



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE EVRE, SHEAR WAVE
ELASTOGRAFİ İLE FİBROZİS SKORLARI, REZİSTİVİTE İNDEKSİ
VE FİBROZİS BELİRTEÇLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. CANSU ARSLANTÜRK GÜNEYSU

DÜZCE-2018



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE EVRE, SHEAR WAVE
ELASTOGRAFİ İLE FİBROZİS SKORLARI, REZİSTİVİTE İNDEKSİ
VE FİBROZİS BELİRTEÇLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. CANSU ARSLANTÜRK GÜNEYSU

TIPTA UZMANLIK TEZİ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. KÜRŞAD ÖNEÇ

DÜZCE-2018

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim sürecimde değerli katkılarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Kürşad ÖNEÇ'e

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle emekleri geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Tansu SAV, Doç. Dr. Onur EŞBAH, Doç. Dr. Serkan Torun, Yrd. Doç. Dr. Birgül ÖNEÇ, Yrd. Doç. Dr. Türkay Akbaş, Yrd. Doç. Dr. Atilla ÖNMEZ'e

İhtisas sürem boyunca devam ettiğim rotasyonlar sırasında birlikte çalışma fırsatı ve şansını bulduğum sayın hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, Diyaliz Ünitesi, Dahiliye Yoğun Bakım, Gündüz Tedavi Ünitesi, Kliniğimiz hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

Tez sürecinde yardımlarını esirgemeyen, desteğini ve sevgisini hep hissettiğim annem, babam, ve sevgili eşim Fatih Güneysu'ya,

Teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Cansu ARSLANTÜRK GÜNEYSU

ÖZET

Giriş: Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) dünya çapında bir halk sağlığı sorunudur. Yaklaşık her 9-10 erişkinden birinde KBH olduğu düşünülmektedir. Erken tanı ve tedavinin progresyonu yavaşlattığı bilinmektedir. KBH patofizyolojisinde ve böbrek fonksiyonlarının kaybında renal fibrozis önemli yer tutmaktadır. Renal fibrozisi saptamanın KBH erken tanısında, prognozunun belirlenmesinde ve yeni tedavi seçenekleri geliştirilmesi konularında faydalı olabileceği düşünülmektedir. Renal biyopsi ile fibrozis tanısı ve derecesi belirlenebilmektedir ancak invaziv ve zor bir yöntem olduğundan tüm hastalarda uygulanması pratik değildir. Bu nedenle renal fibrozisi saptamada kullanılabilecek noninvaziv yöntemler bulmak için araştırmalar yapılmaktadır. Biz de çalışmamızda renal fibrozisi öngörebileceği düşünülen markerlardan Transforming Growth Factor-Beta1 (TGF- β 1), Interleukin-6 (IL-6), Apelin-12; inflamasyon markerlarından High Sensitive C-Reactive Protein (hs-CRP) kan düzeyleri, renal doppler ultrasonografi (US) ile saptanan rezistivite indeksi (RI), renal shear-wave elastografi ile ölçülen renal fibrozis skorları arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçladık. Çalışmamız ile renal fibrozisin noninvaziv tanı yöntemleri kullanılarak saptanmasına katkıda bulunmayı umuyoruz.

Gereç ve Yöntem: Çalışma prospektif bir vaka kontrol çalışması olarak tasarlandı. Çalışmaya Düzce Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Şubat 2017 - Temmuz 2017 tarihleri arasında Dahiliye ya da Nefroloji polikliniğine başvuran 18 yaş üstü, Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kriterlerine göre evre 2,3,4,5 KBH tanısı olan 88 hasta dahil edildi. Dışlama kriterlerinden birini taşıdığı saptanan hasta kişi çalışma dışı bırakıldı. 68 hasta ve 19 kişilik kontrol grubu ile çalışma tamamlandı. Hasta grubunda 8 kişi evre 2, 27 kişi evre 3, 20 kişi evre 4, 13 kişi evre 5 KBH olarak belirlendi. Hasta ve kontrol grubundan yaş, cinsiyet, ek hastalık, vücut kitle indeksi (VKİ) bilgileri, kan örnekleri alındı, her iki gruba shear-wave elastografi ve renal doppler US ile ölçümler yapıldı.

Bulgular: Çalışmamıza 68 kişi hasta, 19 kişi kontrol grubu olmak üzere toplam 87 kişi dahil edildi. Çalışmaya katılan kişilerin kadın erkek oranı benzer ($p:0.752$), yaşları değerlendirildiğinde ise hasta grubunun yaş ortalaması daha yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). Çalışmamızda hs-CRP, IL-6, Apelin-12 düzeyleri hasta grubunda anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p:0.001$, $p:0.004$, $p:0.009$). Apelin-12 KBH evresi arttıkça daha yüksek değerlerde ölçülmüş olmasına karşın ($p:0.047$), hs-CRP ve IL-6'da bu ilişki bulunamamıştır.

(sırasıyla p:0.374, p:0.224). TGF- β 1 değerlerinde ise hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek değerler saptanmış ancak istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (p:0.313). TGF- β 1 KBH evreleri arasında değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0.196). Alt grup analizlerinde Apelin-12 düzeyi diyabetik hasta grubunda diyabetik olmayan hasta grubuna göre anlamlı derecede daha düşük değerlerde saptanmıştır (p:0.009).

RI, hem hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanmış (p<0.001) hem de KBH evresi arttıkça daha yüksek değerlerde ölçülmüş olup (p:0.015) her iki durumda da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Elastisite skoru için ise hasta-kontrol grubu arasında ve KBH evreleri arasında fark saptansa da bu bulgu istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (sırasıyla p:0.233, p:0.203).

Sonuç: Çalışmamızda KBH hastalarında Apelin-12, IL-6, hs-CRP ve RI düzeylerinde hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yükseklik saptanmıştır. Diyabetik alt grupta RI anlamlı yüksek, Apelin-12 anlamlı düşük saptanmıştır. KBH evresi arttıkça Apelin-12 ve RI değerlerinin de istatistiksel anlamlı şekilde arttığı görülmüştür. RI ve Apelin-12'nin renal fibrozisin indirekt göstergesi olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. TGF- β 1 ve elastisite skorunun hasta grubunda daha yüksek değerlerde ölçülmesine karşın istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasının hasta sayısının kısıtlı olmasının bir sonucu olduğu düşünülmüştür. KBH hastalarında erken tanı ve takipte kullanılabilecek noninvaziv yöntemlere katkı sağlayabilecek anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızın, bu konularda yapılacak daha geniş ve kontrollü çalışmalara ışık tutacağını umuyoruz.

Anahtar Kelimeler: kronik böbrek hastalığı, renal fibrozis, rezistivite indeksi, shear-wave elastografi

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) is a global health problem. Approximately one out of every 9 to 10 people is thought to have CKD. Early diagnosis and treatment are known to slow down the progression. Renal fibrosis has an important role in CKD pathophysiology and the loss of kidney function. Detection of renal fibrosis is thought to be useful in the early diagnosis of CKD, in determining its prognosis and in developing new treatment options. Fibrosis diagnosis and its grade can be determined by renal biopsy, but it is not practical to apply it to all patients since it is an invasive and difficult method. Therefore, research is being conducted to find noninvasive methods that can be used to detect renal fibrosis. In our study, we aimed to determine the relationship between the blood levels of renal fibrosis markers Transforming Growth Factor-Beta1 (TGF- β 1), Interleukin-6 (IL-6), Apelin-12, inflammation marker high sensitive C-reactive protein (hs-CRP), renal doppler ultrasonography (US) and resistivity index (RI) and between the renal shear-wave elastography and the renal fibrosis scores. We hope to contribute to the detection of noninvasive methods in diagnosis of renal fibrosis.

Materials and Method: The study was designed as a prospective case-control study. Eighty eight patients who referred to Düzce University Training and Research Hospital Internal Medicine or Nephrology clinic between February 2017 and July 2017, that are older than 18-years and with stage 2, 3, 4, 5 CKD according to Kidney Disease Improving Global Outcomes criteria (KDIGO), were included in the study. Twenty patients who were found to have one of the exclusion criteria were excluded from the study. The study was completed with 68 patients and a control group of 19 people. Eight patients were stage 2, 27 patients were stage 3, 20 patients were stage 4 and 13 patients were stage 5 CKD in the patient group. Age, gender, comorbidities and body mass index (BMI) of subjects were recorded, blood samples were taken and shear-wave elastography and renal doppler US were measured.

Results: A total of 87 people were included in the study, including 68 patients and 19 healthy subjects. While the female to male ratio of the participants was similar ($p: 0.752$), mean age of the patient group was found higher ($p<0.001$). In our study, hs-CRP, IL-6, Apelin-12 levels were significantly higher in the patient group ($p:0.001$, $p:0.004$ and $p:0.009$, respectively). Although Apelin-12 was measured at higher values with increasing CKD stages

(p: 0.047), this correlation was not found in hs-CRP and IL-6 (p: 0.374 and p: 0.224, respectively). TGF- β 1 values were higher in the patient group than the control group, but it was not found statistically significant (p: 0.313). There was no statistically significant difference between the CKD stages (p: 0.196). In subgroup analyzes, Apelin-12 levels were significantly lower in the diabetic patient group than in the non-diabetic patient group (p: 0.009).

RI was found to be significantly higher in patient group than control group (p <0.001) and found to be increasing with increasing CKD stages, which was also statistically significant (p: 0.015). For the elasticity score, even though there is a difference between the patient-control groups and the CKD stages, it was not found to be statistically significant (p: 0.233 and p: 0.203, respectively).

Discussion: In our study, Apelin-12, IL-6, hs-CRP and RI levels were significantly higher in patients with CKD compared to the control group. In the diabetic subgroup, RI was significantly higher and Apelin-12 was significantly lower. Apelin-12 and RI values were found to be increased with increasing CKD stages which was statistically significantly. RI and Apelin-12 are thought to be used as indirect indicators of renal fibrosis. Although TGF- β 1 and elasticity score were measured higher in the patient group, the lack of statistical significance is correlated with the limited number of patients included in the study. Significant results have been obtained that can contribute to the noninvasive methods used in early diagnosis and follow-up in CKD patients. We hope that our study will shed light on more broader and controlled study done in these issues.

Keywords: chronic kidney disease, renal fibrosis, resistivity index, shear-wave elastography

İçindekiler

ÖNSÖZ.....	1
ÖZET	2
ABSTRACT	4
TABLolar.....	7
SİMGELER VE KISALTMALAR	8
1.GİRİŞ VE AMAÇ	9
2. GENEL BİLGİLER.....	10
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	10
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı	10
2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji	10
2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığı Etiyoloji	11
2.1.4. KBH sınıflaması.....	12
2.1.5. KBH Klinik Tablolar.....	13
2.1.6 KBH Patofizyolojisi	14
2.2. Renal Fibrozis	16
2.2.1. Renal Fibrozis Patogenez	16
2.2.2. Renal Fibroziste Sitokinlerin Rolü	17
2.3. Apelinergic Sistem.....	18
2.4. Renal US	19
2.4.1. Elastografi	19
2.4.1.1. Serbest El Tekniği	20
2.4.1.2. Shear Wave Elastografi	21
2.4.2. Renal Doppler US	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1 Çalışma Grubu.....	24
3.2. Kan Örneklerinin Değerlendirilmesi	25
3.3. Ultrasonografik İncelemelerin Yapılması	25
3.4. İstatistiksel Analiz	26
4.BULGULAR	27
5.TARTIŞMA	34
6.SONUÇLAR	41
7.KAYNAKLAR.....	43
8.EKLER	50

TABLolar

- Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanı Kriterleri
- Tablo 2. ABD’de SDBY Hastalarında KBH Etyolojik Nedenleri
- Tablo 3. KBH Evreleme
- Tablo 4. Başlıca eGFR Formülleri
- Tablo 5: KBH Klinik Bulguları
- Tablo 6. KBH Hastalarında Yapılmış Olan Elastografi Çalışmaları
- Tablo 7. Renal Doppler US Nicel Ölçümlerin Formülleri
- Tablo 8. Renovasküler Rezistansı Etkileyen Durumlar
- Tablo 9: Hasta ve Kontrol Grubunda Demografik Özellikler, Kan ve İdrar Parametrelerinin Karşılaştırılması
- Tablo 10: Hasta ve Kontrol Grubunda TGF- β 1, IL-6, hs-CRP, Apelin-12 Düzeylerinin Karşılaştırılması
- Tablo 11: Kronik Böbrek Yetmezliği Evresine Göre Hasta Sayılarının Dağılımı
- Tablo 12: Kronik Böbrek Yetmezliği Evresine Göre Hastaların Demografik Özellikleri
- Tablo 13: Kronik Böbrek Yetmezliği Etyolojisine Göre Hasta Sayılarının Dağılımı
- Tablo 14: KBH Evreleri Arasında Kan ve İdrar Parametrelerinin Karşılaştırılması
- Tablo 15: Hasta ve Kontrol Grubunda Ultrasonografik Verilerin Karşılaştırılması
- Tablo 16: KBH Evreleri Arasında Ultrasonografik Verilerin Karşılaştırılması
- Tablo 17: TGF- β 1, IL-6, Apelin-12, Elastisite Skoru ve RI Değerlerinin Diyabetes Mellitusu Olan ve Diyabetes Mellitusu Olmayan KBH Grubu Arasında Karşılaştırılması
- Tablo 18: TGF- β 1 Düzeylerinin Kontrol ve Evre 2-3-4-5 KBH Gruplarında GFH ile Karşılaştırılması

ŞEKİLLER

- Şekil 1. Renal Fibrozisin KBH Patofizyolojisi ile İlişkisi
- Şekil 2. Serbest El US Elastografinin Çalışma Mekanizması
- Şekil 3. Share Wave Elastografinin Çalışma Mekanizması

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri
APJ: Apelin Reseptörü
ARFI: Akustik Radyasyon Gün İmpuls
ARFI-VTQ: Acoustic Radiation Force Impulse, Virtual Touch Quantification
bFGF: Basic Fibroblast Growth Factor
BUN: Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Azotu)
CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CREDIT: Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması
CRP: C-Reactive Protein
DM: Diyabetes Mellitus
ECM: Extracellular Matrix
EGF: Epidermal Growth Factor
eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate
ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı
Hs-CRP: High Sensitive C-Reactive Protein
IGF-1: Insulin Like Growth Factor-1
IL-1: Interleukin-1
IL-6: Interleukin-6
KBH: Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes
KHC: Kronik Hepatit C
MDRD: Modification of Diet in Renal Disease Cockcroft-Gault
NOS: Nitrik Oksit Sentetaz
PAI-1: Plazminogen Activator Inhibitor-1
PDGF: Platelet Derived Growth Factor
PI: Pulsatilité İndeksi
RAS: Renin Anjiotensin Sistemi
RI: Rezistivite İndeksi
RRT: Renal Replasman Tedavi
S/D: Sistolodiyastolik Oran
SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
STAT3: Signal Transducer and Activator of Transcription 3
TGF: Transforming Growth Factor
TGF- β 1: Transforming Growth Factor-beta1
TNF- α : Tumor Necrosis Factor-alfa
US: Ultrasonografi
VKİ: Vücut Kitle İndeksi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

KBH ülkemizde ve dünyada neredeyse salgın halini almış önemli bir halk sağlığı sorunudur. Erken tanı ve tedavi ile progresyonun yavaşlatılabilir olmasına karşın, erken tanı oranının düşük olması birçok olguda buna olanak vermemektedir(1).

