas Araştırma ve Uygulama Hastanesi ve Kars Harakani Devlet Hastanesi'nin bilgi yönetim sisteminden elde edilmiştir. ACR düzeyleri ise idrarda albümin/kreatinin oranı baz alınarak mg/g olarak hesaplanmıştır. Gerekli izinler ilgili kurumların başhekimliklerinden alınmıştır. Rutin tetkik amacıyla alınmış kan/serumlardan artan örnekler, gal-3 ve IL-33 analizi için endorf tüplere ayrılarak analiz gününe kadar Kafkas Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarında -80 °C de muhafaza edilmiştir. Numuneler soğuk zincire uygun şekilde TOĞÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarına getirilmiş olup, çalışma burada tamamlanmıştır. Gal-3 ve IL-33 analizi numuneler çözüldükten sonra çalışılmıştır. Serum Gal-3 ve IL-33 ELISA yöntemi ile çalışılmıştır.

5.2.1.Serumda Gal-3 Düzeylerinin Elisa Yöntemiyle Ölçülmesi

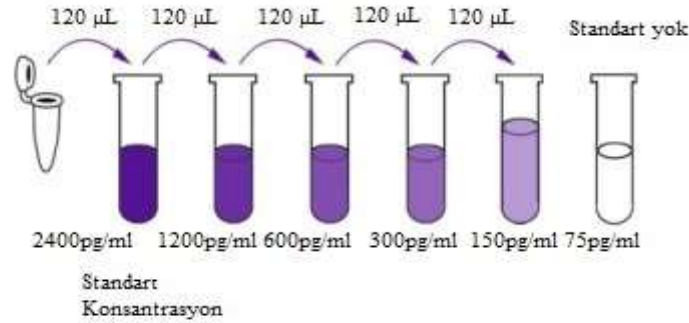
Serumda Gal-3 (BT LAB Çin, Katalog No: E1951Hu) konsantrasyonlarının ölçümlerinde Enzim-bağlı immünosorbent deney (ELISA) yöntemi kullanılmıştır.

5.2.1.1. Gal-3 Standart

120 µL standart (2400 ng/L) 120 µL standart diluent ile seyreltilerek 1200 ng/L standart stok çözeltisi elde edildi. Standart stok çözeltisini (1200 ng/L) 1:2 oranında standart diluent ile seri olarak dilüsyon yaparak 600 ng/L, 300 ng/L, 150 ng/L ve 75 ng/L çözelti elde edildi. Hazırlanan standart çözeltilerin dilüsyonları Tablo 5.2.1.2.3.1'nde ve standart konsantrasyonları şekil 5.2.1.2.3.1'nde gösterilmiştir.

Tablo 5.2.1.1.1. Gal-3 Standart Dilüsyon Oranları

1200 pg/ml	Standard No.5	120 µL Original standard + 120 µL Standard diluent
600 pg/ml	Standard No.4	120 µL Standard No.5 + 120 µL Standard diluent
300 pg/ml	Standard No.3	120 µL Standard No.4 + 120 µL Standard diluent
150 pg/ml	Standard No.2	120 µL Standard No.3 + 120 µL Standard diluent
75 pg/ml	Standard No.1	120 µL Standard No.2 + 120 µL Standard diluent

**Şekil 5.2.1.1.1.** Gal-3 Standart Konsantrasyonları

5.2.1.2. Wash Buffer

Konsantrasyonu 25x olan wash buffer solüsyonu 480 mL distile su + 20 mL wash buffer karıştırılarak elde edildi.

5.2.1.3. Deneysel Adımlar

1. Kit protokolünde belirtilen metoda göre hazırlanan standart solüsyonları 96'lık plaka kuyucuklarına 50 µL aktarıldı.
2. Numune kuyucuklarına 40 µL numuneler aktarıldı ve ardından numune kuyucuklarına 10 µL human IL-33 antikoru eklendi. Daha sonra blank kuyucuğu hariç numune ve standart kuyucuklarına 50 µL streptavidin-HRP eklendi. Plaka iyice karıştırılarak kaplama ile kapatılarak 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
3. İnkübasyon süresi bitiminde plaka aspire edildi. Hazırlanan wash buffer solüsyonu ile 5 kez yıkama yapıldı. Her yıkama adımında kuyucuklara wash buffer solüsyonundan 300 µL eklendi ve yaklaşık 1 dakika bekletilerek aspire edildi.
4. Her kuyucuğa 50 µL substrat solüsyonu A eklendi ve ardından her kuyucuğa 50 µL substrat solüsyonu B eklendi ve kaplama ile kapatılarak 37°C'de karanlıkta 10 dakika inkübe edildi.

5. İnkübasyon süresi bitiminde tüm kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu eklendi.
6. 10 dakika içinde bir mikropilaya okuyucuda 450 nm’de kuyucuklardaki optik yoğunluk (OD) değerleri belirlendi.
7. Standart absorbanları ve konsantrasyonları kullanılarak standart eğrileri oluşturuldu. Numunelerin konsantrasyonları bu eğrilerin konsantrasyonları bu eğrilerin denklemleri oluşturularak pg/ml olarak hesaplandı.

5.2.2. Serumda IL-33 Düzeylerinin Elisa Yöntemiyle Ölçülmesi

Serumda IL-33 (SunLong Biotech Co.,LTD Çin, Katolog No: QS0995Hu) konsantrasyonların ölçümlerinde deney olarak Sandwich-ELISA yöntemi kullanılmıştır.

5.2.2.1. Reaktiflerin Hazırlanması

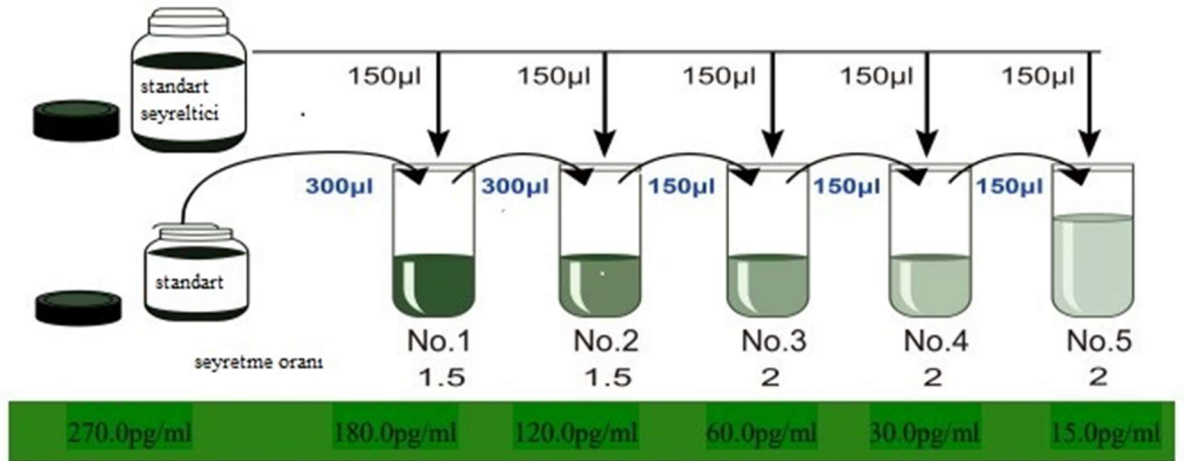
Tüm reaktifler deney öncesi oda ısısına (25°C) getirilmiştir.

5.2.2.2. IL-33 Standart

Standart dilüsyonu için 2 mL eppendorf tüpler hazırlandı ve her bir tüp içerisine 150 µl standart diluent eklendi. 300 µl standart (270 pg/ml) 150 µl standart diluent ile seyreltilerek 180 pg/ml standart stok çözeltisi elde edildi. Standart stok çözeltisini (180 pg/ml) 150 µl standart diluent ile seyrelterek 120 pg/ml standart stok çözeltisi elde edildi. 120 pg/ml standart stok çözeltisini ise 1:2 oranında standart dilüent ile seri olarak dilüsyon yaparak 60 pg/ml, 30 pg/ml ve 15 pg/ml çözeltiler elde edildi. Hazırlanan standart çözeltilerin dilüsyonları Tablo 5.2.1.2.1.’nde ve standart konsantrasyonları Şekil 5.2.1.2.1’nde gösterilmiştir.

Tablo 5.2.2.2.1. İnterlökin-33 Standart Dilüsyon Oranları

180. 0pg/ml	Standard No.1	300µl Original Standard + 150µl Standard diluents
120. 0pg/ml	Standard No.2	300µl Standard No.1 + 150µl Standard diluents
60. 0pg/ml	Standard No.3	150µl Standard No.2 + 150µl Standard diluent
30. 0pg/ml	Standard No.4	150µl Standard No.3 + 150µl Standard diluent
15. 0pg/ml	Standard No.5	150µl Standard No.4 + 150µl Standard diluent



Şekil 5.2.1.2. IL-33 Standart Konsantrasyonları

5.2.2.3. Wash Buffer

Konsantrasyonu 30x olan wash buffer stok solüsyonu 580 mL distile su + 20 mL wash buffer karıştırılarak elde edildi.

5.2.2.4. Deneysel Adımlar

1. Kit protokolünde belirtilen metoda göre hazırlanan standart solüsyonları 96'lık plaka kuyucuklarına 50 µL aktarıldı.
2. Numune kuyucuklarına 40 µL numune dilüsyonu aktarıldı ve ardından numune kuyucuklarına 10 µL numune eklendi. Daha sonra blank kuyucuğu hariç numune ve standart kuyucuklarına 50 µL HRP-konjugant eklendi. Plaka iyice karıştırılarak kaplama ile kapatıldı. 37°C'de 30 dk inkübe edildi.
3. İnkübasyon süresi bitiminde plaka aspire edildi. Hazırlanan wash buffer solüsyonu ile 5 kez yıkama yapıldı. Her yıkama adımında kuyucuklara wash buffer solüsyonundan 350 µL eklendi ve yaklaşık 30 saniye bekletilerek aspire edildi.
4. Her kuyucuğa 50 µL substrat solüsyonu A eklendi ve ardından her kuyucuğa 50 µL substrat solüsyonu B eklendi ve kaplama ile kapatılarak 37°C'de karanlıkta 10 dakika inkübe edildi.
5. İnkübasyon süresi bitiminde tüm kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu eklendi.
6. 15 dakika içinde bir mikropilaka okuyucuda 450 nm'de kuyucuklardaki optik yoğunluk (OD) değerleri belirlendi.

7. Standart absorbansları ve konsantrasyonları kullanılarak standart eğrileri oluşturuldu. Numunelerin konsantrasyonları bu eğrilerin konsantrasyonları bu eğrilerin denklemleri oluşturularak pg/ml olarak hesaplandı.

5.3. İstatiksel Yöntem

Veriler IBM SPSS V23 programı ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk Testi ile incelendi. Gruplara göre kategorik değişkenlerin incelenmesinde Yates Düzeltmesi kullanıldı. İkili gruplarda normal dağılıma uyan değişkenlerin karşılaştırılmasında Bağımsız İki Örnek t Testi, normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. Üç ve üzeri gruplarda normal dağılıma uyan değişkenlerin karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı ve ikili karşılaştırmalar Duncan ve Tamhane Testleri ile incelendi. Üç ve üzeri gruplarda normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi kullanıldı ve ikili karşılaştırmalar Dunn Testi ile incelendi. Normal dağılıma uymayan değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman's rho Korelasyon Katsayısı kullanıldı. Parametreler için kesme değeri belirlenmesinde ROC Analizi kullanıldı. Analiz sonuçları kategorik değişkenler için frekans, yüzde şeklinde, nicel değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum – maksimum) şeklinde sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,050$ olarak alındı.

6. BULGULAR

Tablo 6.1. Gruplara göre cinsiyet dağılımı

Parametre	Kontrol	Hasta	Toplam	Test İstatistiği	p
Cinsiyet					
Kadın	11 (36,7)	26 (43,3)	37 (41,1)	0,143	0,705 ^x
Erkek	19 (63,3)	34 (56,7)	53 (58,9)		

^xYates düzeltmesi, n(%)

Kontrol grubunda cinsiyet dağılımları incelendiğinde kadın olanların oranı %36,7 iken, erkek olanların oranı %63,3 olarak elde edilmiştir. Hasta grubunda cinsiyet dağılımları incelendiğinde kadın olanların oranı %43,3 iken, erkek olanların oranı %56,7 olarak elde edilmiştir. Cinsiyet ile hasta grup arasında istatistiksel olarak anlam bulunamamıştır. (p=0,705).

Tablo 6. 2. Gruplara göre yaş, boy, kilo ve BKİ değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol	Hasta	Toplam	Test İstatistiği	p
Yaşı	33 (21 - 52)	62 (30 - 70)	53 (21 - 70)	84,500	<0,001 ^x
Boy	170 (157 - 183)	170 (110 - 183)	170 (110 - 183)	1113,500	0,068 ^x
Kilo	73,5 (50 - 136)	71 (45 - 160)	72,5 (45 - 160)	958,500	0,619 ^x
BKİ	25,03 (16,18 - 40,61)	24,87 (17,96 - 132,23)	24,93 (16,18 - 132,23)	888,000	0,922 ^x

^x Mann Whitney U Test, ortanca (minimum – maksimum)

Kontrol grubunda ortanca yaşı değeri 33 iken hastalarda 62 olarak elde edilmiştir ve elde edilen değerler arasında istatistiksel olarak fark vardır (p<0,001). Kontrol grubunda ortanca boy değeri 170 iken hastalarda 170 olarak elde edilmiştir. Elde edilen ortanca değerler gruplara göre farklılık göstermemektedir (p=0,068). Kontrol grubunda ortanca kilo değeri 73,5 iken hastalarda 71 olarak elde edilmiştir. Elde edilen ortanca değerler gruplara göre farklılık göstermemektedir (p=0,619). Gruplara göre ortanca BKİ değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir (p=0,922). Kontrol grubunda ortanca değer 25,03 iken hastalarda 24,87 olarak elde edilmiştir.

