

**T.C.**  
**TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi  
Prof. Dr. Gülsüm ÖZKAN

**KRONİK BÖBREK HASTALARINDA RENAL  
FONKSİYONLARIN MEVSİMSEL DEĞİŞİMİ VE  
BÖBREK FONKSİYONLARINI ETKİLEYEN  
FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık tezi)

**Dr. Hüseyin Buğra SERENLİ**

TEKİRDAĞ – 2022

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin yazımı sürecinde yardım ve desteklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren tez danışmanın Sayın Prof. Dr. Gülsüm zkan hocama teşekkür ederim. İç Hastalıkları asistanlığı eğitim sürecinde tecrübe ve ilimlerinden faydalandığım tüm hocalarıma; tezimi yazma sürecinde yardım ve desteğini esirgemeyen Esra zer'e teşekkür ederim. Eğitim hayatım ve sonraki hayatım boyunca sürekli yanımda olan, bu tezi yazma sürecimde de manevi desteklerini sürekli hissettiğim annem Asiye Serenli, babam Yusuf Serenli, kardeŐim Beyza Serenli'ye ve tıp fakültesine baŐladığım Ankara'da bana desteğini esirgemeyen, alıŐma sürecimi atlatmamda büyük yardımı olan Suat Serenli'ye teşekkür ederim.

Dr. Hüseyin Buğra SERENLİ

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	iv
TABLO DİZİNİ.....	vi
ŞEKİL DİZİNİ.....	vii
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI .....	3
2.1.1. Giriş ve Patofizyoloji .....	3
2.1.2. Tanım ve Sınıflandırma.....	5
2.1.3. Epidemiyoloji .....	7
2.1.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri .....	9
2.1.5. Genetik ve Epigenetik .....	10
2.1.6. Klinik ve Ekonomik Yük .....	11
2.1.7. Klinik Prezantasyon, Belirti ve Bulgular, Üremik Toksinler.....	14
2.1.8. Ayırıcı Tanı ve Tanısal Araştırmalar .....	16
2.1.9. Tedavi Yönetimi.....	19
2.2. KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA RENAL FONKSİYONLARIN MEVSİMSSEL VARYASYONU .....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	26
3.1 ARAŞTIRMA MODELİ .....	26
3.2 ARAŞTIRMA ÖRNEKLEMİ .....	26
3.3 VERİLERİN TOPLANMASI.....	27
3.4 İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	29
TARTIŞMA.....	45
SONUÇ VE ÖNERİLER .....	53
ÖZET .....	56
SUMMARY .....	57
KAYNAKLAR.....	58
EKLER .....	64

## SİMGE VE KISALTMALAR

ABD – Amerika Birleşik Devletleri

ABH – Akut böbrek hasarı

ACE – Anjiyotensin dönüştürücü enzim

ACEi – Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

AF – Atriyal fibrilasyon

AGE – Gelişmiş glikolizasyon son ürünü (advanced glycosylation end products)

AKO – Albümin/Kreatinin oranı

AKS – Akut koroner sendrom

ANOVA – Değişimin analizi (ANalysis Of VAriance)

ARB – Anjiyotensin reseptör blokörleri

COVID-19 – Koronavirüs 19 hastalığı

CKD-EPI – Kronik böbrek hastalığı epidemiyoloji işbirliği (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

CREDIT çalışması - Türkiye’de Kronik Böbrek Hastalıkları Çalışması

Da – Dalton birimi

DALY - Engelliliğe göre ayarlanmış yaşam yılı (disability-adjusted life-years)

DKB – Diyastolik kan basıncı

DM – Diyabetes mellitus

DNA – Deoksiribonükleik asit

EMA – Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency)

FDA – Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi ( United States Food and Drug Administration)

GFH – Glomerüler filtrasyon hızı

GLP-1 – Glukagon benzeri peptid 1 (Glukagon like peptide 1)

GWAS – genom boyu ilişki analizi (genom wide association study)

HT – Hipertansiyon

HIV – İnsan immünyetmezlik virüsü (Human immunodeficiency virus)

IgA – İmmünglobulin A

KBH – Kronik böbrek hastalığı

KBHb - belirsiz etiyojolojiye sahip kronik böbrek hastalığı (chronic kidney diseases of uncertain etiology, CKDu)

KDIGO – Böbrek Hastalıkları-Global Sonuçları İyileştirme (Kidney Disease – Improving Global Outcomes)

KKB – Kalsiyum kanal blokörü

Max – Maksimum

MRA – Mineralokortikoid reseptör antagonistleri

Min – Minimum

NGS – Yeni jenerasyon dizileme tekniği (next generation sequencing techniques)

Ort – Ortalama

RAAS – Renin anjiyotensin aldosteron sistemi

RBC – Kırmızı kan hücresi (red blood cell)

RNA – Ribunokleik asit

Scr – Serum kreatinin değeri

SDBH – Son dönem böbrek hastalığı (end stage kidney disease)

SGLT2 – Sodyum-glukoz taşıma proteini 2

SH – Standart hata

SKB – Sistolik kan basıncı

SNP – Tek nükleotid polimorfizmi (single nucleotide polymorphism)

SPSS – Sosyal bilimler için istatistik paketi (Statistical Package for the Social Sciences)

ss – standart sapma

T2DM – Tip 2 diyabetes mellitus

TGF- $\beta$  – Transforming growth factor-beta

TND – Türk Nefroloji Derneği

WBC – Beyaz kan hücresi (white blood cell)

WHO – Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)

## TABLO DİZİNİ

- Tablo 1. Uluslararası rehberlere göre kronik böbrek hastalığı (KBH) sınıflandırması
- Tablo 2. KBH'nin yaygın sebepleri arasında ayırıcı tanıda kullanılabilen proteinüri ve idrar sedimenti anormalliklerinin tipik bulguları
- Tablo 3. Kronik böbrek hastalığı olan kişilerde böbrek fonksiyonunu korumaya yönelik müdahale stratejileri
- Tablo 4. Böbrek fonksiyonlarının mevsimsel varyasyonunu değerlendiren çalışmaların özeti
- Tablo 5. Hastaların sosyodemografik özelliklerinin ve komorbidite durumlarının dağılımı
- Tablo 6. Hastaların ilaç kullanım durumları
- Tablo 7. 48 hastanın mevsimlere göre biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması
- Tablo 8. 48 hastanın mevsimlere göre glomerüler filtrasyon hızı, 24 saatlik protein ölçümleri ve kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 9. 48 hastanın mevsimlere göre kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 10. Hastaların mevsimlere göre biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması
- Tablo 11. Hastaların mevsimlere göre glomerüler filtrasyon hızı ve kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 12. 2 yıllık takipte glomerüler filtrasyon hızı değişimi
- Tablo 13. Hastaların GFH değişiminin sosyodemografik veriler ve ilaç kullanım durumları ile ilişkisinin değerlendirilmesi
- Tablo 14. Hastaların GFH değişiminin komorbidite durumuna göre incelenmesi
- Tablo 15. Hastaların GFH değişiminin kullanılan diüretik çeşidine göre incelenmesi
- Tablo 16. GFH değişimine sosyodemografik veri ve ilaç kullanımı değişkenlerinin basit doğrusal regresyon analizi ile etkisinin değerlendirmesi
- Tablo 17. Regresyon analizinde anlamlı bulunan yaş modeline ait veriler
- Tablo 18. GFH değişimine komorbiditenin etkisinin regresyon analizi ile değerlendirilmesi
- Tablo 19. GFH değişimine komorbidite alt gruplarının etkisinin çok değişkenli doğrusal regresyon analizi ile değerlendirilmesi

## ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Kronik böbrek hastalığı progresyonuna katkıda bulunan çeşitli faktörlerin etkisi

Şekil 2. KBH progresyonu ile KBH'nin klinik ve ekonomik yükü arasındaki ilişkinin şematik gösterimi

Şekil 3. GFH değişiminin miktarı, yönü ve miktarına bağlı frekansı verilerini gösteren istatistiksel analiz programı çıktısı



## GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) dünya popülasyonunun yaklaşık %13'ünü etkileyen kompleks ve çok yönlü bir hastalıktır (1). KBH zamanla renal disfonksiyona, son dönem böbrek hastalığına progresyona ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimine yol açabilmektedir. Yaşlı nüfusun ve KBH gelişimine katkıda bulunan tip 2 diyabetes mellitus (DM), obezite, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık gibi durumların gittikçe artıyor oluşu da KBH'nin önemini ön plana çıkarmaktadır. Erken dönem KBH asemptomatiktir ve semptomlar sadece hastalığın komplikasyonlarının geliştiği ileri dönemlerinde klinik olarak ortaya çıkmaktadır. Böbrek fonksiyonlarının belirgin etkilendiği ileri hastalık dönemlerinde ise hastalık sadece diyaliz veya transplantasyon ile tedavi edilebilir duruma gelmektedir. Ülkemiz özelinde ise Türkiye'de Kronik Böbrek Hastalıkları Çalışması (CREDIT Study)'na göre KBH'nin prevalansı %15,7 olarak hesaplanmıştır ve hastalığın gerçek prevalansının da bunun çok üzerinde olduğu düşünülmektedir (2).

KBH progresyonu kötü klinik sonuçlar ve ciddi ekonomik yükler ile kuvvetli ilişki göstermektedir. KBH'nin yüksek prevalansına ve ciddi klinik ile ekonomik yüküne rağmen farkındalığı oldukça düşüktür. Bu durumdan, erken dönemlerde hastalığın seyrinin sessiz olması sorumlu tutulmaktadır. Günümüz klinik yaklaşımında ise KBH tedavi edilebilir bir hastalıktan ziyade progresif sürecinin durdurulması veya yavaşlatılması üzerine odaklanılan bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Hastalık progresif sürecinin önlenmesi için ise bu progresyona katkısı olan tüm değişkenlerin ortaya konması gerekmektedir.



Proteinüri ve renal fonksiyon belirteçleri, KBH seyrinde önemli bir yol gösterici belirteçtir. Hastalığın progresyonunda önemli bir belirteç olduğundan proteinüri, renal fonksiyonlar ve elektrolit düzeyleri takibi hastalığın kontrol edilmesinde büyük önem arz etmektedir. KBH hastalarında başta proteinüri düzeyi olmak üzere renal fonksiyon testleri ve elektrolit düzeyleri; mevsimler, enfeksiyon, egzersiz, kronik diğer hastalıklar gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Bu faktörler arasından mevsimlerin, KBH seyrine etkisi hem etkileme yönü hem de patofizyolojisi açısından henüz aydınlatılabilmemiş değildir (3).

Genel popülasyonda mevsimsel değişimlerin çeşitli hastalıklardaki etkisi araştırılmıştır. Örneğin kalp yetmezliği, akut miyokard enfarktüsü veya respiratuar enfeksiyon kaynaklı sepsislerin kış aylarında daha mortal olduğu ve kanser hastalarının mortalitesinin mevsimlerden etkilenmediği gösterilmiştir (4). Kronik böbrek hastalıklarının IgA nefropatisi veya tip 2 DM gibi bilinen spesifik etiyolojileri durumunda mevsimlerin etkisini araştıran yayınlar da bulunmaktadır (5, 6). Ek olarak kan basıncı değerlerinin ve böbrek fonksiyonu ile elektrolit ilişkili kan değerlerinin mevsimsel değişimini ortaya koyan çalışmalar yapılmıştır (3, 7). Fakat etyolojiden bağımsız olarak kronik böbrek hastalığı ile takip edilen hastaların proteinüri; kanda üre, kreatin, ürik asit veya elektrolit değerleri; glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ve kan basıncı değerleri parametreleri açısından mevsimsel varyasyon olup olmadığı net olarak ortaya konulmuş değildir. Ek olarak bu parametrelerin KBH seyrindeki progresyona etkisi de henüz bilinmemektedir (8).

Bu çalışmada herhangi bir sebeple KBH gelişen hastalarda 24 saatlik idrarda proteinüri, 24 saatlik idrarda kreatin klerensi, üre, kreatin, ürik asit, elektrolitler, kan basıncı ölçümleri ve hesaplanan GFH değerleri açısından mevsimsel varyasyon olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ek olarak elde edilen değerler ve ek sosyodemografik özellikler ile KBH hastalarının progresyon sürecinde etkin olan parametrelerin ortaya konması planlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

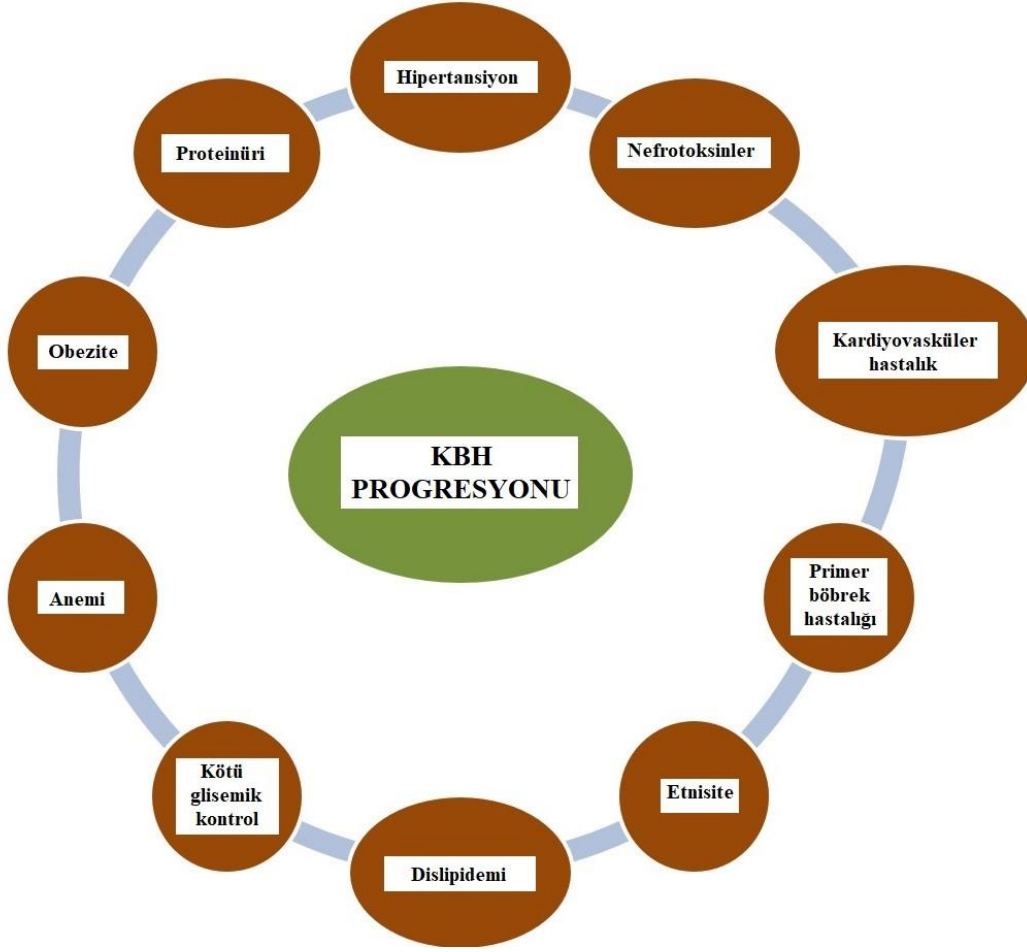
### 2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

#### 2.1.1. Giriş ve Patofizyoloji

Kronik böbrek hastalığı (KBH), dünya genelinde önde gelen halk sağlığı problemlerinden biri olarak nitelendirilmektedir (9). KBH'nın global olarak tahmin edilen prevalansı %13,4 (11,7-15,1%)'tür (10). KBH kardiyovasküler hastalıklar, DM ve hipertansiyon riskinde artışa neden olarak dünya genelindeki morbidite ve mortaliteye oldukça güçlü etki yapmaktadır. "Hastalıkların Global Yüku" çalışmasına (The Global Burden of Disease study) göre dünyadaki ölümlerin 1,2 milyonunun böbrek yetmezliği nedeniyle, engelliliğe göre ayarlanmış yaşam yılından (DALY – disability-adjusted life-years) 18 milyon yılın da KBH'nin direk nedeni olduğu kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle kayıp edildiği bildirilmiştir (11). Ek olarak KBH ile ilişkili engelliliğe göre ayarlanmış yaşam yılı süresi son 30 yıllık süreçte belirgin olarak artmaktadır (12). KBH'nin erken evreleri bile hem genel popülasyondaki insanlar için hem de kardiyovasküler hastalıklar için riskli popülasyonlar için kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Bu nedenle KBH'nin erken tanısı ve progresyonunun önlenmesi kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltacağı gibi böbrek hastalıklarına bağlı ekonomik yükü de azaltabilecektir (9).

Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) kritik bir eşik değerin altına indiğinde, KBH'nin durmaksızın son dönem böbrek hastalığına (SDBH – End stage kidney disease - ESKD) doğru ilerlemeye devam ettiği iyi bilinmektedir. Kritik sayıda nefronun kaybı daha fazla nefron kaybının kısır döngüsüne neden olmakta ve bu hasar, hastalığın altında yatan neden

tedavi edilse dahi devam edebilmektedir (13). KBH'nin progresyonunda hemodinamik ve hemodinamik olmayan değişiklikler de dahil olmak üzere yeri olduğu düşünölen birbiri ile ilişkili birkaç mekanizma bulunmaktadır: Bunların ilki glomerölde gerçekleşmektedir. Artmış glomeröler kapiller hidrostatik basınç ve nefron başına düşen glomeröler filtrasyon yükünü (single-nephron glomerula filtration load) içeren, glomeröler yaralanmayı ve dolaylı olarak tüböler hasarı oluşturan mekanizma şeklinde gerçekleşmektedir. Hiperfiltrasyon, doğrudan endotelial hücre hasarını indüklemekte, ayrılma ve podosit kaybına neden olabilen duvar stresini artırmakta ve transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$   $\rightarrow$  transforming growth factor - beta) veya trombosit kaynaklı büyüme faktörü (platelet-derived growth factor) izoformları gibi sitokinler veya ekstraselöler matriks salıverilmesini indükleyen mezangial hücre suşlarını artırmaktadır (14, 15). Tubulointerstisyal fibrozisin geliştiği patofizyolojik mekanizma ise henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Fibrozis, gelişen hasara yanıt olarak indüklenen normal iyileşme sürecinin bir parçasıdır fakat bu sürecin deregölasyonu ekstraselöler matriks proteinlerinin, özellikle de kolajenlerin patolojik birikimine yol açmaktadır. Bu sürecin sonucunda ise parankimal dokunun yerini ekstraselöler matriks almaktadır (16). Şekil 1'de KBH progresyonuna katkıda bulunan farklı risk faktörlerinin etkileşimleri gösterilmiştir.



**Şekil 1. Kronik böbrek hastalığı progresyonuna katkıda bulunan çeşitli faktörlerin etkisi** (Bu şekil, 2021 yılında Shabaka ve ark. (16) tarafından yayınlanan kronik böbrek hastalığı progresyonunda tedavilere bakış isimli derleme makalesindeki yardımcı materyal şeklinin dilimize çevrilmesiyle elde edilmiştir.)

### 2.1.2. Tanım ve Sınıflandırma

KBH, aylar veya yıllar içinde böbreğin fonksiyonunu ve yapısını geri dönüşümsüz olarak değiştiren birçok heterojen hastalık yolağından kaynaklanmaktadır. KBH tanısı, böbrek fonksiyonunda kronik bir azalma ve yapısal böbrek hasarı oluşmasına dayanmaktadır (17). Genel böbrek fonksiyonunun günümüz bilgi birikiminde mevcut en iyi göstergesi, birim zamanda tüm fonksiyonel nefronlardan filtrelenen toplam sıvı miktarına eşit olan glomerüler filtrasyon hızıdır (GFH) (18). KBH'nin tanımı ve sınıflandırılması zaman içerisinde gelişmiştir, fakat günümüz uluslararası güncel rehberleri KBH'yi altta yatan sebepten bağımsız olarak en az 3 ay boyunca  $1,73 \text{ m}^2$  vücut yüzeyi

başına 60 ml/dak'dan daha düşük GFH değeri ile gösterilen azalmış böbrek fonksiyonu veya böbrek hasarı belirteçleri şartlarından birinin veya ikisinin birden sağlanması olarak tanımlamaktadır (19). 1,73 m<sup>2</sup> başına 15 ml/dak'dan daha düşük GFH değeri bir kişinin SDBH geliştiği ve bu noktadan sonra böbrek fonksiyonunun uzun vadede yaşamı sürdüremeyeceğini belirtmektedir (kategori G5; Tablo 1). SDBH'li hastalar için seçenekler böbrek replasman tedavisi (diyaliz veya böbrek nakli şeklinde) veya konservatif tedavidir (palyasyon veya diyalitik olmayan bakım şeklinde).

Uluslararası rehberlere göre ayrıntılı KBH tanı kriterleri (19):

- Aşağıdaki iki kriterden herhangi birinin veya ikisinin birden en az 3 ay süre için sağlanması
  - 1) 1,73m<sup>2</sup> başına GFH <60 ml/dak (kategori G3a–5, Tablo1)
  - 2) Böbrek hasarı belirteçleri (en az 1 tane)
    - ✓ Albüminüri {albümin/kreatinin oranı (AKO) ≥ 30 mg/g}
    - ✓ İdrar sedimenti anormalliği
    - ✓ Tübüler hastalık nedeni ile elektrolit veya diğer anormallikler
    - ✓ Histolojide anormallikler
    - ✓ Görüntüleme ile ortaya konulan yapısal anormallikler
    - ✓ Böbrek transplantasyonu öyküsü

**Tablo 1. Uluslararası rehberlere göre kronik böbrek hastalığı (KBH) sınıflandırması**

	GFH belirleyicileri ve aralık	Aralık (ml/dak/1,73m <sup>2</sup> )	Persistan albüminüri kategorileri, belirleyicileri ve AKO aralığı		
			Normal-hafif artmış (<30mg/g)	Orta derecede artmış (30-300 mg/g)	Şiddetli artmış (>300 mg/g)
G1	Nromal veya yüksek	≥90	KBH ise 1	1	2*
G2	Hafif azalmış	60-89	KBH ise 1	1	2*
G3a	Hafif-orta düzeyde azalmış	45-59	1	2	3**
G3b	Orta-şiddetli düzeyde azalmış	30-44	2	3	3**
G4	Şiddetli azalmış	15-29	3*	3*	≥4**
G5	Böbrek yetmezliği	<15	≥4**	≥4**	≥4**

KBH: kronik böbrek hastalığı, GFH: glomerüler filtrasyon hızı, AKO: albümin/kreatinin oranı. KBH ilerleme riski en yüksek olan kategoriler için daha yüksek sıklıkta izlem yapılması önerilmektedir. GFH'de küçük dalgalanmalar oldukça yaygındır. Progresyon, GFH'de bazal değere göre ≥%25'lik bir düşüş olarak kabul edilmektedir. Progresyonla ilişkili faktörler arasında: KBH'nin nedeni, GFH düzeyi, albüminüri konsantrasyonu, akut böbrek hasarı (ABH), yaş, cinsiyet, ırk veya etnik köken, yüksek kan basıncı, hiperglisemi, dislipidemi, sigara kullanımı, obezite, kardiyovasküler hastalık öyküsü ve nefrotoksik ajanlara devam eden maruziyet yer almaktadır.

\* Klinik uygulama rehberleri, takip eden hekimlerin bu hastaları nefroloji uzman servisleri ile görüşmelerini önermektedir.

\*\* Klinik uygulama rehberleri, bu kategorilerdeki kişilerin nefroloji uzman görüşü için sevk edilmesini önermektedir.

Bu tablo, Webster ver ark.(17) tarafından 2017 yılında kronik böbrek hastalığı ismiyle Lancet dergisinde yayınlanan yazıdan dilimize çevrilerek ve tablolaştırılarak oluşturulmuştur. Bu tablodaki tüm veriler KDIGO (Kidney Disease – Improving Global Outcomes, Böbrek Hastalıkları – Global Sonuçları İyileştirme) KBH (kronik böbrek hastalıkları) çalışma grubunun rehberinden alınmıştır.

### 2.1.3. Epidemiyoloji

Dünya genelinde SDBH prevalansı ve insidansı değişkenlik göstermektedir. SDBH tedavisi gören hastaların %80'inden fazlası, sağlık hizmetlerine erişimi düşük maliyetli ve ulaşılabilir olan, büyük bir yaşlı nüfusa sahip ülkelerde ikamet etmektedir (17). Kronik böbrek hastalığının dünya genelindeki insidans ve prevalans varyasyonu ise SDBH'ye göre daha az netleşebilmiştir. Çünkü veriler genelde heterojen popülasyonları tarayan kohort çalışmalarından elde edilmektedir. Ayrıca glomerüler filtrasyon hızları için farklı formüller kullanılabilen ve proteinüri hesaplamak için de çeşitli metodlardan yararlanılmış

olabilmektedir. Bu kısıtlamalara rağmen KBH prevalansı özellikle Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avusturalya gibi yüksek gelirli ülkeler için %11 civarında hesaplanmaktadır (17). Ülkemiz Türkiye için ise 2012 yılında yayınlanan bir çalışmanın verisine göre KBH için %15,7 prevalans bildirilmiştir (2). Yine aynı çalışmaya göre ülkemizdeki gerçek KBH prevalansının ise hesaplanandan çok daha yüksek olabileceği öngörülmüştür. Bunların haricinde KBH prevalans, insidans ve progresyon durumu aynı ülke içinde dahi sosyal sınıflar ve farklı etnik kökenler için değişkenlik göstermektedir. Ülkeler içersinde gelir dağılımına göre insanlar en düşüğe doğru çeyrek yüzdeler bazında dörde ayrıldığında, en düşük gruptaki insanların KBH progresyonu olasılığı en yüksek gruptaki insanlara göre %60 daha yüksek olasılık göstermektedir (17). Sosyoekonomik durumun KBH prevalans ve insidansında belirgin rol oynadığı bilirse de ırk ve etnik köken farklılıklarından kaynaklanan risk artışlarını tam anlamıyla açıklayamamaktadır.

KBH dünya genelinde belirgin bir halk sağlığı problemi olduğundan çeşitli çalışmalarda prevalans farklı farklı belirlenmektedir. Bir gözlemsel meta analiz çalışmasına göre ise dünya nüfusunun tamamı için KBH prevalansının %13,4 olduğu öngörülmektedir (10). Aynı çalışmaya göre tüm KBH popülasyonunun da %79 oran ile çok büyük bir kısmının ileri evre böbrek hastası (evre 3-5) olduğu düşünülmektedir. Erken evre (evre 1-2) KBH hastalarının ise böbrek hastalıklarının klinik olarak sessiz olmasına bağlı olarak, gerçek oranlarının belirlenenden muhakkak daha fazla olacağı bildirilmektedir (20).

Dünya genelinde hem popülasyonların yaşlanmasının artması hem de tip 2 diyabetes mellitus (T2DM), obezite, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar gibi KBH gelişimine neden olabilen patolojilerin artması dolayısıyla KBH tanısı alan hastaların gittikçe artması beklenmektedir (21). Dünya Sağlık Örgütü (WHO – World Health Organisation) verilerine göre, doğrudan KBH'nin neden olduğu yıllık, küresel ölüm sayısının 5-10 milyon olduğu tahmin etmektedir (22).

KBH'nin varlığı; kardiyovasküler hastalıklar, T2DM, hipertansiyon ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV – Human immunodeficiency virus), sıtma ve COVID-19 enfeksiyonu gibi komorbiditelerin mortalitesini artırarak dolaylı olarak KBH mortalitesine katkıda bulunmaktadır (22, 23).

#### 2.1.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

KBH'nin en yaygın sebepleri klinik olarak kötü kontrol edilen diyabetes mellitus ve hipertansiyondur. Böbrek hasarının sebepleri kabaca değerlendirildiğinde 3 kategori karşımıza çıkmaktadır: Prerenal, intrinsek renal ve postrenal. Herhangi bir sebeple görülen böbrek hasarı yeterince şiddetli ve uzun süreli olur ise kalıcı olarak böbrek hasarına, bu kalıcılık ile de KBH tanısına neden olabilmektedir. Örneğin ciddi kalp yetmezliği ile takip edilen hastada efektif arteriyel kan hacmi azalması sebebiyle tekrarlayan ve uzamış akut böbrek hasarı görülebilmektedir. İlerleyen dönemlerde de kardiyak fonksiyonlar ve renal perfüzyon normale dönse dahi GFH tam anlamıyla iyileşme gösteremeyebilmektedir. Ek olarak böbrek hasarının başlangıç sebebi ne olursa olsun GFH azalması sonucunda, kalan fonksiyonel nefronlarda gelişen adaptif hiperfiltrasyon daha fazla böbrek hasarına ve dolayısıyla KBH'nin kötüleşmesine neden olabilmektedir. KBH nedenleri ve risk faktörleri genel bir sınıflama ile şöyle sıralanmaktadır:

- Uzun süreli DM ve hipertansiyon
- Diğer damar yataklarında periferik arter hastalığı olan veya 50 yaş üstü, hiperlipidemi, sigara içimi gibi çoklu vasküler risk faktörlerine sahip hastalar (renovasküler hastalık riski artması dolayısıyla)
- Daha önce şiddetli ve uzun süreli akut böbrek hasarı epizodları geçirmiş olmak (özellikle diyaliz gerektiren ataklar KBH için ciddi risk faktörüdür.)
- Obezite
- Kalp yetmezliği
- Karaciğer yetmezliği
- Otoimmün hastalıklar
- Rekürren ve komplike uriner yol enfeksiyonları
- Azalmış böbrek kütlesi (nefrektomi veya renal agenezi gibi)
- Kistik, interstisyel ve glomerüler böbrek hastalıkları gibi genetik yolla aktarılan hastalıkların olması
- Mutipl miyelom (genellikle tanı anında akut böbrek hasarı ile prezente olurlar) veya renal hücreli kanser (genelde parsiyel veya komple nefrektomi cerrahileri olur) gibi kanser hastalığı geçmişi
- Herhangi bir sebeple kemoterapi (özellikle sisplatin, ifosfamid veya immün kontrol noktası inhibitörleri) ve radyoterapi öyküsü



- Üriner yol obstrüksiyonları
- HIV, hepatit C, hepatit B virüs enfeksiyonları
- Nefrotoksik ilaç kullanımı veya öyküsü (lityum gibi direk yapanlar veya alerjik interstisyel nefrit yapabilenler)
- Pestisit veya diğer agrokimyasallara maruziyet öyküsü
- Kurşun gibi mesleksi veya çevresel toksik kimyasallara maruziyet öyküsü (24)

### **2.1.5. Genetik ve Epigenetik**

KBH'nin tekli ve polijenik olarak bilinen sebepleri bulunmaktadır (17). Bazıları böbrek ve idrar yollarında doğuştan anormalliklerle sonuçlanan hastalıklar gibi doğumdan veya erken çocukluktan itibaren görülmekte iken bazıları ise otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı gibi yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. Genetik dizileme tekniklerindeki ilerlemeler sayesinde, henüz genetik düzeyde tanımlanmamış olan diğer kalıtsal KBH etiyojisi için aday genlerin haritalanması olanaklı kılınmıştır (25).

Genetik nedenlerle KBH gelişen hasta popülasyonu tüm KBH tanılı hastalar içinde oldukça küçük bir yüzdeyi oluşturmaktadır. Diğer genetik faktörler; böbrek hastalığının ailesel kümelenmesi, ırksal veya etnik gruplar arasında bazı KBH nedenlerinin farklı prevalansı ve ırka göre ailesel kümelenmedeki farklılıklar gibi sebeplerle KBH gelişimi ve progresyonuna kalıtsal yatkınlığa katkıda bulunmaktadır (17). Bu alan hızla gelişmekte ve genom boyu ilişki analizi (genom wide association study – GWAS) çalışmaları ile KBH'nin akselere progresyonuna katkı sağlayan birkaç gen bölgesini, genetik polimorfizmlerini ve tek nükleotid polimorfizmlerini (SNP – single nucleotide polymorphism) tanımlamayı başarmıştır (26).

Genetik risklerden ayrı olarak KBH'ye yatkınlık oluşturan güçlü çevresel etkenlerin olduğu da bilinmektedir (17). Epigenetik etki, genotipte değişiklik yoluyla meydana gelmeyen ve kalıtsal olan, gen transkripsiyonunda ve ekspresyonunda görülen değişiklikler ile belirlenen fenotipi ifade etmektedir. Değişime aracılık eden epigenetik mekanizmalar, DNA'da sitozinin metilasyonunu, kromatin remodelingini (histon modifikasyonu yoluyla yeniden yapılanma) ve kodlamayan RNA (non-coding RNA) bölgesinin varlığını içermektedir. Epigenetik, hastalıkta olduğu kadar sağlıklı fizyolojik gelişimde de rol oynar ve örneğin metabolik bellek yoluyla obezite veya T2DM yatkınlığı açıklamaya yardımcı olabilir. İnflamasyon ve oksidatif stres ile üremi ve hiperhomosisteineminin fibrozise

aracılık eden epigenomdaki değişiklikleri indükleyebileceğine ve KBH'nin progresyonunda önemli olabileceğine dair kanıtlar gittikçe artmaktadır (17). Epigenetik etki anne karnındaki gelişim çağında ve çocuklukta KBH geliştikten sonraki döneme göre daha etkin gözükmetedir (anne karnında iken annenin ilaç kullanması veya çocuklukta beslenme gibi). Fakat epigenetik etki sağlık ve hastalık durumunda açlık ve kirlilik gibi toplumsal düzeyde çevresel etmenlere cevapta uzun vadeli değişimlere de aracılık edebilmektedir. KBH tedavisi ve progresyonunun önlenmesi/yavaşlatılması sürecinde yeni jenerasyon dizileme tekniklerinin (next generation sequencing techniques – NGS) gelişmesi ile biyoinformatik bilgilerinin artması sonucunda bireysel tedavilere geçişin gelecekte olanaklı olduğu düşünölmektedir (27, 28).

#### **2.1.6. Klinik ve Ekonomik Yük**

KBH kompleks bir hastalıktır ve erken KBH başlangıcından, KBH progresyonundan ya da SDBH'den sorumlu olan hem modifiye edilebilir (T2DM, hipertansiyon ve dislipidemi gibi) hem de modifiye edilemez (ilerlemiş yaş, aile öyküsü veya etnik köken gibi) risk faktörleri bulunmaktadır (1).

KBH'nin erken evrelerinde (evre 1-2) hipertansiyon, obezite ve T2DM gibi faktörler böbrek fonksiyonu bozulmasını tetikleyebilmektedir. Bu durum glomeröler/interstisyel hasara ve dolayısıyla azalmış GFH ile artmış albüminüriye yol açmaktadır. Bu evrede, klinik semptomlar olmasa dahi, hipertansiyon, hiperglisemi, sigara kullanımı, obezite, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıkların içinde olduğu ek risk faktörlerinin olması KBH progresyonuna ve sonuç olarak SDBH gelişimine neden olmaktadır (1).