Renal fibrozis, hemen her türlü KBH'da aşırı miktarda hücre dışı matriks birikimi nedeniyle görülen kaçınılmaz bir durumdur. Patogenezi ilerleyici bir süreçtir ve sonunda son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) neden olur. Basit bir bakış açısıyla renal fibrozis, böbrek dokusunda kronik bir hasarlanmayı takiben başarısız bir yara iyileşmesi sürecini temsil eder(2). Renal biyopsi, glomerüloskleroz ve interstisyel fibrozisin derecesini gösterir ancak invazivdir ve pratik bir tanı yöntemi değildir. Bu sebeple renal fibrozisi gösterme potansiyeli olan non invaziv metodlar araştırma konusu olmuştur(3).

Sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörlerinin renal fibrozis sürecindeki önemleri giderek belirginleşmektedir. Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6), Tumor Necrosis Factor-alfa (TNF- α), Platelet Derived Growth Factor (PDGF), basic Fibroblast Growth Factor (bFGF), Transforming Growth Factor-Beta (TGF- β) gibi çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin bu süreçte rol aldığı saptanmıştır(4). Fibrozis sürecinde rol alan bu markerları kan düzeylerindeki artışı ölçerek fibrozisi erken dönemde saptamanın mümkün olabileceği düşünülmektedir.

Renal fibrozisi değerlendirmenin diğer bir yolu ultrasonografi (US) ile dokunun sertliğinin değerlendirilmesidir. Dokuların US ile esnekliğini ölçen iki temel elastografi yöntemi; serbest el US elastografisi ve shear wave elastografidir(5). Renal arter doppler US ile hesaplanan rezistivite indeksi (RI) renal vasküler direnç ile direkt ilişkilidir ve (maksimum hız - minimum hız) / maksimum hız (($V_{maks}-V_{min}$)/ V_{maks}) formülünden hesaplanır(6).

Renal fibrozisi saptamanın KBH erken tanısı, doğru evreleme ve ileride mümkün olabilecek tedavi modaliteleri ile prognoz için yol gösterici olacağı düşünülmektedir. Renal biyopsi invaziv ve zor bir tanı yöntemi olduğu için renal fibrozis markerları ve görüntüleme yöntemleri tanı için araştırılmaktadır. Çalışmamızda kronik böbrek yetmezliği hastalarının evresi ve hastalık süresi belirlenerek; renal arter doppler US ile ölçülen RI ve shear wave elastografi ile ölçülen parankim fibrozis derecesi ile fibrozis düzeyini değerlendirebileceği düşünülen markerlardan; TGF- β 1, IL-6, Apelin-12 ve inflamasyon markerı olan hs-CRP kan düzeyleri değerlendirilecek, birbirleri ile korelasyonu araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı

KBH; farklı etyolojik nedenlere bağlı gelişen irreversible nefron kaybı ile karakterize bir hastalıktır(7). KBH böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik, endokrin fonksiyonlarında bozulma ile seyreden, glomerüler filtrasyon hızının (GFH) azalması ile sonuçlanan kronik, ilerleyici fonksiyon kaybı olarak tanımlanabilir(8). KBH tanısı koymak için KDIGO kılavuzundan yararlanılmaktadır. KDIGO 2012 kılavuzuna göre KBH tanımı; en az 3 ay süre ile GFH'nin 60 ml/min/1.73m² nin altında olması ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğu ve hasarının saptanmasıdır. Bu hasarın göstergeleri; albüminüri (>30 mg/24saat), idrar sediment bozuklukları, elektrolit ve asit-baz bozuklukları, biyopsi ile saptanan histolojik bozukluklar, radyolojik olarak saptanan böbrek parankim hasarı ve renal transplantasyon öyküsü olarak tanımlanmıştır(9). KBH tanı kriterleri Tablo 1 'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Kronik Böbrek Hastalığı Tanı Kriterleri

KBH Kriterleri (en az biri 3 aydan uzun süredir var olmalı)	
Böbrek hasarının belirteçleri	Albüminüri (AER $\geq$ 30 mg/24 saat; ACR $\geq$ 30 mg/gr)
	İdrar sediment anormallikleri
	Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler
	Histolojik olarak saptanmış anormallikler
	Görüntüleme ile saptanmış yapısal anormallikler
	Böbrek nakli öyküsü
GFH azalması	GFH <60 ml/dk/1,73 m ²

2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji

Tüm dünyada KBH prevalans ve insidansı artmaktadır. Yüksek morbidite, mortalite oranları ve giderek artan maliyet düşünüldüğünde KBH oldukça önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Erken tanı ve doğru tedavi yaklaşımı hastalığın mortalite ve morbiditesini azaltacağı için son derece önemlidir(10).

Türkiye’de KBH prevalansını araştıran çalışma sayısı azdır. En önemli çalışmalardan biri Türk Nefroloji Derneği tarafından yapılan Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışmasıdır (CREDIT). CREDIT çalışması, Türk Nefroloji Derneği tarafından 23 ilde 10.748 erişkinin katılımı ile gerçekleştirilmiş ve Türkiye’de erişkinlerin %15,7’sinde KBH bulunduğunu göstermiştir. Bu oran, ülkemizde 7 milyondan fazla KBH’lı kişi bulunduğu anlamına gelmekte ve sorunun boyutuna dikkat çekmektedir(11). Diğer ülkelerde yapılan epidemiyolojik araştırmalar genelde benzer sonuçlar vermiştir. Bu sonuçlara göre dünyada KBH oranı %10-16 arasında değişkenlik göstermektedir. Yani yaklaşık her 9-10 erişkinden birinde KBH olduğu düşünülmektedir(12).

SDBY hastalarında kullanılan tedavi yöntemleri hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyondur. Türk Nefroloji Derneği’nin 2015 registry kayıtlarına göre; Türkiye’de renal replasman tedavi (RRT) almakta olan 73.660 hasta mevcuttur. SDBY hastalarında RRT gerektiren hasta grubunun prevelansı yıllar içinde artış göstermiştir. RRT alan hastaların %77,3’ü hemodiyaliz tedavisi görmektedir. 2015 yılı içinde hemodiyaliz tedavisi başlanan hastaların %47’si acil hemodiyalize alınmıştır. Hastaların acil diyaliz ihtiyacı ortaya çıkmadan önce KBH evresinin doğru tespiti ve uygun RRT için hazırlık yapılması ile acil diyaliz için gerekli girişimsel işlemlerin ve acil şartlarda yapılan diyalizin ortaya çıkardığı risklerin azaltılabileceği düşünülmektedir(13).

2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığı Etyolojisi

KBH’a yol açan nedenlerin dağılımı ülke, yaş, cinsiyet, ırk gibi faktörlere göre farklılık göstermekle birlikte tüm dünyada en sık nedeni diyabetik nefropatidir(14). Türkiye’de dünyadaki verilerle benzer olarak SDBY hastalarında saptanan en sık neden diyabetik nefropatidir(13). Diğer sık nedenler sıklık sırasına göre; hipertansiyon, kronik glomerülonefrit, polikistik böbrek hastalığı, interstisyel nefrit, obstrüktif üropatiler olarak sayılabilir. Hastaların bir kısmında ise, KBH’nın geç döneminde başvurdıklarından dolayı altta yatan sebep bulunamayabilir(8). Tablo 2’ de Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) SDBY hastalarının etyolojik nedenleri sıralanmıştır(15).

Tablo 2: ABD’de SDBY Hastalarında KBH Etiyolojik Nedenleri

Diyabetik nefropati	%42
Hipertansiyon	%25
Glomerülonefrit	%9
Kistik böbrek hastalığı	%2
Ürolojik hastalıklar	%2
Diğer nedenler	%10
Sebebi bilinmeyen	%4
Yetersiz veri	%5

2.1.4. KBH sınıflaması

KBH evresi, GFH’a göre belirlenmektedir ve GFH düzeyine göre 5 evreye ayrılmaktadır(9). KBH evrelemesi Tablo 3’te gösterilmiştir. GFH 24 saatlik idrar biriktirilerek ve beraberinde kan örneği alınarak ‘kreatinin klirensi’ formülü ile hesaplanabilir (16). 24 saatlik idrar toplanma ve saklanması ile ilgili tüm sorunlar sonucu etkileyebileceğinden hatalı sonuçlara neden olabilir. Hasta için konforsuz bir test olması nedeniyle tekrarlamak zahmetlidir. Bu nedenle yaş, ırk, cinsiyet ve serum kreatinin düzeyi kullanılarak hesaplanan alternatif GFH formülleri oluşturulmuştur (17).

Tablo 3: KBH Evreleme

Evre	Tanım	GFH(ml/dk/1.73 m ²)
1	Normal/artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	≥90
2	Hafif azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta derece azalmış GFH	30-59
4	İleri derece azalmış GFH	15-29
5	SDBY	<15(veya diyaliz)

GFH için kullanılan yaklaşık 50 adet formülden; Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), Cockcroft-Gault, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) en fazla kabul gören ve kullanılanlardır(18). Yapılan çeşitli çalışmalarla Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) yöntemlerinin güvenilirliği ve kreatinin klirensi ile pozitif korelasyonu gösterilmiştir(19). Kılavuzlarda ilk basamakta serum kreatinin bazlı GFH hesaplaması yani eGFR kullanılması önerilmektedir(9). Başlıca formüller Tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 4: Başlıca eGFR Formülleri

Cockcroft -Gault	$\frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{vücut ağırlığı(kg)} (\text{kadın} \times 0.85)}{72 \times \text{serum kreatinini} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right)}$
MDRD	$186 \times (\text{serum kreatinin}^{-1.154}) \times (\text{yaş}^{-0.203}) \times 0.742 (\text{kadın}) \times 1.212 (\text{siyah ırk})$
CKD-EPI	$141 \times \min(S_{\text{cr}}/K, 1)^a \times \max(S_{\text{cr}}/K, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{yaş}} \times 1.018 (\text{kadın}) \times 1.159 (\text{siyah ırk})$

2.1.5. KBH Klinik Tablolar

KBH’da klinik tablo; KBH evresi, progresyon hızı, etyolojisi ve eşlik eden hastalıklara göre değişkenlik gösterir. Semptomlar genellikle GFR 35-50 ml/dk ve daha düşük düzeylere indiğinde başlar(20). Halsizlik ve noktüri sıklıkla ilk semptomlardır. Halsizlik sıklıkla anemiye bağlıdır. Noktüri ise böbreğin idrarı konsantre etme fonksiyonunun bozulmasına bağlı oluşur. Hemen her sistem ile ilgili patoloji görülebilir. Üremik semptomlar genellikle evre 4 KBH’da ortaya çıkmaya başlar(21). KBH klinik bulguları Tablo 5’te özetlenmiştir.

Tablo 5: KBH Klinik Bulguları

Sıvı Elektrolit Bozuklukları	Hipo-hipervolemi, hipo-hipernatremi, hipo-hiperkalemi, hipokalsemi, hiperfosfatemi, hipermagnezemi, metabolik asidoz
Kardiyovasküler Sistem	Ödem, hipertansiyon, perikardit, aritmi, kardiyomiyopati, ateroskleroz, kapak hastalığı
Sinir Sistemi	Konuşma-uyku bozukluğu, stupor, koma, demans, konvülsiyon, baş ağrısı, sersemlik, polinöropati, irritabilite, kramp, yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü, huzursuz bacak sendromu, meningizm, tik, tremor, myoklonus, psikolojik bozukluklar
İskelet Sistemi	Hiperparatiroidi, üremik kemik hastalığı, amiloidoz(beta2-mikroglobulin), artrit, d vitamin metabolizma bozuklukları
Pulmoner Sistem	Pulmoner ödem, üremik akciğer, plevral sıvı
Hematoloji- İmmünoloji	Anemi(normokrom-normositer, mikrositer), eritrosit fragilitesinde artma, kanama, lenfopeni, enfeksiyonlara yatkınlık, aşı cevabında azalma, immün hastalıkların yatışması, bazı tanısal testlerde bozulma(tüberkülin gibi), kanser
Metabolik-Endokrin Sistem	Hiperlipidemi, glukoz intoleransı, hiperparatiroidi, büyüme geriliği, libido azalması, hipogonadizm, malnütrisyon, hiperprolaktinemi, hiperürisemi

Gastrointestinal Sistem	İştahsızlık, bulantı, kusma, gastrit, ülser, stomatit, pankreatit, gastrointestinal kanama, kronik hepatit, motilite bozukluğu, özofajit, asit, intestinal obstrüksiyon
Cilt	Kaşıntı, yara iyileşmesinde gecikme, solukluk, tırnak atrofisi, üremik döküntü, ülserasyon, nekroz, hiperpigmentasyon
Diğer	Kilo kaybı, susuzluk, hipotermi, üremik koku, miyopati, noktüri, karpal tünel sendromu, akkiz renal kistik hastalık, yumuşak doku kalsifikasyonu

2.1.6 KBH Patofizyolojisi

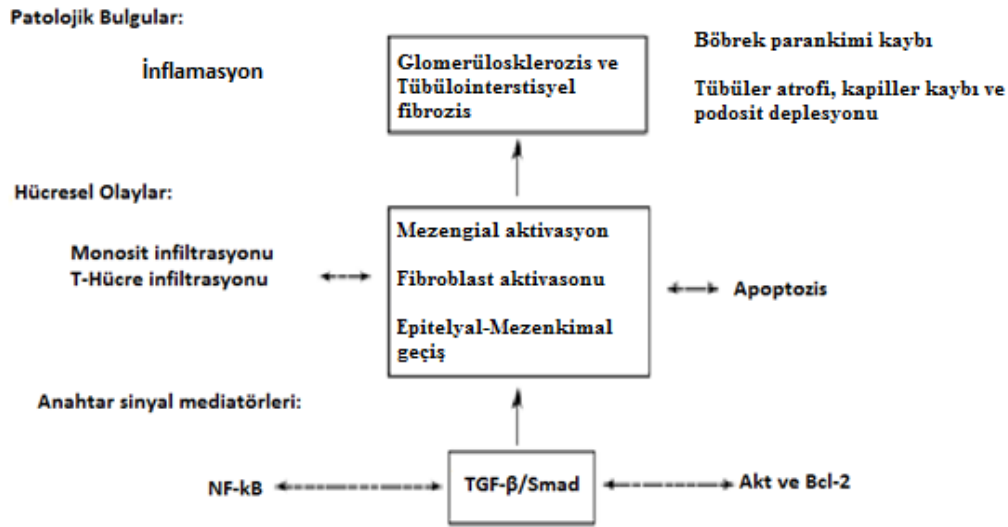
KBH farklı etyolojilerden oluşmasına karşın ilerleyici patofizyolojinin benzer olması nedeniyle SDBY tablosunda görülen histolojik bulgular asıl patolojiyi açıklamaya yeterli olmaz. Bu durum primer hastalığın KBH oluşumunda tek sebep olmadığını göstermektedir(22).