Tablo 6.3. Hasta ve kontrol grubunda biyokimya verileri, gal-3 ve IL-3 parametrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=30)	Hasta Grubu (n=60)	p
Sodyum mmol/L	140 (137 - 149)	139 (131 - 145)	0,029*
Potasyum mmol/L	4,26 ± 0,32	4,86 ± 0,6	<0,001**
Klor mmol/L	106 (91 - 108)	101,1 (89 - 113)	<0,001*
Glukoz mg/dl	88 (69 - 161)	115,5 (70 - 344)	<0,001*
ALT U/L	22 (10 - 146)	12 (3 - 82)	<0,001*
AST U/L	19,5 (11 - 95)	12,5 (3 - 58)	<0,001*
Trigliserit mg/dl	96 (26 - 462)	129,5 (41 - 396)	0,010*
T Kolesterol mg/dl	183,83 ± 44,96	178,45 ± 44,14	0,589**
HDL mg/dl	49 (34 - 75)	39 (14,7 - 141,2)	0,005*
LDL mg/dl	111,85 ± 34,23	106,49 ± 35,08	0,493**
Total protein g/L	70,33 ± 4,65	66,31 ± 5,98	0,002**
BUN mg/ dl	12,34 ± 2,75	58,34 ± 28,96	<0,001**
GFR ml/dk/1,73 m2	100,5 (66 - 126)	14,99 (3,36 - 94,04)	<0,001*
Kreatinin serumda mg/dl	0,93 (0,64 - 1,2)	3,58 (0,83 - 13,57)	<0,001*
Albümin serum g/L	46 (38 - 51)	39,6 (5,3 - 46,1)	<0,001*
Albümin idrar mg/dl	1,35 (0,2 - 5,31)	3269,5 (67,1 - 21423)	<0,001*
Kreatinin idrarda mg/dl	130,64 (26,84 - 315,98)	5532,5 (329 - 92410)	<0,001*
ACR mg/g	10,9 (1,3 - 29,4)	426,6 (37,39 - 20791)	<0,001*
Hemoglobin g/dl	14,7 (8 - 17,5)	11,95 (7,6 - 18,7)	<0,001*
WBC 10 ⁹ /L	6,45 (2,53 - 12,4)	6,91 (4,26 - 16,12)	0,076*
CRP mg/L	1,8 (0,23 - 246,7)	3,8 (0,37 - 221,8)	0,133*
Gal-3 pg/ml	516,98 (183 - 1431,17)	258,57 (67,93 - 1595,97)	0,001*
IL-33 pg/ml	19,42 (16,71 - 119,64)	17,84 (16,71 - 129,07)	0,008*

*Mann Whitney U Testi; **Bağımsız İki Örnek t Testi; Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (minimum-maksimum)

Gruplara göre katılımcıların Sodyum mmol/L ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,029). Kontrol grubunda ortanca değer 140 iken hasta grubunda ortanca değer 139 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların Potasyum mmol/L ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,001). Kontrol grubunda ortalama değer 4,26 iken hasta grubunda ortalama değer 4,86 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların Klor mmol/L ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,001). Kontrol grubunda ortanca değer 106 iken hasta grubunda ortanca değer 101,1 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların Glukoz mg/dl ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,001). Kontrol grubunda ortanca değer 88 iken hasta grubunda ortanca değer 115,5 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların ALT U/L ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,001). Kontrol grubunda ortanca değer 22 iken hasta grubunda ortanca

değer 12 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların AST U/L ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Kontrol grubunda ortanca değer 19,5 iken hasta grubunda ortanca değer 12,5 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların Trigliserit mg/dl ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,01$). Kontrol grubunda ortanca değer 96 iken hasta grubunda ortanca değer 129,5 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların T Kolesterol mg/dl ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,589$). Kontrol grubunda ortalama değer 183,83 iken hasta grubunda ortalama değer 178,45 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların HDL mg/dl ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,005$). Kontrol grubunda ortanca değer 49 iken hasta grubunda ortanca değer 39 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların LDL mg/dl ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,493$). Kontrol grubunda ortalama değer 111,85 iken hasta grubunda ortalama değer 106,49 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların Total protein g/L ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,002$). Kontrol grubunda ortalama değer 70,33 iken hasta grubunda ortalama değer 66,31 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların BUN mg/dl ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Kontrol grubunda ortalama değer 12,34 iken hasta grubunda ortalama değer 58,34 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların GFR GFR ml/dk/1,73 m² ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Kontrol grubunda ortanca değer 100,5 iken hasta grubunda ortanca değer 14,99 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların Kreatinin serumda mg/dl ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Kontrol grubunda ortanca değer 0,93 iken hasta grubunda ortanca değer 3,58 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların Albümin serum g/L ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Kontrol grubunda ortanca değer 46 iken hasta grubunda ortanca değer 39,6 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların Albümin idrar mg/dl ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Kontrol grubunda ortanca değer 1,35 iken hasta grubunda ortanca değer 3269,5 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların Kreatinin idrarda mg/dl ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur

($p<0,001$). Kontrol grubunda ortalama değer 130,64 iken hasta grubunda ortalama değer 5532,5 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların ACR mg/g ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Kontrol grubunda ortalama değer 10,9 iken hasta grubunda ortalama değer 426,6 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların Hemoglobin g/dl ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Kontrol grubunda ortalama değer 14,7 iken hasta grubunda ortalama değer 11,95 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların WBC $10^9/L$ ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,076$). Kontrol grubunda ortalama değer 6,45 iken hasta grubunda ortalama değer 6,91 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların CRP mg/L ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,133$). Kontrol grubunda ortalama değer 1,8 iken hasta grubunda ortalama değer 3,8 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların Gal-3 pg/ml ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,001$). Kontrol grubunda ortalama değer 516,98 iken hasta grubunda ortalama değer 258,57 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların IL-33 pg/ml ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,008$). Kontrol grubunda ortalama değer 19,42 iken hasta grubunda ortalama değer 17,84 olarak elde edilmiştir.

Tablo 6.4. Makroalbüminüri ve mikroalbüminüri grubunda biyokimyasal veriler ile IL-33 ve gal-3 parametrelerinin karşılaştırılması

	Makroalbüminüri (n=32)	Mikroalbüminüri (n=28)	Kontrol Grubu (n=30)	P
Sodyum mmol/L	138,5 (131 - 145)	139 (134 - 145)	140 (137 - 149)	0,091*
Potasyum mmol/L	4,98 ± 0,65 ^b	4,72 ± 0,51 ^b	4,26 ± 0,32 ^a	<0,001* *
Klor mmol/L	101 (89 - 107,3) ^b	102,5 (93 - 113) ^{ab}	106 (91 - 108) ^a	<0,001*
Glukoz mg/dl	128,5 (75 - 344) ^b	104 (70 - 291) ^b	88 (69 - 161) ^a	<0,001*
ALT U/L	9 (3 - 24) ^b	15 (3 - 82) ^b	22 (10 - 146) ^a	<0,001*
AST U/L	10,5 (4 - 26) ^c	14 (3 - 58) ^b	19,5 (11 - 95) ^a	<0,001*
Trigliserit mg/dl	123 (41 - 396) ^{ab}	156,5 (55 - 384) ^b	96 (26 - 462) ^a	0,027*
T Kolesterol mg/dl	170,53 ± 43,37	187,5 ± 44,03	183,83 ± 44,96	0,290**
HDL mg/dl	37,5 (14,7 - 61) ^b	46,5 (26 - 141,2) ^{ab}	49 (34 - 75) ^a	0,004*
LDL mg/dl	101,2 (49,2 - 196,3)	116,9 (41,2 - 158,6)	113 (11,8 - 172)	0,175*
Total protein g/L	65,98 ± 5,95 ^b	66,66 ± 6,13 ^b	70,33 ± 4,65 ^a	0,007**
BUN mg/dl	70,2 (12,1 - 125) ^b	36,87 (12,1 - 93,4) ^b	12,39 (7,94 - 16,82) ^a	<0,001*
GFR ml/dk/1,73 m2	10,11 (3,36 - 76,35) ^b	34,05 (4,24 - 94,04) ^b	100,5 (66 - 126) ^a	<0,001*
Kreatinin serumda mg/dl	5,02 (0,83 - 13,57) ^b	1,84 (0,98 - 11,27) ^b	0,93 (0,64 - 1,2) ^a	<0,001*
Albümin serum g/L	38,4 (23 - 43,4) ^b	40,7 (5,3 - 46,1) ^b	46 (38 - 51) ^a	<0,001*
Albümin idrar mg/dl	6362 (1309 - 21423) ^c	972,5 (67,1 - 8902) ^b	1,35 (0,2 - 5,31) ^a	<0,001*
Kreatinin idrarda mg/dl	4305 (329 - 15533) ^b	7491,5 (1177 - 92410) ^b	130,64 (26,84 - 315,98) ^a	<0,001*
ACR mg/g	1437,15 (344,1 - 20791) ^c	129,75 (37,39 - 284,3) ^b	10,9 (1,3 - 29,4) ^a	<0,001*
Hemoglobin g/dl	11,35 (9,2 - 14,2) ^c	12,8 (7,6 - 18,7) ^b	14,7 (8 - 17,5) ^a	<0,001*
WBC 10 ⁹ /L	6,87 (4,26 - 16,12)	6,95 (4,45 - 14,42)	6,45 (2,53 - 12,4)	0,196*
CRP mg/L	3,23 (0,4 - 221,8)	3,85 (0,37 - 84,06)	1,8 (0,23 - 246,7)	0,323*
Gal-3 pg/ml	326,35 (67,93 - 1595,97) ^{ab}	244,92 (153,75 - 1281) ^b	516,98 (183 - 1431,17) ^a	0,003*
IL-33 pg/ml	17,84 (16,71 - 105,08) ^b	18,2 (16,8 - 120,07) ^{ab}	19,42 (16,71 - 119,64) ^a	0,029*

*Kruskal Wallis Testi; **Tek Yönlü Varyans Analizi; Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (minimum-maksimum); ^{a-c}: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur

Gruplara göre katılımcıların Sodyum mmol/L ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,091). Makroalbüminüri grubunda ortanca değer 138,5, mikroalbüminüri grubunda ortanca değer 139 iken kontrol grubunda ortanca değer 140 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların Potasyum mmol/L ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,001). Makroalbüminüri grubunda ortalama değer 4,98, mikroalbüminüri grubunda ortalama değer 4,72 iken kontrol grubunda ortalama değer 4,26 olarak elde edilmiştir. Burada farklılık kontrol grubu ile diğer gruplar arasında bulunmuştur. Gruplara göre katılımcıların Klor mmol/L ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,001). Makroalbüminüri grubunda ortanca değer 101, mikroalbüminüri grubunda ortanca değer 102,5 iken kontrol grubunda ortanca değer 106 olarak elde edilmiştir. Burada farklılık makroalbüminüri ile kontrol grubu arasında görülmüştür. Gruplara göre katılımcıların Glukoz mg/dl ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,001). Makroalbüminüri grubunda ortanca değer 128,5,

mikroalbüminüri grubunda ortanca değer 104 iken kontrol grubunda ortanca değer 88 olarak elde edilmiştir. Burada kontrol grubundaki değer diğer gruplardan farklılık göstermiştir. Gruplara göre katılımcıların ALT U/L ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Makroalbüminüri grubunda ortanca değer 9, mikroalbüminüri grubunda ortanca değer 15 iken kontrol grubunda ortanca değer 22 olarak elde edilmiştir. Burada kontrol grubundaki değerler diğer gruplardan farklılık göstermiştir. Gruplara göre katılımcıların AST U/L ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Makroalbüminüri grubunda ortanca değer 10,5, mikroalbüminüri grubunda ortanca değer 14 iken kontrol grubunda ortanca değer 19,5 olarak elde edilmiştir. Burada tüm gruplarda elde edilen değerler birbirinden farklılık göstermiştir. Gruplara göre katılımcıların Triglicerit mg/dl ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,027$). Makroalbüminüri grubunda ortanca değer 123, mikroalbüminüri grubunda ortanca değer 156,5 iken kontrol grubunda ortanca değer 96 olarak elde edilmiştir. Burada farklılık mikroalbüminüri grubu ile kontrol grubu arasında görülmüştür. Gruplara göre katılımcıların T Kolesterol mg/dl ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,290$). Makroalbüminüri grubunda ortalama değer 170,53, mikroalbüminüri grubunda ortalama değer 187,5 iken kontrol grubunda ortalama değer 183,83 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların HDL mg/dl ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,004$). Makroalbüminüri grubunda ortanca değer 37,5, mikroalbüminüri grubunda ortanca değer 46,5 iken kontrol grubunda ortanca değer 49 olarak elde edilmiştir. Burada farklılık makroalbüminüri grubu ile kontrol grubu arasında görülmüştür. Gruplara göre katılımcıların LDL mg/dl ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,175$). Makroalbüminüri grubunda ortanca değer 101,2, mikroalbüminüri grubunda ortanca değer 116,9 iken kontrol grubunda ortanca değer 113 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların Total protein g/L ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,007$). Makroalbüminüri grubunda ortalama değer 65,98, mikroalbüminüri grubunda ortalama değer 66,66 iken kontrol grubunda ortalama değer 70,33 olarak elde edilmiştir. Burada kontrol grubunda elde edilen değer diğer gruplardan farklılık göstermiştir. Gruplara göre katılımcıların BUN mg/dl ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Makroalbüminüri grubunda ortanca değer 70,2,