Hastalık ilerledikçe KBH mineral kemik bozukluğu, anemi, hipertansiyon ve hiperkalemi gibi komplikasyonlar ortaya çıkabileceğinden ve KBH'nin ileri evreleri (evre 4-5) meydana gelebileceğinden, KBH'nin ekonomik ve klinik yükü artmaktadır (Şekil 2). Yorgunluk; deride kaşınma; kemik veya eklem ağrısı; kas krampları; şişen bilekler, ayaklar veya eller gibi semptomlar sıklıkla bu evrede görölmektedir (29). Böbrek fonksiyonunun ilerleyen bozulması tübüler ve glomeröler hipertrofiye, skleroz ile fibrozise, GFH'de belirgin düşüşe, şiddetli albüminüriye ve böbrek yetmezliğine sebep olmaktadır.

KBH progresyonu böbrek yetmezliği ve renal yetmezlik sebepli ölüme yol açsa dahi, hastalar daha yaygın olarak son evre böbrek hastalığı tablosuna erişmeden

kardiyovasküler ilişkili komplikasyonlar nedeni ile kayıp edilmektedir (30). Bir meta analiz çalışmasında yer alan veriye göre 1,4 milyon insanın bulunduğu örneklem için evre 2 KBH için bile kardiyovasküler ilişkili mortalite ciddi şekilde artmış olarak bildirilmiştir (31-33).

Hastalık ilerledikçe kardiyovasküler hastalık riski belirgin olarak artmaktadır. İleri evre (evre 4-5) KBH hastalarının %50'si kardiyovasküler hastalık tanısına sahiptir. GFH değeri 60 ml/dak/1,73m<sup>2</sup>'den düşük olan hastalarda atriyal fibrilasyon (AF) ve akut koroner sendrom (AKS) riski ikiye katlanmıştır. SDBH gelişiminde ise AF riski 3 katına çıkmaktadır. Benzer şekilde GFH değeri 60 ml/dak/1,73m<sup>2</sup>'den küçük olan hastaların GFH değeri 90 ml/dak/1,73m<sup>2</sup>'den daha yüksek hastalara göre kalp yetmezliği insidansı 3 kat daha yüksek olarak belirlenmiştir. Ek olarak KBH progresyonu, hastane yatışı ve ölüm ile ilişkili bulunmuştur (34).



**Şekil 2. KBH progresyonu ile KBH'nin klinik ve ekonomik yükü arasındaki ilişkinin şematik gösterimi** (Bu şekil Evans ve ark. (1) tarafından kronik böbrek hastalığının klinik pratikteki yeri için yazılan 2022 yılına ait derleme yayınındaki figürden dilimize çevrilerek oluşturulmuştur.)

KBH'nin yönetimi klinik yüküne ek olarak ciddi bir sağlık hizmeti ve kullanım yükü de oluşturmaktadır. 2016 yılı için ABD'deki sağlık sektörünün KBH ve SDBH için yaptığı toplam harcamanın 114 milyar dolardan üzerinde olduğu hesaplanmıştır (35). Ülkemiz için bu şekilde ayrıntılı harcama verisi bulunmasa da çok yüksek miktarlarda olduğu tahmin edilmektedir.

Erken evre KBH için gerçek harcama değeri tahmini raporlanmamış vakaların çokluğundan ötürü zor olsa da, KBH progresyonunun artmış sağlık hizmeti harcamasıyla ilişkili olduğu bilinmektedir (36). Honeycutt ve ark. (36)'na ait çalışmaya göre KBH evrelerinin hasta başına ortalama gerekli harcama miktarları şu şekildedir:

- Evre 1 → önemsiz olduğu bildirilmiş
- Evre 2 → 1700 dolar
- Evre 3 → 3500 dolar
- Evre 4 → 12700 dolar

Erken dönem KBH ile ilgili sağlık harcamaları böbrek hastalığından ziyade komorbid hastalığın sekellerinden kaynaklanmaktadır. Evre 1 ya da 2 KBH hastalarının eşlik eden komorbiditelerine göre hastane yatışı gerektirmesi riski oranları şu şekildedir: T2DM (%9), kardiyovasküler hastalık (2 kattan daha fazla) ve hem kardiyovasküler hastalık hem de T2DM (yaklaşık 4 kat) (37).

SDBH harcamaları KBH için belirlenen ekonomik yükün en büyük yüzdesini oluşturmaktadır. 2009-2010 yılları için İngiltere'deki KBH harcamalarının %50'si renal replasman tedavisi için yapılmıştır ve bu hastalar tüm KBH popülasyonunun %2'sini oluşturmaktadır (38). Harcamaların diğer %50'sini ise hipertansiyon için tedavi giderleri, ve konsültasyon giderleri gibi renal primer bakım harcamaları, KBH ile ilintili renal olmayan bakım giderleri ve renal sekonder bakım harcamaları oluşturmaktadır.

Azalmış GFH değeri ve artmış albüminüri değerleri advers klinik sonuçların ve ekonomik harcamaların risk artışı ile ilişkilendirilmiştir. Dahası, KBH progresyonu artmış KBH harcamaları ve yatış günü miktarı ile korele bulunmuştur. Evre 5 KBH hastasının 1000 tanesi için hesaplanan toplam ortalama yatış günü 1017 bulunmuştur (39).

KBH ile ilişkili sağlık harcamalarında azalma sağlanabilmesi için, erken tanı ve progresyonu yavaşlatmak üzere erken tedavi girişimleri oldukça önemli bir potansiyel rol taşımaktadır (1).

### **2.1.7. Klinik Prezantasyon, Belirti ve Bulgular, Üremik Toksinler**

KBH hastalarının çoğu ileri düzey KBH kliniği oluşmadan önce genelde asemptomatiktir ve tarama testlerindeki şans eseri bulgularla çoğu kez tanı almaktadır. Bununla birlikte, KBH'nin nedenine bağlı olarak, bazı kişilerde doğrudan böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın bir sonucu olarak semptomlar görülebilmektedir. KBH progrese oldukça ve böbrek fonksiyonları etkinliğini yitirince, genel olarak üremik retansiyon maddeleri olarak bilinen çeşitli maddeler vücutta birikir ve üremik toksinler olarak adlandırılan advers biyolojik etkilerin ortaya çıkmasına neden olurlar (17). Üremik toksinler, karmaşık ve tam olarak anlaşılammış biyokimyasal ve fizyolojik etkilere sahiptirler. Bazıları doğrudan, bazıları ise etkileşim yoluyla veya yeni bileşikler oluşturmak üzere toksinin kendisini değiştirmesi yoluyla dolaylı olarak bu etkileri oluşturmaktadırlar. Bu toksinlerin inflamasyona, immün disfonksiyona, vasküler hastalıklara, trombosit disfonksiyonuna, artmış kanama riskine, bağırsaktaki bakterilerin translokasyonunu artırmak yolu ile disbiyozise, ilaç metabolizması değişikliklerine ve KBH progresyonuna neden olduğu düşünülmektedir (40, 41). Retansif ürünler (solute), çözünürlükleri, bağlanma kapasiteleri ve moleküler boyutlarına göre geniş bir şekilde üçe ayrılmaktadırlar: üre, poliaminler, guanidinler ve oksalat gibi suda çözünür küçük bileşikler; homosistein ve indoller gibi yağda çözünen veya proteine bağlı küçük bileşikler; ve  $\beta$ 2 mikroglobulin, paratiroid hormonu ve gelişmiş glikozilasyon son (GGS – AGE → advanced glycosylation end products) ürünleri gibi zayıf diyaliz edilen orta moleküller olarak adlandırılan 500 Da (dalton)'dan daha büyük bileşiklerdir (42). Üremik retansiyon ürünleri neredeyse tüm vücut sistemlerini ve organlarını etkilemektedir. Fakat her zaman öngörülebilir şekilde akümüle olmazlar ve konsantrasyonları böbrek fonksiyonu ölçüleriyle korelasyon göstermeyebilir (42, 43). Üremik toksinler, kontrol edilmesi veya düzeltilmesi durumunda, KBH komplikasyonlarını hafifletebilmesi veya KBH ilerlemesini yavaşlatabilmesi ve üremik semptomları azaltabilmesi amacıyla birçok araştırmanın odak noktası haline gelmiştir (17).

KBH'nin olası semptom ve bulguları: (burda belirtilen tüm bulgu ve semptomlar Webster ve ark. (17)'nin 2017 yılında Lancet dergisinde yayımladığı yazının KBH semptom ve bulguları adlı figüründen alınmıştır.)

- Görünüm
  - KBH anemisine sekonder olarak solgunluk
- Hipertansiyon
  - Hem primer hem sekonder etki olarak oldukça yaygın
- Nefes daralması
  - Sıvı yükü, anemi, kardiyomiyopati veya okült iskemik kalp hastalığı dolayısıyla olabilir
- Böbrekler
  - Bilateral küçük ve incelmış korteksli böbrekler glomerülonefrit gibi intrinsik hastalık göstergesidir
  - Unilateral küçük böbrek renal arteriyel hastalık göstergesi olabilir
  - Yumrulu kaliksler ve kortikal skarlar, kronik iskemi veya enfeksiyona bağlı reflü göstergesi olabilir
  - Genişlemiş kistik böbrek, kistik böbrek hastalığı göstergesi olabilir
- Kaşıntı ve kramplar
  - İleri evre KBH'de yaygın
  - Kaşıntının sebebi tamamıyla anlaşılabilmiş değildir fakat opioid sitemin veya immün yanıtın deregülasyonu dolayısıyla olabilir
  - Kramplar genellikle gece kötüleşir ve KBH dolayısıyla bozulan biyokimyasal parametrelerin nöronal irritasyonuna bağlıdır
- Kognitif değişiklikler
  - KBH kognitif etkilenme riskini %65 oranında artırmakta
  - KBH'nin erken evrelerinde dahi kognitif etkilenme olur fakat farklı yetenekler farklı hızlarda azalır
  - Dil ve dikkat fonksiyonları özellikle etkilenebilir
- Gastrointestinal semptomlar
  - İleri evre KBH'de anoreksi, kusma ve tat kaybı görülebilir
  - Saliva ile üre yıkımı olabileceğinden ileri evre KBH'da üremik koku alınabilir

- İdrar çıkışında değişim
  - Tübüler konsantrasyonun yeteneğinde etkilenme sonucu poliüri
  - Oligüri
  - Ödem veya etkilenmiş diürez sebebiyle noktüri
  - Sürekli köpüklü idrar proteinüriyi gösterebilir
- Hematüri
  - Glomerüller kanama, glomerüller kapiler duvarın immün hasarı sonucunda gelişebilir
  - Alt üriner sistem kanamasından, mikroskopisinde dismorfik kırmızı hücreler görülmesi ile ayırt edilebilir
- Proteinüri
  - Tübüler hasar düşük dereceli proteinüri yapar (genellikle <2g ve beta-2 mikroglobulin gibi düşük moleküler ağırlıklı proteinler)
  - Glomerüller hasar protein filtrasyonunda seçiciliğin kaybına neden olur (>3-5 g'lık kayıplar nefrotik aralıkta kabul edilir)
- Periferik ödem
  - Renal sodyum retansiyonundan kaynaklanır
  - Hipoalbuminemi nedeniyle nefrotik sendromda azalmış onkotik gradyan ile alevlenir.

### 2.1.8. Ayırıcı Tanı ve Tanısal Araştırmalar

*Böbrek fonksiyonu ölçümü olarak glomerüller filtrasyon hızı (GFH)*

GFH, eksojen filtrasyon belirteçlerinin renal klerensi belirlenerek dolaylı yoldan ölçülebilmektedir. Referans standart belirteç ise inülin'dir. İnülin inert, plazma proteinine bağlanmayan, böbrek tarafından rahatça filtrelenen, metabolize edilmeyen, tübüler sekresyona ve reabsorpsiyona uğramayan bir maddedir. Böylece glomerüller filtrasyon ile idrara hızlıca atılmaktadır. Fakat inülin pahalı ve uygunsuz olması dolayısıyla pratikte nadir olarak GFH ölçümü için kullanılmaktadır. Ülkelerin veya yerel hastanelerin tercihinine bağlı olarak diğer filtrasyon belirteçleri genelde kullanılmaktadır (44, 45). GFH genel olarak eksojen bir belirtecin klerensi olarak belirtecin tek seferlik bolus enjeksiyonundan sonra plazmada ve idrarda belirteç konsantrasyonunun ölçülmesine veya sadece plazmada bu konsantrasyonun ölçülmesine dayanmaktadır (45).

Böbrek fonksiyonundaki değişimi takip etmek için daha kolay ve daha ucuz bir yöntem olarak endojen filtrasyon belirteci kullanılarak uygun bir algoritma ile GFH'nin tahmin edilmesi kullanılmaktadır. Bu GFH türü literatürde sGFR (estimated GFR) veya dilimizde tGFR (tahmin edilen GFH) şeklinde belirtilmektedir. Bu GFH'nin kesinliği ve doğruluğu hiçbir zaman seçilen bir belirtecin sonucundan daha doğru olamamaktadır. Tahmin edilen GFH hesaplamaları için yaygın olarak kullanılan endojen belirteçler kreatinin ve sistatin C maddeleridir. Bu biyobelirteçlerin kullanımının başlıca kısıtlılığı, ölçülen konsantrasyonlarının GFH'deki farklılıklar dışındaki nedenlerle de değişebilir olmasıdır.

Kreatinin kas metabolizmasının yan ürünüdür ve çoğu zaman belirgin bir sabit hızla ve glomerüllerden bağımsız olarak filtre edilmektedir. Azalan GFH ile konsantrasyonu artmaktadır fakat aynı zamanda artan kas kütlesi ile de artabilmektedir. Kas kütlesinin neden olduğu kreatinin değişkenliğini öngörebilmek için, GFH tahmin denklemleri, popülasyonlar arasında kas kütlesi varyasyonunun belirleyicileri olarak yaş, cinsiyet, etnik köken ve vücut boyutu gibi değişkenleri içermektedir. Kreatinin konsantrasyonunu etkileyen diğer parametreler ise et tüketimi, protein içerikli ek gıdaların alınması, fiziksel aktivite, tübüler sekresyon, ekstrarenal ekskresyon ve kreatinin degradasyonudur. Bu faktörler sebebi ile GFH varyasyonu her zaman net olarak değerlendirilememektedir. Ek olarak; trimetoprim, simetidin, fenofibrat veya primetamin gibi tübüler kreatinin sekresyonu inhibisyonu yaparak veya antibiyotikler gibi bağırsak kreatininaz tarafından yıkımını azaltarak kreatinin yalancı yüksek çıkmasını sağlayan ilaçlar da mevcuttur.

Sistatin C ise tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilebilen ve kas kütlesi veya beslenmeden daha az etkilenen düşük moleküler ağırlıklı bir proteindir. Fakat sistatin konsantrasyonu da yaş, cinsiyet parametrelerinden etkilenmekte ve kortikosteroid kullanımı, inflamasyon hali, sigara içilmesi ya da hipertiroidizm dolayısıyla artabilmektedir (18, 45). GFH'nin tahmin edilmesinde kreatinin ve sistatin C2'nin birlikte kullanılması ile daha yüksek sensitivite ile ölçüm yapılabileceği düşünülmektedir (17).

#### *Böbrek fonksiyonu ölçümü olarak proteinüri*

Sağlıklı bir erişkin her gün toplam olarak 150 mg proteinden daha az protein, 30 mg'dan daha az da albümin kayıp etmektedir. Bu değerlerin üzerinde kalıcı kayıpların olması böbrek hasarının göstergesi olabilmektedir. Albüminüri geçici olarak; menstrüel



kan kontaminasyonu, üriner sistem enfeksiyonu, şiddetli egzersiz, ortostatik proteinüri (uzun süre ayakta durma dolayısıyla) ya da sepsis gibi vasküler permeabilityyi artıran diğer sebepler ile görülebilmektedir. Proteinürinin SDBH ve erken ölüm riskinde artışla ilişkili olduğu ve erken düşürülmesinin de böbrek hastalığı progresyonunda yavaşlama ile ilişki gösterdiği bulunmuştur (46).

İdrarda protein kaybını değerlendirmek için referans metod 24 saatlik toplanan idrarda albümin konsantrasyonunun belirlenmesine dayanmaktadır (47). Rutin uygulamada kullanılan daha uygun yöntemler olarak ise idrar ölçüm çubukları, spot idrar örneğinde albümin veya toplam protein konsantrasyonunun ölçülmesi metodlarını içermektedir. Böbrekteki protein kaybını ölçmek için ölçüm çubukları 50 yıldan uzun süredir kullanılmaktadır. Bu çubuklar temel olarak kolorimetrik yöntemle albümin deteksiyonu yapmaktadır. Pratik kullanımda “dipstick” olarak adlandırılan bu ölçüm çubuklarının glomerüler albüminüri belirlenmesindeki kısıtlılıkları şunlardır: Birinci olarak çoğu çubuk, düşük derece olan fakat klinik olarak önem arz eden günde 30 ila 300 mg arasındaki albümin kaybını belirleyememektedir (48). İkinci olarak ise gross hematüri varlığında, iyodize kontrast ajanların kullanımından sonra, yüksek alkali idrar veya konsantre idrar oluşturabilecek durumlarda yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir (49).