KBH’da böbrek kitlesinin azalmasının ardından geride kalan nefronlar böbrek fonksiyonlarını devam ettirmeye çalışır. Tübüller genel olarak atrofiktir, fonksiyonunu devam ettirebilen tübüllerse hipertroftir. Bu durum ‘kompansatuar hipertrofi ve hiperfiltrasyon’ olarak adlandırılır. Bu adaptif değişiklik ilerleyici böbrek yetmezliğinin temelini oluşturur(23).

Kompansatuar glomerüler hiperperfüzyon; hiperfiltrasyon, glomerüler hipertansiyona, giderek proteinürinin artmasına ve glomerüler sklerozun progresyonuna neden olur(24). Böbrekte renin anjiyotensin sisteminin (RAS) aktive olması hem anjiyotensin 2’nin inflamatuvar ve fibrinojenik etkisi, hem TGF- β gibi faktörlerin uyarılması, hem de intraglomerüler basınç artışı oluşturması nedeni ile bu süreçte rol oynar(23).

KBH’da; glomerüllerde, interstisyumda fibrozis gelişir, makrofaj ve lenfosit infiltrasyonu nedeni ile interstisyumda inflamasyon vardır. KBH oluşması ve progresyonunda ana sebeplerden birinin renal fibrozis olduğu düşünülmektedir(25). Bu ilişki Şekil 1’de özetlenmiştir.

Şekil 1: Renal Fibrozisin KBH Patofizyolojisi İle İlişkisi



Böbrek fibrozisinin patolojik bulguları; glomerüloskleroz, tübülointerstisyel fibroz, inflamatuvar infiltrasyon ve parankim kaybı ile karakterize tübüler atrofi, kapiller ve podositlerde kayıp olarak tanımlanır(26). Bu histolojik sonuçlara neden olan hücresel olaylar oldukça karmaşıktır. Renal fibrozis yara iyileşmesi modeli ile benzerlikler göstermektedir. Böbreğin ilk hasardan sonra kendini onarmaya çalışması ile gelişen abartılı bir iyileşme sürecidir (27). Bu süreçte öncelikle proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ve salınımını artar. Bu sitokinler de monosit, makrofaj ve T hücrelerinin hasarlı alana yönelmesi için sinyal oluşturur. Primer böbrek hasarı etyolojisine göre glomerüller ya da interstisyel alana infiltre olan inflamatuvar hücreler aktive olur ve fibrojenik, inflamatuvar sitokinler ve reaktif oksijen gibi zararlı moleküller sentezlemeye başlar. Ardından fibroblastlar, mezengial hücreler, tübüler epitel hücreleri uyarılır ve fazla miktarda ekstraselüler matriks komponenti üretilir. Ekstraselüler matriksin sürekli depolanması fibrotik skarlar ve böbrek parankiminin bozulmasına yol açar(28). Matriks üreten hücrelerin aktivasyonu böbrek fibrozisinde merkezi bir olay olarak görülmektedir.

Bu süreçte gerçekleşen epitelyal mezenkimal hücre dönüşümünün renal fibrozisteki önemi son zamanlarda ortaya çıkmaktadır(29). Mezengial ve fibroblast aktivasyonu ve epitelyal mezenkimal hücre dönüşümünün başlıca sonuçları, düz kas aktinin de novo ekspresyonu, tip1-tip3 kollajen ve fibronektin gibi interstisyel matriks bileşenlerinin aşırı üretimidir(25).

Hasarlı dokunun patolojik iyileşme sürecine girme nedenlerinden biri hasarın süresidir. Kronik hasarlarda bu risk daha belirgindir. Bunun nedeninin kronik hasarlarda fibrojenik uyarının devamlı olması ve artış göstermesi olduğu düşünülmektedir(30).

2.2. Renal Fibrozis

2.2.1. Renal Fibrozis Patogenezi

Renal fibrozis; hemen her nedene bağlı kronik böbrek yetmezliğinde görülen ve ilerleyici patogenezi nedeniyle sonuçta SDBY'ne yol açan bir tablodur(25). Son yıllarda renal fibrozis patogenezi ile ilgili yapılmış birçok çalışma vardır ve bu çalışmaların tedavi konusunda umut vadeditici olacağı düşünülmektedir(31). Renal fibrozis derecesinin prognoz belirleyici bir kriter olarak kullanılabileceği düşünülmektedir(32).

Son yıllarda renal fibrozis mekanizmasını açıklayacak birçok hipotez öne sürülmüştür. Glomerüloskleroz ile ilgili başlıca hipotezler; glomerüler hiperfiltrasyon/ hiperperfüzyonu, lipid nefrotoksisitesi, ateroskleroza benzerlik (glomerüloateroskleroz), glomerüler hipertrofi, proteinüri nefrotoksisitesi, büyüme faktörlerinin etkisi, mezangiyal/miyofibroblast dönüşümüdür. Tübülointerstisyel fibrozis ile ilgili yeni hipotezler ise; adaptif tübüler hipermetabolizma, adaptif amonyogenezis, lipid nefrotoksisitesi, proteinüri nefrotoksisitesi, kalsiyum ve fosfor nefrotoksisitesi, demir nefrotoksisitesi, serbest oksijen radikallerinin nefrotoksisitesi, tübüler dönüşüm olarak sıralanabilir(33,34).

Renal fibrozis; glomerülosklerozis, vasküler sklerozis, tübülointerstisyel fibrozis olarak kendini gösterir. İntertisyel alanda aşırı miktarda ekstraselüler matriks; özellikle tip 1, 3, 4 kollajen birikimi ve skar oluşumu ile karakterizedir. Ekstraselüler matriks sentezinde artış ve renal parankime çökmesi birlikteliği fibrozis dokusundan sorumlu tutulmaktadır. Bu sürecin miyofibroblast olarak adlandırılan mezenkimal hücrelere bağımlı olduğu gösterilmiştir(35).

Tübülointerstisyel fibrozisin progresyonu ile tübüler hasar oluşur ve renal fonksiyonlarda ilerleyici bozulma meydana gelir(36). Tübüler hücrelerin hasar sonrası oluşturduğu yanıt araştırıldığında; hücrelerin bir kısmının hasar ardından epitel belirteçlerini kaybederek mezenkimal hücrelere dönüştüğü hipotezi kabul görmektedir(37).

Renal fibrozis sürecinde sitokinlerin oldukça büyük rolü vardır. Sitokin salınımı, ortaya çıkan renal hasarlanma sonrasında interstisyuma T lenfosit infiltrasyonu ile başlar. T lenfositler immün yanıtı uyatarak sitokin salınımını başlatır. Sitokinler aracılığı ile epitel hücreleri fibroblast - miyofibroblastlara dönüşür ve ilerleyici fibrozis süreci başlamış olur(38).

2.2.2. Renal Fibroziste Sitokinlerin Rolü

Renal fibroziste büyüme faktörleri, sitokinler ve kemokinlerin rolü giderek daha anlaşılır hale gelmektedir(4). Ratlarda deneysel nefropatilerde IL-1, IL-6, TNF- α , PDGF, bFGF, TGF- β , Epidermal Growth Factor (EGF) gösterilmiştir(39).

PDGF; aktif glomerül hücrelerinden, immün hücrelerden, düz kas hücrelerinden salgılanır. Mezengial hücreler üzerinde güçlü mitojen etkisinin yanı sıra diğer mitojen faktörleri de uyarmaktadır(40). PDGF'nin in vitro koşullarda renal fibroblast yapımını uyardığı gösterilmiştir(41).

Glomerüloskleroz patogenezinde en büyük role sahip fibrojenik faktörün TGF- β olduğu düşünülmektedir. TGF- β mezengial hücrelerde fenotipik değişiklikler yaparak kollajen sentezini değiştirebilir. Esas etkisi ekstraselüler matriksin (ECM) epitelyal ve mezengial hücrelerde sentezini uyarmak, depolanma ve birikimini arttırmaktır. Anjiyotensin-2, endotelin-1, iskemi, insülin, stres, insülin like growth faktör 1 (IGF-1) ve tromboksan TGF- β yapımını uyaran faktörler arasındadır(40).

TGF- β epitelyal hücrelerde kollajen 4 ve fibronektin sentezini, mezengial hücrelerde proteoglikanlardan decorin ve biglikanın sentezini uyarır(42). Mikroçevrede Plazminojen Aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) sekresyon ve birikimini artırır ve ekstraselüler proteolitik aktiviteyi düzenler. PAI-1 artışı ile ilerleyici tübülointerstisyel fibrozis arasında paralellik saptanmıştır(43).

IL-1 fibrotik böbreklerde fibroblastları, IL-6, IL-8 sentezini uyarır. IL-6 başlangıçta B hücreleri uyarak İmmünglobulin G (IgG) üretiminin başlamasını sağlayan bir faktör olarak keşfedilen daha sonra akut faz yanıtı, bağışıklık tepkileri, fibrozis süreçleri gibi bir çok biyolojik olayda rol aldığı anlaşılan bir sitokindir(44,45). IL-6'nın renal fibrozis üzerindeki etkilerini birkaç farklı basamakta görmek mümkündür. IL-6 mezengiumda proliferasyonu ve matriks birikimini artırır(46). Çok sayıda sistemik ve lokal faktör tübüler epitel hücrelerinden IL-6 sentez ve salınımını uyabilir. Hipoksi, nefrotoksik ajanlar, çeşitli sitokin ve kemokinler, oksitlenmiş lipid bu faktörlerden sadece bir kısmıdır(47). IL-6'nın proksimal tübülde kollajen-1 sentezini uyayabileceği ve Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3) fosforilasyonu artışı ile ilişkili tübülointerstisyel fibrozisi hızlandırabileceği gösterilmiştir(48).

Sitokinler ve büyüme faktörlerinin renal hastalıklardaki önemi giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Moleküler düzeyde yapılan çalışmalar devam etmektedir.

2.3. Apelinerjik Sistem

Apelin reseptörü (APJ) ilk kez 1993 yılında, bu reseptörün endojen ligandı olan Apelin isimli peptit ise 1998 yılında keşfedilmiştir(49). Apelin başlıca adipoz doku olmak üzere, mide, kalp, akciğer, böbrek, iskelet kası gibi çeşitli dokularda bulunmaktadır(50). Apelin, 77 amino asitlik prekürsörü olan preproapelin'den enzimatik reaksiyonlarla Apelin-12, Apelin-13, Apelin-17 ve Apelin-36 gibi çeşitli aktif formlarına dönüşür(51). Hepsi APJ reseptörüne bağlanarak sinyal yollarını aktive eder(49).

Apelinin kardiyovasküler fonksiyonlar ön planda olmak üzere sıvı metabolizması, stres yanıtı, besin alımının düzenlenmesi, immün fonksiyonlar, enerji metabolizması gibi çok sayıda süreci düzenlemede görev aldığı tespit edilmiştir(52).

Çeşitli çalışmalarda Apelin ile kardiyovasküler sistem arasında bağlantı saptanmış, Apelin'in hayvanlarda kalp hızı ve kontraksiyonunu uyardığı gösterilmiştir(53). Sıçanlar ile yapılan bir deneyde Apelinin Nitrik Oksit (NO) bağımlı bir mekanizmayla arterlerde vazodilatasyona neden olduğu görülmüştür(54). Kardiyovasküler, özellikle koroner arter hastalıklarında koruyucu etkisi olabileceği düşünülmekte ve bu konuda güncel çalışmalar yapılmaktadır(55).

Sıçan hipotalamusunda sirkadiyen ritim, sıvı metabolizması ve beslenme davranışının kontrolünü sağlayan beyin bölgelerinde Apelin varlığı tespit edilmiştir(56).

Adipoz dokudaki Apelin ekspresyonu ön planda insülin düzeyi ve açlık-tokluk ile düzenlenmektedir(57). VKİ ile Apelin düzeyleri pozitif korelasyon göstermektedir(50). Apelin ile obezite, insülin direnci ve DM arasındaki ilişki araştırılmaya devam edilen bir konudur.

Bunlar dışında Apelinin immün sistem, ağrı, stres yanıtı, solunum gibi çok çeşitli fonksiyonları da olduğu düşünülmektedir(52). Özellikle son yıllarda araştırılmaya başlanan konulardan biri de Apelinerjik sistemin fibrozis ile ilişkisidir. Apelinin fibrozis sürecinde etkili olduğunu düşündüren çalışmalar mevcuttur(58).

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz Apelin-12 biyolojik aktif Apelin formlarından biridir(51). Apelin-12'nin kardiyovasküler koruyucu etkisini araştıran ve olumlu sonuçlar saptanan güncel çalışmalar mevcuttur(59).

2.4. Renal US

Böbrekler lokalizasyonları, şekilleri ve patoloji spektrumlarının sınırlı olması nedeniyle US ile incelenmek için oldukça uygundur. US, böbrek ve idrar yollarına ait hastalıkların tanısı, takibi ve invaziv prosedürlerin yönetimi için nefrolojide kullanılan önemli bir radyolojik tanı aracıdır (60).

US ile böbrek boyutları, kortikal kalınlık, şekil, ekojenite, idrar yolları, mesane, kitleler, vasküler yapılar değerlendirilebilir(61). Böbrek parankiminin ileri incelemesi için son zamanlarda ‘elastografi’ yöntemi ile vasküler yapıların ileri incelemesi için de ‘doppler US’ yöntemi kullanılmaktadır.

2.4.1. Elastografi

Elastisite; bir dokunun uygulanan kuvvet ile deforme olma, kuvvet ortadan kalktığında eski haline dönebilme durumudur. Dokunun sertliği ile ters orantılıdır. Doku sertliği ölçümünün dayandığı başlıca üç adet modül; Young Modülü, Shear Modülü ve The Bulk Modülü’dür(62). Young Modülü; uzunlamasına bir kuvvet uygulanan nesnede aynı düzlemde oluşan deformasyon miktarını tanımlar. Shear Modülü; paralel düzlemlerde birbirine zıt kuvvetler altında nesnede oluşan deformasyon miktarını tanımlar. The Bulk Modülü; bir nesneye tüm yönlerden kuvvet uygulandığında nesnenin tüm yönlere doğru deformasyon eğilimini tanımlar(63).

Bu modüller ışığında doku elastisite incelenmesi için yöntemler geliştirilmiştir. Günümüzde mevcut iki elastografi yöntemi serbest el US elastografisi ve shear wave elastografidir(5). Serbest el US elastografisi Young Modülü, shear wave elastografi ise Shear Modülü ön planda baz alınarak oluşturulmuştur(64).