mikroalbüminüri grubunda ortalanca değer 36,87 iken kontrol grubunda ortalanca değer 12,39 olarak elde edilmiştir. Burada farklılık kontrol grubu ile diğer gruplar arasında bulunmuştur. Gruplara göre katılımcıların GFR ml/dk/1,73 m² ortalanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Makroalbüminüri grubunda ortalanca değer 10,11, mikroalbüminüri grubunda ortalanca değer 34,05 iken kontrol grubunda ortalanca değer 100,5 olarak elde edilmiştir. Burada kontrol grubu diğer gruplardan farklılık göstermiştir. Gruplara göre katılımcıların Kreatinin serumda mg/dl ortalanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Makroalbüminüri grubunda ortalanca değer 5,02, mikroalbüminüri grubunda ortalanca değer 1,84 iken kontrol grubunda ortalanca değer 0,93 olarak elde edilmiştir. Burada farklılık kontrol grubu ile diğer gruplar arasında bulunmuştur. Gruplara göre katılımcıların Albümin serum g/L ortalanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Makroalbüminüri grubunda ortalanca değer 38,4, mikroalbüminüri grubunda ortalanca değer 40,7 iken kontrol grubunda ortalanca değer 46 olarak elde edilmiştir. Burada kontrol grubu ile diğer gruplarda elde edilen değerler farklılık göstermiştir. Gruplara göre katılımcıların Albümin idrar mg/dl ortalanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Makroalbüminüri grubunda ortalanca değer 6362, mikroalbüminüri grubunda ortalanca değer 972,5 iken kontrol grubunda ortalanca değer 1,35 olarak elde edilmiştir. Burada tüm gruplarda elde edilen değerler birbirinden farklılık göstermiştir. Gruplara göre katılımcıların Kreatinin idrarda mg/dl ortalanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Makroalbüminüri grubunda ortalanca değer 4305, mikroalbüminüri grubunda ortalanca değer 7491,5 iken kontrol grubunda ortalanca değer 130,64 olarak elde edilmiştir. Kontrol grubundaki değerler diğer gruplardan farklılık göstermiştir. Gruplara göre katılımcıların ACR mg/g ortalanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Makroalbüminüri grubunda ortalanca değer 1437,15, mikroalbüminüri grubunda ortalanca değer 129,75 iken kontrol grubunda ortalanca değer 10,9 olarak elde edilmiştir. Burada tüm gruplarda elde edilen değerler birbirinden farklılık göstermiştir. Gruplara göre katılımcıların Hemoglobin g/dl ortalanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Makroalbüminüri grubunda ortalanca değer 11,35, mikroalbüminüri grubunda ortalanca değer 12,8 iken kontrol grubunda ortalanca değer 14,7 olarak elde edilmiştir. Burada tüm gruplarda elde edilen değerler

birbirinden farklılık göstermiştir. Gruplara göre katılımcıların WBC $10^9/L$ ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,196$). Makroalbüminüri grubunda ortanca değer 6,87, mikroalbüminüri grubunda ortanca değer 6,95 iken kontrol grubunda ortanca değer 6,45 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların CRP mg/L ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,323$). Makroalbüminüri grubunda ortanca değer 3,23, mikroalbüminüri grubunda ortanca değer 3,85 iken kontrol grubunda ortanca değer 1,8 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların Gal-3 pg/ml ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,003$). Makroalbüminüri grubunda ortanca değer 326,35, mikroalbüminüri grubunda ortanca değer 244,92 iken kontrol grubunda ortanca değer 516,98 olarak elde edilmiştir. Kontrol grubu ile mikroalbüminüri grubundan farklılık göstermiştir. Gruplara göre katılımcıların IL-33 pg/ml ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,029$). Makroalbüminüri grubunda ortanca değer 17,84, mikroalbüminüri grubunda ortanca değer 18,2 iken kontrol grubunda ortanca değer 19,42 olarak elde edilmiştir. Burada makroalbüminüri grubu ile kontrol grubu arasında bir farklılık bulunmuştur.

Tablo 6.5. Hasta grubunda biyokimyasal verilerinin, gal-3 ve IL-33'ün GFR değerine göre karşılaştırılması

	GFR<30 (n=40)	GFR>30 (n=20)	p
Yaş	63 (38 - 70)	54,5 (30 - 70)	0,062*
Boy cm	170 (150 - 183)	169,5 (110 - 180)	0,588*
Kilo kg	68 (52 - 95)	79,5 (45 - 160)	0,001*
Glukoz mg/dl	121 (70 - 344)	99,5 (84 - 291)	0,283*
Trigliserit mg/dl	120,5 (41 - 396)	182 (55 - 384)	0,098*
T Kolesterol mg/dl	168,65 ± 39,59	198,05 ± 47,2	0,014**
HDL mg/dl	37 (14,7 - 64)	47,5 (28 - 141,2)	0,016*
LDL mg/dl	100,29 ± 32,41	118,89 ± 37,72	0,052**
Total protein g/L	66,95 (47,9 - 77,8)	67,5 (54 - 76,8)	0,180*
BUN mg/dl	71,55 (16,3 - 125)	25,93 (12,1 - 89)	<0,001*
GFR ml/dk/1,73 m ²	7,03 (3,36 - 28,7)	54,23 (31,42 - 94,04)	<0,001*
Kreatinin serumda mg/dl	6,27 (1,79 - 13,57)	1,41 (0,83 - 5,18)	<0,001*
Albümin serum g/L	37,95 (21,9 - 44,9)	43,1 (5,3 - 46,1)	<0,001*
Albümin idrar mg/dl	5337,5 (318 - 21423)	1007 (67,1 - 9148)	<0,001*
Kreatinin idrarda mg/dl	5276,5 (329 - 92410)	6830 (1177 - 26298)	0,279*
ACR mg/g	1127,7 (54,05 - 20791)	156,9 (37,39 - 2539,7)	<0,001*
Gal-3 pg/ml	303,92 (67,93 - 1595,97)	237,12 (101,09 - 1281)	0,078*
IL-33 pg/ml	17,81 (16,71 - 105,08)	17,96 (16,82 - 129,07)	0,621*

*Mann Whitney U Testi; **Bağımsız İki Örnek t Testi; Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (minimum-maksimum)

Gruplara göre katılımcıların Yaş ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,062$). GFR<30 olanlarda ortanca değer 63 iken GFR>30

olanlarda ortanca değer 54,5 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların Boy cm ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,588$). $GFR<30$ olanlarda ortanca değer 170 iken $GFR>30$ olanlarda ortanca değer 169,5 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların Kilo kg ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,001$). $GFR<30$ olanlarda ortanca değer 68 iken $GFR>30$ olanlarda ortanca değer 79,5 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların Glukoz mg/dl ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,283$). $GFR<30$ olanlarda ortanca değer 121 iken $GFR>30$ olanlarda ortanca değer 99,5 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların Trigliserit mg/dl ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,098$). $GFR<30$ olanlarda ortanca değer 120,5 iken $GFR>30$ olanlarda ortanca değer 182 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların T Kolesterol mg/dl ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,014$). $GFR<30$ olanlarda ortalama değer 168,65 iken $GFR>30$ olanlarda ortalama değer 198,05 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların HDL mg/dl ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,016$). $GFR<30$ olanlarda ortanca değer 37 iken $GFR>30$ olanlarda ortanca değer 47,5 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların LDL mg/dl ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,052$). $GFR<30$ olanlarda ortalama değer 100,29 iken $GFR>30$ olanlarda ortalama değer 118,89 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların Total protein g/L ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,18$). $GFR<30$ olanlarda ortanca değer 66,95 iken $GFR>30$ olanlarda ortanca değer 67,5 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların BUN mg/dl ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). $GFR<30$ olanlarda ortanca değer 71,55 iken $GFR>30$ olanlarda ortanca değer 25,93 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların GFR ml/dk/1,73 m² ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). $GFR<30$ olanlarda ortanca değer 7,03 iken $GFR>30$ olanlarda ortanca değer 54,23 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların Kreatinin serumda mg/dl ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). $GFR<30$ olanlarda ortanca değer 6,27 iken $GFR>30$ olanlarda ortanca değer 1,41 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların Albümin serum g/L ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$).

GFR<30 olanlarda ortalama değer 37,95 iken GFR>30 olanlarda ortalama değer 43,1 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların Albümin idrar mg/dl ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). GFR<30 olanlarda ortalama değer 5337,5 iken GFR>30 olanlarda ortalama değer 1007 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların Kreatinin idrarda mg/dl ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,279$). GFR<30 olanlarda ortalama değer 5276,5 iken GFR>30 olanlarda ortalama değer 6830 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların ACR mg/g ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). GFR<30 olanlarda ortalama değer 1127,7 iken GFR>30 olanlarda ortalama değer 156,9 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların Gal-3 pg/ml ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,078$). GFR<30 olanlarda ortalama değer 303,92 iken GFR>30 olanlarda ortalama değer 237,12 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların IL-33 pg/ml ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,621$). GFR<30 olanlarda ortalama değer 17,81 iken GFR>30 olanlarda ortalama değer 17,96 olarak elde edilmiştir.

Tablo 6.6. Hasta grubunda gal-3 ve IL-33 düzeylerinin biyokimyasal verilerle korelasyonu

	Gal-3 pg/ml		IL-33 pg/ml	
	R	p	r	P
Sodyum mmol/L	0,107	0,414	0,052	0,695
Potasyum mmol/L	0,088	0,505	-0,027	0,840
Klor mmol/L	-0,213	0,102	0,043	0,747
Glukoz mg/dl	0,249	0,055	0,172	0,188
ALT U/L	-0,142	0,279	0,185	0,157
AST U/L	-0,146	0,266	0,175	0,181
Trigliserit mg/dl	-0,370	0,004	-0,173	0,187
T Kolesterol mg/dl	-0,527	<0,001	-0,304	0,018
HDL mg/dl	-0,055	0,677	0,075	0,568
LDL mg/dl	-0,522	<0,001	-0,343	0,007
Total protein g/L	0,193	0,139	-0,017	0,897
BUN mg/ dl	0,205	0,116	0,108	0,410
GFR ml/dk/1,73 m2	-0,327	0,011	-0,009	0,946
Kreatinin serumda mg/dl	0,332	0,010	0,103	0,433
Albümin serum g/L	0,078	0,552	-0,011	0,933
Albümin idrar mg/dl	0,214	0,100	-0,099	0,452
Kreatinin idrarda mg/dl	-0,074	0,575	-0,038	0,771
ACR mg/g	0,255	0,049	0,028	0,829
Hemoglobin g/dl	-0,234	0,072	-0,172	0,189
WBC 10 ⁹ /L	-0,213	0,103	-0,098	0,455
CRP mg/L	-0,270	0,037	-0,133	0,312
Gal-3 pg/ml	---	---	0,583	<0,001
IL-33 pg/ml	0,583	<0,001	---	---

r: Spearman's rho Korelasyon Katsayısı

Gal-3 pg/ml ile Trigliserit mg/dl değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ($r=-0,37$; $p=0,004$). Gal-3 pg/ml ile T Kolesterol mg/dl değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r=-0,527$; $p<0,001$). Gal-3 pg/ml ile LDL mg/dl değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r=-0,522$; $p<0,001$). Gal-3 pg/ml ile GFR ml/dk/1,73 m2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ($r=-0,327$; $p=0,011$). Gal-3 pg/ml ile Kreatinin serumda mg/dl değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardır ($r=0,332$; $p=0,01$). Gal-3 pg/ml ile ACR mg/g değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardır ($r=0,255$; $p=0,049$). Gal-3 pg/ml ile CRP mg/L değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ($r=-0,27$; $p=0,037$). IL-33 pg/ml ile T Kolesterol mg/dl değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ($r=-0,304$; $p=0,018$). IL-33 pg/ml ile LDL mg/dl değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ($r=-0,343$; $p=0,007$). Gal-3 pg/ml ile IL-33 pg/ml değerleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde orta düzeyde bir

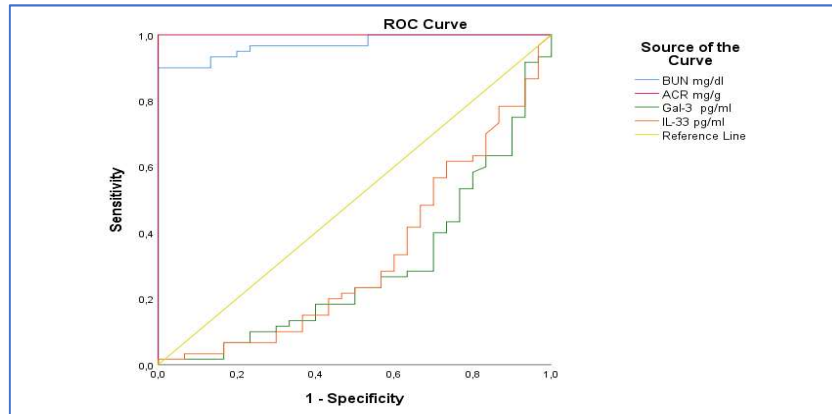
ilişki bulunmuştur ($r=0,583$; $p<0,001$). Diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,050$).

Tablo 6.7. Hasta grubunda parametreler için tanı performansı

	Cutpoint	AUC (%95 CI)	P	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
BUN mg/dl	$\geq 20,5$	0,971 (0,941 - 1)	<0,001	90%	100%	100%	83,33%
ACR mg/g	$\geq 37,39$	1 (1 - 1)	<0,001	100%	100%	100%	100%
Gal-3 pg/ml	$\leq 384,62$	0,709 (0,593 - 0,824)	0,001	71,67%	70%	82,69%	55,26%
IL-33 pg/ml	$\leq 19,183$	0,671 (0,549 - 0,793)	0,008	76,67%	56,67%	77,97%	54,84%

PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer

Hasta grubunu ayırt etmede BUN mg/dl değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir kesme değeri bulunmuştur ($p<0,001$). BUN mg/dl değerinin $\geq 20,5$ olması hastalığı göstermektedir. Sensitivity değeri %90, specificity değeri %100, PPV değeri %100 ve NPV değeri %83,33 olarak elde edilmiştir. Hasta grubunu ayırt etmede ACR mg/g değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir kesme değeri bulunmuştur ($p<0,001$). ACR mg/g değerinin $\geq 37,39$ olması hastalığı göstermektedir. Sensitivity değeri %100, specificity değeri %100, PPV değeri %100 ve NPV değeri %100 olarak elde edilmiştir. Hasta grubunu ayırt etmede Gal-3 pg/ml değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir kesme değeri bulunmuştur ($p=0,001$). Gal-3 pg/ml değerinin $\leq 384,62$ olması hastalığı göstermektedir. Sensitivity değeri %71,67, specificity değeri %70, PPV değeri %82,69 ve NPV değeri %55,26 olarak elde edilmiştir. Hasta grubunu ayırt etmede IL-33 pg/ml değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir kesme değeri bulunmuştur ($p=0,008$). IL-33 pg/ml değerinin $\leq 19,183$ olması hastalığı göstermektedir. Sensitivity değeri %76,67, specificity değeri %56,67, PPV değeri %77,97 ve NPV değeri %54,84 olarak elde edilmiştir.