#### *İdrar sedimenti, hematüri ve piyüri*

Kronik böbrek hasarının boyutunu belirlemek için GFH ve proteinüri değerlendirmelerine ek olarak, idrar sedimentinin otomatik veya manuel mikroskopik yollarla incelenmesi, altta yatan nedenlerin belirlenmesinde önemli bir araç olarak kullanılabilir. Normal idrar örneğinde, yüksek güçlü alan mikroskopisinde alan başına 4 kırmızı kan hücresine kadar ve 5 beyaz kan hücresine kadar hücre görülebilmektedir. İdrar sedimentinde hücrelerin, döküntülerin ve kristallerin varlığı, altta yatan böbrek hastalığının nedenlerine dair ipuçları sunabilmektedir. Glomerüler hastalık çıplak gözle görülebilen veya görülemeyen idrar örneğinde kırmızı kan hücresi bulunması ile karakterizedir. Aynı şekilde tübülointerstisyel nefritlerde beyaz kan hücreleri görülebilmektedir (50).

**Tablo 2. KBH'nin yaygın sebepleri arasında ayırıcı tanıda kullanılabilen proteinüri ve idrar sedimenti anormalliklerinin tipik bulguları**

*	Proteinüri	Toplam albümin/kreatinin oranı (AKO)	RBC	RBC silendi ri	WBC	WBC silendi ri
Diyabetik böbrek hastalığı	+	≥ 30 mg/g	-	-	-	-
Hipertansif böbrek hastalığı	±	0-1000 mg/g	-	-	-	-
Miyeloma	±	..	-	-	-	-
Kistik böbrek hastalığı	-	..	±	-	-	-
Tübülointerstisyel /obstrüktif böbrek hastalığı	±	≤ 1000 mg/g	-	-	+	+
Piyelonefrit	±	≥ 30 mg/g	-	-	+	-
Vaskülit	±	≥ 30 mg/g	+	+	-	-
Glomerülonefrit	+	> 1000 mg/g	+	+	±	±

(+)→var; (-)→yok; (±)→olabilir veya olmayabilir

RBC → kırmızı kan hücresi (red blood cell)

WBC → beyaz kan hücresi (white blood cell)

\*Tablo Webster ve ark. (17)'na ait 2017 yılı yayınında yer alan KBH ayırıcı tanı tablosundan dilimize çevrilerek uyarlanmıştır

### 2.1.9. Tedavi Yönetimi

KBH için tedavi yönetiminde günümüz klinik yaklaşımlarında genel olarak KDIGO rehberi kullanılmaktadır. KDIGO kısaltması “Böbrek Hastalıkları – Evrensel Sonuçların İyileştirilmesi” olarak dilimize çevrilebilecek kuruluşun ingilizce isminin (Kidney Disease – Improving Global Outcomes) baş harflerinden köken almaktadır. Bu genel rehber haricinde ülkelerin yerel kendi rehberleri veya ulusal kuruluşlarının tedavi önerileri de bulunabilmektedir. Ülkemiz özelinde ise KDIGO rehberlerine ek olarak Türk Nefroloji Derneği (TND)'ne ait “Kronik böbrek hastalığı anemisinin eritropoez uyarıcı ajanlarla tedavi ilkeleri” şeklinde daha özel durumlar için kılavuzlar bulunmaktadır (51). Bunlara ek olarak klinik tedavi rejimi açısından olmasa da önleme politikaları için bakanlığımız

tarafından “Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı (2018-2023)” şeklinde yayınlar oluşturulmuştur (52). Tüm rehberler KBH hasta popülasyonunda kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak, KBH progresyonunu azaltmak ve SDBH insidansını azaltmak için hastalığın erken teşhisine yönelik stratejiler uygulanmasını önermektedir (1). KBH oldukça çok yönlü bir hastalıktır, bu nedenle hem diyet veya egzersiz rejimleri gibi farmakolojik olmayan tedavi yöntemler hem de antihipertansif veya antihiperglisemikler gibi farmakolojik yaklaşımlar söz konusu olabilmektedir.

Fiziksel aktivite artışının KBH’de GFH azalma hızını (53) ve SDBH progresyonunu (54) yavaşlattığı, hatta GFH seviyelerini ve albüminüriyi iyileştirdiği (55) ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiş olmasına rağmen yaşam stili değişikliklerinin hastalık progresyonunu azalttığı konusu hala netleşmiş değildir (56). Benzer şekilde KBH’de düşük proteinli beslenmenin ve akdeniz tipi diyetin böbrek fonksiyonu azalışını önlediği ve mortalite hızını düşürdüğü gösterilmiştir (57, 58). Bu nedenlerle günlük kalori, tuz, potasyum, fosfat ve protein alımını kontrol etmek açısından KBH evresine göre diyet tavsiyesi önerilmektedir (20). Bununla birlikte, sürekli yüksek serum fosfat seviyeleri veya metabolik asidozu {düşük serum bikarbonat seviyeleri (<22 mmol/L)} olan hastalar, ilerleyen KBH progresyonu ve ölüm riski ile ilişkili olduğundan bu hastalarda sırasıyla fosfat bağlayıcı ajanlarla (örn. alüminyum hidroksit ve kalsiyum karbonat) veya sodyum bikarbonat ile tedavi uygun olabilmektedir (20).

Kardiyovasküler hastalık riskini düşürmek için KDIGO lipid profili tedavisini ve kan basıncı kontrolünü önermektedir (59). KBH’nin erken evrelerinde (evre 1-2) 50 yaşın üzerindeki tüm hastalarda statinler önerilmektedir. Fakat evre 3 ve daha ileri evredeki hastalarda (evre 4-5) statin ile ezetimib kombinasyonu ön plana çıkmaktadır (59).

KBH hastalarında kan basıncı yönetimi için hedef kan basıncı 140/90 mmHg’den daha düşük olarak, KBH hastalarında ek olarak T2DM tanısı veya albüminüri mevcudiyeti var ise anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) gibi renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) bloke edici ajanların yanı sıra kan basıncı değeri 130/80 mmHg’den daha düşük olarak hedeflenmelidir. RAAS inhibitörleri güncel yaklaşımda diyabet, hipertansiyon ve albüminüri olan KBH hastalarında önerilmektedir (60). Bu RAAS inhibe edici ajanlar hem renal hem de kardiyovasküler koruma sağlamaktadır ve KBH’li hastalarda hipertansiyonu tedavi etmek için birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir.

**Tablo 3. Kronik böbrek hastalığı olan kişilerde böbrek fonksiyonunu korumaya yönelik müdahale stratejileri**

*	Avantajlar ve rasyoneli	Dezavantajlar
<b>Diyet ve yaşam stili</b>		
Bitkisel ağırlıklı, düşük proteinli diyetler	Hasta-merkezli, ucuz, metabolik belirteçlerde iyileşme sağlıyor, asidozu hafifletiyor; hastalık progresyonunu yavaşlatıyor ve üremiyi azaltıyor	Kas kaybı ve kırılabilirlik riski, beslenme ilişkili hiperkalemi riski
Besin odaklı beslenme yöntemleri (düşük sodyum, düşük fosfat ve düşük potasyum)	Klinik pratikteki deneyim	Tek besinli yaklaşımların (örneğin, katı fosfat kontrolü) hasta düzeyindeki sonuçlar üzerindeki belirsiz etkinliği
Fiziksel aktivitede artış, kilo kaybı ve sigara bırakılması	Genel sağlık için sayısız fayda	Sürdürülebilir hedeflere ulaşma zorluğu
<b>Kronik böbrek hastalığı progresyonunu yavaşlatan farmakolojik ajanlar</b>		
Renin-anjiyotensin-aldosteron sistem blokajı (ACEi ve ARB)	Diyabetli hastalarda böbrek yetmezliğine gidişi önleme konusundaki yararı randomize çalışmalar ile ispatlanmış	Akut böbrek hasarı ve hiperkalemi riski
SGLT2 inhibitörleri	T2DM hastalarında kardiyovasküler ve renal advers sonuçlar açısından belirgin azalma sağlaması	Mikozlara bağlı genital enfeksiyon riski, volüm azalması, öglisemik ketoasidoz; vücut uzvu ampütasyonu açısından artmış risk bildirimi
Non-steroidal mineralokortikoid reseptör antagonistleri	T2DM hastalarında kardiyovasküler ve renal advers sonuçlar açısından azalma sağlaması; potansiyel antiinflamatuvar ve antifibrotik etkiler	Artmış hiperkalemi riski
Polikistik böbrek hastalığı için tolvaptan	Glomerüler filtrasyon hızı düşüşünde yavaşlama	Polidipsi, poliüri veya karaciğer fonksiyonlarında bozulma riski
Primer membranöz nefropati için ritüksimab	Siklosporin ile karşılaştırıldığında uzun süreli remisyon olasılığının artması	Sadece alkilleyici ajanlarla karşılaştıran az sayıda randomize kontrollü çalışma verisi olması
IgA nefropatisi için steroidler	Klinik pratikteki deneyim	Klinik çalışmalarda karışık sonuçlar olması; ciddi enfeksiyonlar gibi artmış advers olay riski

<b>Kardiyovasküler riski azaltmak için farmakolojik stratejiler</b>		
Lipid düşürücü tedaviler	KBH hastalarında advers kardiyovasküler hastalık olaylarında azalma sağlaması, iyi tolere edilmesi	Diyalize ihtiyacı olan kişilerde tedaviye başlamanın net bir faydası gösterilememiş
Kan basıncı düşürücü tedaviler	Adver kardiyovasküler ve potansiyel renal sonuçlanmalarda azalma sağlaması	Böbrek fonksiyonu azaldıkça muhtemelen daha fazla artan yan etki riski
Glukoz düşürücü tedaviler	T2DM hastalarında SGLT2 inhibitörleri ve GLP-1 reseptör agonistleri, kardiyovasküler olay riskini azaltmakta	Yoğun glikoz azalması ile hipoglisemi ve tedaviye bağlı diğer advers olayların artış riski
<b>Progresyonu yavaşlatmak, üremi ve üremi ilişkili semptomları yönetmek için farmakolojik ve diğer tedavi stratejileri</b>		
Asidoz için sodyum bikarbonat ve veverimer	Sodyum bikarbonat asidozu düzeltir, bu durum KBH progresyonunda yavaşlama sağlayabilir	Uzun dönem ki-linik sonuçları bilinmiyor; sodyum bikarbonat sodyum ve sıvı retansiyonunu kötüleştirir
Potasyum bağlayıcılar (sodyum polistiren, zirkonyum ve patiomer)	Hiperkalemi riskinde azalma; ACEi ve ARB kullanımını sağlar	Hasta bazında iyileşme ve böbrek hastalığı progresyonu açısından veri yok
Sodyum ve hacim yönetimi (sodyum kısıtlaması, kıvrım diüretikleri ve tiyazid diüretikleri)	Klinik pratikteki deneyim	Kronik böbrek hastalığı progresyonu açısından bilinmeyen etki
Semptomatik tedavi (kaşıntı, ağrı, yorgunluk ve uyku bozuklukları gibi durumlar için)	Hayat standardı bozan semptomları olan hastalar için önemli öncelik	Renal replasman tedavisi ihtiyacını veya kronik böbrek hastalığının ilerleme riskini azaltması olası değildir
Akut böbrek hasarının önlenmesi	ABH kronik böbrek hastalığının gelecek riskinde artış yapabilir	Hasta günü tavsiyesinin (yani, ACEi veya ARB'lerin geçici olarak kesilmesi) ABH insidansı üzerindeki etkisi, randomize çalışmalarda henüz değerlendirilmemiştir
Enfeksiyonların önlenmesi (hepatit C veya COVID-19 gibi)	Çoğu enfeksiyon hem ayrı ayrı kronik ve akut böbrek hasarına hem de ikisine beraber neden olabilir	Direk böbrek etkilenimi bilinmiyor

ACEi→ anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri; ABH→ akut böbrek hasarı; ARB→ anjiyotensin reseptör blokörleri; GFH→ glomerüler filtrasyon hızı; SGLT2→ sodyum-glukoz

taşıma proteini 2; T2DM→ tip 2 diyabetes mellitus; GLP-1→ glukagon benzeri peptid 1 (glukagon like peptide 1)

\*Bu tablo Kalantar-Zadeh ve ark. (61) tarafından 2021 yılında kronik böbrek hastalıkları için Lancet dergisinde yayımlanan derleme makalesindeki tedavi stratejileri tablosundan dilimize çevrilerek hazırlanmıştır.

Geçtiğimiz son iki yılda KBH tedavi yönetiminde yeni terapötik yaklaşımlar ortaya atılmıştır. Bu yaklaşımlar özellikle mineralokortikoid reseptör antagonistlerine (MRA'lar) ve sodyum-glukoz kotranspotör 2 (SGLT2) inhibitörlerine dikkat çekmektedir. Selektif, oral, non-steroidal MRA olan finerenonun çok yakın zamanda diyabetik böbrek hastalığında KBH progresyonu ve kardiyovasküler olaylar açısından risk azalttığı klinik etkinlik ile gösterilmiştir (62). Finerenon hem Avrupa İlaç Ajansı (EMA – European Medicines Agency) hem Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA – United States Food and Drug Administration) tarafından onay için değerlendirme aşamasındadır (1).

Bu yeni ve gelişmekte olan tedavilerden SGLT2 inhibitörleri, glukoz düşürme etkisinden bağımsız olarak hem kardiyovasküler hem de renal koruyucu etkilerle en fazla klinik faydayı sunan ajanlar olarak karşımıza çıkmaktadır (25). KBH olsun veya olmasın SGLT2 inhibitörlerine ait klinik denemeler T2DM hastalarında kardiyovasküler sonlanım noktalarında %14 ile %31 arasında azalma sağlıyor olarak raporlanmaktadır (63-65). Çeşitli klinik denemelerde gösterilen SGLT2 inhibitörlerinin fayda ve güvenli kullanımlarından yola çıkarak KBH progresyonunu ve KBH hastalarındaki kardiyovasküler yükü azaltmak için bu ilaçların kullanımı önerilmektedir. Güncel olarak FDA, SGLT2 inhibitörü ilaç sınıfından kanagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozini T2DM için; daha da yakın zamanda ise dapagliflozin ve kanagliflozini ise sırasıyla olacak şekilde KBH ve diyabetik böbrek hastalığı için onaylamıştır (66). Bu ilaçların KBH tedavisinde klinik uygulanabilirliği açısından farkındalık arttıkça klinik etkilerinin tam olarak belirlenmesi de sağlanacaktır.

## **2.2. KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA RENAL FONKSİYONLARIN MEVSİMSSEL VARYASYONU**

Böbrek fonksiyonlarının mevsimlere göre değişkenlik gösterebileceği ve belli bir kalıba bağlı olabileceği düşüncesi uzun süredir araştırılmaktadır. Fakat mevsim özelinde, değişimin kantitatif miktarında ve hangi parametrelerde değişim olacağı konusunda henüz fikir birliği sağlanabilmiş değildir. Ürik asit gibi bazı kan parametreleri için ise sıcak

mevsimlerde kaslardan salıverilişinde artış olacağı halihazırda bilindiğinden hastanın değerlendirildiği coğrafyaya göre mevsim varyasyonundan etkilenmesi beklenmektedir (67). Kronik böbrek hastalığında mevsimsel varyasyon fikri ise Borg ve ark. (68)'nın 2017 yılında günlük sıcaklık değişiminin böbrek hastalıkları insidansı üzerine etkisinin incelendiği çalışma sonuçları ile desteklenmektedir. Bu çalışmada ürolitiazis, üriner sistem enfeksiyonları ve KBH insidansının günlük sıcaklık artışı ile belirgin korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Günlük en düşük sıcaklığın 1°C artışı ile Acil Poliklinik Birimleri'ne akut böbrek hasarı (ABH), böbrek yetmezliği, KBH, ürolitiazis ve üriner sistem enfeksiyonları sebebi ile başvuruların anlamlı olarak arttığı raporlanmıştır. Benzer şekilde 2008 yılında Hansen ve ark. (69) tarafından 2008 yılında yayımlanan makalede sıcak hava dalgalarının olduğu dönemlerde bu hava dalgasının olmadığı dönemlere nazaran belirgin fazlalıkta akut böbrek hasarı ve böbrek hastalıkları tanısı konulduğu gösterilmiştir.

Böbrek fonksiyon testlerinden en majörü olan GFH için mevsimsel varyasyon olabileceği de literatürde çeşitli çalışmalar ile bildirilmektedir. 2020 yılında Ephraim ve ark. (67)'nin, iklim değişikliğinin böbrek fonksiyonlarına ait biyokimyasal parametrelerde meydana getirebileceği değişimi inceleyen çalışmasında GFH'nin ciddi anlamlılıkla değişim gösterdiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada böbrek fonksiyon testlerinden üre ve kreatinin değerlerinin de bu iklim değişikliğinden etkilendiği bulunmuştur.

Literatürde, hipertansiyon veya diyabetes mellitus hastalıkları özelinde takip edilen kronik böbrek hastalarında ya da bilinmeyen etiyoloji ile takip edilen KBH hastalarında kan basıncı ölçümleri, böbrek fonksiyonlarına ait biyokimyasal parametreler veya idrar tetkikleri ile çalışılan biyokimyasal değerlendirmeler için varyasyonların bildirildiği çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan ön plana çıkan ve sonuçlarına ulaşılabilenleri bu çalışma için derlenmiş ve en kritik bulgularının özetiyle Tablo 4'te paylaşılmıştır.