Elastisite skorunun normal değeri henüz belirlenmiş değildir. Normal değer genç erişkinlerde yapılacak çalışmalar sonrası standartize edilebileceği düşünülmektedir(65). Elastografinin kullanım alanı oldukça geniştir. Farklı organlarda farklı amaçlarla kullanılabilir. Karaciğerde fibrozis derecesini saptayarak biyopsi kararında etkili olmaktadır(66). Meme, tiroid ve prostatta kitlelerin karakterini belirlemekte kullanılmaktadır(65). Böbrek hastalıklarında elastografinin kullanımı son yıllarda giderek artmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda KBH hastalarında kontrol grubuna göre artmış elastisite skorları saptamıştır. KBH hastaları içinde yapılan değerlendirmelerde ise elastisite skorunun GFR, kreatinin ve biyopsi yapılmış hastalarda histolojik fibrozis değerleri ile paralellik gösterdiği görülmüştür. Bu veriler böbrek fibrozisini belirlemede elastografinin

biyopsinin yerini alabileceği konusunda umut vericidir. KBH hastalarında yapılmış olan elastografi çalışmaları Tablo 6’da gösterilmektedir.

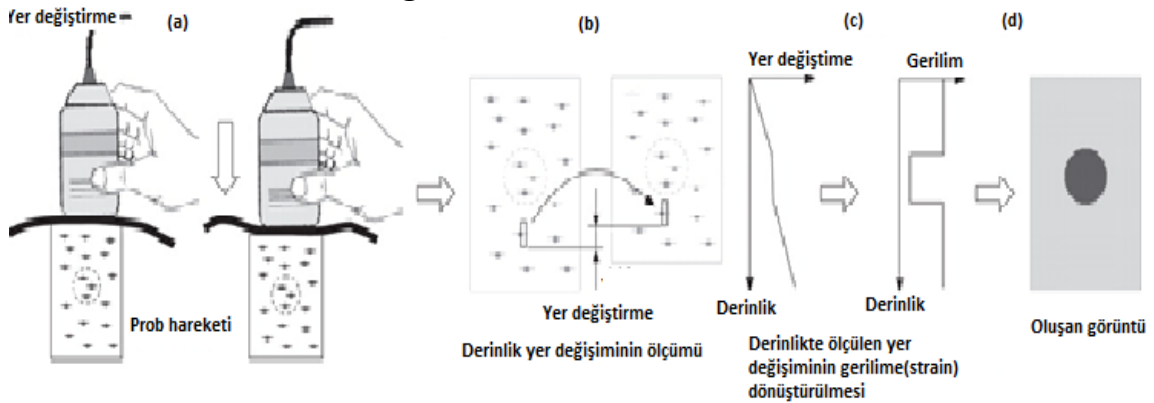
Tablo 6: KBH Hastalarında Yapılmış Olan Elastografi Çalışmaları

Yıl	Yazar	Yöntem	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	Bulgu
2016	Menzilcioğlu ve ark.	Serbest el tekniği	121	40	KBH’da artmış elastisite skoru
2015	Menzilcioğlu ve ark.	Serbest el tekniği	58	40	KBH’da artmış elastisite skoru
2015	Samir ve ark.	Shear wave elastografi	25	20	KBH’da artmış elastisite skoru
2015	Goya ve ark.	Shear wave elastografi	114	281	Diyabetik nefropatide artmış skor
2014	Hu ve ark.	Shear wave elastografi	163	32	KBH’da artmış elastisite skoru ve biyopsideki fibrozis ile ilişki varlığı

2.4.1.1. Serbest El Tekniği

Serbest el tekniği daha yaygın kullanımda olan ve maliyeti daha az olan elastografi yöntemidir. Transduserin yineleyen baskı uygulayıcı hareketi esnasında dokudan gelen eko sinyallerindeki bozulmaları analiz ederek doku elastisitesini kalitatif olarak saptamaktadır(67). Bazı cihazlar ise bu analizi transduser kompresyonu yerine solunum gibi fizyolojik vücut hareketleri öncesi ve sonrasında yapar. Eko siyalleri sayesinde kompresyonun uygulandığı yönde dokunun yer değişikliği hesaplanır(5). Şekil 2’de çalışma prensibi özetlenmiştir.

Şekil 2: Serbest El US Elastografinin Çalışma Mekanizması

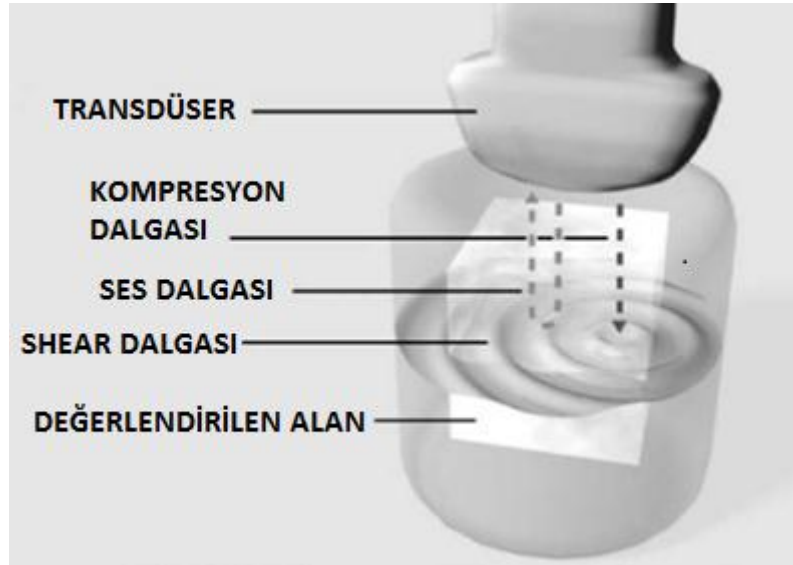


Avantajları; ucuz ve yaygın kullanımda olması, yapılması hızlı ve öğrenilmesinin kolay olmasıdır. Yöntemin en büyük dezavantajı ise prob ile uygulanan basıncın uygulayan kişiye göre değişebilmesidir. Bu değişkenliği ortadan kaldırmak için cihazlara kompresyon miktarını gösteren bazı skalalar eklenmiş olsa da bu sorun ortadan kalkmamıştır. Bir diğer dezavantaj ise elastisiteyi gösteren standardize bir değer olmamasıdır. Bu sorunu ortadan kaldırmak için de 'strain indeks' denilen bir oran hesaplanmaya başlanmıştır. Normal olduğu düşünülen doku elastisitesi ölçülerek diğer dokunun elastisitesi ile karşılaştırılması ve oranlanması prensibine dayanır(68).

2.4.1.2. Shear Wave Elastografi

Strain elastografide US probu ile hedef dokuya uygulanan kompresyon yerine shear wave elastografi yönteminde akustik itici radyasyon kuvveti uygulanır. US probu ile 0,03-0,4 msn gibi oldukça kısa bir sürede uygulanan yüksek güçlü (frekans 2.67 MHz) akustik itici radyasyon kuvveti dokuda 1-10 μ m arası küçük yatay yer değişikliğine sebep olur. Dokunun sertliği ile orantılı olan bu küçük yer değişiklikleri 'shear wave' olarak adlandırılır(69). Bu dalgaların dokuda ilerleme hızı ölçülerek elastisite değeri saptanır. Şekil 3'de çalışma prensibi özetlenmiştir.

Şekil 3: Share Wave Elastografinin Çalışma Mekanizması



Avantajları; prob kompresyonu gerektirmediği için sonuçlar kişi bağımlı değil objektiftir. Yine de prob ile fazla kompresyon uygulanması sonuçları etkileyebileceği için dikkatli olunmalıdır. Dezavantajı ise daha pahalı bir yöntem olmasıdır(5). Shear wave

elastografinin hali hazırda mevcut iki yöntemi; Supersonic Shear görüntüleme ve Akustik Radyasyon Güç İmpuls (ARFI) olarak adlandırılır. İki yöntem arasında bazı farklılıklar mevcuttur. Supersonic Shear görüntüleme yöntemi, doku sertliğini kilopaskal (kPa) cinsinden verir, prob yüksek frekanslıdır (15 MHz). ARFI yöntemi ise doku sertliğini m/s cinsinden verir, prob daha düşük frekanslıdır (7 MHz)(70,71).

2.4.2. Renal Doppler US

Doppler; kan akım yönünü ve hızını belirleyen ve vasküler yapılarla ilgili bilgi sahibi olmamızı sağlayan bir US tekniğidir. Renal doppler US renal vasküler patolojileri tanımada oldukça kıymetli bir yöntemdir. Bazı olgularda BT, MR, anjiyografi gibi yöntemlere ihtiyaç duyulsa da renal doppler US noninvaziv olması, kontrast madde gerektirmemesi ve ses dalgaları prensibiyle çalışması sayesinde oldukça güvenli bir ilk basamak tanı yöntemidir.

Renal doppler incelemelerinde genellikle kullanılan 3,5-5 MHz aralığında konveks problardır. İhtiyaç duyulur ise 5-8 MHz lineer prob ve sektör prob da kullanılabilir(72,73).

Doppler ile saptanan nitel veriler akım mevcudiyeti, şekil ve yönüdür. Nicel verilerse akımın hızı, hacmi, akıma karşı oluşan direnç gibi bilgileri içerir. Daha önce bahsedilmiş olan RI bunlardan biridir. Yapılan diğer ölçümler; pulsatilite indeksi (PI) ve sistolodiyastolik orandır (S/D). Formüller Tablo 7’de özetlenmiştir. RI pratikte kullanılan ölçümdür(74).

Tablo 7: Renal Doppler US Nicel Ölçümlerin Formülleri

Rezistivite İndeksi (RI)	$\text{Pik sistolik hız} - \text{End diyastolik hız} / \text{Pik sistolik hız}$
Pulsatilite İndeksi (PI)	$\text{Pik sistolik hız} - \text{End diyastolik hız} / \text{Ortalama hız}$
Sistolodiyastolik Oran (S/D)	$\text{Pik sistolik hız} - \text{End diyastolik hız}$

RI segmental veya interlober arterlerden ölçülebilir. Sonuç örnekleme bölgesine göre değişiklik gösterir. Bu nedenle ortalama değer alınacak ise ölçümler aynı düzeyden yapılmalıdır(75). RI renovasküler rezistansı arttıran patolojilerde ve yaşla birlikte artış gösterir. Normal değeri <0,7 (0,56-0,7) olarak kabul edilir(76). Renovasküler rezistansı etkileyerek RI sonucunu değiştirebilecek durumlar Tablo 8’de özetlenmiştir(77).

Tablo 8: Renovasküler Rezistansı Etkileyen Durumlar

Renovasküler Rezistansı Azaltan Faktörler	Renovasküler Rezistansı Arttıran Faktörler
*Taşikardi *Proksimal Renal Arter Stenoza *Vazodilatator Tedavi *Arteriovenöz Fistül	*Böbrek Yetmezliğı (Akut, Kronik) *Esansiyel Hipertansiyon/Hipertansif Nefropati *Obstrüktif Böbrek Hastalıkları *Renal Ven Trombozu / Distal Renal Arter Stenoza *Hipotansiyon *Çocuklar *Hematom *Prob Aşırı Kompresyonu

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Grubu

Bu çalışma Düzce Üniversitesi Etik Kurulunda 20.02.2017 tarihinde 2017-23 no'su ile Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Değerlendirme Komisyonu tarafından onaylanmıştır. Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilen bu prospektif çalışma, Düzce Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Nefroloji ve Dahiliye polikliniğinde, Şubat 2017 - Temmuz 2017 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışmaya dahil edilecek kişiler 18 yaş üstü, KDIGO kriterlerine göre evre 2, 3, 4, 5 KBH tanısı olan gönüllü hastalar ve böbrek ilişkili hastalığı olmayan gönüllü sağlıklılar arasından seçilmiştir. 18 yaşından küçük ya da gebe olan, malignite tanısı olan, kronik inflamatuvar ve/veya enfeksiyöz süreç içeren hastalığı olan, renal replasman tedavisi (hemodiyaliz/periton diyalizi/böbrek transplantasyonu) alan, polikistik böbrek hastalığı ya da multiple böbrek kisti olan, bilgilendirilmiş olur vermeyen, morbid obezite gibi böbrek parankimini optimum değerlendirilmesi mümkün olmayan kişiler çalışma dışı bırakılmıştır. Belirtilen kriterler dahilinde 88 hasta ve 22 sağlıklı gönüllü çalışmaya alınmak üzere değerlendirilmiştir. Hasta grubundan 20 kişi, sağlıklı gruptan 3 kişi dışlama kriterlerinin saptanması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya hasta grubu için 68, kontrol grubu için 19 kişi dahil edilmiştir. Hastalar KBH evrelerine göre gruplandırıldığında 8 kişi evre 2, 27 kişi evre 3, 20 kişi evre 4, 13 kişi evre 5 olarak saptanmıştır.

Çalışma için uygun olan 68 KBH hastasının ve çoğunluğu rutin muayane için başvurmuş, herhangi bir patoloji saptanmamış 19 sağlıklı kişinin onamları alındıktan sonra yaş, cinsiyet, kilo, boy, VKİ ve ek hastalıkları gibi bilgileri ve kan örnekleri alınmıştır. Hasta ve kontrol grubuna renal elastografi ve renal doppler cihazı ile değerlendirmeler yapılmıştır.

Hasta ve kontrol grubundan venöz kan örnekleri 08:00-09:00 saatlerinde 8 saatlik açlık sonrası alınmış, bu venöz kan örneği 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen serum 1,5 ml'lik eppendorf tüplerine koyularak -80°C'de saklanmıştır.

3.2. Kan Örneklerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubundaki kişilerde TGF- β 1, IL-6, hs-CRP, Apelin-12, üre, kreatinin, ürik asit, hemoglobin, nötrofil, lenfosit, spot idrar protein/kreatinin tetkikleri değerlendirildi. Hemogram ve biyokimyasal parametreler için hastaların poliklinik kontrollerindeki sonuçlardan yararlanıldı. TGF- β 1, IL-6, hs-CRP, Apelin-12 tetkiklerini çalışmak için kişilerden uygun koşullarda venöz kan örnekleri alındı. Seperatörlü pıhtı aktivatörü içeren serum tüplerine alınmış olan venöz kan örneği tek bir hekim tarafından santrifüj edilerek serumları ayrıldı, eppendorf tüplerine koyularak -80°C’de saklandı.

TGF- β 1; ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent assay) yöntemi ile Wuhan Fine Biotechnology Co., Ltd marka Human TGF- β 1 ELISA kiti [FN-EK-2017-1013-H0287-96Wells] kullanılarak üretici firmanın kataloğunda belirttiği şekilde çalışıldı.

IL-6; ELİSA yöntemi ile Wuhan Fine Biotechnology Co., Ltd marka Human IL-6 ELISA kiti [FN-EK-2017-1013-H0201-96Wells] kullanılarak üretici firmanın kataloğunda belirttiği şekilde çalışıldı.

Hs-CRP; ELİSA yöntemi ile Wuhan Fine Biotechnology Co., Ltd marka Human CRP(C-Reaktif Protein) ELISA kiti [FN-EK-2017-1013-H0099-96Wells] kullanılarak üretici firmanın kataloğunda belirttiği şekilde çalışıldı.