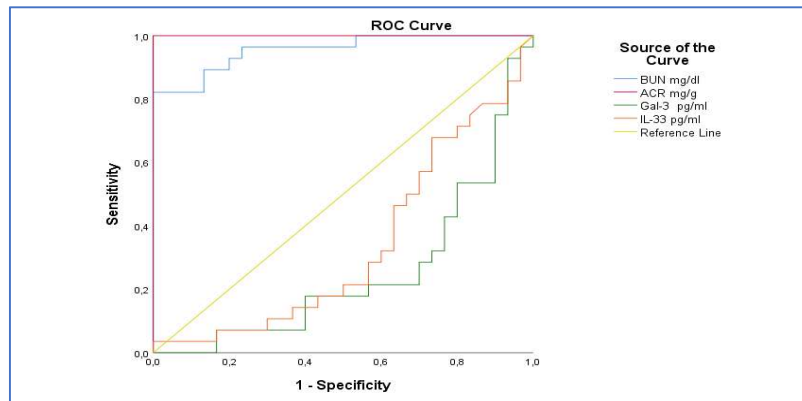


Şekil 1. Hastalık grubunu ayırt etmede ROC Eğrisi

Tablo 6.8. Mikroalbüminüri grubunda parametreler için tanı performansı

	Cutpoint	AUC (%95 CI)	P	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
BUN mg/dl	$\geq 20,5$	0,956 (0,908 - 1)	<0,001	82,14%	100%	100%	85,71%
ACR mg/g	$\geq 37,39$	1 (1 - 1)	<0,001	100%	100%	100%	100%
Gal-3 pg/ml	$\leq 351,699$	0,749 (0,62 - 0,877)	0,001	78,57%	70%	70,97%	77,78%
IL-33 pg/ml	$\leq 19,183$	0,662 (0,52 - 0,804)	0,034	78,57%	56,67%	62,86%	73,91%

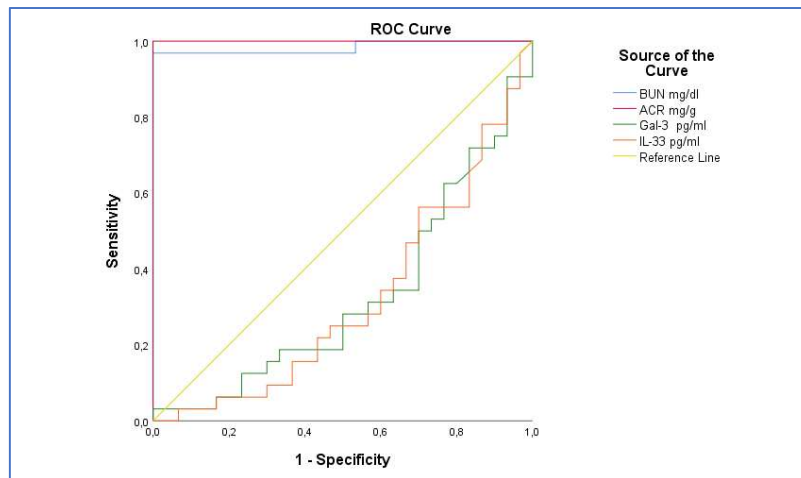
Mikroalbüminüri grubunu ayırt etmede BUN mg/dl değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir kesme değeri bulunmuştur ($p < 0,001$). BUN mg/dl değerinin $\geq 20,5$ olması hastalığı göstermektedir. Sensitivity değeri %82,14, specificity değeri %100, PPV değeri %100 ve NPV değeri %85,71 olarak elde edilmiştir. Mikroalbüminüri grubunu ayırt etmede ACR mg/g değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir kesme değeri bulunmuştur ($p < 0,001$). ACR mg/g değerinin $\geq 37,39$ olması hastalığı göstermektedir. Sensitivity değeri %100, specificity değeri %100, PPV değeri %100 ve NPV değeri %100 olarak elde edilmiştir. Mikroalbüminüri grubunu ayırt etmede Gal-3 pg/ml değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir kesme değeri bulunmuştur ($p = 0,001$). Gal-3 pg/ml değerinin $\leq 351,699$ olması hastalığı göstermektedir. Sensitivity değeri %78,57, specificity değeri %70, PPV değeri %70,97 ve NPV değeri %77,78 olarak elde edilmiştir. Mikroalbüminüri grubunu ayırt etmede IL-33 pg/ml değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir kesme değeri bulunmuştur ($p = 0,034$). IL-33 pg/ml değerinin $\leq 19,183$ olması hastalığı göstermektedir. Sensitivity değeri %78,57, specificity değeri %56,67, PPV değeri %62,86 ve NPV değeri %73,91 olarak elde edilmiştir.

**Şekil 2.** Mikroalbüminüri grubunu ayırt etmede ROC Eğrisi

Tablo 6.9. Makroalbüminüri grubunda parametreler için tanı performansı

	Cutpoint	AUC (%95 CI)	P	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
BUN mg/dl	≥ 24,5	0,983 (0,95 - 1)	<0,001	96,88%	100%	100%	96,77%
ACR mg/g	≥ 344,1	1 (1 - 1)	<0,001	100%	100%	100%	100%
Gal-3 pg/ml	≤ 384,62	0,673 (0,538 - 0,808)	0,019	65,62%	70%	70%	65,62%
IL-33 pg/ml	≤ 18,709	0,679 (0,545 - 0,813)	0,015	71,88%	60%	65,71%	66,67%

Makroalbüminüri grubunu ayırt etmede BUN mg/dl değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir kesme değeri bulunmuştur ($p<0,001$). BUN mg/dl değerinin $\geq 24,5$ olması hastalığı göstermektedir. Sensitivity değeri %96,88, specificity değeri %100, PPV değeri %100 ve NPV değeri %96,77 olarak elde edilmiştir. Makroalbüminüri grubunu ayırt etmede ACR mg/g değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir kesme değeri bulunmuştur ($p<0,001$). ACR mg/g değerinin $\geq 344,1$ olması hastalığı göstermektedir. Sensitivity değeri %100, specificity değeri %100, PPV değeri %100 ve NPV değeri %100 olarak elde edilmiştir. Makroalbüminüri grubunu ayırt etmede Gal-3 pg/ml değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir kesme değeri bulunmuştur ($p=0,019$). Gal-3 pg/ml değerinin $\leq 384,62$ olması hastalığı göstermektedir. Sensitivity değeri %65,62, specificity değeri 70, PPV değeri %70 ve NPV değeri %65,62 olarak elde edilmiştir. Makroalbüminüri grubunu ayırt etmede IL-33 pg/ml değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir kesme değeri bulunmuştur ($p=0,015$). IL-33 pg/ml değerinin $\leq 18,709$ olması hastalığı göstermektedir. Sensitivity değeri %71,88, specificity değeri %60, PPV değeri %65,71 ve NPV değeri %66,67 olarak elde edilmiştir.



Şekil 3. Makroalbüminüri grubunu ayırt etmede ROC Eğrisi

Tablo 6.10. Gal-3 ve IL-33 ile diyaliz süresi arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Diyaliz süresi(ay) n=35	
	R	p
Gal-3	0,165	0,344
IL-33	-0,051	0,770

*Spearman's rho korelasyon

Gal-3 ve IL-33 ile Diyaliz süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0,05$).

7.TARTIŞMA

Çalışmamızda gal-3'ün KBY'nin prognozu ve inflamasyonu üzerindeki ilişkisini araştırmayı amaçladık. 60 hastamız ve 30 sağlıklı bireyin dahil olduğu çalışmamızda hasta grubu ACR düzeyine göre mikroalbüminürlü ve makroalbüminürlü grup olarak tekrar sınıflandırılmıştır. Araştırmamızda hasta ve kontrol grubularının BKİ, cinsiyet, yaş, biyokimyasal verileri, hemogram parametresi, idrar parametreleri, ACR, serum gal-3 ve serum IL-33 düzeyleri ölçülerek bulgular elde edilmiştir. Bu çalışmada hasta grubunun serum gal-3 ve IL-33 düzeyleri kontrol grubundan düşük olup, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak fark tespit edilmiştir ($p=0,001$, $p=0,08$). Yine makroalbüminürlü ve mikroalbüminürlü grubun serum gal-3 ve IL-33 düzeyleri kontrol grubundan düşük olarak tespit edilmiştir. Serum gal-3 düzeyleri mikroalbüminürlü grup ile kontrol grubu arasında anlamlıyken ($p=0,003$), makroalbüminürlü grupta anlam bulunmamıştır. IL-33 düzeyleri makroalbüminürlü grup ile kontrol grubu arasında anlamlıydı ($p=0,029$).

KBY, diyabet veya hipertansiyon gibi çeşitli durumlarda böbrek fibrozisi ve inflamasyonundan kaynaklanan böbrek fonksiyonlarının kalıcı hasarıdır. KBY, hem hastayı hem de yakın çevresini önemli ölçüde etkileyen ve sağlık sistemine ekonomik yük getiren yaygın bir durumdur. KBY dünya genelinde yaklaşık 800 milyon kişiyi etkilemektedir (Petho ve ark., 2024). KBY'nin kadınlarda erkeklerden daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (Hill ve ark., 2016). Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevelansı Araştırması (CREDIT) çalışmasında Türkiye'de kadınlarda KBY prevelansının erkeklerden anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve yaşla birlikte KBY prevelansının arttığını bildirmiştir (T.C.Sağlık Bakanlığı Türkiye Böbrek Hastalıklarını Önleme ve Kontrol Programı, 2018). Yapılan çalışmalarda vücut kitle indeksi ile KBY arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (Hojs ve ark.,2023). Çalışmamız yaş açısından literatürle uyumlu bulunmuştur. Fakat KBY ile BKİ ve cinsiyet arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

KBY, üç aydan uzun süren anormal böbrek yapısı ya da işlevleri olarak tanımlanmaktadır. KBY belirteçleri arasında albüminüri, idrar tortusu anormallikleri, anormal böbrek görüntüleme bulguları, serum elektrolit veya asit-baz bozuklukları ve glomerüler filtrasyon hızının (GFR) dakikada 1,73 m²'de 60 mL'den az olması yer

almaktadır. Kronik böbrek hastalığının tanısı konulduktan sonra hastalık GFR ve albüminüriye dayalı olarak evrelendirilmektedir (Chen ve ark.,2020). KBY tanısı , serum kreatinin ölçümü, serum kreatinin bazlı bir denklem kullanılarak GFR tahmini, ACR oranının ölçümü ve idrar tahlilini içermektedir (Y.Gaidento ve ark.,2017). KBY ilerledikçe serumda kreatinin miktarı artmaktadır (Tanrıverdi ve ark., 2010).Çalışmamız literatürle uyumlu olarak KBY hastalarının GFR, serumda kreatin ve ACR düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$).

KBY’de hastalığa bağlı olarak renal anemi gelişmektedir, lipid bozuklukları, hipo ve hipernatremi görülebilmektedir (E. Sadioğlu ve Ertürk., 2020), (Saka, 2018), (Kovesdy,2012). Serumda klorür konsatrasyonunun yüksek olması renal tübüler hasarın göstergesi olabilmektedir (Özgünen, 2006). Bulgularımız literatürle uyumlu olarak hasta grubunun hemoglobin düzeyi kontrol grubundan düşük tespit edilmiştir ($p<0,001$). Makroalbuminürlü grubun hemoglobin düzeyi ise mikroalbuminürlü gruptan istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir ($p<0,001$). HDL, LDL, AST, ALT, total protein, Na, K ve total kolesterol düzeyleri açısından gruplarımız arasında farklılıklarımız olsada normal referans sınırları içerisinde kalmaktaydı.

Gal-3, β -galaktozid bağlayıcı lektin ailesinin kimerik olan tek üyesi olmakla beraber çekirdekte, sitoplazmada, plazma membranında ve hücre dışı alanda bulunmaktadır. Gal-3 olgun böbrekte yalnızca distal tübüllerde ve toplayıcı kanalların bir hücre alt kümesinde, araya giren hücrelerde seyrek olarak yer almaktadır (Desmedt ve ark., 2016). İnflamasyon KBY’nin ilerlemesine neden olan en önemli risk faktörlerinden biridir (Ebert ve ark.,). Gal-3 KBY’li hastalarda inflamasyon süreci için bir inceleme kriteridir Gal-3, makrofajları yaralanma bölgelerine toplayarak akut inflamatuvar yanıtın başlatılmasına ve güçlendirilmesine katkıda bulunan ve proinflamatuvar yolakların aktivasyonu yoluyla kronik inflamasyon durumunu sürdüren çok önemli bir lektindir (Bouffette ve ark., 2023).

Gal-3’ün in vivo rolü, organ hasarının içeriğine ve zararlı uyarının türüne bağlı olmakla beraber; yapılan çalışmalarda, akut inflamasyonda gal-3’ün proinflamatuvar bir role sahip olduğunu, kronik inflamasyon durumuna geçişten sonra ise gal-3’ün daha çok yara iyileştirici, fibrojenik bir rol oynadığını ve bunun sonucunda doku mimarisinin ve organ skarlaşmasının bozulduğunu göstermektedir (C.Herderson ve Sethi.,2009).

Fibrozis, normal dokunun skar dokuları ile yer değiştirmesi ile hücre dışı matriks proteinlerinin birikmesinden kaynaklanmaktadır. Fibrotik yanıt böbrek hastalığında genel olarak geri dönüşümsüz olarak kabul edilmektedir. Tek taraflı üreter tıkanıklığının (UUO) hayvan modeli, böbrek hastalıklarının mekanizmalarını incelemek için sık kullanılan bir model olmakla beraber obstrüktif böbrek hasarı, atubüler glomerül oluşumuna, proksimal tübüler hücre kaybına, immün hücrelerin infiltrasyonuna, toplama kanallarının yeniden şekillenmesine ve interstisyel fibroze sebep olmaktadır (Chen ve ark., 2016). Henderson ve arkadaşları tarafından yapılan farelerin 7.gün öldürölerek böbreklerinin toplandığı bir çalışmada; gal-3'ün makrofajları renal fibroza teşvik edip etmediği araştırılmıştır. Çalışma sonucunda; gal-3 ekspresyonu UUO fare modelinde ilerleyici renal fibroz açısından up regüle olduğu bulunmuş ve gal-3 yokluğunun ise renal miyofibroblast birikimi ve fibroza karşı koruma sağladığı bildirilmiştir. (C. Henderson ve ark., 2008).