**Tablo 4. Böbrek fonksiyonlarının mevsimsel varyasyonunu değerlendiren çalışmaların özeti**

<b>Araştırmacılar</b>	<b>Çalışma yılı</b>	<b>Önemli bulgular</b>
Masugata ve ark. (70)	2011	KBH'si olan hipertansiyon hastalarında GFH'nin temmuz-ağustos aylarını içeren yaz aylarında mart-nisan-mayıs aylarını içeren bahar mevsiminden daha düşük olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ )
Wada ve ark. (6)	2011	Erken nefropati ve T2DM hastalarında sistolik kan basıncı ortalaması ve albümin/kreatinin oranı (AKO) parametreleri kış mevsiminde yaz mevsiminden daha düşüktür (ikisi için de $p<0,001$ ). Aynı hastalar için GFH ve diastolik kan basıncı parametrelerinde mevsimsel varyasyon tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ )
Arora ve ark. (3)	2021	Etiyolojisi bilinmeyen KBH tanısı ile takip edilen hastalarda yaz mevsiminden kış mevsimine geçişte antihipertansif gereksiniminde artış belirlenmiştir ( $p=0,02$ ). Ürik asit değeri yaz mevsiminde kış mevsiminden daha yüksektir ( $p=0,041$ ). Sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, GFH, sodyum, potasyum, kreatinin değerleri yaz ve kış mevsiminde benzer bulunmuştur ( $p>0,05$ ).
Inagaki ve ark. (5)	2017	IgA nefropatisi ile takip edilen 116 hastada kış ve güz mevsimlerinde proteinüri alevlenmesinin yaz ve bahar mevsimlerinden daha fazla görüldüğü belirlenmiştir ( $p=0,04$ ).

T2DM: tip 2 diyabetes mellitus; KBH:kronik böbrek hastalığı; GFH: glomerüler filtrasyon hızı



### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1 ARAŞTIRMA MODELİ

Bu çalışma, araştırma türleri açısından genel sınıflama olarak “gözlemsel çalışmalar” sınıfındadır. Gözlemsel çalışmalardan ise “analitik çalışmalar” alt grubunda “prospektif çalışma” olarak dizayn edilmiştir (71). Tıpta uzmanlık tezi olarak planlanmıştır. Genel tarama modellerinden ise ilişkisel tarama modeli alt kategorisinde yer almaktadır. En alt düzeyde de “karşılaştırma araştırması” olarak düzenlenmiştir.

#### 3.2 ARAŞTIRMA ÖRNEKLEMİ

Çalışmamızın örneklemini Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı’na bağlı poliklinik birimlerinde takip ve tedavisi yapılmakta olan 287 hastadan oluşmaktadır. Kronik böbrek hastalığı nedeniyle takip edilen hastalardan dahil etme ve dışlama kriterlerine göre belirleme yapılmıştır. Çalışmanın prospektik çalışma dizaynı gereği, çalışmanın kriterlerini sağlayan hastaların proje süresince gerçekleştirilen rutin kontrol ve takiplerinde yer alan değerlendirmelerden veriler oluşturulmuştur.

Çalışmaya *dahil edilme* kriterleri:

- Etiyoloji farketmeksizin kronik böbrek hastalığı tanısına sahip olmak
- 18 yaşından büyük olmak
- Hastanemizde takipli olmak
- Çalışma için “Gönüllü Olur Formu” onayı vermek

Çalışmadan *dışlanma* kriterleri:

- Çalışma için gönüllü olmamak

- 18 yaşından küçük olmak
- Gebe olmak
- Herhangi bir malignite tanısına sahip olmak
- Psikiyatrik hastalık sebebi ile takipli olmak

Çalışma 01.01.2020 tarihinden itibaren ileriye yönelik olarak 2 yıllık süreci kapsamaktadır. İlk etapta kronik böbrek hastalığı sebebiyle dört farklı mevsimde başvuran 308 hastanın değerlendirmesi yapılmıştır. Bu hastalardan 18 adeti malignite tanısı bulunması sebebi ile, 2 adeti psikiyatrik hastalık tanısı bulunması sebebi ile, 1 tanesi ise gebe olması sebebi ile çalışmaya alınmamıştır. Nihai olarak 287 hasta ile çalışma örneklemini oluşturulmuştur. Çalışmamızda planladığımız hasta sayısı ise 500'dür. Ancak COVID-19 pandemisi sebebiyle alınan izolasyon önlemleri ve hastaların takiplerini aksatması dolayısıyla planlanan hasta sayısına ulaşılamamıştır.

### **3.3 VERİLERİN TOPLANMASI**

Çalışmaya dahil edilen 287 hastanın verileri hastanemiz Nefroloji Bilim Dalı Poliklinikleri muayene notlarından ve hastanemizin kullanıyor olduğu bilgisayar programı sisteminden elde edilerek oluşturulmuştur.

#### **Laboratuvar Ölçümleri**

Kronik böbrek hastalığı sebebi ile polikliniğe başvuran hastalardan rutin değerlendirmeleri için alınan *kan örneklerinden biyokimyasal* parametre olarak

- Üre
- Kreatin
- Sodyum
- Potasyum
- Kalsiyum
- Glomerüler filtrasyon hızı (GFH)
- Ürik asit

*24 saatlik idrar örneklerinden* parametre olarak

- 24 saatlik proteinüri
- 24 saatlik kreatinin klerensi

Muayene sırasında *kan basıncı* ölçümleri ile

- Sistolik kan basıncı (SKB)
- Diyastolik kan basıncı (DKB)

değerleri elde edilmiştir. Çalışma için hastaların 1 yıl içerisinde 4 mevsime tekabül eden ayların herhangi birine denk gelen rutin ölçümleri çalışma için kayıt edilmiştir.

Çalışmamızda 4 mevsim için kullanılan aylar şu şekildedir:

Kış → aralık, ocak, şubat

Bahar → mart, nisan, mayıs

Yaz → haziran, temmuz, ağustos

Güz → eylül, ekim, kasım

Çalışmamızda kullanılan GFH değerlerinin hesaplanmasında CKD-EPI formülü kullanılmıştır (72). Kullanılan formülün geniş hali şu şekildedir:

$$--- GFH = 141 \times \min(Scr/\kappa, 1)^\alpha \times \max(Scr/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{yaş} ---$$

Bu formülde;

- Scr → serum kreatinin
- $\kappa$  → erkekler için 0,9 kadınlar için 0,7
- $\alpha$  → kadınlar için -0.329 erkekler için -0.411
- hasta kadınsa tüm formüle 1,018 çarpanı eklenir

Bu formüller ile ml/dakika cinsinden GFH elde edilmektedir. Yaş için yıl birimi, serum kreatinin için mg/dL birimlerinin kullanılması önerilmektedir.

Çalışmamızda kullanılan 24 saatlik klerens değerleri için ise aşağıda açık hali verilen formül kullanılmıştır:

$$--- \text{İdrar kreatinin} \times \text{idrar volüm} / \text{serum kreatinin} \times 1440 ---$$

### **Sosyodemografik veriler**

Çalışmaya dahil edilen hastaların takip sürecinin en başındaki değerleri baz alınmıştır. Şu veriler toplanmıştır:

- Cinsiyet
- Yaş

- Komorbidite varlığı, var ise ne olduğu
- Antihipertansif (KKB, ACEi/ARB, beta blokör, alfa blokör, diüretik), allopurinol (ürikoliz) kullanımı varlığı
- Diüretik kullanımı var ise hangisi olduğu

### 3.4 İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmamızda istatistiksel değerlendirmeler SPSS (IBM SPSS Statistics 24) adlı paket program kullanılarak yapılmaya çalışılmıştır. Elde edilen bulgular frekans tabloları veya şekilleri ve tanımlayıcı istatistikler kullanılarak incelenmiştir.

48 hastadan oluşan veri setlerinde normallik dağılımı analizi “Shapiro-Wilk testi” ile yapılırken 287 hastadan oluşan veri setlerinde bu analiz “Kolmogorov-Smirnov testi” ile yapılmıştır.

Parametrik test olarak 4 grubun tekrarlayan ölçümleri için “tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi veya ANOVA testi” kullanılırken parametrik olmayan 4 grubun tekrarlı ölçümleri için “Friedman testi” kullanılmıştır. Parametrik olmayan 2 grubun tekrarlı ölçümleri için “Wilcoxon Signed-Rank testi” kullanılırken parametrik bağımlı iki grubun ölçümleri için “iki eş arasındaki farkın önemlilik testi veya bağımlı örneklem t testi” uygulanmıştır.

Parametrik veriler için bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında “bağımsız örneklem t testi” kullanılırken parametrik olmayan veriler için bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U testi” kullanılmıştır. Parametrik veriler için bağımsız 3 grubun karşılaştırılmasında “tek yönlü varyans analizi (ANOVA testi)” kullanılırken parametrik olmayan veriler için bağımsız 3 grubun karşılaştırılmasında “Kruskal Wallis testi” uygulanmıştır.

Bağımlı bir değişken için bağımsız tek bir parametre açısından regresyon analizi “basit doğrusal regresyon analizi” ile, bağımlı bir değişken için ikiden fazla alt grubu bulunan bağımsız bir değişken açısından veya bağımlı bir değişkeni ayrı ayrı iki alt kümesiyle birden fazla bağımsız değişken açısından inceleyen regresyon analizi “çok değişkenli doğrusal regresyon analizi” ile yapılmıştır.

Çalışmamızda yapılan tüm analizler nicel veriler yani ölçümler için yapılmıştır ve nitel veriler için analiz yapılmamıştır.

## BULGULAR

Çalışmamızda kullanılan veriler Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı'nda elde edilmiştir. Çalışmamızda dört mevsime ait biyokimyasal ölçümleri ve kan basıncı değerleri bulunan 287 hastanın verisi kullanılmıştır. Bu hastalardan dört mevsim için 24 saatlik idrar tetkiklerine ulaşılabilen 48 tanesinin ise ek analizleri yapılmıştır.

Çalışmada yer alan 287 hastanın sosyodemografik özellikleri incelendiğinde ortalama yaşın  $62,28 \pm 14,50$  olduğu ve örneklemin 158 hasta ile %55,1'inin erkek cinsiyetten oluştuğu hesaplanmıştır. Hastaların yaş dağılımı değerlendirildiğinde %33,8 oran ile 97'sinin 61-70 yaş aralığında olduğu bulunmuştur. Çalışmada yer alan en düşük yaşa sahip hasta 20 yaşında iken en büyük yaşa sahip hastanın da 94 yaşında olduğu belirlenmiştir.

Örnekleme yer alan hastaların komorbidite durumları incelendiğinde %9,8 oran ile sadece 28 tanesinin herhangi bir komorbid tanısının olmadığı, %42,2 oran ile 121 tanesinin ise sadece hipertansiyon tanısı olduğu gözlenmiştir. Hipertansiyon, diyabetes mellitus ve kardiyak hastalık komorbidite tanılarında en az bir tanesine sahip hastalar %90,2 oran ile 259 hasta olarak belirlenmiştir. Hastaların sosyodemografik verilerinin ve komorbidite durumlarının ayrıntılı dağılımı Tablo 5'te paylaşılmıştır.

**Tablo 5. Hastaların sosyodemografik özelliklerinin ve komorbidite durumlarının dağılımı**

<b>Değişken (n=287)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Yaş sınıfları [ <math>\bar{X} \pm S.S. \rightarrow 62,28 \pm 14,50</math> (yıl) ]</b>		
40 ve altı	26	9,1
41-50	35	12,2
51-60	43	14,9
61-70	97	33,8
71-80	68	23,7
81 ve üzeri	18	6,3
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	129	44,9
Erkek	158	55,1
<b>Komorbidite</b>		
Bulunmayan	28	9,8
HT	121	42,2
DM	3	1,0
Kardiyak hastalık	6	2,1
HT + DM	61	21,3
HT + kardiyak hastalık	29	10,1
DM + kardiyak hastalık	1	0,3
HT + DM + kardiyak hastalık	38	13,2

( $\bar{X} \pm S.S.$  → ortalama ± standart sapma; HT: hipertansiyon; DM: diyabetes mellitus)

Hastaların ilaç kullanım durumları değerlendirildiğinde; kalsiyum kanal blokörü kullanan hastaların sayısı da, anjiyotensin dönüştürücü enzim blokörü/anjiyotensin reseptör blokörü kullanan hastaların sayısı da %51,6 oran ile 148 bulunmuştur. Tüm örnekleme en az sayıda kullanılan ilaç grubu ise %14,6 oran ile 42 kişinin kullandığı alfa blokörler olmuştur. Tüm hastaların %42,5 oran ile 122 tanesi diüretik grubu ilaç kullanmaktadır ve bu hastalar arasında 59 kişi ile en fazla sayıda tiazid grubu diüretik kullanıldığı tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların ilaç kullanım durumları Tablo 6'da özetlenmiştir.

**Tablo 6. Hastaların ilaç kullanım durumları**

<b>Değişken (n=287)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Kullanılan antihipertansif*</b>		
Kalsiyum kanal blokörü	148	51,6
ACE inhibitörü / Anjiotensin reseptör blokörü	148	51,6
Beta blokör	125	43,6
Alfa blokör	42	14,6
Diüretik	122	42,5
<b>Allopurinol</b>		
125		43,6
<b>Kullanılan diüretiğin çeşidi</b>		
Kullanmıyor	165	57,5
Tiazid grubu	59	20,6
Furosemid	32	11,1
Potasyum tutucu	2	0,7
Tiazid + furosemid	23	8
Tiazid + potasyum tutucu	1	0,3
Furosemid + potasyum tutucu	5	1,7
Tiazid + furosemid + potasyum tutucu	0	0,0

\*ilaç kullanım durumlarında yüzdeler her ilaç için kullanan ve kullanmayan şeklinde belirlenmiştir.  
(ACE: anjiyotensin dönüştürücü enzim)

Çalışmada yer alan 287 hastadan 48 tanesinin 4 ayrı mevsim için 24 saatlik idrar tetkiki testleri bulunmaktadır. Bu 48 hastanın kış, bahar, yaz ve güz şeklinde sıralama ile dört mevsime ait tüm biyokimyasal parametrelerinin mevsimlere göre analizi ayrıca yapılmıştır. Mevsimlere göre 48 hastanın bakılan üre, kreatin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor ve ürik asit değerleri arasında fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ; Tablo 7). Yapılan analizlere ait veriler Tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 7. 48 hastanın mevsimlere göre biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması**

Değişken (n=48)	Hesaplamalar*	Kış	Bahar	Yaz	Güz
Üre	Ort ± ss	68,89±37,74	69,29±33,33	65,63±29,94	68,60±35,11
	Sıra ortalaması	2,59	2,73	2,35	2,32
	İstatistiksel analiz	$\chi^2=3,323$ $p=0,344$			
	Gruplar arası fark	-			
Kreatin	Ort ± ss	2,05±1,22	1,99±1,05	1,99±1,15	2,02±1,26
	Sıra ortalaması	2,53	2,68	2,42	2,38
	İstatistiksel analiz	$\chi^2=1,601$ $p=0,659$			
	Gruplar arası fark	-			
Sodyum	Ort ± ss	138,67±2,64	138,21±3,47	139,00±2,23	138,67±2,71
	Sıra ortalaması	2,50	2,43	2,68	2,40
	İstatistiksel analiz	$\chi^2=1,610$ $p=0,657$			
	Gruplar arası fark	-			
Potasyum	Ort ± ss	4,64±0,57	4,67±0,59	4,73±0,65	4,62±0,54
	Sıra ortalaması	-	-	-	-
	İstatistiksel analiz	$F=1,080$ $p=0,360$			
	Gruplar arası fark	-			
Kalsiyum	Ort ± ss	9,30±0,54	9,28±0,54	9,13±0,64	9,21±0,42
	Sıra ortalaması	2,81	2,51	2,25	2,43
	İstatistiksel analiz	$\chi^2=5,031$ $p=0,170$			
	Gruplar arası fark	-			
Fosfor	Ort ± ss	3,70±0,89	3,69±0,72	3,80±0,83	3,78±0,95
	Sıra ortalaması	2,31	2,50	2,56	2,63
	İstatistiksel analiz	$\chi^2=1,582$ $p=0,664$			
	Gruplar arası fark	-			
Ürik asit	Ort ± ss	6,39±1,74	6,23±1,73	6,23±1,47	6,30±1,34
	Sıra ortalaması	-	-	-	-
	İstatistiksel analiz	$F=0,308$ $p=0,756$			
	Gruplar arası fark	-			

Ort: ortalama, ss: standart sapma

\*Tüm veriler için normallik analizi Shapiro-Wilk testi ile yapılmıştır. Parametrik test olarak tekrarlayan ölçümler için ANOVA testi kullanılmıştır ve F değeri verilmiştir. Parametrik olmayan test olarak ise Friedman testi kullanılmıştır ve  $\chi^2$  değeri ile sıra ortalaması verileri paylaşılmıştır.

Tüm mevsimler için 24 saatlik idrar tetkikleri verisi bulunan 48 hastanın mevsimlere göre yapılan karşılaştırma analizlerinde glomerüler filtrasyon hızı, 24 saatlik idrarda proteinüri ve 24 saatlik idrarda kreatinin klerensi değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ; Tablo 8). Fakat veriler ayrıntılı değerlendirildiğinde



yaz mevsimine ait 24 saatlik protein değeri 2069±2654 (sıra ortalaması 2,63) şeklinde iken güz mevsimine ait 24 saatlik protein değerinin 1719±1695 (sıra ortalaması 2,50) olduğu göze çarpmaktadır. Bu durum yaz mevsiminde güz mevsimine göre 24 saatlik protein ölçümlerinin daha fazla olduğunu göstermektedir. Tüm bu veriler ve ilgili analiz sonuçları Tablo 8’de bulunmaktadır.