Apelin-12 ; ELİSA yöntemi ile Wuhan Fine Biotechnology Co., Ltd marka Human Apelin-12 ELISA kiti [FN-EK-2017-1013-H4138-96Wells] kullanılarak üretici firmanın kataloğunda belirttiği şekilde çalışıldı.

3.3. Ultrasonografik İncelemelerin Yapılması

Ultrasonografik incelemeler, Siemens Acuson-S2000 ultrasonografi cihazında 6C1 (1.5-6 mHz) lineer prob kullanılarak gerçekleştirildi. Hasta supin pozisyonda yatırıldı ve öncelikle gri skalada böbrek boyutu değerlendirildi, daha sonra doppler ultrasonografi ile renal arterin interlober dalından RI değerleri ölçüldü. Son olarak Acoustic Radiation Force İmpulse, Virtual Touch Quantification (ARFI-VTQ) yöntemiyle böbrek parankimine shearwave ultrasonografi yapıldı ve m/sn birimiyle sertlik düzeyi belirlendi.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme çalışmayı tamamlayan 68 hasta ve 19 kişilik kontrol grubu ile yapılmıştır. Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde, sürekli değişkenlerin dağılımı Shapiro-Wilks testiyle incelenmiş ve grupların karşılaştırılmasında verilerin dağılım şekline bağlı olarak, iki grup karşılaştırmaları için Independent Samples t testi veya Mann-Whitney U testi, hastalık evrelerinin karşılaştırılmasında ise One-Way ANOVA veya Kruskal-Wallis testlerinden yararlanılmıştır. Kategorik verilerin analizinde beklenen değer kuralına bağlı olarak Pearson Chi-Square veya Fisher's Exact testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arası korelasyonların incelenmesinde, değişkenlerin dağılım şekline bağlı olarak Pearson veya Spearman korelasyon analizinden yararlanılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS v.22 paket programı ile yapılmış ve anlamlılık düzeyi 0,05 olarak dikkate alınmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmamıza 68 hasta ve 19 kontrol grubu olmak üzere toplamda 87 kişi dahil edilmiştir. Demografik özellikler Tablo 9’da verilmiştir. Hasta grubunun %52,6’sı kontrol grubunun %48,5’i erkek cinsiyette saptanmış olup çalışmamızda kadın erkek dağılımı homojendir ($p:0,752$). Hasta grubunda yaş ortalaması $64,46\pm12,88$ iken kontrol grubunda $36,37\pm7,36$ olarak belirlenmiştir ($p<0.001$).

KBH grubu ve kontrol grubunda kan ve idrar örneklerinden; üre, kreatinin, ürik asit, spot idrar protein/kreatinin, hemogram, TGF- β 1, IL-6, Apelin-12, hs-CRP düzeyleri değerlendirilmiş ve ayrıntılar Tablo 9’da ve Tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 9: Hasta ve Kontrol Grubunda Demografik Özellikler, Kan ve İdrar Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Kontrol (n=19)	Hasta (n=68)	p
Erkek	10 (52,6)	33 (48,5)	0,752
Kadın	9 (47,4)	35 (51,5)	
Yaş	$36,37\pm7,36$	$64,46\pm12,88$	<0,001
VKİ	$24,58\pm5,28$	$30,89\pm4,95$	<0,001
GFH	$105,74\pm11,72$	$33,14\pm16,94$	<0,001
Kreatinin	$0,82\pm0,16$	$2,33\pm1,33$	<0,001
BUN	$11,58\pm3,08$	$39,10\pm18,42$	<0,001
Ürik asit	$4,59\pm1,54$	$7,11\pm1,51$	<0,001
Nötrofil	$3,65\pm0,93$	$4,85\pm1,49$	<0,001
Lenfosit	$1,92\pm0,55$	$1,93\pm0,62$	0,986
Nötrofil/ Lenfosit Oranı	$1,99\pm0,58$	$2,75\pm1,22$	<0,001
Hemoglobin	$13,68\pm1,71$	$11,98\pm1,90$	0,001
Proteinüri	70,60 (20,30-180,10)	540,50 (55,00-9944,00)	<0,001

Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler medyan (min-max) şeklinde ve kategorik değişkenler frekans ve yüzde şeklinde belirtilmiştir.

BUN: Blood Urea Nitrogen, GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı, n değeri: kişi sayısı, p değeri: iki grup arasındaki karşılaştırmanın önemi, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Hasta grubunda KBH ile uyumlu şekilde üre, kreatinin, ürik asit, proteinüri anlamlı şekilde yüksek, hemoglobin anlamlı şekilde düşük saptanmıştır ($p<0.001$). Diğer parametreler değerlendirildiğinde ise nötrofil ($p<0.001$), nötrofil/lenfosit oranı ($p<0.001$), hs-CRP ($p<0.001$), Apelin-12 ($p<0.009$), IL-6 ($p<0.004$) hasta grubunda istatistiksel anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Lenfosit ve TGF- β 1 düzeylerinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 10: Hasta ve Kontrol Grubunda TGF- β 1, IL-6, hs-CRP, Apelin-12 Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Kontrol (n=19)	Hasta (n=68)	p
TGF-β1	974,33 $\pm$ 346,29	1063,42 $\pm$ 335,65	0,313
IL-6	9,89 $\pm$ 3,53	13,44 $\pm$ 7,13	0,004
Hs CRP	246,89 (134,59-549,18)	368,53 (40,17-848,13)	0,001
Apelin-12	396,46 (246,88-808,66)	508,86 (323,30-908,20)	0,009

Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler medyan (min-max) şeklinde belirtilmiştir.

Hs-CRP: High Sensitive C-Reactive Protein, IL-6: Interleukin-6, n değeri: kişi sayısı, p değeri: iki grup arasındaki karşılaştırmanın önemi, TGF- β 1: Transforming Growth Factor-beta1

KBH hastaları evrelerine göre sınıflandırılmış ve her bir evredeki hastaların sayısı Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11: Kronik Böbrek Yetmezliği Evresine Göre Hasta Sayılarının Dağılımı

KBH Evre	Hasta (n=68)
Evre 2	8 (11,8)
Evre 3	27 (39,7)
Evre 4	20 (29,4)
Evre 5	13 (19,1)

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, n değeri: kişi sayısı

KBH evrelerine göre hastaların demografik özellikleri Tablo 12’de gösterilmiştir. Tablo 13’te hastaların KBH etyolojisine göre kişi dağılımı verilmiştir. Hastaların KBH ilk tanılarından çalışmamıza kadar geçen süre ortalama 49,5 ay olarak saptanmıştır.

Tablo 12: Kronik Böbrek Yetmezliği Evresine Göre Hastaların Demografik Özellikleri

	Evre 2 (n=8)	Evre 3 (n=27)	Evre 4 (n=20)	Evre 5 (n=13)	p
Erkek	7 (87,5)	13 (48,1)	9 (45,0)	4 (30,8)	0,086
Kadın	1 (12,5)	14 (51,9)	11 (55,0)	9 (69,2)	
KBH Süresi	29 (3-73)	48 (7-216)	50 (3-183)	70 (9-230)	0,206
DM	1 (12,5)	14 (51,9)	12 (60,0)	8 (61,5)	0,122
HT	4 (50,0)	27 (100)	18 (90,0)	13 (100)	<0,001
KAH	1 (12,5)	10 (37,0)	6 (30,0)	5 (38,5)	0,585
KKY	1 (12,5)	3 (11,1)	6 (30,0)	4 (30,8)	0,296
SVO	0 (0,0)	5 (18,5)	4 (20,0)	0 (0,0)	0,204
Nefrolithiyazis	0 (0,0)	3 (11,1)	3 (15,0)	2 (15,4)	0,794
Yaş	50,50±15,37 ^a	68,89±10,49 ^b	65,85±12,68 ^b	61,69±10,45 ^{a,b}	0,002
VKİ	28,91±2,62	31,66±5,27	29,81±5,28	32,16±4,59	0,297

Sürekli değişkenler ortalama ±standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler frekans ve yüzde şeklinde belirtilmiştir

DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, KKY: Konjestif Kalp Yetersizliği, n değeri: kişi sayısı, p değeri: dört grup arasındaki karşılaştırmanın önemi, SVO: Serebrovasküler Olay, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

*a,b: Her bir farklı harf grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğunu belirtir. Aynı harfi içeren gruplar içinse istatistiksel olarak birbirine benzer olduğunu ifade eder.

Tablo 13: Kronik Böbrek Yetmezliği Etiyolojisine Göre Hasta Sayılarının Dağılımı

ETYOLOJİ	Hasta (n=68)
Diyabetik Nefropati	15 (22,1)
Hipertansif Nefropati	24 (35,3)
Diyabetik ve Hipertansif Nefropati	7 (10,3)
Kronik Kardiyorenal	3 (4,4)
Kontrast Nefropatisi	2 (2,9)
Primeri Bilinmeyen	5 (7,4)
Obstrüktif Nefropati	5 (7,4)
Glomerülonefrit	1 (1,5)
Diğer	6 (8,8)

n değeri: kişi sayısı

KBH evreleri arasında kan ve idrar parametreleri karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 14'te verilmiştir. KBH evreleri ile uyumlu şekilde BUN (Kan Üre Azotu), kreatinin değerleri evre arttıkça artmış ($p<0.001$), hemoglobin evre arttıkça azalmıştır ($p<0.001$). Ürik asit, nötrofil, lenfosit, nötrofil/lenfosit, hs-CRP, TGF- β 1, IL-6 düzeylerinde evreler arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Apelin-12 ise KBH evresi arttıkça daha yüksek düzeylerde saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0.047$).

Tablo 14: KBH Evreleri Arasında Kan ve İdrar Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Evre 2 (n=8)	Evre 3 (n=27)	Evre 4 (n=20)	Evre 5 (n=13)	p
GFH	63,78 $\pm$ 4,83 ^a	41,31 $\pm$ 7,40 ^b	24,25 $\pm$ 3,89 ^c	11,03 $\pm$ 2,99 ^d	<0,001
Kreatinin	1,27 $\pm$ 0,19 ^a	1,50 $\pm$ 0,23 ^a	2,38 $\pm$ 0,49 ^b	4,65 $\pm$ 1,09 ^c	<0,001
BUN	19,38 $\pm$ 4,09 ^a	28,59 $\pm$ 8,26 ^a	47,28 $\pm$ 15,41 ^b	60,48 $\pm$ 15,67 ^c	<0,001
Ürik asit	6,70 $\pm$ 1,56	6,83 $\pm$ 1,59	7,66 $\pm$ 1,68	7,08 $\pm$ 0,71	0,244
Nötrofil	4,72 $\pm$ 1,59	4,31 $\pm$ 1,05	5,34 $\pm$ 1,58	5,28 $\pm$ 1,82	0,075
Lenfosit	2,08 $\pm$ 0,48	1,86 $\pm$ 0,58	1,88 $\pm$ 0,57	2,04 $\pm$ 0,84	0,729
Nötrofil/ Lenfosit	2,39 $\pm$ 1,05	2,58 $\pm$ 1,32	3,07 $\pm$ 1,21	2,85 $\pm$ 1,12	0,450
Hemoglobin	14,63 $\pm$ 1,37 ^a	12,33 $\pm$ 1,59 ^b	11,26 $\pm$ 1,78 ^{b,c}	10,70 $\pm$ 0,96 ^c	0,001
TGF-β1	1131,69 $\pm$ 179,59	1152,31 $\pm$ 343,77	956,82 $\pm$ 418,08	1000,81 $\pm$ 182,56	0,196
IL-6	13,70 $\pm$ 5,87	13,56 $\pm$ 7,62	15,38 $\pm$ 8,47	10,07 $\pm$ 2,47	0,224
Hs-CRP	352,26 (134,59-550,63)	307,26 (161,69-800,39)	394,56 (40,17-848,13)	423,73 (195,09-545,55)	0,374
Apelin-12	468,86 ^a (351,55-754,09)	458,65 ^{a,b} (323,30-908,20)	479,55 ^a (388,71-671,15)	683,28 ^b (382,17-865,56)	0,047
Proteinüri	221,50 ^a (62,00-2145,00)	173,00 ^a (55,00-4370,00)	581,00 ^b (62,00-9944,00)	2087,00 ^c (550,00-5448,00)	0,003

Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler medyan (min-max) şeklinde belirtilmiştir.

BUN: Blood Urea Nitrogen, GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı, Hs-CRP: High Sensitive C-Reactive Protein, IL-6: Interleukin-6, n değeri:kişi sayısı, p değeri:dört grup arasındaki karşılaştırmanın önemi, TGF- β 1:Transforming Growth Factor-beta1, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

*a,b,c,d: Her bir farklı harf gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğunu belirtir. Aynı harfi içeren gruplar içinde istatistiksel olarak birbirine benzer olduğunu ifade eder

Hasta ve kontrol grubunda ultrasonografik veriler karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 15'te verilmiştir. Böbrek boyutları karşılaştırıldığında hasta grubunda istatistiksel anlamlı şekilde küçük saptanmıştır ($p:0.032$). Parankim kalınlığı hasta grubunda daha düşük ve elastisite skoru hasta grubunda daha yüksek değerlerde saptanmış ancak bu farklılık istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. RI hasta grubunda istatistiksel anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0.001$).

Tablo 15: Hasta ve Kontrol Grubunda Ultrasonografik Verilerin Karşılaştırılması

	Kontrol (n=19)	Hasta (n=68)	p
Boyut	103,84±10,25	97,47±13,58	0,032
Parankim Kalınlığı	11,63±1,50	11,28±1,99	0,481
Elastisite Skoru	2,41±0,99	2,66±0,72	0,233
RI	0,58±0,04	0,63±0,06	<0,001

Sürekli değişkenler ortalama ±standart sapma şeklinde belirtilmiştir.

n değeri:kişi sayısı, p değeri:iki grup arasındaki karşılaştırmanın önemi, RI: Rezisitivite İndeksi

KBH evreleri arasında ultrasonografik veriler karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 16'da verilmiştir. Böbrek boyutu ve parankim kalınlığı ortalama değerleri evre ilerledikçe azalmış saptanmakla birlikte istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Elastisite skorları karşılaştırıldığında evre 2-5 arasında artış mevcuttur ancak istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. RI değerlerinin ise istatistiksel anlamlı şekilde KBH evresi arttıkça arttığı görülmüştür ($p:0.015$).

Tablo 16: KBH Evreleri Arasında Ultrasonografik Verilerin Karşılaştırılması

	Evre 2 (n=8)	Evre 3 (n=27)	Evre 4 (n=20)	Evre 5 (n=13)	p
Boyut	104,75±14,63	96,33±14,18	96,53±12,06	96,78±14,10	0,463
Parankim Kalınlığı	11,90±1,71	11,49±2,32	11,12±1,95	10,73±1,39	0,538
Elastisite Skoru	2,23±0,94	2,68±0,63	2,63±0,73	2,92±0,70	0,203
RI	0,58±0,05 ^a	0,64±0,07 ^b	0,63±0,04 ^{a,b}	0,66±0,06 ^b	0,015

Sürekli değişkenler ortalama ±standart sapma şeklinde belirtilmiştir.

n değeri:kişi sayısı, p değeri:dört grup arasındaki karşılaştırmanın önemi, RI: Rezisitivite İndeksi

*a,b: Her bir farklı harf grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğunu belirtir. Aynı harfi içeren gruplar içinse istatistiksel olarak birbirine benzer olduğunu ifade eder.