Gal-3 hücre-matriks etkileşimlerinde, hücre büyümesinde ve farklılaşmasında, makrofaj aktivasyonunda, antimikrobiyal aktivitede, anjiyogeneze ve apoptozda önemli bir roller almaktadır (Hara ve ark., 2020). Gal-3 daha çok monositlerin makrofajlara farklılaşması sırasında salınır ve akut inflamatuvar yanıt sırasında nötrofil aktivasyonu ve yapışması, monositlerin kemoatraksiyonu, apoptotik nötrofillerin opsonizasyonu ve mast hücrelerinin aktivasyonu gibi birçok süreçte rol aldığı bildirilmiştir.(Erdevir, 2021). Kronik inflamatuvar ortamda makrofajlar, matris salgılayan miyofibroblastlara transdiferansiye olan mezenkimal kökenli hücreler (fibroblastlar) dahil olmak üzere diğer hücre tipleriyle etkileşime girer ve bunun sonucunda skar oluşumuyla beraber doku yapısı bozulur. Böbrek iltihabından böbrek fibrozuna ilerleme sürecinde makrofaj plastisitesinin de yeri olduğu belirtilmiştir (C. Henderson ve ark., 2008). Birikmiş M1/M2 makrofajlarından kaynaklanan ekstraselüler matris ve profibrotik büyüme faktörleri böbrek fibrozunun gelişiminde rol almaktadır (Chung ve ark., 2018). Makrofajların fibrozla ilişkili fonksiyonları ve fenotipi net olarak aydınlatılamamış olsa da makrofaj heterojenliğinin önemli olduğu kabul edilen bir durum haline gelmiştir (D.Ricardo ve ark.,2008). Makrofajlar daha çok matris üretimi ile ilişkilendirilmelerine rağmen hücre içi matris bozumunda da rol alabileceği bilinmektedir (Okamura ve ark., 2010). Gal-3 makrofajlar tarafından da salgılanmaktadır. Gal-3'ün monositlerin makrofajlara farklılaştığında up regüle (Liu ve ark., 1995), monositler dentrit hücrelerine

farklılaştığında ise gal-3'ün down regüle olduğu ifade edilmiştir ve gal 3'ün makrofaj aktivasyonunu düzenleyerek kronik inflamasyonun gelişimini düzenleyebileceği öne sürülmüştür (B.Dietz ve ark., 2000). Pricci ve arkadaşları, gal-3'ün makrofaj aktivasyonunda, makrofaj fagositozunda ve ileri glikasyon son ürünlerinin temizlenmesinde önemli rolü olduğu bildirmiştir (Pricci ve ark., 2000). Ji ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada gal-3'ün KBY için tanısal ve prognostik değeri olup olmadığı araştırılmıştır. 150 KBY'li bireyin ve 50 sağlıklı bireyin serum albümin, serum kreatinin, serum gal-3 düzeyleri değerlendirilmiştir. 150 hasta G1(16 hasta), G2 (27 hasta), G3 (45hasta), G4 (40 hasta), G5 (22 hasta) olarak gruplara ayrılmıştır. KBY'li grubun eGFR düzeylerinin daha düşük fakat serum gal-3 düzeylerinin daha yüksek olduğu ve KBY tanısı için biyobelirteç olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür. (Ji ve ark., 2016).

Modifiye edilmiş turunçgil pektini, gal-3 karbonhidrat bağlanmasının doğal olarak oluşan bir inhibitörüdür ve in vivo gal-3 işlevini inhibe ettiği gösterilmiştir. Modifiye edilmiş turunçgil pektinin uygulanmasının deneysel akut böbrek hasarı modelinde koruyucu olduğu, özellikle azalmış fibrozis, makrofaj infiltrasyonu ve proinflamatuvar sitokin ekspresyonuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Dang ve ark., 2012). Dabelic ve arkadaşlarının immünomodülatör ilaçlara (aspirin, indometasin, hidrokortizon ve deksometazan) maruz kalan THP-1 türevi makrofajlarda western blot analizi, RNA izolasyonu ve RT-PCAR yöntemleri kullanarak yaptıkları araştırmanın sonucunda immünomodülatör ilaçların doza ve süreye bağlı olarak LGALS3 ve gal-3 ekspresyonunu etkilediğini bildirmişlerdir. 0,5 mM uygulanan aspirin ortamında gal-3 ekspresyonu etkilenmezken 2 mM aspirin ekiminden 1 saat sonra gal-3 ekspresyon seviyesinde azalma olmuştur. 48 saat ve 72 saat gözlemlerinin sonucunda gal-3 seviyesinin başlangıç seviyesinden %25 daha yüksek olduğunu gördüler. İndometazin ekiminde ise ilk 24 saatte gal-3 miktarı %20 arttı. Gal-3'ün artışı 48. saate kadar devam etti ve sonraki 24 saatte başlangıç seviyesine döndü. Hidrokortizon ekimi ise başlangıçta gal-3 ekspresyonunu %40 baskıladı. Sonraki ekimlerde hidrokortizon miktarı arttırıldığında gal-3 seviyesi arttı, daha düşük konsantrasyonda uygulandığında ise gal-3 seviyesinin başlangıç seviyesini aştığını tespit ettiler. Deksemetazon ise 72 saat boyunca gal-3 seviyesini arttırdı (Dabelic ve ark., 2006). Sindrewicz ve arkadaşlarının izotermal titrasyon kalorimetresi (ITC) rekabeti yöntemini kullanarak heparin türevi inhibitörlerin gal-3'e

bağlanma affinitesini belirlemek için yaptıkları deneyde gal-3'ün heparin türevi ile etkileşimleri diferansiyel taramalı florimetri(DSF) ile ölçüldü. 25°C yapılan deneyde gal-3 ligandı olan LacNAc (disakkarit) referans alınarak heparin türevlerinin gal-3'e bağlanma özellikleri araştırıldı. Yapılan çalışmada LacNAc'ın gal-3'ün doğal yapısını koruduğunu fakat heparin türevlerinin gal-3'e bağlanması gal-3 protein yapısını bozarak gal-3 düzeyinin azaldığı tespit edildi (Sindrewicz ve ark., 2020). Dekkers ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada SGLT-2 inhibitörü dopaglifozinin glomerüler ve tübüler yaralanma belirteçleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Yapılan çalışma sonucunda dopaglifoz ile tedavi sürecinde inflamasyon belirteci olan IL-6 düzeyinde azalma olduğunu tespit ettiler (Dekkers ve ark., 2018). Wanner ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada yine hastalarımızın tedavisinde de olan empaglifozinin pleseboya kıyasla böbrek hastalığını yavaşlattığı gösterilmiştir (Wanner ve ark., 2016). Bu çalışmada gal-3 düzeylerinin CRP ile zayıf düzeyde negatif korele ve IL-33 ile orta düzeyde pozitif korele olduğu görülmüştür. IL-33 düzeylerimiz de kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Hasta grubumuzda gal-3 düzeylerinin inflamasyonu artırdığına dair net bir bulguya erişilememiştir. Hastalar heparin, aspirin, plavix, SGLT-2 inhibitörleri (empaglifozinin, dopaglifozinin) tedavisi almakta, total protein ve elektrolit takiplerinin sıkı düzenlenmekte, total kalori açlıkları düzenlenmekteydi. Hastalarımızda kullanılan antikoagulan, antiinflamatuvar, antidiabetik ve antihipertansif ilaç kullanımı gal-3 düzeylerini düşürmüş olabilir ancak makroalbuminüri ve mikroalbuminüri gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunamaması, kullanılan ilaçların gal-3 düzeyleri üzerindeki etkisini çelişkili hale getirmiştir. Bu hastalar aynı tedaviyi almalarına rağmen GFR > 30 ve GFR< 30 olan hastalarda anlamlı bir fark elde edilememesi ve gal-3 ve IL-33 düzeyleri ile diyaliz süresi arasında da anlamlı ilişki bulunamaması ile gruplar arasında tedaviye bağlı bir değişiklik olmadığı sonucuna varılabilir.

Literatürde yapılan birçok çalışmada kardiyovasküler hastalıklarda gal-3 düzeyi yüksek olarak tespit edilmiştir. (Wang ve ark., 2025), (Li ve ark., 2023), (Salib ve ark., 2022). Comegilio ve arkadaşları gal-3'ün inflamasyon ve fibroz belirteci olduğunu ancak gal-3 inhibitörü selvigaltini kullanarak yüksek yağlı diyetli tavşan modelinde karaciğer fibrozunun baskılandığını göstermişlerdir (Comegilio ve ark., 2024). Li ve arkadaşlarının fareler üzerinde yapmış olduğu deneyde Gal-3/TLR4/NLRP3 proinflamatuvar yolunun, sürekli ve aşırı lipid alımıyla indüklenen kronik inflamasyona katıldığını ve gal-3 'ün aşırı

ekspresyonunun NLRP3 inflamasyon aktivasyonunu daha da teşvik ettiği ve TLR4'ü yukarı düzenleyerek inflamatuvar sitokin seviyelerini artırdığı tespit etmişlerdir. Gal-3 ve tanıma alanının inhibesinin hepaotosit inflamasyonu hafiflettiğini NASH'ın önlenmesi ve tedavisi için umut verici olduğunu bildirmişlerdir. (Li ve ark., 2023). SGLT-2 (sodyum-glikoz ko-transporter-2) inhibitörlerinin kan şekerini düşürücü etkileri yanında kan basıncı ve kilo üzerine de olumlu etkileri olduğu bilinmektedir (Karahan ve ark., 2017). Yapılan bu çalışmalar gal-3'ün inflamasyon ve fibroz belirteci olduğunu fakat diyetle ve inhibitörü ya da ilaçlar ile kontrol altına alınabileceğini göstermektedir.

Sıçan böbrek mezanjiyal hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmada bu hücrelerin önemli miktarda gal-3 üretmediği ancak ekzogen olarak eklenen lektini bağlayıp endositoza edebildiğini gösterilmiştir. Sıçan mezanjiyal hücrelerinin primer kültürlerine gal-3 eklendiğinde, gal-3'ün kollajen tip IV sentezini artırdığı ve mezanjiyal hücrelerin kültür ortamında hayatta kalma süresini uzattığı görülmüştür. Ayrıca gal-3'ün bu hücreleri TGF- β 'nin sitotoksik etkilerine karşı koruduğu bildirilmiştir (Sasaki ve ark., 1999). Gal-3 hücre içinde, hücre dışında ve çekirdekte farklı işlevsel rolleri bulunmaktadır. Hücre içi gal-3 apoptotik yolu bloke edebildiği için karbonhidrat tanıma alanından bağımsız olarak hücrenin hayatta kalması için önemli proteindir. Gal-3 yine karbonhidrat tanıma alanından bağımsız olarak çekirdekte ise hücre çoğalmasını teşvik eder. Hücre dışı Gal-3, karbonhidrat tanıma alanı aracılığıyla epitel hücreleri ve hücre dışı matris arasındaki önemli etkileşimleri düzenler ve toplayıcı kanalların embriyonik gelişimi sırasında aktif rol alır. İşlevsel çeşitliliği nedeniyle Gal-3'ün ilerleyici böbrek hastalığındaki rolü tartışmalı olmaya devam etmektedir. Okamura ve arkadaşları galektin-3'ün renal fibroziste koruyucu bir rolü olduğunu göstermişlerdir. UUO'lu farelerde, 14. ve 21. günde yapmış oldukları değerlendirmede; gal 3 eksikliği olan farelerde WT farelerine oranla fibrozis şiddetinin arttığını ve tübüler hücre proliferasyonunun azaldığını tespit etmişlerdir. Hücre içi gal-3'ün renal tübüleri karbonhidrat alanından bağımsız olarak koruduğunu, hücre dışı gal-3'ün kollejen bozulmasını azalttığını ve gal-3'ün renal tübüler apoptozu sınırlayarak ve hücre dışı matrisin yeniden şekillenmesini düzenlediğini ifade etmişlerdir. Sonuç olarak Gal-3 ekspresyonunun apoptozu bloke ederek ve tübüler hücre çoğalmasını teşvik ederek fibroz şiddetini azalttığını ve kronik böbrek hasarının daha ileri evrelerinde (14. ve 21. günler) böbrek tübüllerini koruduğunu bildirmişlerdir (Okamura ve ark., 2010). Biz ise bu çalışmada hasta, makroalbuminüri ve mikroalbuminüri

grubumuzun gal-3 düzeylerini daha düşük bulduk. KBY’nde nefron sayısı ve tübüler hücrelerin azalmasından dolayı glomerüllerden gal-3 salınımının azalmış olabileceğini düşündük. Dokuda bakılan çalışmalarda gal-3’ün inflamatuvar ve fibrozis üzerine etkileri ile ilgili de çelişkili sonuçlar belirtilmiştir. Doku düzeyinde gal-3’ün yokluğunda renal miyofibroblast birikimi ve fibroza karşı koruma sağladığını, bunun aksine gal-3 eksikliği olan farelerde fibrozis şiddetinin arttığını ve tübüler hücre proliferasyonunun azaldığını tespit etmişlerdir. Yine literatürdeki serumda gal-3 düzeylerinin artarak inflamasyon ve fibroze yol açtığı çalışmaların aksine biz bu çalışmada serum gal-3 düzeylerini düşük bulduk. Böbrek hücrelerindeki harabiyet, serum gal-3 düzeyinde azalma meydana getirmiş olabilir ve gal-3 düzeyinde serumda makro bir değişiklik saptanamayabilir. $GFR < 30$ ve $GFR > 30$ olan hasta grubunda kan düzeylerinin düşük ve anlamlı olmama sebebi nefron sayısında azalma olabilirken diğer taraftan makrofajlardaki gal-3 sentezini artıran ya da azaltan klinik durumlar gerçekleştiğinde hastalık ile ilişki meydana getirmemiş olabileceğidir. Doku düzeyinde belki anlamlı bir sonuç elde edilebilecektir. KBY evresi ilerledikçe gal-3 düzeyleri artmasına rağmen herhangi bir istatistiksel bir anlam bulamadık. Bu durumda hasta sayısının artırılarak serum gal-3 düzeylerinin değerlendirilmesi ile KBY evresi ilerledikçe böbreklerdeki gal-3 salınımının artabileceğini öngörmekteyiz.