**Tablo 8. 48 hastanın mevsimlere göre glomerüler filtrasyon hızı, 24 saatlik protein ölçümleri ve kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması**

Değişken (n=48)	Hesaplamalar*	Kış	Bahar	Yaz	Güz
<b>GFH (biyokimya)</b>	Ort ± ss	48,77±32,73	48,64±33,15	49,85±33,42	48,62±31,61
	Sıra ortalaması	2,48	2,33	2,55	2,64
	İstatistiksel analiz	$\chi^2=1,428$ $p=0,699$			
	Gruplar arası fark	-			
<b>24 saatlik idrarda protein</b>	Ort ± ss	1910±2017	1921±2185	2069±2654	1719±1695
	Sıra ortalaması	2,48	2,40	2,63	2,50
	İstatistiksel analiz	$\chi^2=0,775$ $p=0,855$			
	Gruplar arası fark	-			
<b>24 saatlik idrarda kreatinin klerensi</b>	Ort ± ss	53,11±37,55	54,12±43,50	55,06±44,42	50,76±33,42
	Sıra ortalaması	2,58	2,52	2,46	2,44
	İstatistiksel analiz	$\chi^2=0,375$ $p=0,945$			
	Gruplar arası fark	-			

Ort: ortalama, ss: standart sapma

\*Tüm veriler için normallik analizi Shapiro-Wilk testi ile yapılmıştır. Parametrik olmayan test olarak Friedman testi kullanılmıştır ve  $\chi^2$  değeri ile sıra ortalaması verileri paylaşılmıştır.

Çalışmada yer alan 48 hastanın kan basıncı değerleri ortalaması SKB ve DKB verileri için mevsimler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir. En yüksek sistol kan basıncı değeri güz mevsiminde 141,7±19,7 olarak hesaplanmıştır. En düşük ortalama diastol verisi ise 80,7±11,0 ile kış mevsiminde belirlenmiştir. 48 hastaya ait kan basıncı değerleri ve ilgili istatistiksel analiz sonuç verileri Tablo 9’da bildirilmiştir.

**Tablo 9. 48 hastanın mevsimlere göre kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması**

Değişken (n=48)	Hesaplamalar*	Kış	Bahar	Yaz	Güz
SKB	Ort ± ss	134,8±17,3	138,4±20,9	134,1±17,8	141,7±19,7
	Sıra ortalaması	2,29	2,52	2,35	2,83
	İstatistiksel analiz	$\chi^2=5,814$ $p=0,121$			
	Gruplar arası fark	-			
DKB	Ort ± ss	80,7±11,0	83,5±14,2	82,5±10,8	83,5±11,25
	Sıra ortalaması	2,27	2,49	2,61	2,63
	İstatistiksel analiz	$\chi^2=2,930$ $p=0,403$			
	Gruplar arası fark	-			

Ort: ortalama, ss: standart sapma

\*Tüm veriler için normallik analizi Shapiro-Wilk testi ile yapılmıştır. Parametrik olmayan test olarak Friedman testi kullanılmıştır ve  $\chi^2$  değeri ile sıra ortalaması verileri paylaşılmıştır.

Çalışma örneğinde yer alan 287 hastanın tüm mevsimlere ait biyokimyasal parametreleri ile incelemeler yapılmıştır. Üre, kreatin, sodyum ve ürik asit parametreleri için mevsimler arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ; Tablo 10). En yüksek ortalama üre değeri  $86,29\pm 43,96$  ile güz mevsiminde; en yüksek kreatin değeri  $2,98\pm 4,01$  ile kış mevsiminde; en yüksek ortalama sodyum değeri  $138,34\pm 2,92$  ile bahar mevsiminde; aynı şekilde en yüksek ortalama ürik asit değeri  $6,59\pm 7,95$  ile bahar mevsiminde saptanmıştır.

Potasyum parametresi için 4 farklı mevsimde yapılan tekrarlı ölçümler için yapılan analiz sonuçlarında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ; Tablo 10). Bu sonuca binaen yapılan ikili ileri analizlerde ise farkın bahar ve güz mevsimleri arasında olduğu belirlenmiştir ( $p=0,018$ ; Tablo 10). Güz mevsiminin  $4,81\pm 0,63$  ile ortalama potasyum değeri bahar mevsiminin  $4,72\pm 0,58$  ile ortalamasından yüksektir.

Kalsiyum parametresi için 4 farklı mevsimde yapılan tekrarlı ölçümler için analiz sonuçlarında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p=0,008$ ; Tablo 10). Bu sonuca binaen yapılan ikili ileri analizlerde ise farkın kış-yaz, kış-güz, bahar-yaz ve yaz-güz mevsim ikilileri arasında olduğu belirlenmiştir (sırasıyla p değerleri  $<0,001$ ;  $=0,006$ ;  $<0,001$ ;  $=0,021$ ; Tablo 10). Kış mevsimine ait kalsiyum değerleri yaz ve güz mevsimlerine

göre; bahar mevsimine ait kalsiyum değerleri yaz mevsimine göre; güz mevsimine ait kalsiyum değerleri ise yaz mevsimine göre daha yüksektir.

Fosfor parametresi için 4 farklı mevsimde yapılan tekrarlı ölçümler analiz edildiğinde istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p < 0,001$ ; Tablo 10). Bu sonuca binaen yapılan ikili ileri analizlerde ise farkın kış ve yaz mevsimleri arasında olduğu belirlenmiştir ( $p = 0,008$ ; Tablo 10). Yaz mevsiminde ortalama fosfor değeri  $4,03 \pm 0,01$  ile kış mevsiminin ortalama  $3,91 \pm 1,05$  fosfor değerinden daha yüksektir. Hastaların biyokimyasal parametre sonuçlarının mevsimlere göre yapılan analiz sonuçları Tablo 10'da tüm analiz verileriyle birlikte gösterilmiştir.

**Tablo 10. Hastaların mevsimlere göre biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması**

Değişken (n=287)	Hesaplamalar*	Kış	Bahar	Yaz	Güz
<b>Üre</b>	Ort $\pm$ ss	85,24 $\pm$ 41,70	86,21 $\pm$ 42,49	85,32 $\pm$ 42,21	86,29 $\pm$ 43,96
	Sıra ortalaması	2,52	2,60	2,46	2,42
	İstatistiksel analiz	$\chi^2=3,078$ $p=0,380$			
	Gruplar arası fark	-			
<b>Kreatin</b>	Ort $\pm$ ss	2,98 $\pm$ 4,01	2,79 $\pm$ 2,03	2,98 $\pm$ 4,77	2,80 $\pm$ 2,12
	Sıra ortalaması	2,51	2,50	2,50	2,49
	İstatistiksel analiz	$\chi^2=0,045$ $p=0,997$			
	Gruplar arası fark	-			
<b>Sodyum</b>	Ort $\pm$ ss	138,16 $\pm$ 9,80	138,34 $\pm$ 2,92	137,61 $\pm$ 8,64	137,80 $\pm$ 8,56
	Sıra ortalaması	2,48	2,54	2,46	2,52
	İstatistiksel analiz	$\chi^2=0,758$ $p=0,860$			
	Gruplar arası fark	-			
<b>Potasyum</b>	Ort $\pm$ ss	4,70 $\pm$ 0,54	4,72 $\pm$ 0,58	4,80 $\pm$ 0,63	4,81 $\pm$ 0,63
	Sıra ortalaması	2,42	2,33	2,60	2,65
	İstatistiksel analiz	$\chi^2=11,756$ $p=0,008$			
	Gruplar arası fark	[2,4] [p=0,018]			
	Ort $\pm$ ss	9,25 $\pm$ 0,69	9,25 $\pm$ 0,68	9,07 $\pm$ 0,69	9,14 $\pm$ 0,82
	Sıra ortalaması	2,82	2,58	2,14	2,46

<b>Kalsiyum</b>	İstatistiksel analiz	$\chi^2=42,487$ $p<0,001$			
	Gruplar arası fark	[1,3]; [1,4]; [2,3]; [3,4] [p<0,001]; [p=0,006]; [p<0,001]; [p=0,021]			
<b>Fosfor</b>	Ort ± ss	3,91±1,05	3,92±1,00	4,03±01,01	3,99±1,12
	Sıra ortalaması	2,33	2,43	2,68	2,56
	İstatistiksel analiz	$\chi^2=11,795$ $p=0,008$			
	Gruplar arası fark	[1,3] [p=0,008]			
<b>Ürik asit</b>	Ort ± ss	6,19±1,62	6,59±7,95	6,19±1,63	6,18±1,52
	Sıra ortalaması	2,56	2,54	2,47	2,43
	İstatistiksel analiz	$\chi^2=1,896$ $p=0,594$			
	Gruplar arası fark	-			

Ort: ortalama, ss: standart sapma

\*Tüm veriler için normallik analizi Kolmogorov-Smirnov testi ile yapılmıştır. Parametrik olmayan test olarak Friedman testi kullanılmıştır ve  $\chi^2$  değeri ile sıra ortalaması verileri paylaşılmıştır. İkili gruplar arası fark gösterimleri için ise kareli parantez içerisinde iki grup ve alt sırada sırasıyla p değerleri kullanılmıştır.

Çalışma örneğinde yer alan 287 hastanın tüm mevsimlere ait glomerüler filtrasyon hızı ve kan basıncı değerleri ile analiz yapılmıştır. Mevsimlere göre glomerüler filtrasyon hızı, SKB ve DKB parametreleri için istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ; Tablo 11). GFH'nin kış, bahar, yaz ve güz mevsimlerindeki ortalama değerleri sırasıyla 33,84±23,61; 33,93±23,63; 33,99±23,60; 33,84±23,26 bulunmuştur. En düşük SKB verisi ortalaması 134,9±17,5 ile yaz mevsiminde ölçülürken en yüksek DKB verisi ortalaması 82,3±12,1 ile bahar mevsiminde bulunmuştur. İlgili veriler Tablo 11'de gösterilmiştir.

**Tablo 11. Hastaların mevsimlere göre glomerüler filtrasyon hızı ve kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması**

Değişken (n=287)	Hesaplamalar*	Kış	Bahar	Yaz	Güz
<b>Glomerüler filtrasyon hızı</b>	Ort ± ss	33,84±23,61	33,93±23,63	33,99±23,60	33,84±23,26
	Sıra ortalaması	2,51	2,50	2,48	2,52
	İstatistiksel analiz	$\chi^2=0,171$ $p=0,982$			
	Gruplar arası fark	-			

<b>SKB</b>	Ort ± ss	137,1±17,4	137,8±17,9	134,9±17,5	137,3±18,9
	Sıra ortalaması	2,56	2,52	2,36	2,56
	İstatistiksel analiz	$\chi^2=5,170$ $p=0,160$			
	Gruplar arası fark	-			
<b>DKB</b>	Ort ± ss	80,8±10,0	82,3±12,1	81,2±10,3	82,1±10,44
	Sıra ortalaması	2,41	2,52	2,47	2,60
	İstatistiksel analiz	$\chi^2=4,097$ $p=0,251$			
	Gruplar arası fark	-			

Ort: ortalama, ss: standart sapma

\* Tüm veriler için normallik analizi Kolmogorov-Smirnov testi ile yapılmıştır. Parametrik olmayan test olarak Friedman testi kullanılmıştır ve  $\chi^2$  değeri ile sıra ortalaması verileri paylaşılmıştır.

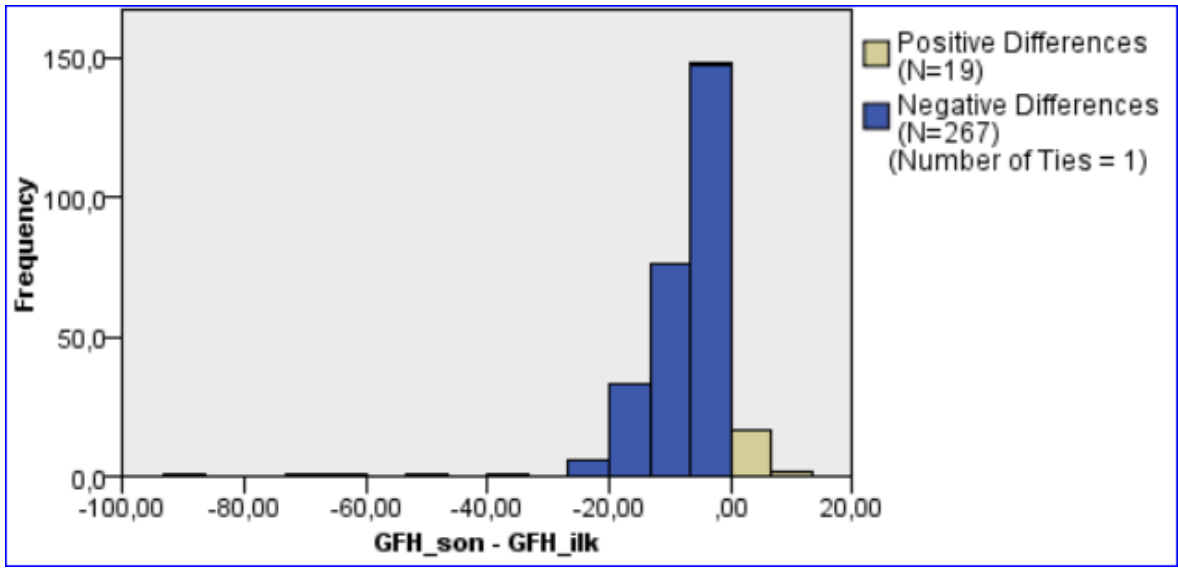
Çalışmada yer alan hastaların 2 yıllık klinik takiplerinde ilk ve son GFH değerleri elde edilmiştir. Bu değerler iki ayrı ölçüm olarak karşılaştırılmış ve takipte istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ; Tablo 12). Hastaların GFH değerleri 38,282±24,780 ortalama değerinden 30,969±21,730 ortalama değerine düşmüştür. Hastaların takip sürecinin başındaki ölçümlerinde en düşük değer 4,19 iken en yüksek değer 147,92'dir. İlgili bulguların ayrıntılı hali Tablo 12'de bulunmaktadır.

**Tablo 12. 2 yıllık takipte glomerüler filtrasyon hızı değişimi**

	<b>İlk GFH</b>	<b>Son GFH</b>
Ortalama	38,282	30,969
Standart sapma	24,780	21,730
Minimum	4,19	3,44
Maksimum	147,92	132,97
Medyan	32,78	26,75
İstatistiksel analiz*	<b><math>p&lt;0,001</math></b> <b><math>Z=-13,708</math></b>	

\*Verilerin normallik analizi Kolmogorov-Smirnov testi ile yapılmıştır. En az bir veri normal dağılmadığı için non-parametrik analiz kullanılmıştır. Bağımlı örneklemelerin Wilcoxon Signed-Rank testi uygulanmıştır.

Yukarıda verilen analiz tablosuna ek olarak GFH değişiminin hasta bazında tüm veriler için ne yönde olduğunu belirleyen analiz şekli de Şekil 3'te paylaşılmıştır. Hastaların takip süreçlerindeki GFH değişim yönü analiz edildiğinde 19 tanesinin takip sonunda GFH'sinin arttığı, 267 tanesinin ise GFH'sinin azaldığı belirlenmiştir. Ek olarak 1 tanesinin de takip sürecinde GFH'si tamamen aynı ölçülmüştür. Negatif yönde en yüksek değişim 90,34 şeklinde ölçülmüşken pozitif yönde en yüksek değişim 11,16 olarak belirlenmiştir. Değişimin miktarını negatif ve pozitif yönde x ekseninde gösteren, her değişim miktarında hasta frekansını da y ekseninde gösteren şekil aşağıda bulunmaktadır.



**Şekil 3. GFH değişiminin miktarı, yönü ve miktarına bağlı frekansı verilerini gösteren istatistiksel analiz programı çıktısı**

Hastaların 2 yıllık takip süreçlerinde GFH'lerinin değişim miktarına; sosyodemografik verilerin ve ilaç kullanım durumlarının etkisi analiz edilmiştir. Hastaların cinsiyetine göre değişim miktarında anlamlı fark saptanmazken; yaşlarına göre gruplandırıldığında fark saptanmıştır (sırasıyla  $p>0,05$  ve  $p=0,017$ ; Tablo 13). 60 yaşın altındaki hastaların GFH değişim ortalaması  $-9,29\pm 12,41$ 'dir. Bu GFH değişim miktarı; GFH değişim ortalaması  $-6,27\pm 7,81$  olan 60 yaş ve üzeri hastalarinkinden fazladır. Hastaların komorbidite varlığı GFH değişim miktarında fark oluşturmamıştır ( $p>0,05$ ; Tablo 13). Beta blokör, alfa blokör, diüretik ve allopurinol ilaçlarının kullanımı GFH değişiminde farka neden olmamıştır ( $p>0,05$ ; Tablo 13). Kalsiyum kanal blokörü kullanan hastaların GFH değişim ortalaması  $-6,99\pm 10,37$  ile kullanmayanların ortalaması olan -

7,66±9,03 değerinden daha düşüktür (p=0,045; Tablo 13). ACE inhibitörü veya ARB kullananların GFH değişim ortalaması ise kullanmayan hastalarından anlamlı olarak daha yüksek hesaplanmıştır (p=0,032; Tablo 13).