TGF- β 1, IL-6, Apelin-12, Elastisite Skoru ve RI değerleri Diyabetes Mellitus (DM) tanısı olan ve olmayan KBH hastaları arasında karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 17’de verilmiştir. TGF- β 1 ve elastisite skoru DM tanısı olan grupta daha yüksek değerlerde saptanmış ancak sonuç istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. IL-6 düzeyleri kıyaslandığında istatistiksel anlamlı sonuç elde edilememiştir. Apelin-12, DM tanısı olan grupta istatistiksel anlamlı şekilde düşük saptanmakta iken (p:0.009), RI istatistiksel anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (p:0.008).

Tablo 17: TGF- β 1, IL-6, Apelin-12, Elastisite Skoru ve RI Değerlerinin Diyabetes Mellitusu Olan ve Diyabetes Mellitusu Olmayan KBH Grubu Arasında Karşılaştırılması

	DM (-) (n=35)	DM (+) (n=33)	p
Elastisite Skoru	2,55 $\pm$ 0,69	2,76 $\pm$ 0,75	0,219
RI	0,61 $\pm$ 0,06	0,65 $\pm$ 0,05	0,008
TGF-β1	1015,52 $\pm$ 338,04	1108,59 $\pm$ 331,85	0,256
IL-6	14,30 $\pm$ 7,82	12,63 $\pm$ 6,43	0,339
Apelin-12	523,04 (351,55-908,20)	503,39 (323,30-865,56)	0,009

Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler medyan (min-max) şeklinde belirtilmiştir.

IL-6: Interleukin-6, n değeri:kişi sayısı, p değeri:iki grup arasındaki karşılaştırmanın önemi, RI: Rezisitivite İndeksi, TGF β 1:Transforming Growth Factor-beta 1

TGF- β 1 her bir alt grupta GFH ile karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 18’de verilmiştir. Kontrol grubu ve evre 2,4,5 KBH gruplarında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Evre 3 KBH grubunda ise TGF- β ile GFH arasında istatistiksel anlamlı düzeyde ters yönlü korelasyon saptanmıştır (p:0.011). Evre 3 KBH grubunda GFH azaldıkça TGF- β düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak artmaktadır.

Tablo 18: TGF- β 1 Düzeylerinin Kontrol ve Evre 2-3-4-5 KBH Gruplarında GFH ile Karşılaştırılması

			GFH
Kontrol	TGF- β 1	r	-0,004
		p	0,987
KBH Evre 2	TGF- β 1	r	0,116
		p	0,784
KBH Evre 3	TGF- β 1	r	-0,482
		p	0,011
KBH Evre 4	TGF- β 1	r	0,265
		p	0,259
KBH Evre 5	TGF- β 1	r	0,177
		p	0,564

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, p değeri:iki grup arasındaki karşılaştırmanın önemi, r değeri:korelasyon katsayısı, TGF- β 1:Transforming Growth Factor-beta 1

5.TARTIŞMA

KBH hem ülkemizde hem de dünyada oldukça önemli bir halk sağlığı sorunudur(7). Türkiye’de ve dünyada yapılan epidemiyolojik araştırmalar göz önünde bulundurulduğunda KBH oranı %10-16 arasında saptanmaktadır(12). Tüm dünyada KBH prevalans ve insidansının da giderek arttığı görülmektedir(10). Hastalığa erken tanı konulduğunda ilerleyişinin yavaşlatılıp bazen de durdurulabilir olmasına karşın genellikle geç dönemde tanı alıyor olması buna pek olanak bırakmamaktadır(78). Bu nedenle erken tanı ve yeni tedavi olanakları konusunda güncel araştırmalar yapılmaktadır.

KBH ve progresyonunda interstisyum ve glomerüllerde gelişen fibrozis önemli bir rol oynar. Renal fibrozisin KBH patofizyolojisi ve progresyonunda ana sebeplerden biri olduğu düşünülmektedir(25). Basitçe renal fibrozis böbrekteki kronik hasarın başarısız bir yara iyileşmesi sürecine girmesi olarak tanımlanabilir(2). Renal fibrozis ve KBH arasındaki bağlantı araştırmacıları bu konuya yöneltmiştir. Biyopsi ile renal fibrozisi erken dönemde tanımak mümkün olmakla birlikte invaziv işlem yapmanın getirdiği riskler bu tanı yöntemini kullanmayı zorlaştırmaktadır. Bu nedenle renal fibrozisi gösterecek non invaziv metodlar bulunması yeni araştırmaların konusu olmuştur(3).

Renal fibrozis sürecinde çok çeşitli sitokinler ve kemokinler rol almaktadır. IL-1, IL-6, TNF- α , PDGF, bFGF, TGF- β başlıcaları olmakla birlikte bu konu hala araştırılmaktadır(4). Bu sitokinler ile renal fibrozis arasındaki ilişki, renal fibrozis sürecinin yavaşlatılması konusunda yapılan terapötik araştırmalar için oldukça umut vadedicidir(25). Ancak terapötik çalışmaların artması ve klinik düzeye taşınabilmesi için sitokinlerin renal fibrozis üzerindeki etkilerinin hem laboratuvar hem de klinik araştırmalar ile daha net aydınlatılmasının gerekli olduğunu düşünülmektedir. Çalışmamızda fibrozisi öngörebileceği düşünülen markerlardan TGF- β 1, IL-6, Apelin-12 düzeylerini ve inflamasyon markerı olan hs-CRP düzeylerini değerlendirdik.

Renal fibrozisi saptamak için non-invaziv yöntemlerden US ile dokunun sertliğini değerlendirmek de kullanılabilecek bir yöntemdir. US ile dokuların elastikiyeti ‘elastografi’ ile incelenebilir(5). Elastografi birkaç farklı yöntemle ölçülebilmektedir(65). Çalışmamızda ‘shear wave elastografi’ yöntemi ile doku elastikiyetini değerlendirmeyi planladık.

KBH sürecinde fibrozis gelişimi ile beraber vasküler direncin de arttığı daha önce yapılan çalışmalarda saptanmıştır(79). Renal arter doppler US yöntemi ile renal vasküler direnci saptamak mümkündür. Vasküler direnç RI formülü ile $((V_{max}-V_{min})/ V_{max})$

hesaplanır(6). Çalışmamızda RI formülü ile vasküler direnci değerlendirerek fibrozis markerları ve doku elastikiyeti ile ilişkisini araştırmayı planladık.

Çalışmamızda hasta grubu ve kontrol grubu arasında IL-6 düzeyini karşılaştırdık. IL-6 düzeyi hasta grubunda yüksek saptanmış ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,004). IL-6 düzeyi KBH evreleri arasında kıyaslandığında ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p:0,224). Herbelin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada IL-6 düzeyinin KBH tanılı bireylerde normal bireylerdeki düzeye kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır(80). Oh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da IL-6 düzeyi sağlıklı grup ve KBH grubu arasında değerlendirilmiş ve KBH grubunda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Çalışmada bu yükseklik KBH hastalarında artmış inflamatuvar durum ile ilişkilendirilmiştir(81). Çalışmamızdaki sonuçlar da belirtilen diğer çalışmalar ile benzerlik göstermiş ve IL-6 KBH hastalarında yüksek saptanmıştır. IL-6 başlıca T hücreleri, makrofajlar ve fibroblastlardan kaynaklanan, doğal ve adaptif immünitede rol alan ve yeni çalışmalarda renal fibrozis sürecinde de rol aldığı gösterilmiş olan bir sitokindir(82). KBH'da artmış inflamatuvar süreç ve oluşan renal fibrozisin çalışmamızda IL-6 düzeyinin daha yüksek saptanmasına sebep olduğu düşünülmüştür. Evreler arasında anlamlı farklılık saptanmamasının kişilerin ek hastalıkları, KBH etyolojilerinin, KBH süresinin ve immünitelerinin farklılıkları ile ilişkili olabileceği ancak bu konuda daha fazla hasta sayısı ve çeşitli alt grup analizleri içeren çalışmalar yapılmasına ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda hasta grubu ve kontrol grubu arasında Apelin-12 düzeyini karşılaştırdık. Apelin-12 düzeyi hasta grubunda yüksek saptanmış ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.009). KBH evreleri arasında kıyaslandığında ise evre arttıkça Apelin-12 düzeyinin de arttığı saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.047). Apelin-12 başlıca adipoz doku ve endotelden kaynaklanan bir sitokindir. Hemen her sistem üzerinde etkisi olmakla birlikte en belirgin etkisi vasküler yapılar üzerinedir(83). Daha önce yapılmış birçok çalışmada Apelin-12'nin kardiyovasküler ve antioksidan etkisi olduğu gösterilmiştir(59). Bununla beraber son yıllarda Apelin-12'nin fibrotik süreçler ile bağlantısı olup olmadığı da araştırılmaktadır. Hala O. El-Mesallamy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Apelin-12 düzeyi sağlıklı kişiler ve Kronik Hepatit C'li (KHC) hastalar arasında karşılaştırılmıştır. Apelin-12 hasta grupta anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Apelin-12 için KHC grubunda alt grup analizi yapıldığında ise sirotik grupta sirotik olmayan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmış bu da fibrozisin gelişmesi ile Apelin-12 düzeyinin artması arasında bir ilişki olduğunu düşündürmüştür. Bu bulgular apelinergic sistemin karaciğer fibrozisini önlemek için kullanılabilecek bir tedavi hedef noktası olabileceği

düşündürmüştür(58). Masashi Nishida ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada ise Apelin-13'ün unilateral üreter obstrüksiyonu ile oluşturulan renal fibrozda, anjiotensin reseptör blokajının hafifletici etkisi üzerindeki rolü incelenmiştir. Çalışma sonucunda Apelin/APJ reseptör/ nitrik oksit sentetaz (eNOS) yolağı boyunca artmış nitrik oksit sentezinin, losartanın fibrozisi yavaşlatıcı etkisine katkıda bulunduğu düşünülmüştür(84). Başka bir çalışmada Day ve arkadaşları Apelin-13'ün diyabetik nefropati üzerinde etkisi değerlendirilmiştir. Çalışma verilerinde diyabetik farelere uygulanan Apelin-13 tedavisinin glomerüler hipertrofi gelişimini, mezengial matriks birikimini ve albüminüriyi azalttığı gösterilmiştir(85). Bizim çalışmamızın sonuçları Hala O. El-Mesallamy ve arkadaşlarının KHC hastaları ile yaptığı çalışmanın sonuçları ile uyumlu saptanmıştır. Apelin adipoz doku bağlantısı nedeniyle bir alt grup analizi yapılmıştır. VKİ hasta ve kontrol grubu arasında hasta grubu lehine anlamlı derecede yüksektir ancak KBH evreleri arasında farklılık saptanmamıştır. Apelin-12 nin hem hasta-kontrol hem de KBH evreleri arasında anlamlı farklılıkta yüksek saptanması bu durumun adipoz dokudan bağımsız olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızın sonucunda Apelin-12 düzeyinin KBH evresi ile korele olarak arttığı görülmüş ve bu artışın renal fibrozis düzeyindeki artış ile uyumlu olabileceği düşünülmüştür. Yapılmış diğer çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda ise Apelin-12 düzeyindeki artışın renal fibrozise karşı gelişen bir savunma mekanizması olabileceği de göz ardı edilememiştir. Çalışmamız sonucunda Apelin-12 düzeyinin KBH hastalarında fibrozisin dolaylı bir göstergesi olarak kullanılabileceği ancak bu konu ile ilgili daha geniş çaplı araştırmalar yapılması gerekliliğini ortaya koymuştur.

KBH hastaları arasında yapılan alt grup analizinde Apelin-12 düzeyi diyabetik olan grupta diyabetik olmayan gruba kıyasla daha düşük saptanmış ve sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.009). Yeni DM tanısı almış kişiler ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı iki çalışmada Apelin düzeyi yeni tanı almış DM grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Bu durumun Apelin'in glikoz metabolizması üzerindeki etkilerinin sonucu olduğu düşünülmüştür. Çalışmalardan birinde Apelin-17 düzeyleri bakılmış, diğerinde bu konuda ek bilgi verilmemiştir(86,87). Mehmet Şenol ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise DM tanısı olduğu bilinen ve takip edilmekte olan hastalar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Apelin-36 düzeyleri diyabetik hastalarda istatistiksel anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur(88). Alaa Dawod ve arkadaşları tarafından diyabetik hastalarda Apelin düzeyi ile diyabetik nefropatinin şiddeti arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada hastalar sağlıklı kontrol grubu (grup 1), normoalbüminürik (grup 2), mikroalbüminürik (grup 3) ve makroalbüminürik (grup 4)

diyabetik hastalar olarak dört gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında Apelin düzeyleri Apelin-13 ve Apelin-36 da dahil olmak üzere Apelin'in aktif formlarını ölçen bir yöntem kullanılarak karşılaştırılmıştır. Sonuçlar değerlendirildiğinde Apelin düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır, Apelin düzeyleri hasta grubu içinde değerlendirildiğinde ise mikroalbüminüri ile pozitif korelasyon gösterecek şekilde yüksek saptanmıştır. GFH ile Apelin düzeyleri arasında da negatif korelasyon saptanmıştır. Çalışmada Apelinin diyabetik nefropati gelişiminde bir risk faktörü olabileceği sonucu üzerinde durulmuştur(89). Çalışmamız ve diğer yapılmış çalışmalar değerlendirildiğinde DM ve diyabetik nefropati ile Apelin arasında anlamlı bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Diyabetik hastalarda Apelin-12 düzeylerini değerlendiren fazla çalışma yoktur. Çalışmamızın diyabetik KBH hastalarında Apelin-12 ile yapılacak bundan sonraki çalışmalar için yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hasta grubu ve kontrol grubu arasında TGF- β 1 düzeylerini karşılaştırdık. TGF- β 1 düzeyi hasta grubunda daha yüksek saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p:0,313$). KBH evreleri arasında değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p:0,196$). KBH hastalarının alt grup analizinde diyabetik olan ile diyabetik olmayan hastalar karşılaştırıldığında TGF- β 1 düzeylerinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p:0,256$). Senatorski ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabetik hastalarda diyabetik nefropati gelişimi açısından TGF- β 1'in risk belirleyicisi olup olamayacağı değerlendirilmiş. Diyabetik hastalarda sağlıklı gruba kıyasla daha yüksek serum ve idrar TGF- β 1 düzeyleri saptanmış ve 1 yıllık takiplerde başlangıç TGF- β 1 düzeyi yüksek olan hastalarda diyabetik nefropati gelişimi artmış olarak bulunmuştur. Takiplerde idrar TGF- β 1 düzeyi ile KBH progresyonu arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır(90). Goumenos ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ağır proteinüri ($8,4\pm3$ gr/24 saat) 25 hasta değerlendirilmiş, idrar TGF- β 1 düzeyi artmış proteinüri ile ilişkili bulunmuştur(91). Murakami ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 12 sağlıklı kontrol ve glomerüler hastalığı olan 42 kişide idrar TGF- β 1 düzeyleri değerlendirilmiş. Hasta grupta kontrol grubuna göre yüksek sonuçlar saptanmış. Hasta grupta yapılan değerlendirmelerde TGF- β 1 düzeyi interstisyel fibrozis derecesi, mezengial matriks artışı ve proteinüri ile anlamlı şekilde korele bulunmuştur(92). TGF- β 1'in renal fibroziste en önemli mediyatörlerden biri olduğunu vurgulayan birçok makale yayınlanmıştır(93). Çalışmamızda KBH evrelerine göre değerlendirildiğinde TGF- β 1 sonuçlarında istatistiksel anlamlılık oluşturacak farklılık saptanmamıştır. Yapılan ek bir analizde ise TGF- β 1 ile GFH düzeyleri her bir grupta ayrı ayrı karşılaştırılmıştır. Kontrol ve evre 2,4,5 KBH gruplarında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmazken, hasta grubunda en fazla kişi sayısına sahip olan evre 3 KBH grubunda TGF- β 1 ile GFH arasında istatistiksel