Liu ve arkadaşlarının G5 evresindeki 506 hastanın katılımıyla yapmış oldukları prospektif bir kohort çalışmada serum gal-3 düzeylerini $> 8,65$ ng/ml veya $\leq 8,65$ ng/ml sınıflandırıldı. Hastaların 205’i glomerülonefrit nedeni, 94’ü hipertansiyon nedeni, 133’ü diyabet nedeni, 74’de diğer nedeni hemodiyaliz hastasıydı. Galectin-3 > 8.65 ng/ml olan HD hastalarının, galectin-3 ≤ 8.65 ng/ml olanlara göre 2.13 kat daha yüksek KVC ölüm riskine sahip olduğunu bildirdiler. Yüksek serum galectin-3 düzeylerinin tüm nedenlere (enfeksiyon, kanser, travmatizm gibi) bağlı ölüm yerine KV ölüm risklerinin artmasıyla ilişkili olduğunu bildirdiler (Liu ve ark., 2022). Bizim çalışmamızda hasta grubunu $GFR > 30$ ve $GFR < 30$ olarak sınıflandırdığımızda gal-3 düzeylerinde herhangi bir istatistiksel bir anlam bulamadık. $GFR < 30$ grubumuzun IL-33 ve gal-3 düzeyi ve $GFR > 30$ olan gruplarımızdan yüksekti fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Araştırmamıza dahil olan KBY hastaları nefrolog kontrolünde multidisipliner bir anlayışla tedavi edilmekteydi. Diyaliz hastalarına protein açısından zengin, tuz ve sıvı kısıtlı diyet, diyaliz olmayan hastalara ise protein ve tuz açısından

kısıtlı diyet uygulanmaktaydı, Hastaların kan şekerini regüle etmek için SGLT-2 inhibitörleri verilmekteydi, kardiyak değerlendirmeleri rutin olarak yapılmakta gerektiğinde anjio yapılmaktaydı ve tansiyonları 130/80'nin altında tutulmaktaydı. İlaç olarak plavix, aspirin, prednol, beta blokerleri, statinler, keterolak, ACEI ve ARB'ler kullanılmaktaydı.

Bellos ve arkadaşlarının 9349 hasta dahil edilerek yapmış olduğu sistematik analizde KBY hastalarının serum gal-3 düzeyinin hastalığın erken evrelerinde etkisi araştırılmış olup çalışma da diyaliz dışı KBY hastaları verilerinden faydalanılmıştır. Sistematik incelemenin sonucunda yüksek serum galectin-3 değerlerinin potansiyel olarak daha kötü sağ kalımla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Mortalite riski yüksek olan hastaların ayırımında optimal eşik değere ilişkin verileri sınırlı bulmuşlardır. Galectin-3'ün böbrek fonksiyon düşüşündeki rolüyle ilgili olarak, klinik öncesi çalışmaların çelişkili sonuçları olduğu tespit edilmiştir. Çalışmanın sonucunda gal-3'ün KBY'nin ilerlemesindeki rolünün, farklı komorbiditelerin varlığına göre değiştiği sonucuna varmışlardır. Ayrıca yapılan çoğu çalışmada idrarda albümin oranının dikkate alınmadığı için serum gal-3 düzeyi ile etkileşimlerinin bildirilmediğini göstermişlerdir (Bellos ve ark., 2024). Çalışmamız sonucunda Bellos ve arkadaşları ile aynı kanaatte olup; hasta grubumuzun gal-3 düzeyinin daha düşük olmasında KBY dışındaki hastalıkların da bu durumu etkileyebileceğini düşündük.

Sitokinler, renal fibrozun ilerlemesinde ve doku hasarında rol almaktadırlar. Pro-inflamatuar (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-23 gibi) ve anti-enflamatuar (IL-4, TGF- β , IL-10 gibi) sitokinlerin yerleşik ve infiltre olmuş bağışıklık hücreleri tarafından ekspresyonu, yaralanma ve onarım cevaplarının önemli araçlarıdır (Chen ve ark.,2016). Ancak sitokinlerin KBY'deki rolüne ilişkin çalışmalarda çelişkiler mevcuttur. Yakın zamanda keşfedilen IL-1 ailesi üyesi olan IL-33/ST2 ekseni astım, romatoid artrit ve anafilaktik şok dahil olmak üzere çeşitli kronik immün inflammatuar bozukluklarda önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir. IL-33 KBY'de böbrek greft hasarı ve böbrek fibrozunun ilerlemesine neden olduğu ileri sürülmüştür(Bao ve ark., 2012). Akçay ve arkadaşları tarafından fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, IL-33'ün sisplatin nedeniyle akut böbrek hasarını artırdığı bildirilmiştir (Liang ve ark., 2017). IL-33 nükleer faktör ve sitokin gibi davranan çift fonksiyonlu bir moleküldür. IL-33, ST2 reseptörünün (ST2L) işlevsel ligandı olarak bilinmektedir. ST2L iltihablı hücre zarlarına bağlanabilmektedir.

Bu bağlanma, mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK)-kinazların aktivasyonuna yol açar. Böylece başka bazı kimyasal yollarda aktive olur. Güngör ve arkadaşları tarafından yapılan 238 KBY hastasında yapılan bir kohort çalışmasında hastalığının farklı evrelerinde IL-33/ST2 düzeyleri ve bu düzeylerin vasküler hasar ve kardiyovasküler sonuçlar üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda KBY’de hastalığın evresi arttıkça serumda IL-33 düzeyinin arttığı ve eGFR düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir. Hastalığın evresi arttıkça hastalarda serum CRP düzeyinin de arttığını bildirmişlerdir (Güngör ve ark., 2017). Bao ve arkadaşlarının 12 sağlıklı birey 69 KBY ‘li hastanın dahil olarak (hasta grup eGFR’ye göre 5 gruba ayrılmıştı) yapmış olduğu çalışmada sağlıklı bireyler ile kontrol grubu arasında serum IL-33 düzeyinde anlamlı bir fark olmadığını bildirmiş olup, serum sST2 düzeyinin hasta grubunda daha yüksek olduğunu ve yine hasta grubunun serum sST2 düzeyi eGFR düzeyi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuştur. Serum sST2 seviyesi ile hastalık şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca serum IL-33 düzeyinin KBY’nin patogenezinin bağımsız olabileceğini ya da sST2’nin IL-33 için negatif düzenleyici olabileceğini ileri sürmüşlerdir. (Bao ve ark., 2012). Ayrıca yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda heparinin antikoagülan etkisinin yanında antiinflamatuvar etkisi olduğu da görülmüştür (Hogwood ve ark., 2020). Hemodiyaliz hastalarımız haftada 3 gün ve günde 4 saat diyaliz olmaktadır ve her diyaliz seanslarında heparinize edilen hastalardır. Bu nedenle de hastalarımızda inflamasyon belirteci olan WBC, CRP ve IL-33 parametrelerinin baskılacağını düşündük.

Çalışmamızda hasta gal-3 düzeyleri ve trigiliserit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki tespit edildi. T kolesterol ve gal-3 düzeyi arasında anlamlı negatif yönlü orta şiddette ilişki bulundu. LDL düzeyi ile gal-3 düzeyi arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki tespit edildi. Serumda kreatinin değeri ile gal-3 değeri arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardı. ACR değeri ile gal-3 arasında pozitif yönlü zayıf ilişki tespit edildi. GFR ile gal-3 arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif zayıf bir ilişki saptandı. CRP ile gal-3 arasında anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki bulunuldu. IL-33 düzeyi ile gal-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta düzey korelasyon tespit edildi. T kolesterol ile IL-33 düzeyleri arasında anlamlı negatif yönlü ilişki bulundu. LDL ile IL-33 arasında anlamlı negatif yönlü korelasyon tespit edildi. Yapmış olduğumuz çalışmada IL-33 düzeyleri hasta grubunda daha düşük olarak

tespit edilmiştir. Buna rağmen gal-3 ile IL-33 arasında orta düzeyde korelasyon olması gal-3'ün azalmasına rağmen inflamasyonu artırabilir olduğunu akla getirdi. Bunun için hasta gruplarının artırılarak çalışmaların genişletilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Hasta grubunu ayırt etmede ROC analizimizde, BUN düzeyi için cut off değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunup $\geq 20,5$ olarak tespit edilmiştir. Sensitivity değeri %90, specificity değeri %100, PPV değeri %100 ve NPV değeri %83,33 olarak bulunmuştur. ACR değeri hasta grubunu ayırt etmede anlamlı bulunmuş olup cut off değeri $\geq 37,39$ olarak tespit edilmiştir. Sensitivity değeri %100, specificity değeri %100, PPV değeri %100 ve NPV değeri %100 olarak elde edilmiştir. Gal-3 düzeyi hasta grubunu ayırt etmede anlamlı tespit edilmiş olup cut off değeri $\leq 384,62$ olarak tespit edilmiştir. Sensitivity değeri %71,67, specificity değeri %70, PPV değeri %82,69 ve NPV değeri %55,26 olarak bulunmuştur. IL-33 düzeyi hasta grubunu ayırt etmede istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup cut off değeri $\leq 19,183$ olarak bulunmuştur ve sensitivity değeri %76,67, specificity değeri %56,67, PPV değeri %77,97 ve NPV değeri %54,84 olarak elde edilmiştir. ROC analizi ile yapılan değerlendirmede gal-3 düzeylerinin tanısallık yeterliliği orta düzey olarak bulundu. Hastalığın şiddetini gösteren GFR, ACR ve CRP gibi parametrelerle zayıf korelasyon tespit edildi. Bu çalışmada KBY hastalarında serum gal 3 düzeyleri azalmıştı ve bu azalmanın hastalığın tanısındaki klinik değerlendirmelerin daha geniş çaplı klinik araştırmalarla desteklenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda hasta grubunun serum IL-33 ve gal-3 düzeyleri kontrol grubundan düşük olarak tespit edildi. Gal-3 ile IL-33 değerleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde orta düzeyde bir ilişki tespit edildi. Mikroalbuminüri grubun serum gal-3 düzeyi kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşükken makroalbuminüri grupla arasında bir anlam tespit edilemedi. Serum IL-33 düzeyi hasta grubunda ve makroalbuminüri grupta istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük tespit edildi. Bu çalışmada sağlıklı kişilerde gal-3 düzeylerinin daha yüksek oluşu sağlıklı renal hücrelerde gal -3 salınımını gösteriyordu bu nedenle hasta grubunda böbrek tübüler hücre sayılarının ve nefron sayılarının azalması kandaki gal-3 sentezinin düşmesine sebep olmuş olabilir. Serum düzeylerindeki azalma hastalığın tanısında klinik olarak faydalı olabilir. Çalışmamız bize nefron sayısı azalan makroalbuminüri ve mikroalbuminüri hasta gruplarında tübüler hücrelerden ve glomerüllerden gal-3 salınımının azalmış olduğunu, gal-3 düzeyinde azalmanın hastalığın patogeneğinde etkili olabileceği gibi aynı zamanda

tanısal bir biyobelirteç olarakta değerdendirilebileceğini bununla birlikte GFR düzeylerine bağılı olarak gal-3 düzeylerinde değışiklik olmaması ve diyaliz süreleriyle ilişkili olmaması nedeniyle hastalığın prognozunun takibinde kullanışlı bir gösterge olmadığını düşündü.



8. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Hasta grubunun yaş ortalaması kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu.
2. Hasta grubunun gal-3 ve IL-33 düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük tespit edildi.
3. Hasta grubunun glikoz düzeyi kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
4. Makroalbüminürlü ve mikroalbüminürlü grubun glikoz değeri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek tespit edildi.
5. Mikroalbüminürlü grubun gal-3 düzeyi kontrol grubunun gal-3 düzeyinden istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük tespit edildi.
6. Makroalbüminürlü grubun IL-33 düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak düşük tespit edildi.
7. Gal-3 düzeyleri ve trigiliserit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki tespit edildi.
8. T kolesterol ve gal-3 düzeyi arasında anlamlı negatif yönlü orta şiddette ilişki bulundu.
9. LDL düzeyi ile gal-3 düzeyi arasında negatif yönlü orta şiddette bir ilişki tespit edildi.
10. Serumda kreatinin değeri ile gal-3 değeri arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardı.
11. ACR değeri ile gal-3 arasında anlamlı pozitif yönlü zayıf ilişki tespit edildi.
12. GFR ile gal-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif zayıf bir ilişki tespit edildi.
13. CRP ile gal-3 arasında anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki bulunuldu.
14. IL-33 düzeyi ile gal-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta düzey korelasyon tespit edildi.
15. T kolesterol ile IL-33 düzeyleri arasında anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki bulundu.
16. LDL ile IL-33 arasında anlamlı negatif yönlü zayıf korelasyon tespit edildi.
17. Hasta grubunu ayırtetmede gal-3 cut off $\leq 384,62$ olarak saptandı. Sensitivity değeri %71,67, specificity değeri %70, PPV değeri %82,69 ve NPV değeri %55,26 saptandı. AUC değeri 0,709 olarak tespit edildi. Hasta grubunu ayırtetmede gal-3 orta düzey bir biyobelirteç olarak saptandı.

18. Hasta grubunu ayırt etmede IL-33 düzeyi cut off değeri $\leq 19,183$ olarak saptandı. Sensitivity değeri %76,67, specificity değeri %56,67, PPV değeri %77,97 ve NPV değeri %54,84 olarak saptandı. AUC değeri 0,671 olarak tespit edildi.

19. Mikroalbüminürili grubu ayırt etmede gal-3 cut off değeri $\leq 351,699$ saptandı. Sensitivity değeri %78,57, specificity değeri %70, PPV değeri %70,97 ve NPV değeri %77,78 olarak saptandı. AUC değeri 0,749 olarak tespit edildi.

20. Mikroalbüminürili grubu ayırt etmede IL-33 düzeyi cut off değeri $\leq 19,183$ bulundu. Sensitivity değeri %78,57, specificity değeri %56,67, PPV değeri %62,86 ve NPV değeri %73,91 olarak saptandı. AUC değeri 0,662 bulundu.

21. Makroalbüminürili grubu ayırt etmede gal-3 cut off değeri 384,62 bulundu. Sensitivity değeri %65,62, specificity değeri 70, PPV değeri %70 ve NPV değeri %65,62 olarak elde edildi. AUC değeri 0,673 olarak tespit edildi.

22. Makroalbüminürili grubu ayırt etmede IL-33 düzeyi cut off değeri $\leq 18,709$ bulundu. Sensitivity değeri %71,88, specificity değeri %60, PPV değeri %65,71 ve NPV değeri %66,67 olarak saptandı. AUC değeri 0,679 olarak bulundu.

Çalışmamızın tek merkezden yürütülmesi, gal-3 ve ACR değerlerinin rutin olarak ölçülememesi ve örneklemimizin küçük olması çalışmamızın kısıtlılıklarıydı. Hasta sayıları arttırılarak istatistiksel olarak daha güçlü sonuçlar elde edileceği inancındayız.