**Tablo 13. Hastaların GFH değişiminin sosyodemografik veriler ve ilaç kullanım durumları ile ilişkisinin değerlendirilmesi**

Değişken		n sayısı	GFH değişimi	İstatistiksel analiz*
Cinsiyet	Kadın	129	-7,41±9,34	Z=-0,041
	Erkek	158	-7,23±10,07	p=0,967
Yaş	<60	99	-9,29±12,41	<b>Z=2,382</b>
	60 ve üzeri	188	-6,27±7,81	<b>p=0,017</b>
Komorbidite	Yok	28	-9,71±12,79	Z=1,592
	Var	259	-7,05±9,34	p=0,111
KKB	Yok	139	-7,66±9,03	<b>Z=2,000</b>
	Var	148	-6,99±10,37	<b>p=0,045</b>
ACEi/ARB	Yok	139	-6,61±9,45	<b>Z=-2,148</b>
	Var	148	-7,98±9,97	<b>p=0,032</b>
Beta blokör	Yok	162	-7,76±11,66	Z=0,086
	Var	125	-6,74±6,42	p=0,931
Alfa blokör	Yok	245	-7,51±10,24	Z=0,465
	Var	42	-6,17±5,95	p=0,642
Diüretik	Yok	165	-7,47±10,00	Z=-0,491
	Var	122	-7,10±9,39	p=0,623
Allopurinol	Yok	162	-7,99±10,40	Z=1,466
	Var	125	-6,44±8,76	p=0,143

\*Verilerin normallik analizi Kolmogorov-Smirnov testi ile yapılmıştır. En az bir veri normal dağılmadığı için non-parametrik analiz kullanılmıştır. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Hastaların bulunan komorbiditelerine göre GFH değişimini inceleyen analiz sonucunda fark saptanmamıştır (p>0,05; Tablo 14). Fakat istatistiksel fark tespit edilmese

de komorbiditesi bulunmayan grubun  $-9,71\pm 12,79$  ortalaması ve hipertansiyon ile beraber kardiyak hastalığa sahip grubun  $-4,32\pm 4,68$  ortalaması göze çarpmaktadır. Komorbidite gruplarına göre GFH değişimi ortalamaları Tablo 14’te ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

**Tablo 14. Hastaların GFH değişiminin komorbidite durumuna göre incelenmesi**

Değişken		N sayısı	GFH değişimi	İstatistiksel analiz*
Komorbidite	Bulunmayan	28	$-9,71\pm 12,79$	$\chi^2=9,602$ $p=0,212$
	HT	121	$-6,68\pm 8,89$	
	DM	3	$-7,50\pm 6,53$	
	Kardiyak	6	$-5,65\pm 6,47$	
	HT + DM	61	$-9,52\pm 12,89$	
	HT + kardiyak	29	$-4,32\pm 4,68$	
	DM + kardiyak	1	$-4,31$	
	HT + DM + kardiyak	38	$-6,63\pm 6,34$	

\*Verilerin normallik analizi Kolmogorov-Smirnov testi ile yapılmıştır. Normal dağılım tespit edilmediği için bağımsız ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

Hastaların kullanılan diüretik çeşidi gruplarına göre GFH değişim miktarı karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ; Tablo 15). İstatistiksel anlamlı fark olmasa da tek başına potasyum tutucu diüretik kullanan hastaların takibinde GFH değişim ortalaması  $-2,27\pm 0,18$  değeri ile diğer diüretik gruplarına nazaran oldukça düşük gözükmektedir. Grupların GFH değişim ortalamaları Tablo 15’te ayrıntılı olarak gösterilmiştir.



**Tablo 15. Hastaların GFH değişiminin kullanılan diüretik çeşidine göre incelenmesi**

Değişken		N sayısı	GFH değişimi	İstatistiksel analiz*
Diüretik çeşidi	Kullanmıyor	165	-7,47±10,00	$\chi^2=11,063$ $p=0,086$
	Tiazid grubu	59	-7,33±6,09	
	Furosemid	32	-6,61±15,78	
	Potasyum t.	2	-2,27±0,18	
	Tiazid + furosemid	23	-7,52±5,33	
	Tiazid + potasyum t.	1	-5,05	
	Furosemid + potasyum t.	5	-8,04±4,95	
	Tiazid + furosemid + potasyum t.	0	0	

\*Verilerin normallik analizi Kolmogorov-Smirnov testi ile yapılmıştır. Normal dağılım tespit edilmediği için bağımsız ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

Hastaların 2 yıllık takip süreçlerinde GFH'lerinin değişim miktarına sosyodemografik verilerin ve ilaç kullanımı etkisinin basit doğrusal regresyon analizi ile etkisinin değerlendirilmesi yapılmıştır. Tüm parametreler tek tek bağımsız değişken olarak ele alınmıştır. İncelenen cinsiyet, kalsiyum kanal blokörü kullanımı, ACEi veya ARB kullanımı, beta blokör kullanımı, alfa blokör kullanımı, diüretik kullanımı ve allopurinol kullanımı değişkenleri ile anlamlı bir model oluşmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ; Tablo 16). Yaş değişkeni ile oluşturulan modelin ise anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p=0,002$ ; Tablo 16). Yaş değişkeni GFH varyansının %3,3'ünü açıklamaktadır ve yaş değişkeni ile GFH varyansının öngörülmesinde kullanılacak model için verilerde aşağıda Tablo 17'de verilmiştir.

**Tablo 16. GFH değişimine sosyodemografik veri ve ilaç kullanımı değişkenlerinin basit doğrusal regresyon analizi ile etkisinin değerlendirilmesi**

Değişken	ANOVA*	Model özeti	Katsayı tablosu**
Cinsiyet	F=0,024 p=0,876	R=0,009 R <sup>2</sup> =0,000	t=-9,638; p<0,001 t=0,156; p=0,876
Yaş	<b>F=9,745</b>	R=0,182	t=-5,966; p<0,001

	<b>p=0,002</b>	R <sup>2</sup> =0,033	t=3,122; <b>p=0,002</b>
KKB kullanımı	F=0,334 p=0,564	R=0,034 R <sup>2</sup> =0,001	t=-9,266; p<0,001 t=0,578; p=0,564
ACEi veya ARB kullanımı	F=1,423 p=0,234	R=0,070 R <sup>2</sup> =0,005	t=-8,011; p<0,001 t=-1,193; p=0,234
Beta blokör kullanımı	F=0,774 p=0,380	R=0,049 R <sup>2</sup> =0,002	t=-10,143; p<0,001 t=0,880; p=0,380
Alfa blokör kullanımı	F=0,675 p=0,412	R=0,057 R <sup>2</sup> =0,003	t=-12,072; p<0,001 t=0,822; p=0,412
Diüretik kullanımı	F=0,099 p=0,754	R=0,019 R <sup>2</sup> =0,000	t=-9,844; p<0,001 t=0,314; p=0,754
Allopurinol kullanımı	F=1,776 p=0,184	R=0,079 R <sup>2</sup> =0,006	t=-10,459; p<0,001 t=1,333; p=0,184

\*Tabloda model anlamlı değil ise modele ait veriler verilmemiştir. \*\*Katsayı tablosu kısmında ilk t ve p değerleri sabite ikinci t ve p değerleri ise değişkene aittir.

**Tablo 17. Regresyon analizinde anlamlı bulunan yaş modeline ait veriler**

Model	Standardize edilmemiş katsayılar		Standardize katsayılar	T	P
	B	SH	Beta		
(Sabit)	-14,916	2,500		-5,966	0,000
Yaş	<b>0,122</b>	<b>0,039</b>	<b>0,182</b>	<b>3,122</b>	<b>0,002</b>

SH:standart hata

Hastaların 2 yıllık takip süreçlerinde GFH'lerinin değişim miktarına sosyodemografik verilerden komorbidite durumunun regresyon analizi ile etkisinin değerlendirmesi ikiden fazla grup içerdiğinden ek olarak yapılmıştır. Tüm grupların ayrı ayrı bağımsız değişkenler olarak eklenmesi ile çoklu doğrusal regresyon analizi yapılmıştır. Analiz sonuçlarında model anlamlı bulunmamıştır ve modelle ilgili analizler Tablo 18'de paylaşılmıştır (p>0,05; Tablo 18).

**Tablo 18. GFH değişimine komorbiditenin etkisinin regresyon analizi ile değerlendirilmesi**

Değişken	ANOVA	Model özeti
Komorbidite	F=1,226 p=0,288	R=0,173 R <sup>2</sup> =0,030 Düzeltilmiş R <sup>2</sup> =0,005

Hastaların komorbidite alt gruplarının regresyon analizi ile elde edilen ayrıntılı verileri ise aşağıda Tablo 19’da gösterilmiştir. Hipertansiyon ile kardiyak hastalığa birlikte sahip olanlar grubu için anlamlı istatistiki değer belirlenmiştir (p=0,037). Ayrıntılı olarak değerlendirildiğinde HT+kardiyak hastalık grubundaki hastalarda komorbiditesi olmayanlara göre pozitif yönde GFH değişiminin olduğu belirlenmiştir (B değeri=+5,389). Bu hastalıkların birlikte komorbiditesi glomerüler filtrasyon hızını takip sürecinin sonunda artırmıştır fakat model anlamlı olmadığı için genel formül oluşturulamamaktadır.

**Tablo 19. GFH değişimine komorbidite alt gruplarının etkisinin çok değişkenli doğrusal regresyon analizi ile değerlendirilmesi**

Model	Standardize edilmemiş katsayılar		Standardize katsayılar	T	P
	B	SH	Beta		
(Sabit)	-9,710	1,834		-5,295	0,000
HT	3,026	2,035	0,154	1,487	0,138
DM	2,210	5,895	0,023	0,375	0,708
Kardiyak hastalık	4,065	4,366	0,060	0,931	0,353
HT+DM	0,194	2,215	0,008	0,088	0,930
HT+Kardiyak hastalık	5,389	2,571	0,167	2,096	<b>0,037</b>
DM+Kardiyak hastalık	5,400	9,876	0,033	0,547	0,585
HT+DM+Kardiyak hastalık	3,081	2,417	0,108	1,275	0,203

SH: standart hata; HT: hipertansiyon; DM: diyabetes mellitus

## TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı tanısı ile takip edilen hastalarda böbrek fonksiyonlarının prognozu oldukça büyük önem taşımaktadır. Kronik böbrek yetmezliği gelişimine doğru ilerleyen seyirde, etken parametrelerin belirlenmesi ve bunlara yönelik tedavi ve önlemler uygulanması gereği sebebiyle çalışmalar halen sürmektedir. Mevsimsel farklılık, fizyolojik değişimler ve hastaların maruz kaldığı çevresel faktörler sebebiyle bu seyirde oldukça önemli bir değişken olarak düşünülmektedir. Fakat bu sorunun cevabı henüz literatürde belirgin bir ayırım ve patofizyolojik açıklama ile ortaya konabilmiş değildir. Büyük ve çeşitli özelliklerde hastaları barındıran bir örnekleme mevsimsel değişimin etkisinin ortaya konması gerekmektedir. Bu çalışmada kronik böbrek hastalığı sebebiyle takibi yapılan hastalarda glomerüler filtrasyon hızının (GFH) mevsimsel olarak değişim gösterip göstermediğinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ek olarak bu hastaların 2 yıllık takiplerinde GFH değişimlerinin miktarı ve bu değişim miktarını etkileyen parametreler incelenmeye çalışılmıştır. Bu amaçlar için hastanemizde Nefroloji Bilim Dalı Polikliniğinde takipli kronik böbrek hastalığı tanısı bulunan 287 hastanın verileri analiz edilmiştir.

Çalışmamızda kronik böbrek hastalığı olarak değerlendirilen hastalarda incelemeler, bu hastalığa neden olan etiyojiden bağımsız olarak yapılmıştır. GFH değişiminin mevsimler arasında farklanmasının etkili değerlendirilebilmesi için örneklemin sosyodemografik verileri geniş bir yelpazeye yayılmış olacak şekilde oluşturulmuştur. Yaş skalası 20 ile 94 arasında, komorbidite ve ilaç kullanımı ise yaygın tüm parametreleri içerecek şekilde seçilmiştir. Cinsiyet dağılımı da herhangi bir cinsiyetin baskınlığını içermemektedir. Literatürde GFH değişiminin mevsimlere göre değişimini irdeleyen çalışmalar genel olarak aynı hastanın sıcak ve soğuk mevsim durumuna göre

inceleme yapmaktadır (3, 5). Fakat çalışmamızda aynı hastaların tüm 4 mevsime ait değerleri kıyaslanmıştır. Ek olarak 24 saatlik idrar toplanarak biyokimyasal sonuçları elde edilen 48 hastalık örneklemin de analizi ayrıca yapılmıştır.

Hastanemiz Nefroloji polikliniklerinde takipli 287 hastanın rutin kontrollerinde elde edilen verilere göre %9,8 oran ile 28 adet hastanın herhangi bir komorbid hastalığı bulunmadığı belirlenmiştir. Diğer hastaların da komorbid durumları ve KBH tanıları arasında nedensel bir bağ bulunmasa da herhangi bir komorbid tanısı olmayan hastaların dahi KBH nedeniyle takip ediliyor oluşu, hastalığın hekimler tarafından farkındalık düzeyinin artırılması gerekliliğini tekrardan ortaya koymaktadır. Literatürde “belirsiz etiyojiye sahip kronik böbrek hastalığı – KBHb” (chronic kidney diseases of uncertain etiology –CKDu) olarak adlandırılan ve DM, hipertansiyon veya HIV (Human Immunodeficiency Virus) gibi KBH’nin geleneksel risk faktörleri ile ilişkilendirilemeyen bir KBH türü de mevcuttur. Bu bağlamda çalışmamızda yer alan bu 28 hasta gibi hastaların KBH açısından da ayrıca değerlendirildiği yeni çalışmalar büyük önem taşımaktadır.

Verilerimize göre hastaların %42,2 ile 121 tanesinde izole hipertansiyon komorbiditesi, toplamda %87 oran ile 249 tanesinde ise eşlik eden diğer komorbiditeleri ile beraber hipertansiyon tanısı olduğu belirlenmiştir. Örnekleminde yer alan KBH hastalarının büyük çoğunluğunda hipertansiyon komorbiditesi olduğu göze çarpmaktadır. KBH’de hipertansiyonu inceleyen 2011 yılına ait yayında KBH’si olmayan hastalarda HT prevalansı %23,3; evre 1 KBH hastalarında %35,8; evre 2 KBH hastalarında %48,1; evre 3 KBH hastalarında %59,9 ve evre 4-5 KBH hastalarında ise %84,1 olarak belirlenmiştir (73). Hem çalışmamızda hem de daha önceki çalışmalarda elde edilen bu yüksek prevalansların sebebi olarak; hem KBH ile takip edilen hastaların kan basıncı regülasyonlarında hastalığın doğal seyri ile gerçekleşen bozulma hem de hipertansiyonun KBH riski artırma ve KBH’ye bizzat neden olma durumları düşünülmüştür. Hipertansiyon hem KBH’ye neden hem de KBH’nin sonucu olarak düşünülebilmektedir (74). Pugh ve ark. (74)’nın KBH hastalarında hipertansiyonun yönetimi için yazdığı 2020 yılına ait yayında en büyük eksik olarak; hipertansiyon için bu hastalara özel olarak belirlenmiş bir rehberin bulunmayışına dikkat çekilmektedir. Bu hastaların optimal kan basıncı değerleri için henüz bir ortak görüş olmadığı ve KBH hastalarının büyük çoğunluğunda bu komorbiditenin eşlik ettiği düşünüldüğünde; kan basıncı açısından hem takipli hastalarda hem de KBH açısından riskli hastalarda özel bir dikkat gerektiği tekrar akla gelmektedir.

KBH hastalarında standart tedaviye ek olarak allopurinol kullanımının %71 oranında kardiyovasküler olay yaşanması riskini azalttığı bulunmuştur (75). Ek olarak böbrek yetmezliği açısından progresyonu yavaşlattığı da gösterilmiştir. Ürik asit değerlerinin artışıyla KBH hastalarında görülen kötü prognostik seyre allopurinol oldukça fayda sağlamaktadır. Hastaların 125 adetinde Allopurinol kullanımının tamamlayıcı olarak kullanıldığı görülmektedir. 287 hastanın diüretik kullanan 122 tanesinin 59 adeti tiazid grubu kullanmaktadır ve diğer diüretik çeşitlerine nazaran daha fazladır. KBH hastalarında literatürde de ilk sıra diüretik ajan tiazidler ikinci sıra kıvrım diüretikleri olduğundan bulgularımız genel tedavi rejimleri ile uyumludur (74).

KBH hastalarının farmakolojik ajanlar ile kronik tedavi sürecinde genelde ilaç kombinasyonları kullanıldığı bilinmektedir (74). Çalışmamızda da hastaların kullandığı antihipertansif, diüretik ve allopurinol açısından çoğunda kombine tedavi uygulandığı belirlenmiştir. Her ilaç ayrı ayrı değerlendirildiğinde kullanım oranları açısından Tablo 6'daki verilere ulaşılmıştır. Antihipertansif ajanlardan en az kullanıma sahip olanın %14,6 oran ile 42 hastada alfa blokörler olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, kan basıncı düşürücü etkisinden bağımsız olarak renoprotektif veya kardiyoprotektif özellikleriyle diğer antihipertansiflerden daha geri planda bilinen alfa blokörler için literatür ile uyumludur (74). Proteinürik olmayan KBH hastalarından ilk sıra ajanlar olarak bilinen kalsiyum kanal blokörleri ve diüretiklerin, alfa blokörlere nazaran belirgin yüksek oranı ve renoproteksiyon ile kardiyoproteksiyon özellikleri ile en belirgin grup olan ACE inhibitörlerinin yüksek oranı da literatürle uyuşmaktadır (74). Aynı şekilde beta blokörlerin kardiyoproteksiyon özellikleri sebebiyle belirlenen %43 oranında çıkması akla yatkın gelmektedir.