anamlılık oluşturacak şekilde ters korelasyon saptanmıştır (p:0.011). Bu sonuç KBH ile TGF- β 1 arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir. Sonuçlar bu konuda daha fazla hasta sayısı ile çalışmalar yapılmasının ve serum TGF- β 1 düzeyi ile birlikte idrar düzeyinin de bakılmasının gerekli olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda hasta grubu ve kontrol grubu arasında hs-CRP sonuçlarını kıyasladık. Hs-CRP hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek düzeylerde saptanmış ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,001). KBH evreleri arasında değerlendirildiğinde ise anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,374). You ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabetik farelerde CRP'nin diyabetik nefropati şiddeti ve renal fibrozis ile ilişkisi değerlendirilmiş. Çalışmada CRP'nin renal fibrozis ve diyabetik nefropati şiddeti ile korelasyonu olduğu; çeşitli yolakların aktivasyonuna neden olarak renal fibrozis şiddetini arttırıyor olabileceği sonucuna varılmıştır(94). Fox ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP ile böbrek fonksiyonları arasındaki ilişki incelenmiş ve KBH tanısı olan grupta CRP düzeyleri istatistiksel anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu sonucun KBH'da artmış inflamasyon ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür(95). Abraham ve arkadaşlarının KBH tanılı kişilerde yaptığı bir çalışmada GFH ile hs-CRP arasında istatistiksel anlamlı şekilde negatif korelasyon saptanmıştır(96). Bunlar dışında hs-CRP ile ilgili güncel birçok çalışma yapılmakta ve KBH hastalarında ateroskleroz, proteinüri, malnütrisyon ile ilişkisi araştırılmaktadır. Bizim alışmamızda da diğer çalışmalar ile benzer şekilde KBH grubunda artmış düzeyler saptanmıştır. Bu durumun ön planda KBH hastalarında artmış inflamatuvar süreç ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Hasta grubunda nötrofil düzeyi ve nötrofil/lenfosit oranının da istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanması (p<0.001) da bu düşünceyi doğrular niteliktedir.

Çalışmamızda hasta grubu ve kontrol grubu arasında RI sonuçlarını kıyasladık. RI hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p<0.001). KBH evreleri arasında değerlendirildiğinde evre arttıkça RI'nin de arttıkı görülmüş ve istatistiksel anlamlı saptanmıştır (p:0.015). KBH hastalarında yapılan alt grup analizinde RI diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlar ile karşılaştırıldıkında daha yüksek saptanmış ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.008). 2009 yılında Parolini ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada evre 1-4 KBH tanılı hastalar ortalama 5 yıl boyunca izlenmiş ve RI değerinin prognostik önemi araştırılmıştır. Başlangıç döneminde ve takip sürecinde hastaların RI değerlerinin GFH ile anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Alt grup analizlerinde RI değeri yüksek olan hastaların düşük olanlara kıyasla daha hızlı KBH progresyonu gösterdiği görülmüştür. Çalışmanın sonucunda KBH hastalarında RI'nin

prognostik değerlendirmede kullanılabileceği belirtilmiştir(97). Toledo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RI ykseklieği KBH hastalarında artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur(98). Hanamura ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada renal biyopsi yapılmış 202 evre 1-5 KBH hastasının biyopsi sonuçları ve hastalık evresi RI ile karşılaştırılmıştır. RI'nin eGFR sonuçları ile istatistiksel anlamlı şekilde korele olduğu ve evre arttıkça arttığı saptanmıştır. RI'nin ykseklieği anlamlı şekilde kötü prognoz ile bağlantılı bulunmuştur(99). Yuko ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RI'nin KBH etyolojisi ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Kontrol grubu da olan çalışmaya toplam 245 kişi dahil edilmiş, kişiler hasta ve kontrol grubu olarak belirlendikten sonra KBH etyolojilerine göre gruplandırılmışlardır. Çalışmanın sonucunda diyabetik nefropatili grupta diğer gruplardan daha yüksek RI değerleri saptanmıştır. Bu sonucun diyabette artmış sistemik ateroskleroz ile ilişkili olduğu dşnlmştir(100). Bizim alışmamızda da diğer çalışmalar ile benzer şekilde RI hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek ve KBH evresi artışı ile korele saptanmıştır. Bu durum ön planda renal fibrozis ile korele artış olarak değerlendirilmiştir. Diyabetik hastalarda artmış RI'nin artmış ateroskleroz ile ilişkili olduğu dşnlmştir. RI'nin KBH hastalarında özellikle diyabetik nefropatili hastalarda takip edilmesi gereken bir parametre olduğu dşnlmştir.

Çalışmamızda hasta grubu ve kontrol grubu arasında böbrek elastisite skorlarını kıyasladık. Hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek değerler saptanmıştır (p:0,233). Evreler arasında değerlendirildiğinde ise evre 5 evre 2-3-4'e göre, evre 3 ve 4'te ise evre 2' ye göre daha yüksek değerler elde edilmiştir (p:0,203). KBH hastalarında yapılan alt grup analizinde diyabetik grupta diyabetik olmayan gruba göre daha yüksek elastisite skoru değerleri elde edilmiştir (p:0,219). Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. Goya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı grup ile diyabetik nefropatili hastaların böbrek elastisite skorları karşılaştırılmıştır. Elastisite skorları shear-wave elastografi ile llmştir. Diyabetik nefropatili grupta sağlıklı gruba göre daha yüksek skorlar saptanmıştır. Diyabetik grupta yapılan alt grup analizinde ise elastisite skoru ile proteinüri arasında da anlamlı ilişki saptanmıştır(101). Samir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 25 KBH hastası ile 20 sağlıklı gönüllü karşılaştırılmıştır. Shear-wave elastografi ile değerlendirilen elastisite skorları KBH grubunda artmış olarak saptanmıştır(102). Hu ve arkadaşlarının çalışmasında KBH hastalarında elastisite skorları ile renal biyopsi skorları arasındaki ilişki incelenmiştir. Elastisite skoru shear-wave elastografi ile değerlendirilmiştir. Renal biyopsiler tübülointerstisyel hasar, glomerüler skleroz ve vasküler skleroz sonuçlarına dayanarak skorlanmıştır. Çalışmada elastisite skorları ile GFH ve biyopsi skorları arasında

anlamli ilişki saptanmıştır. Biyopside fibrozis skoru arttıķa elastisite skorunun da arttıķı saptanmıştır(103). Bizim alışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek değerler saptanmış ve evre arttıķa elastisite skoru artmış olmasına karşın bu durum istatistiksel olarak anlamli bulunmamıştır. Hasta kontrol grupları arasında ve KBH evreleri arasında hasta dağılımının eşit olmamasının sonucu etkilemiş olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızın daha fazla hastanın dahil edilerek daha homojen grupların elde edilebileceği çalışmalara ışık tutmasını umut etmekteyiz.



6.SONUÇLAR

KBH dünya çapında bir halk sağlığı sorunudur. KBH erken tanı aldığı, doğru evreleme yapıldığı, doğru parametreler ile takip edildiği takdirde mortalite ve morbiditesi önemli ölçüde azaltılabilir. Özellikle son yıllarda KBH erken tanısında ve takibinde kullanılabilecek noninvaziv yöntemler araştırılmakta bu konuda da KBH ve renal fibrozis ilişkisi üzerinde durulmaktadır. Biz de çalışmamızda hs-CRP, IL-6, Apelin-12, TGF- β 1, RI, elastisite skorları ile KBH hastalığı ve renal fibrozis ilişkisini değerlendirmeyi, bu parametrelerin erken tanı ve takipte kullanılabilirliğini ölçmeyi hedefledik.

Çalışmamızda hs-CRP, IL-6, Apelin-12 düzeyleri hasta grubunda anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Apelin-12 KBH evresi arttıkça daha yüksek değerlerde ölçülmüş olmasına karşın diğer iki markerda bu ilişki bulunamamıştır. Apelin-12 düzeylerinin renal fibrozis ile korele olarak arttığı ve renal fibrozisin indirekt bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür. TGF- β 1 değerleri ise hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek değerlerde saptanmış ancak bu farklılık istatistiksel anlamlı düzeyde bulunmamıştır. KBH evreleri arasında değerlendirildiğinde ise istatistiksel anlamlı bir artış görülmemiştir. Her bir grupta TGF- β 1 ile GFH karşılaştırıldığında ise en fazla hasta sayısına sahip evre 3 KBH grubunda istatistiksel anlamlılık oluşturan ters korelasyon saptanmıştır. Daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalarda TGF- β 1 ile ilgili sonuçların diğer gruplarda da istatistiksel anlamlılığa ulaşacağı düşünülmüştür. Alt grup analizlerinde Apelin-12 düzeyi diyabetik hasta grubunda diyabetik olmayan hasta grubuna göre anlamlı derecede daha düşük değerlerde saptanmıştır.

RI, hem hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanmış hem de KBH evresi arttıkça daha yüksek değerler ölçülmüş olup her iki durumda da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Elastisite skoru ise hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek değerde saptanmış, KBH evreleri arasında ise evre 2, 3, 5'te evre arttıkça elastisite skorunun da arttığı görülmüş evre 4 ise bu artışın dışında kalmıştır. Ancak her iki durumda da sonuçlar istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamamıştır. Hasta sayısını arttırarak yapılacak çalışmalarda istatistiksel anlamlı sonuçlar elde edilebileceği düşünülmüştür. Alt grup analizlerinde diyabetik hasta grubunda diyabetik olmayan hasta grubuna göre RI anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. RI'nin KBH progresyonu ve artmış fibrozisin indirekt bulgusu olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda güncel çalışmalar ile uyumlu sonuçlar elde ettiğimiz anlamlı değerler saptanmıştır. Çalışmamızın bu konuda yapılacak daha geniş ve kontrollü çalışmalara ışık tutacağını umuyoruz.



7.KAYNAKLAR

1. Plantinga LC, Boulware LE, Coresh J, Stevens LA, Miller ER, Saran R, et al. Patient awareness of chronic kidney disease: trends and predictors. *Arch Intern Med*. 2008;168(20):2268–75.
2. Schieppati A, Remuzzi G. Chronic renal diseases as a public health problem: Epidemiology, social, and economic implications. *Kidney Int Suppl*. 2005;68(98).
3. Takahashi T, Wang F, Quarles CC, Sciences R. Current MRI Techniques for the Assessment of Renal Disease. *Curr Opin Nephrol Hepertens*. 2016;24(3):217–23.
4. El Nahas AM. Growth factors and glomerular sclerosis. *Kidney Int Suppl*. 1992;36:S15-20.
5. Balleyguier C, Ciolovan L, Ammari S, Canale S, Sethom S, Al Rouhbane R, et al. Breast elastography: The technical process and its applications. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94(5):503–13.
6. Tublin ME, Bude RO, Platt JF. The resistive index in renal Doppler sonography: Where do we stand? *Am J Roentgenol*. 2003;180(4):885–92.
7. Süleymanlar G. Kronik Böbrek Hastalığı ve Yetmezliği: Tanımı, Evreleri ve Epidemiyolojisi. *Türkiye Klin J Int Med Sci*. 2007;3(38).
8. Hishida A. Diagnosis and treatment of kidney failure. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 2002;91(127–31).
9. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disea. *Off J Int Soc Nephrol*. 2013;3(1). 10. Yen Y. Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi. *Türkiye Klin J Int Med Sci*. 2008;1(2):1–5.
11. Süleymanlar G, Uta C, Arinsoy T, Ate K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic RENal Disease in Turkey-the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(6):1862–71.
12. Hallan SI, Coresh J, Astor BC. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2275–84. 13. Registry Of Nephrology. National Nephrology, Dialysis and Transplantation Registry Report of Turkey 2015. 2015;3–15.
14. Renal Data System U. Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2013;
15. Anonymous. Excerpts from the United States Renal Data System 1996 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis*. 1996;28(3 Suppl 2):S1-165.
16. Young DS, Bermes EW HD. Specimen Collection and Processing. In: Revised edition of: Tietz

- textbook of clinical chemistry. 2006. p. 41–58.
17. Perrone D, Levey S. Serum Creatinine as an index of renal function : New insights into old concepts. *Clin Chem*. 1992;38(10):1933–53.
 18. Diamandopoulos A, Goudas P, Arvanitis A. Comparison of estimated creatinine clearance among five formulae (Cockcroft-Gault, Jelliffe, Sanaka, simplified 4-variable MDRD and DAF) and the 24hours-urine-collection creatinine clearance. *Hippokratia*. 2010;14(2):98–104.
 19. Açıkgöz, H. Ebru; Tüysüz, Özlem ; Sarandöl, Emre; Dirican M. Glomerüler Filtrasyon Hızı Tahmininde MDRD Formülünün Kreatinin Klirensi İle Karşılaştırılması. *Türk Klin Biyokim Derg*. 2013;11(1):21–9.
 20. Ismail N BB. Treatment options and strategies in uremia: current trends and future directions. *Semin Nephrol*. 1994;292–9.
 21. Tanriverdi MH, Karadag A, Hatipoglu ES. Kronik Böbrek Yetmezliği. *Konuralp Tıp Derg*. 2010;2(2):27–32.
 22. Kavaklı B. Physiopathology of Chronic Renal Failure. *Sci Cit Index Expand*. 1992;3:336–8.
 23. Süleymanlar G. Kronik Böbrek Yetmezliği. In: *İç Hastalıkları Nefroloji*. 2008. p. 85–6.
 24. Levey AS. Measurement of Renal Function in Chronic Renal Disease. *Kidney Int*. 1990;38:167–84.
 25. Liu Y. Renal fibrosis: New insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney Int*. 2006;69(2):213–7.
 26. Hirschberg R. Wound healing in the kidney: complex interactions in renal interstitial fibrogenesis. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:9–11.
 27. Iwano M NE. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004;13:279–284.
 28. Eddy AA. Molecular basis of renal fibrosis. *Pediatr Nephrol*. 2000;15:290–301.
 29. Liu Y. Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: pathologic significance, molecular mechanism, and therapeutic intervention. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1–12.
 30. Yang J, Zhang X LY. Downregulation of Smad transcriptional corepressors SnoN and Ski in the fibrotic kidney: an amplification mechanism for TGF-beta1 signaling. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:3167–77.
 31. Zhou D, Liu Y. Understanding the mechanisms of kidney fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(2):68–70.
 32. Nath KA. The tubulointerstitium in progressive renal disease. *Kidney Int*. 1998;54(3):992–4.
 33. El-Nahas AM. Progression of renal scarring: a balancing act. *Adv Nephrol Necker Hosp*. 1997;67–81.
 34. Moorhead, IF., El-Nahas, A.M., Chan M.K. VZ. Lipid nephrotoxicity in chronic Z glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int*. 1990;384–94.