KAYNAKLAR

- A.Elliott, D., Hons.(2000). Hemodialysis. clinical techniques in small animal practice, 15(3):136-148.
- Akoğlu, H., Altun, B.(2007).Böbrek Hastalıklarında Tarama Testleri. Türkiye Klinikleri J Int Med, 3(38):8-18.
- Akpolat, T. ve Utaş, C. (2008), Diyaliz:Genel Bilgiler. Hemodiyaliz El Kitabı, Editörler: Akpolat, T. ve Utaş, C., Türk Nefroloji Derneği, s.22-29.
- Aktümsek, A., 2001. A notomi ve Fizyoloji. Nobel Akademik Yayıncılık, No: 171, 430 s, Ankara.
- Ammirati, A. (2020). Chronic Kidney Disease, ; 66(SUPPL 1):S3-S9.
- Arınoy, T., 2019.Temel Nefroloji.Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji, Editörler: Yeniçerioğlu, Y., Güngör, Ö., ve Arıcı, M.Güneş Tıp Kitapevleri, s.285-290.
- Aylı, M.D., Azak, A.(2005). Kronik böbrek yetmezliğinin kliniği ve patogenezi. Böbrek ve Elektrolit Hastalıkları, Editör: Süleymanlar, G. Güneş Kitapevi, s.490-491.
- Ayyıldız, S.(2016). Ürik asit yüksekliğinin analizi. J Acad Res Med 6(2):74-77.
- B.Dietz, A., A.Bulur, P., J.Knutson, G., Matasic, R., Wuk-Pavlovic, S.(2000). Maturation of human monocyte-derived dendritic cells studied by microarray hybridization. Biochemical and Biophysical Research Communications, 275(3):731.
- Bankur, M., Ağırbaş, İ.(2023). Diyaliz tedavi maliyetlerinin karşılaştırılması. Sosyal Güvence Dergisi, 22:880-905.
- Bao, Y., Na, S., Zhang, P., Jia, X., Liu, R., Yuan, C., Mu, S., Xie,R. (2012). Characterization of interleukin-33 and soluble st2 in serum and their association with disease severity in patients with chronic kidney disease. Plos one, J Clin Immunol , 32:587–594.
- Baptista,F., Paié-Ribeiro, J., Almeida, M., Barros, A.(2024). Exploring the role of phenolic compounds in chronic kidney disease: a systematic review. Moleküles, 29 (11), 2576.
- Basile, C., Davenport, A., Mitra, S., Pal, A., Stamatialis, D., Chrysochou, C., Kirmizis, D.(2020). Frontiers in hemodialysis: Innovations and technological advances. International Society for Artificial Organs,45(2):175-182..

- Bellos, I., Marinaki, S., Lagiou, P., Benetou, V.(2024). Galectin-3 in chronic kidney disease. *Clinica Chimica Acta*, 559: 119727.
- Bouffette,S., Botez,L., Ceuninck, F.(2023). Targeting galectin-3 in inflammatory and fibrotic diseases. *Trends in Pharmacological Sciences*, 44(8):519-531. 8
- Bökenkamp, A. (2020). Proteinuria—take a closer look! *Pediatric nephrology: journal of the International Pediatric Nephrology Association*, 35(4):533-541.
- Brewster, U.(2008). Dermatological disease in patients with CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 51(2):331-44.
- C.Herderson ve Sethi, T.(2009). The regulation of inflammation by galectin-3. *Immunological Reviews*, 230: 160-171.
- C.Magee, C., Pascual, M.(2004). Update in renal transplantation. *Archives of Internal Medicine*, 164(13):1373-88.
- C.Webster, A., V.Nagler, E., L.Marton, R., Masson, P.(2017). Chronic kidney disease. *Lanset*, 389(10075):1238-1252.
- C.Yavuz, Y., Sevinç, C., Koçyiğit, İ.(2017). Kronik böbrek yetmezliği. *Böbrek Fizyopatolojisi*, Editörler: Arınsoy, T., Güngör, Ö., Koçyiğit, İ. *Türk Nefroloji Derneği*, s.199-208.
- Califie, S., Castronovo, V., Brûle, F. (2004). Galectin-3 and cancer (Review). *International journal of oncology*, 25: 983-992
- Cao Y., Lin, J., Hammes, H and Zhang, C.(2022). Flavonoids in Treatment of Chronic Kidney Disease. 27 (7), 2365.
- Cayrol,C., Girard, j.(2018). Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family. *Immunological Reviews*. 281(1):154–168.
- Charles, C., Ferris, A. (2020). Chronic kidney disease. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 47(4), 585-595.
- Chen, T., Knicely, D., Grams, M. (2020). Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management. 322(13): 1294–1304.
- Chen, W., Chang, Y., Su, C., Tsai, T., Chen, S., Hising, C., Yang.J. (2016). Upregulation of Interleukin-33 in obstructive renal injury. *Biochemical and Biophysical Research Communications*,473:1026-1032.
- Chen, W., Li, L., Yang, J.(2017). Emerging roles of IL-33/ST2 axis in renal diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(4):783.

- Cheng H.W.B., Chan, K.Y., Lau, H., Man, C.W., Cheng, S.C., Lam, C.(2015). Use of erythropoietin-stimulating agents (ESA) in patients with end-stage renal failure decided to forego dialysis: palliative perspective. *American Journal of Hospice and Palliative Care*, 34(4):380-384.
- Chung, S., M.Overstret, J., Li, Y., Wang, Y., Niu, A., Wang, S., Fan, X., Sasaki, K., Jin, G., Khoda, S., Gewin, L., Zhang, M., C.Harris, R.(2018). TGF- β promotes fibrosis after severe acute kidney injury by enhancing renal macrophage infiltration. *Journal of clinical investigation insight*3(21) :e123563
- Comeglio, P., Guarnieri, G., Filippi, S., Cellai, I., Acciai, G., Holyer, L., Zetterberg, F., Leffler, H., Kahl-Knutson, B., Sarchielli, E., Morelli, A., Moggi, M., J.Slack, R., Vignozzi, L.(2024). The galectin-3 inhibitor selvigaltin reduces liver inflammation and fibrosis in a high fat diet rabbit model of metabolic-associated steatohepatitis. *Front Pharmacol*, 31:15:1430109.
- Çavdar, C., 2019.Temel Nefroloji. Kronik Böbrek Hastalığı Komplikasyonları ve Tedavisi, Editörler: Yeniçerioğlu, Y., Güngör, Ö., ve Arıcı, M.Güneş Tıp Kitapevleri, s.303-315.
- Çetin, Ş. (2015). Kronik böbrek yetmezliği olan hemodiyaliz hastalarında vasküler erişim yollarının kullanım süresi ve bu süreyi etkileyen faktörler. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi*.10(2), 50-62.
- D.Akyol A., Mertbilek, A., Kara, L., Karadeniz D.(2015). Arteriovenöz fistül kanülasyon işlemi sırasında kullanılan giriş tekniklerinin ağrı düzeyine olan etkisinin saptanması. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi*.10(1), 10-18.
- D.Ricardo, S., Goor, H., A.Eddy, Goor,H. Macrophage diversity in renal injury and repair. (2008). *The Journal of clinical investigation*, 118(11):3522-30.
- Dabelic, S., Supraha, S., Dumic, J. (2006). Galectin-3 in macrophage-like cells exposed to immunomodulatory drugs. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1760: 701–709.
- Dang, Z., Mackinnon, A., P.Marson, L., Sethi, T. (2012). Tubular Atrophy and Interstitial Fibrosis After Renal Transplantation Is Dependent on Galectin-3. *Transplantation*, 93(5):477-484.
- Dekkers, C., Petrkv, S., D.Laverman, G., Z.Cherney, T.Ganseveoort, L.Heerspink, H.(2018). Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. *Diabetes, obesity and metabolism*, 20(8):1988–1993.

- Demirtaş, G., Ersoy, F.F. (2020). Kronik böbrek hastalığına güncel yaklaşım. Kronik böbrek hastalarının renal replasman tedavisine hazırlanması, modalite seçimi üzerine etkili faktörler, Editör: Kalender Gönüllü, B., Türkiye Klinikleri, s. .87-94
- Desmedt, V., Desmedt, S., R.Delanghe, J., Speeckaert, R., Speeckaert, M.M.(2016). Galectin-3 in Renal Pathology: More Than Just an Innocent Bystander? *Am J Nephrol*, 43 (5): 305–317.
- Dinwiddie, L., Burrows-Hudson, S.(2006). Clinical practice. Stage IV chronic kidney disease. *N Engl J Med*, 106(9):56-65.
- Dong,R., Zhang, M., Hu, Q., Zheng, S., Soh, A., Zheng, Y., Yuan, H. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (2018). *International journal of Molecular Medicine*, 41(2):599-614
- Ebert, T., Pawelzik, C., Witasp, A., Arefin, S., Hobson, S., Kublickiene, K., G.Shiels, P., Bäck, M.,Sitenvinkel.(2020). Inflammation and Premature Ageing in Chronic Kidney Disease. *Toxins*, 12(4):227.
- Ercan, E.(2010). Mikroalbuminüri: kardiyovasküler risk faktörü. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*.27(1), 42-48.
- Erdevir, M., 2021. Galectin-3 ve diğer kardiyak belirteçlerin ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliğini belirlemedeki rollerinin Vitamin D durumu ile ilişkisi. (Tıpta Uzmanlık Tezi), Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- Erek, E. 2005. Nefroloji.İstanbul Üniversitesi Cerrah Paşa Tıp Fakültesi,NobelTıp Kitapevleri, No: 975-420-411-X, 314 s, İstanbul.
- Eyre, S., Bosaeus, I., Jensen, G., Saeed, A.(2021). Using bioimpedance spectroscopy for diagnosis of malnutrition in chronic kidney disease stage 5-is it useful? *J Ren Nutr*,
- Fenga, Y., Chena, H., Chena, D., D.Vazirip, N., Sud, W., Mad, S., Shangand, Y., Maoe, J., Yue, X., Zhangf, L., Guoa, C., Zhao, Y.(2019). Activated NF-κB/Nrf2 and Wnt/β-catenin pathways are associated with lipid metabolism in CKD patients with microalbuminuria and macroalbuminuria. *BBA - Molecular Basis of Disease*, 1865 :2317–2332.
- Fuentea, M., T.Macdonaldc, T., Hermosa, M.(2015). The IL-33/ST2 axis: Role in health and disease. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 26(6):615-23.

- G.Bek, S., K.Gönüllü, B.(2020).Kronik böbrek hastalığına genel yaklaşım.Türkiye Klinikleri Dergisi, 1(1):28-34.
- G.Marin, B., Aghagoli, G., L.Hu, S., M.Massoud, C, Robinson-Bostom, L.(2022). Calciphylaxis and kidney disease: a review. Am J Kidney Dis, 81(2):232-239.
- Gafter-Gvili, A., Schechter, A., Rozen-Zyi, B.(2019). Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. Acta Haematol, 142 (1): 44–50.
- Geargianos, P., Agarwall, R.(2023). Hypertension in chronic kidney disease-treatment standard 2023. Nephrol Dial Transplant,38(12): 2694-2703.
- Gorantla, VS., Barker, JH., Jr.Jones, JW., Prabhune, K., Maldonado, C., Granger, DK.(2000). Immunosuppressive agents in transplantation: mechanisms of action and current anti-rejection strategies. Microsurgery, 20(8);420-429.
- Gökal, R., Mallick, NP.,(1999). Peritoneal dialysis. The Lancet, 353(9155):823-828.
- Güngör, Ö., Ünal, H.U., Güçlü, A., Gezer, M., Eyileten, T., Güzel, F.B., Altunören, O., Erken, E., Oğuz, Y., Koçyiğit, İ., Yılmaz, M.İ. (2017). IL-33 and ST2 levels in chronic kidney disease: Associations with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events, and survival. PLoS hub for clinical trials, 14;12(6):e0178939.
- H. Frishman, W.(2007). Calcium channel blockers: differences between subclasses. Am J Cardiovasc Drugs, 1:17-23
- Han, X., Zhang, S., Chen, Z., Adhikari, B., Zhang, Y., Güneş, J., Wang, Y.(2020). Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry,510:298-310.
- Hara, A., Niwa, M., Noguchi, K., Kanayama, T., Niva, A., Matsua, M., Hatano, Y., Tomita, H.(2020). Galectin-3 as a next-generation biomarker for detecting early stage of various diseases. Biomolecules, 10(3):389.
- He, P., Wu, M., Zheng, L., Duan,Y., Fan, Q., Zhu, X., Yao, Y.(2024). Interleukin-33/serum stimulation-2 pathway: Regulatory mechanisms and emerging implications in immune and inflammatory diseases. Cytokine and Growth Factor Reviews, 76:112-126.
- Henderson, N., C. Mackinnon, A., L.Farnworth, S., Kipari. T., Hasslet, C., P.Iredale, Liu, F., Hughes, J., Sethi, T.(2008). Galectin-3 Expression and Secretion Links

- Macrophages to the Promotion of Renal Fibrosis. *The American Journal of Pathology*, 172(2):288–298.
- Henderson, I.S. (2016). Peritoneal dialysis *Journal of Medical Engineering & Technology*, 5(5):229-233.
- Hill, N., T.Fatoba, S., L.Oke, J., A.Hirst, J., A.O’Callaghan, C., S.Lasserson, D., Hobbs, R.(2016). Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One*, 11(7):e0158765.
- Hogwood, J., Pitcford, S., Mulloy, B., Page, C., Gray, E.(2020). Heparin and non-anticoagulant heparin attenuate histone-induced inflammatory responses in whole blood. *Plos one*, 15(5):e023364.
- Hojts, R., Ekart, R., Bevc, S., Saatler, N.(2023). Chronic Kidney Disease and Obesity. *Nephron*, 147 (11): 660–664.
- İçten, N. 2003. Üriner sistem. *Sistematik Anotomi*, Editör: G.Gökmen, H. İzmir Güven Kitapevi Yayıncılık, s.531-535.
- Jha, W., M. G. Al-Ghamdi, S., Li, G., Wu, M., Stafylas, P., Retat, L., Card-Gowers, J., Barane, S., Cabrera, C., G.Sanchez, J.J. Global economic burden associated with chronic kidney disease: a pragmatic review of medical costs for the inside CKD research programme.(2023). *Advances in Therapy*, 40(10):4405-4420.
- Ji, F., Zhang, S., Jiang, X., Xu, Y., Chen, Z., Fan, Y., Wang, W.(2016). Diagnostic and prognostic value of galectin-3, serum creatinine, and cystatin C in chronic kidney diseases. *Journal of clinical laboratory analysis*, 31(5):e22074.
- Karahan, İ., Alp, Ç., Güngüneş, A. (2017). Tip 2 diyabet tedavisinde sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri. *Ortadoğu Medikal Jurnal*, 10(3): 381-385.
- Kaynar, K.(2020). Kronik böbrek hastalığı ve hipertansiyon [anjiyotensin dönüştürücü (converting) enzim İnhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ne Zaman, nereye kadar, yan etkileri, ARB ve malignite arasında ilişki var mı?]. *Türkiye Klinikleri Dergisi*, 1(1):40-47