35. Hewitson TD. Fibrosis in the kidney: is a problem shared a problem halved? *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012;5(Suppl 1 Proceedings of Fibroproliferative disorders: from biochemical analysis to targeted therapies Petro E Petrides and David Brenner):S14.
36. Razzaque MS, Taguchi T. Cellular and molecular events leading to renal tubulointerstitial fibrosis. *Med Electron Microsc*. 2002;35(2):68–80.
37. Grande MT, Sánchez-Laorden B, López-Blau C, De Frutos CA, Boutet A, Arévalo M, et al. Snail1-induced partial epithelial-to-mesenchymal transition drives renal fibrosis in mice and can be targeted to reverse established disease. *Nat Med*. 2015;21(9):989–97.
38. Vielhauer V, Anders HJ, Mack M, Cihak J, Strutz F, Stangassinger M, et al. Obstructive nephropathy in the mouse: progressive fibrosis correlates with tubulointerstitial chemokine expression and accumulation of CC chemokine receptor 2- and 5-positive leukocytes. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(6):1173–87.
39. Horii Y. Role of interleukin-6 in the progression of mesangial proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1993;571–5.
40. Abboud HE. Growth factors in glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1993;43(1):252–67.
41. LM M. Metalloproteinases and their inhibitors in matrix remodelling. *Trends Genet*. 1990;6:121–5.
42. Border WA, Okuda S, Languino LR, Ruoslahti E. Transforming growth factor- α regulates production of proteoglycans by mesangial cells. *Kidney Int*. 1990;37:689–95.
43. Ashley B. Irish. Plasminogen activator inhibitor-1 activity in chronic renal disease and dialysis. *Metabolism*. 1997;46(36–40).
44. Su H, Lei C, Zhang C, Whiteford JR. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. *Front Immunol*. 2017;8(April):1–10.
45. Hirano T. Interleukin 6 and its receptor: ten years later. *Int Rev Immunol*. 1988;16:249–84.
46. Lu H ZJ. HBV X gene transfection upregulates IL-1 β and IL-6 gene expression and induces rat glomerular mesangial cell proliferation. *J Huazhong Univ Sci Technol*. 2008;28:247–50.
47. Yung S, Tsang RCW, Sun Y, Leung JKH, Chan TM. Effect of Human Anti-DNA Antibodies on Proximal Renal Tubular Epithelial Cell Cytokine Expression : Implications on Tubulointerstitial Inflammation in Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol JASNmerican Soc Nephrol*. 2005;16:3281–94.
48. Ranganathan P, Jayakumar C RG. Proximal tubule-specific overexpression of netrin-1 suppresses acute kidney injury-induced interstitial fibrosis and glomerulosclerosis through suppression of IL-6/STAT3 signaling. *Am J Physiol*. 2013;304:1054–1065.
49. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;251:471–6.
50. Raziye Akcılar ST. Apelinin Kardiyovasküler Fonksiyonlar Üzerine Etkileri. *Tıp Araştırmaları Derg*. 2015;13(3):151–60.

51. O'Carroll AM, Lolait SJ, Harris LE PG. The apelin receptor APJ: journey from an orphan to a multifaceted regulator of homeostasis. *J Endocrinol.* 2013;219:13–35.
52. Şahin A, Saral S. Nöroendokrin Bir Peptid: Apelin. *ODÜ Tıp Derg.* 2015;2:41–7.
53. Szokodi I, Tavi P, Foldes G et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res.* 2002;91:434–40.
54. Mitra A, Katovich MJ, Mecca A et al. Effects of central and peripheral injections of Apelin on fluid intake and cardiovascular parameters in rats. *Physiol Behav.* 2006;89:221–5.
55. Kalea AZ BD. Apelin and ACE2 in cardiovascular disease. *Curr Opin Investig Drugs.* 2010;11(1):273–82.
56. Schwartz MW, Woods SC, Porte D et al. Central nervous system control and food intake. *Nature.* 2000;404:661–71.
57. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigne´ C, Mazzucotelli A, Castan-Laurell I, Tack I, Knibiehler B et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology.* 2005;146:1764–1771.
58. El-mesallamy HO, Hamdy NM, Rizk HH. Apelin Serum Level in Egyptian Patients with Chronic Hepatitis C. *Mediators Inflamm.* 2011;2011.
59. Pisarenko OI, Lankin VZ, Konovalova GG, Serebryakova LI, Shulzhenko VS, Timoshin AA, Tskitishvili OV, Pelogeykina YA SI. Apelin-12 and its structural analog enhance antioxidant defense in experimental myocardial ischemia and reperfusion. *Mol Cell Biochem.* 2014;391:241–250.
60. O'Neill WC. Renal relevant radiology: Use of ultrasound in kidney disease and nephrology procedures. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(2):373–81.
61. Moghazi S, Jones E, Schroeppel J, Arya K, McClellan W, Hennigar RA, et al. Correlation of renal histopathology with sonographic findings. *Kidney Int.* 2005;67(4):1515–20.
62. Garra BS. Imaging and Estimation of Tissue Elasticity by Ultrasound. *Ultrasound Q.* 2007;23(4):255–68.
63. Vable M. *Mechanical Properties of Materials.* Springer. 2012;190:645.
64. Dewall RJ. Ultrasound Elastography principles techniques and clinical applications. *Crit Rev Biomed Eng.* 2013;41:1–19.
65. Sar MA. Elastography Usage in Renal Patients. *Turkish Nephrol Dial Transplant J.* 2017;26(1):18–22.
66. Correas J-M, Pol S. New developments in ultrasound imaging for chronic liver diseases: From anatomic imaging to structural and functional imaging. *Press Medicale.* 2012;41(2):153–68.
67. Ozkan F, Yavuz YC, Inci MF, Altunoluk B, Ozcan N, Yuksel M, et al. Interobserver Variability of Ultrasound Elastography in Transplant Kidneys: Correlations With Clinical-Doppler Parameters. *Ultrasound Med Biol.* 2013;39(1):4–9.
68. Grenier N, Gennisson JL, Cornelis F, Le Bras Y, Couzi L. Renal ultrasound elastography.

- Diagn Interv Imaging. 2013;94(5):545–50.
69. Correas J-M, Anglicheau D, Gennisson J-L, Tanter M. Renal elastography. *Nephrol Ther.* 2016;12:25–34.
70. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: A new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 2004;51(4):396–409.
71. Tozaki M, Isobe S, Sakamoto M. Combination of elastography and tissue quantification using the acoustic radiation force impulse (ARFI) technology for differential diagnosis of breast masses. *Jpn J Radiol.* 2012;30(8):659–70.
72. Dr. A.Yiğit Göktay, Dr. Adnan Kabaalioglu, Dr. Cem Yücel DDA. Renal Renkli Doppler Ultrasonografi İncelemesi Uygulama Kılavuzu. Tıbbi Ultrason Derneği. 2006;
73. Hangiandreou NJ. AAPM/RSNA physics tutorial for residents. Topics in US: B-mode US: basic concepts and new technology. *Radiographics.* 2003;23(4):1019–33.
74. Tuncel E. Klinik Radyoloji. bursa: Nobel Tip Kitabevi; 2008. 173-183 p.
75. Killi R ÖS. Abdomende Doppler Ultrasonografi. In: Abdomende Doppler Ultrasonografi. İzmir Güven Kitabevi; 2004. p. 143–95.
76. Cochlin L Dennis, Dubbins A Paul, Goldberg B Barry HJE. Urogenital Ultrasound. In: Urogenital Ultrasound. 2008. p. 16–21.
77. Yura T, Yuasa S, Sumikura T, Takahashi N et al. Doppler sonographic measurement of phasic renal artery flow velocity in patients with chronic glomerulonephritis. *J Ultrasound Med.* 1993;4:215–9.
78. Serdengeçti K. Türk Nefroloji Derneği ve Dünya Böbrek Günü Turkish Society of Nephrology and World Kidney Day. 2010;19:0–1.
79. Galesić K, Sabljarić M, Matovinović M, Tomić M BB. Renal Vascular Resistance in Glomerular Diseases – Correlation of Resistance Index with Biopsy Findings. *Coll Antropol.* 2004;28:667–74.
80. Herbelin A, Urera P, Nguyen ANH THU, Zingraff J, Descamps-latscha B. Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure. *Kidney Int.* 1991;39:954–60.
81. Oh, D.J., Kim, R.H , Lee, K.M., Woo SY. Profile of human β - defensin 1,2 and proinflammatory cytokines (TNF-A, IL-6) in patients with chornic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2013;37:602–10.
82. Abbas A. K., Lichtman AH. Cellular and Molecular Immunology. In: Cellular and Molecular Immunology. 2003. p. 243–75.
83. Tek S. Adipoz Dokudan Salgılanan Bir Hormon : Apelin. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilim Derg. 2013;(5):55–62.
84. Nishida M, Okumura Y, Oka T, Toiyama K. The Role of Apelin on the Alleviative Effect of Angiotensin Receptor Blocker in Unilateral Ureteral Obstruction-Induced Renal Fibrosis. *Nephron Extra.* 2012;8566:39–47.

85. Day RT, Cavaglieri RC, Feliers D. Apelin retards the progression of diabetic nephropathy. *Am J Physiol*. 2013;788–800.
86. Erdem G, Dogru T, Tasci I, Sonmez A TS. Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008;289–92.
87. Zhang Y, Shen C, Li X, Ren G, Fan X, Ren F, Zhang N, Sun J YJ. Low Plasma Apelin in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes in Chinese People. *Diabetes Care*. 2009;32(12):2009.
88. Mehmet Güney Şenol, Hakan M. Terekeci, Osman İpçioğlu EÇ, Erdem Toğrol, Fatih Özdağ, Burak Şahan, Çağatay Öktenli MS. Plasma apelin levels in diabetic patients with and without neuropathy. *Cent Eur J Med*. 2009;4(2):241–4.
89. Alaa Dawood, Mohamed Abdelraof YEG. The relationship between serum apelin level and different grades of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Egypt J Obes Diabetes Endocrinol*. 2017;3:32–7.
90. Senatorski G , Paczek L , Kropiewnicka E BI. Cytokines in noninvasive diagnostics of diabetic nephropathy progression. *Pol Merkur Lek*. 2002;1:28–32.
91. Goumenos DS, Tsakas S, El Nahas AM, Alexandri S, Oldroyd S, Kalliakmani P VJ. Transforming growth factor-beta(1) in the kidney and urine of patients with glomerular disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:2145–52.
92. Murakami K, Takemura T, Hino S YK. Urinary transforming growth factor-beta in patients with glomerular diseases. *Pediatr Nephrol*. 1997;3:334–6.
93. Meng X, Tang PM, Li J, Lan HY. TGF- β / Smad signaling in renal fibrosis. *Front Physiol*. 2015;6(March):1–8.
94. You Y, Huang X, Chen H, Lyu X, Liu H, Lan HY. C-Reactive Protein Promotes Diabetic Kidney Disease in db / db Mice via the CD32b-Smad3-mTOR signaling Pathway. *Nat Publ Gr*. 2016;(April):1–14.
95. Fox ER, Benjamin EJ, Sarpong DF, Nagarajao H, Taylor JK, Steffes MW, et al. The relation of C - reactive protein to chronic kidney disease in African Americans : the Jackson Heart Study. *BMC Nephrol*. 2010;29:1–7.
96. Abraham G, Sundaram V, Sundaram V, Mathew M, Leslie N. C-Reactive Protein, a Valuable Predictive Marker in Chronic Kidney Disease. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2009;20(5):811–5.
97. Parolini C, Costanzi S, Splendiani G. Renal Resistive Index and Long- term Outcome in Chronic Nephropathies. *Radiology*. 2009;252(3).
98. Toledo C, Thomas G, Schold JD, Arrigain S, Gornik HL, Nally J V, et al. Renal Resistive Index and Mortality in Chronic Kidney Disease. *Hypertension*. 2015;
99. Hanamura K, Tojo A, Kinugasa S, Asaba K, Fujita T. The Resistive Index Is a Marker of Renal Function , Pathology , Prognosis , and Responsiveness to Steroid Therapy in Chronic Kidney Disease Patients. *Int J Nephrol*. 2012;2012.

100. Ohta Y, Fujii K, Arima H, Matsumura K, Tsuchihashi T, Tokumoto M, Tsuruya K, Kanai H, Iwase M, Hirakata H IM. Increased renal resistive index in atherosclerosis and diabetic nephropathy assessed by Doppler sonography. *J Hypertens*. 2015;23:1905–1911.
101. Goya C, Kilinc F, Hamidi C, Yavuz A, Yildirim Y C, MG HS. Acoustic Radiation Force Impulse Imaging for Evaluation of Renal Parenchyma Elasticity in Diabetic Nephropathy. *Am J Roentgenol*. 2015;204:324–9.
102. Samir AE, Allegretti AS, Zhu Q, Dhyan M, Anvari A S, DA, Trottier CA, Dougherty S, Williams WW, Babitt JL W, J, Thadhani RI LH. Shear wave elastography in chronic kidney disease: A pilot experience in native kidneys. *BMC Nephrol*. 2015;16:119.
103. Hu Q, Wang X, He H, Wei H, Kang L. Acoustic Radiation Force Impulse Imaging for Non-Invasive Assessment of Renal Histopathology in Chronic Kidney Disease. *PLoS One*. 2014;709:1–14.



8.EKLER

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN SAĞLIK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Kronik Böbrek Yetmezliğinde Evre, Shear Wave Elastografi ile Fibrozis Skorları, Renal Doppler Resistive İndeksi ve Fibrozis Belirteçlerinin Karşılaştırılması
ETİK KURULU BİLGİLERİ	VARSAN ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Düzce Üniversitesi Tıp Fak. Morfoloji Binası 4. Kat Konuralp-Düzce
	TELEFON	0380 542 14 16
	FAKS	0380 542 13 02
	E-POSTA	duzceetik@duzce.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd.Doç.Dr.Kürşad ÖNEÇ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
Diger ise belirtiniz ****					
	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Seyit ANKARALI
İmza: /