- Kim, HJ.(2021). Metabolic acidosis in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical consequences, and treatment. *Electrolyte Blood Press*, 19(2):29-37.
- Kochan, Z., Szuprycznska, N., Malgorzewicz, S., Karbowska, J.(2021). Dietary lipids and dyslipidemia in chronic kidney disease. *Nutrients* , 13(9):3138.
- Kovesdy, C.(2012). Significance of hypo- and hypernatremia in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis, Transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association- European Renal*, 27(3):891-8.
- Lema-Perez, L., Builes-Montaño, E.C., Alvarez, H. A phenomenological-based semi-physical model of the kidneys and its role in glucose metabolism. *Journal of Theoretical Biology*, 508 (2021), 110489.
- Li, H., Cao, Z., Wang, L., Li, J., Cheng, X., Tang, Y., Xing, M., Yao, M.(2023). Chronic high-fat diet induces galectin-3 and TLR4 to activate NLRP3 inflammasome in NASH. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 112:109217
- Li, Z., Li, J., Wang, Q., Fan, X., Gao, Y., Li, Z. (2023). Correlation between gal-3, klotho, calcium and phosphorus metabolism indexes and cardiovascular complications in patients with chronic kidney disease. *Pakistan journal of medical sciences*, 39(4):1095-1100.
- Liang, H., Xu, F., Wen, X., Liu, H., Wang, H., Zhong, J., Yang, C., Zhang, B.(2017). Interleukin-33 signaling contributes to renal fibrosis following ischemia reperfusion. *European Journal of Pharmacology* 812: 18–27.
- Liew, F., Girard, J., Turnquist, H.R.(2016). Interleukin-33 in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 16(11):676-689.
- Lim, Y., A.Sidor, N., C.Tonial, N., Che, A., L.Urguhart, B.(2021) Uremic toxins in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease: mechanisms and therapeutic targets. *Toxins*, 13(2):142.

- Lin, J., Liu, J., Ma, R., Hao, J., Liang, Y., Zhao, j., Meng, H., Lu, J.(2022). Interleukin-33: Metabolic checkpoints, metabolic processes, and epigenetic regulation in immune cells.
- Liu, F., K.Hsu, D., Zuberi, R., Kuwabara, I., Y.Chi, E., R.Hemderson, W.(1995). Expression and function of galectin-3, a f-galactoside-binding lectin, in human monocytes and macrophages. *Amencan Journal of Pathology*, 147(4):1016-28.
- Liu, P., Yang, j., Chen, Y., Zhu, Y., Tang, Y., Xu, X., He, H.(2023). Alterations of gut microbiota and metabolome in early chronic kidney disease patients complicated with hyperuricemia. *European Journal of Internal Medicine*, 9(9):91-97.
- Liu,S., Wu, O., Zhang, S., Wang, Z., Liu, H., Teng, L., Xiao, P., Lu, Y., Wang, X., Dong, C., Xiao, J., Zhang, J.(2022). Serum Galectin-3 levels and all-cause and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients: a prospective cohort study. *BMC Nefroloji*, 3;23(1):5.
- Murton, M., Goff-Leggett, D., Bobrowska, A., Sanchez, J., James, G., Wittbrodt, E., Nolan, S., Sörstadius, E., Pecoits-Filho, R., Tuttle, K. (2021). Burden of Chronic Kidney Disease by KDIGO Categories of Glomerular Filtration Rate and Albuminuria: A Systematic Review. 38:180–200.
- Okamura, D., Pasichnyk, K., M.Lopez-Guise, j., Collins, S., K.Hsu, D., Liu, F., A.Eddy, A.(2010). Galectin-3 preserves renal tubules and modulates extracellular matrix remodeling in progressive fibrosis. *Am J Physiol Renal Physio*, 300: F245–F253.
- Oudman, E., W.Wijnia, J., Severs, D., J.Oey, M., Dam, M., Dorp, M., Postma, A.(2024). Wernicke's encephalopathy in acute and chronic kidney sisease: a systematic review. *Journal of Renal Nutrition*, 34(2): 105-114.
- Özgünen, T.2006. Lab notları. Editör: B. Hopkins. Güneş Kitabevi, s.39
- Pan, J., Sin, M., Guo, F., Ma, L., Fu, P.(2021). Pharmacologic inhibiting STAT3 delays the progression of kidney fibrosis in hyperuricemia-induced chronic kidney disease. *Life Sciences*,285: 119946.
- Petho, G.A., Tapolyai, M., Csongradi, E., Orosz, P.(2024). Management of chronic kidney disease: The current novel and forgotten therapies. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*, 36:100354.

- Pricci, F., Leto, G., Amodio, L., Iacobini, C., Romeo, G., Cordone, S., Gradini, R., Barsotti, P., Liu, F., Di Mario, U., Pugliese.(2000). Role of galectin-3 as a receptor for advanced glycosylation end products. *Kidney International*, 77(58): 331-39.
- Privadarshai, G.,Rajappa,M.(2022). Predictive markers in chronic kidney disease.535 :180-186.
- Pugh, D., J.Gallacher, P., Dhaun, N.(2019). Management of hypertension in chronic kidney disease.*Durugs*, 79(4):365-379.
- Raja, S.M. (2021). Chronic kidney disease entertained from Lindsay's nails: A case report and literature review. *Clin Case Rep*, 9(7):e04426.
- Redmond, A., Doherty, E.(2005). Peritoneal dialysis.*Nursing Standart*, 19(40):55-65.
- Romagnani,P.,Remuzzi, G., Glassock, R., Levin, A., J.Jager, K., Tonelli, M., Massy, Z., Wanner, C., Anders, H.(2017) Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*, 3: 17088.
- S. Levey, A., Coresh, J., Balk, E., T.Kausz, A.,Levin, A., W.Steffes, M., J.Hogg, R., D. Perrone, R., Lau, J., Eknoyan, G.(2003) . National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Stajyer M*, 139(2):137-47.
- Sadioğlu, E., Ertürk, Ş.(2020).Kronik Böbrek Hastalığına Güncel Yaklaşım. *Kronik böbrek hastalarında anemi tetkik ve tedavisi* , Editör: Kalender Gönüllü, B.,Türkiye Klinikleri, s.55-61.
- Saka, M.(2018).Böbrek hastalıkları ve lipid metabolizması.*Beslenme ve Diyet Dergisi*, 46(Özel Sayı):13-17.
- Sakaguchi, Y., Hamano, T., Wada, A., Masakan, I.(2019). Types of Erythropoietin-Stimulating Agents and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis *Journal of the American Society of Nephrology*, 30(6):1037-1048.
- Salib, M., Girerd, S., Girerd, N., März, W., Schargnal, H., A.Massy, Z., Céline, L., Duarte, K., Holdaas, H., G. Jardine, A., Schmieder, R., Fellström, B., López-Andrés, N., Rossignol, P., Zanad, F.(2021). Serum markers of fibrosis, cardiovascular and all-cause mortality in hemodialysis patients: the AURORA trial. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*, 111(6):614–62.

- Sarı, F., Ersoy, F.F.(2016). Kronik böbrek ilaç kullanımı. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi, 25(1):1-10.
- Sarsılmaz, M., 2015. Anatomi. Şifa Üniversitesi, Nobel Akademik Yayıncılık, No:198, 179 s, Ankara.
- Sasaki, S., Bao, Q., Hughes, R.C. (1999). Galectin-3 modulates rat mesangial cell proliferation and matrix synthesis during experimental glomerulonephritis induced by anti-Thy1.1 antibodies. Journal of pathology, 187: 481–489.
- Sciacchitano,S., Lavra, L., Morgante, A., Ulivieri,A., Magi,F., Francesco,P., Bellotti, C., B.Salehi., Ricci, A.(2018). Galectin-3: One Molecule for an Alphabet of Diseases, from A to Z. International journal of molecular sciences, 19(2): 379.
- Set, T., Şahin., E.M.(2003) . Birinci basamak hekimi için böbrek fonksiyon testleri.12(9),344-348.
- Sever, M.Ş., 2001. Üriner Sistem. İç Hastalıkları, Editörler: Kaysı, A., Molvalılar, S.Alfa Yayınları,s. 400-625.
- Seyahi,N., Özcan, Ş.G.(2020). Kronik Böbrek Hastalığına Güncel Yaklaşım. Kronik böbrek hastalığı tanımlaması, evrelemesi ve epidemiyolojisi. Editör: Kalender Gönüllü, B.,Türkiye Klinikleri, s. 1-6.
- Sezer, S., Arat, Z., Özdemir, F.N.(2000). Kronik böbrek yetmezliğinde malnütrisyon. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi, 3:125-129.
- Sindrewicz, P., A.Yates, E., E.Turnbull, J., Lian, L., Yu, L. (2020). Interaction with the heparin-derived binding inhibitors destabilizes galectin-3 protein structure. Biochemical and Biophysical Research Communications, 523(2): 336-341.
- Srejovic, I., Selakovic, D., Jovicic, N., Jakovljevi, V., L.Lukic, M., Rosic, G. (2020). Galectin-3: Roles in Neurodevelopment, Neuroinflammation, and Behavior. Biomolecules, 21;10(5):798
- Süleymanlar, G. (2007). Kronik böbrek hastalığı ve yetmezliği: tanımı, evreleri ve epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci, 3(38):1-7.
- Süleymanlar,G., 2019. Böbrek Anatomisi ve Fizyolojisi. Temel Nefroloji, Editörler: Yeniçerioğlu, Y., Güngör, Ö., ve Arıcı, M. Güneş Tıp Kitapevleri, s.3-17.
- Sümer, A., Çınar, S., Uraz, M., Kotan, Ç., Sarsmaz, N. (2009). Kalsiflaksi: olgu sunumu. Nefroloji Hemşire Dergisi, 6(1-2):37-39.

- Syed-Ahmed, M., Narayana, M. (2019). Immune dysfunction and risk of infection in chronic kidney disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 26(1):8-15.
- Syn, G., Lee, Y., Lim, Z., Chan, G. (2024). Galectin-3: action and clinical utility in chronic kidney disease. *International Urology and Nephrology*, 56:3535–3543.
- T.C. Sağlık Bakanlığı, 2019. Kronik Böbrek Hastalığı İzlem Kılavuzu. Kronik Hastalıklar ve Yaşlı Sağlığı Dairesi Başkanlığı, <https://hsgm.saglik.gov.tr/dokumanlar-kronikhastaliklar.html>-(Erişim tarihi: 31.01.2025).
- T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020. Kronik Böbrek Hastalığı Klinik Protokolü, <https://shgm.saglik.gov.tr/TR-73672/kronik-bobrek-hastaligi-klinik-protokolu.html>-(Erişim tarihi: 31.01.2025).
- T.C. Sağlık Bakanlığı, 2018. Türkiye Böbrek Hastalıklarını Önleme ve Kontrol Programı(2018-2023).
- Tanrıverdi, M.H., Karadağ, A., Hatipoğlu, E.Ş. (2010). Kronik böbrek yetmezliği. *Konuralp Tıp Dergisi* 2(2):27-32.
- Teitelbaum, I., Burkart, J. (2003). Peritoneal dialysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 42(5):1082-1096..
- Timuçin, M., Köz, S., Kayataş, M. (2016). Kronik böbrek hastalığı olanlarda hipoglisemik ilaçların kullanımı. *Türkiye Klinikleri Dergisi*, 9(3): 9-18.
- Topbaş, E. (2015). Kronik böbrek hastalığının önemi, evreleri ve evrelere özgü bakımı. *Nefroloji Dergisi*, 10(1), 53-59.
- Totan, B., Yıldırım, H., Ayyıldız, F. (2016). Yetişkinlerde renal transplantasyon öncesi ve sonrasında tıbbi beslenme tedavisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 2016:44(3):248-256.
- Turgut, A., Taşkan, H. (2021). Kronik böbrek hastalığında gastroenterolojik sorunlar. *Türk Nefroloji Derneği Nefroloji Kitabı*, Editörler: Güngör, Ö., Koçyiğit, İ., Ulu, S., Tokgöz, B., Arıcı, M., Ateş, K. Akademisyen Kitabevi Yayınları, s.1197.
- Wallace, M.A. (1998), *Anatomy and Physiology of the Kidney*. AORN. J, 68(5):799-820.

- Wang, H., Hsu, B., Wang, Ji., Yang, C. (2025). Increased serum galectin-3 level is associated with endothelial dysfunction and cardiovascular events in patients with hypertension. *Heliyon*, 10;11(1):e41111.
- Wanner, C., Inzucchi, S., M.Lachin, J., Fitchet, D., Eynatten, M., Mattheus, M., Biomath Dipl., Johansen, E., J.Woerle, H., C.Broedl, U., Zinman, B. (2016). Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *The new england journal o f medicine*,
- Williams, ME.(2009). Chronic kidney disease/bone and mineral metabolism: the imperfect storm. *Semin Nephrol*, 29(2):97-104.
- Y.Gaidento, D., L.Cook, D., M.Rivara, L.(2017). Chronic Kidney Disease: Detection and Evaluation. *American Family Physician*, 96(12):776-783.
- Yıldırım, M., 2004. İnsan Anotomisi. Nobel Tıp Kitapevleri, No: 6, 212-213 s,İstanbul.
- Yıldız, İ., Ö. Yıldız, P., Döven, O.(2014). Kronik böbrek yetersizliği bulunan hastalarda antitrombosit ilaçların etkinliği ve emniyeti. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 42(5):482-490.
- Yılmaz, C. 1998. NMS İç Hastalıkları.Nobel Tıp Kitapevleri, 285 s, Çapa-Cerrahpaşa-Ankara-İzmir-Bursa- Adana.

ÖZGEÇMİŞ