48 hastanın verisi ile yapılan analizlerde üre, kreatin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, ürik asit, GFH, 24 saatlik idrarda protein miktarı, 24 saatlik idrarda kreatinin klerensi ve kan basıncı değerlerinde kış, bahar, yaz ve güz mevsimleri arasında herhangi bir anlamlı fark belirlenmemiştir. 24 saatlik idrar toplanarak elde edilen idrar örneğinde yapılan biyokimyasal parametrelerin değeri spot idrarla yapılan tetkiklerden daha değerli olduğundan bu sonuçları bulunan 48 hasta ayrıca incelenmiş fakat mevsimsel anlamlı değişim saptanmamıştır. Fakat örneklem sayımızın düşüklüğü, 24 saatlik idrar tetkiki sonuçları açısından çalışmamızın hem ana kısıtlılıklarından birini oluşturmakta hem de daha büyük bir örneklem ile değerlendirme gerekliliğinin halen devam ettiğini ortaya koymaktadır. Hastaların kan tetkikleri ile hesaplanan GFH değerleri ve 24 saatlik idrar

örneklerinden elde edilen kreatinin klerens değerleri Tablo 8’dedir ve aralarındaki değer farkı hesaplandıkları formüllerin farklı olmasından kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızda yer alan 287 hastanın tüm değişkenler için mevsimler arasındaki farklılığı incelendiğinde üre, kreatin, sodyum, ürik asit, GFH ve kan basıncı değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır . Çalışmamıza benzer şekilde kronik böbrek hastalığı bulunan 69 hastanın yaz ve kış mevsimi arasındaki farkını analiz eden Arora ve ark. (3)’na ait 2021 yılında yapılan çalışma incelendiğinde, çalışmamızla uyumlu olacak şekilde sodyum, kreatin, GFH, SKB ve DKB değerlerinde mevsimsel fark saptanmamıştır. Fakat bu çalışmada çalışmamızdan farklı olarak ürik asit değerlerinde anlamlı fark bulunmuştur. Ürik asitin sıcak mevsimlerde kaslardan saliverilişinde artma olduğu literatürde bildirilmektedir ve bahsi geçen çalışmada da yaz mevsiminde kış mevsiminden yüksek bulunmuştur (67, 70). Çalışmamızda ise ürik asit değerleri için 4 mevsim arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamış olsa da bahar mevsimine ait  $6,59 \pm 7,95$  ürik asit ortalaması değerinin diğer 3 mevsimden fazla olduğu göze çarpmaktadır. Literatürden farklı olarak çalışmamızda yaz ve kış mevsimine ait ürik asit değerlerinin benzer bulunması, tarafımızca referans yayında sıcaklık açısından mevsimler arasında belirgin fark oluşturan ayların özellikle seçilmiş olmasına bağlanmıştır. Ek olarak çalışmamızda, Arora ve ark. (3)’na ait çalışmada ve Inagaki ve ark. (5)’na ait çalışmada mevsimler arasında SKB ve DKB değerleri açısından fark saptanmamış olsa da bu değerlerin mevsimler arasında varyasyon gösterdiğini belirleyen çalışmalar mevcuttur (76). Bu çalışmalara ek olarak gün içerisinde gece saatlerinde yapılan kan basıncı ölçümlerinin mevsimsel varyasyon gösterdiğini belirten çalışma da mevcuttur (77). Fakat tüm çalışmalar genel olarak yaz aylarında sıcaklığa bağlı olarak vazodilatasyon gelişmesi ve vazodilatasyona sekonder kan basıncının kış mevsimine göre daha düşük olmasını; kış aylarında görülen düşük sıcaklıklarda ise sempatik aktivitenin artması ve vazokonstriksiyona sekonder kan basıncının daha yüksek olmasını beklemektedir.

Verilerimize göre GFH değerleri dört mevsimin tamamında oldukça benzer bulunmasına rağmen literatürde yer alan bazı çalışmalarda GFH için mevsimsel varyasyon olduğu bildirilmiştir. Masugata ve ark. (78)’na ait 2011 yılı çalışmasında hipertansiyon hastalarında GFH’nın yaz aylarında daha düşük saptandığı raporlanmıştır. Hatta KBH tanısı bulunan hipertansiyon hastalarında mevsimsel farkın KBH tanısı olmayan hipertansiyon hastalarına nazaran daha da belirgin olduğu bulunmuştur. Çalışmamız

örnekleme ağırlıklı olarak hipertansiyon komorbiditesi olan KBH hastalarından oluştuğundan bu makale verileri ile çalışmamız verileri örtüşmemektedir. Bulgularımıza göre GFH değerleri mevsimsel varyasyon göstermese de sıcak mevsimlerde dehidratasyon gibi durumların KBH hastalarında GFH'nin negatif progresyonuna katkı sağlayabileceği akılda tutulmalıdır ve iklim değişiklikleri ile artan sıcaklıkların bu riski oluşturduğuna dair yayınlar mevcuttur (79). Genel olarak çalışmamızda mevsimsel anlamlı değişiklik saptanmamasının en önemli sebebi olarak ise çalışmamızı başlattığımız tarihin hemen akabinde tüm dünyayı ve ülkemizi etkisi altına alan COVID-19 pandemisinin baş göstermesi düşünülmüştür. Pandemiye bağlı olarak hem hasta örnekleminin oluşturulmasında zorluk yaşanmıştır hem de hasta popülasyonunun yaşam stili rutin takip dönemlerinden farklılaşmıştır. Hastaların hem izolasyon dönemi hem de hastanelerin riskli alanlar olması düşüncesi ile hastane başvurusu azalması durumları dolayısıyla hasta takiplerinde aksamalar olmuştur. Ek olarak pandemi sebebiyle hastaların yaşam tarzı alışkanlıkları, beslenme tercihleri rutin dönemlerine kıyasla fazlasıyla değişkenlik göstermiştir.

Çalışmamızda potasyum, kalsiyum ve fosfor değerleri mevsimler arasında farklılık göstermiştir. Potasyum ortalaması güz mevsiminde bahar mevsimine göre daha yüksektir. Arora ve ark.'na ait çalışmada yaz ve kış mevsimleri arasında potasyum değeri açısından fark saptanmamıştır. Koyama ve ark. (80) tarafından 2022 yılında yayınlanan ve acil polikliniğine hiperkalemi ile başvuran renal disfonksiyonlu hastaları değerlendiren çalışmada, kış mevsiminde diğer mevsimlere göre belirgin artış olduğu raporlanmıştır. Fakat bu çalışma hiperkalemi durumu gelişmediği takdirde mevsimsel varyasyonun ne şekilde olacağını ortaya koymamaktadır. 2002 yılında Cheung ve ark. (81) tarafından yayınlanan, kronik hemodiyaliz hastalarında laboratuvar değerlerinin mevsimsel değişimini inceleyen çalışmada potasyum değerleri mevsimsel varyasyon göstermektedir fakat bu varyasyon örneğin alındığı günün sıcaklık değeri ile düzenlendiğinde bu fark ortadan kalkmaktadır. Çalışmamızdaki farkın da örneklerin alındığı günlerdeki sıcaklık farkından kaynaklanmış olması olasıdır. Kalsiyum ortalaması kış mevsiminde yaz ve güz mevsiminden; bahar mevsiminde yaz mevsiminden ve güz mevsiminde yaz mevsiminden daha yüksektir. Yaptığımız araştırmalara göre çalışmamız, kalsiyum değerinin yaz mevsiminde diğer mevsimlerden anlamlı düşük bulunduğu literatürdeki ilk çalışmadır. Böbrek Hastalığı: Global Sonuçların İyileştirilmesi Çalışma Grubu (KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes Work Group) önerilerine göre kalsiyum, kronik



böbrek hastalıklarında mevsimsel varyasyon göstermediği belirlenen parametrelerdendir (82). Çalışmamız verisi literatürdeki bu veri ile örtüşmemektedir. Hastaların fosfor değerleri incelendiğinde ise yaz mevsiminde kış mevsiminden daha yüksek bulunmuştur. Güncel literatürde KBH hastalarında fosfor değerlerinin mevsimsel varyasyonunu inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır. Lederer (83)'e ait 2014 yılı yayınında kan fosfor değerlerinin belirleyici parametrelerinden birinin mevsimler olabileceği bildirilmiş olup mekanizması ve değişimin hangi mevsimde hangi yönde olacağı bilgisinin bulunmadığı belirtilmiştir. Çalışmamızda elde edilen, KBH hastalarında yaz mevsiminde kış mevsimine göre fosfor değerlerinin daha yüksek olduğu bilgisi literatüre önemli bir katkı sağlama potansiyeline sahiptir.

Hastaların 2 yıllık takipleri sürecinde ilk ve son GFH değerlerinin karşılaştırılması sonucunda, ortalama GFH değerinin 38,28'den 30,97 değerine istatistiksel anlamlı olarak düştüğü belirlenmiştir. Hastaların 267 tanesinde GFH değerinin düştüğü, 19 tanesinde ise arttığı belirlenmiştir (Şekil 1). Hastaların GFH değişim ortalamasının çeşitli değişkenler ile analizi yapıldığında cinsiyet, komorbidite varlığı, beta blokör kullanımı, alfa blokör kullanımı, diüretik kullanımı ve allopurinol kullanımı ile değişmediği belirlenmiştir. Literatürde cinsiyete göre GFH değişiminde farklılık belirleyen net bir çalışma olmasa da GFH'nin kötü yöndeki progresyonunun kadın cinsiyette daha yavaş olduğunu belirten yayınlar mevcuttur (84). Özellikle kadın cinsiyetin son evre böbrek hastalığı geliştirme riski erkeklere göre belirgin daha düşük bildirilmektedir. Bulgularımıza göre komorbiditesi bulunmayan hastaların GFH değişimi negatif yönde 9,29 ortalama ile komorbiditesi olan hastaların negatif yöndeki 7,05 ortalama GFH değişiminden daha yüksektir. Komorbiditesi olan hastaların GFH'sinin daha kötü prognoz göstermesi beklenirken bu ters yönlü ilişkide sebep olarak komorbiditesi olan hastaların tedavi yönetiminin daha sıkı ve renoprotektif ajan kullanımı olabileceği, bu hastaların tedavi uyumunun daha yüksek olabileceği düşünülmüştür.

Yaşı 60'dan düşük olan hastalarda negatif yönlü GFH değişimi yaşı 60 ve üzeri olan hastalara göre daha fazladır. Literatüre göre 60 yaş üzerinde GFH düşüşü tüm insanlar için 60 yaş altındakilere göre daha hızlı olmaktadır (85). Fakat 60 ve üzeri yaşa sahip hastalarda bazal GFH değerinin halihazırda düşük olması ve bu sebeple sayısal olarak az düşüşe rağmen oransal olarak ciddi GFH düşüşleri bu sonucun ortaya çıkmasında etken olarak düşünülmüştür. Ek olarak genç hastalarda tedavi uyumunun düşüklüğü,

dekompanzasyona gitme riskinin yüksekliği de etkili olabilecek diğer değişkenlerdir. Kalsiyum kanal blokörü kullanan hastaların GFH değişim ortalaması negatif yönde kullanmayanlarınkine göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. KKB kullanan hastaların GFH değişimindeki prgonozunun daha iyi olması literatürle uyuşan ve beklenen bir bulgudur. ACEi veya ARB kullanan hastaların negatif yönde ortalama GFH değişimi 7,98 iken kullanmayan hastaların negatif yönde ortalama GFH değişimi 6,61 hesaplanmıştır. Kullanmayanlarda istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür. ACEi veya ARB kullanan hastaların takipte daha yüksek GFH düşüşü göstermesine sebep olarak; çalışmamızda değerlendirilen hastaların ACEi veya ARB'ye başlangıç tarihi verileri bilinmemektedir ve ACEi ve ARB yeni başlanan hastalarda GFH düşüşü daha fazla olabilmektedir, bu sebeple ACEi ve ARB kullanan hastalarda daha fazla GFH düşüşü görülmesi buna bağlanmıştır. Çalışmamızın bu verisi hastaların ilaçları kombine kullanmaları durumunda GFH değişimlerinin ne şekilde olduğunu inceleyen ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır.

Hastaların komorbiditelerinin tekli veya kombine hallerinin gruplara ayrılması ile yapılan analizde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat komorbiditesi bulunmayan hasta grubunun 9,71 ortalama ile negatif yönde belirgin yüksek GFH değişimi dikkat çekmektedir. İzole olarak kardiyak hastalık (GFH değişim ortalaması 5,65), hipertansiyonla beraber kardiyak hastalık (GFH değişim ortalaması 4,32), DM ile beraber kardiyak hastalık (GFH değişim ortalaması 4,31) ve hem hipertansiyon hem DM ile beraber kardiyak hastalık (GFH değişim ortalaması 6,63) gruplarının diğer gruplara kıyasla negatif yönde görece düşük değişimi dikkat çekmektedir. Kardiyak hastalığı bulunan hastalarda kardiyoproteksiyon açısından daha agresif kontrol sağlanıyor oluşu bu değişimlerin bu gruplarda daha az oluşuna sebep olarak düşünölmüştür. Literatürde renoproteksiyonun yanında halihazırda risk düşük olsa dahi kardiyoproteksiyon sağlanarak komplikasyon riskinin ve yetmezliğe giden progresyon sürecinin yavaşlatılabileceği belirtilmektedir (74). Çalışmamızın oldukça değerli bu bulgusuna göre kardiyak açıdan henüz komplikasyon gelişmemiş olsa dahi hastalığın en başındaki seyrinde dahi kardiyoprotektif ajan kullanımı ve hayat stili değişimlerinin önerilmesi gerekliliği ortaya konmuştur.

Çalışmada yer alan hastaların kullandıkları diüretik çeşidine göre ayrılan gruplarında GFH değişimi açısından fark saptanmamıştır. Hem tiazid grubu hem de kıvrım

diüretikleri gruplarının ortalama GFH değişim değerleri diüretik kullanmayan hastalara yakın hesaplanmıştır.

GFH değişiminde sosyodemografik verilerin ve ilaç kullanımı durumlarının tek tek basit regresyon analizi ile etkisi değerlendirilmiştir. Yaş haricinde herhangi bir parametre için anlamlılık elde edilememiştir. Yaş için ise anlamlı sonuç elde edildikten sonra GFH değişimini belli değerde öngörebilen yaş değişkenli model oluşturulmuştur. Yaş değişkeni ile GFH varyansının %3,3'ünün açıklanabildiği bulunmuştur. Biyokimyasal olarak hesaplanan GFH değerlerinin formülünde yaşın yeri olduğu ve kreatinin gibi ciddi bir belirleyicinin olduğu bilindiğinden yaş değişkeninin anlamlı modelinin kurulabilmesi de, kurulan modelin düşük yüzde ile GFH değişimini predikte edebilmesi de literatür ile uyumludur.

GFH değişimine komorbiditenin tüm alt gruplarının birlikte etkisi çoklu doğrusal regresyon analizi ile incelenmiştir. Anlamlı sonuç elde edilemediğinden model kurulamamıştır.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

1) KBH nedeniyle takipli hastaların %9,8 oran ile 28 tanesinde herhangi bir komorbid hastalık bulunmamaktadır. KBH'nin geleneksel etiyolojik sebepleri olmadan gelişebileceği gibi herhangi bir komorbidite olmadan seyredebileceği de akılda tutulmalı ve hekimlerin farkındalığının artması ile uzun vadeli komplikasyonları ve kötü prognostik seyrinin yavaşlatılmasına dikkat çekilmelidir. Ek olarak komorbiditesi bulunmayan bu hasta popülasyonlarında etiyolojiyi aydınlatmak adına ileri çalışmalar dizayn edilmesi literatüre önemli katkılar sağlayabilecektir.

2) Örnekleminizde yer alan hastaların %87 oran ile 249 tanesinde hipertansiyon komorbiditesi belirlenmiştir. Hipertansiyon KBH hastaları için hem neden hem de sonuçtur. KBH açısından takipli tüm hastalarda kan basıncı regülasyonu ve medikal tedavi oldukça önemli gözükmektedir.

3) Hastaların %51,6'sı KKB; %51,6'sı ACEi/ARB; %43,6'sı beta blokör; %42,5'i diüretik; %14,6'sı alfa blokör tedavisi altındadır. Medikal tedavilerin renoprotektif ve kardiyoprotektif özellikleri düşünüldüğünde çalışmamız bulguları genel tedavi rehberi önerileri ile örtüşmektedir.

4) Hastaların 122 tanesi diüretik tedavisi alırken bu grubun büyük çoğunluğunun tiyazid grubu diüretik alan 59 hasta oluşturmaktadır. KBH yönetiminde tiyazid ve kıvrım diüretikleri sıklık sıralamasındaki kullanım çalışmamız ile uyumludur.

5) KBH için tamamlayıcı tedavilerden olan allopürinolon çalışmamızda yer alan hastaların 125 tanesinde kullanıldığı tespit edilmiştir. Yüksek oranda kullanımda olması literatürde bildirilen olumlu etkilerinden dolayı desteklenmelidir.

6) İdrarda protein ölçümleri yapılabilen 48 hastalık örneklem için kış, bahar, yaz ve güz mevsimleri arasında üre, kreatin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, ürik asit, GFH, 24 saatlik idrarda protein miktarı, klerensi ve sistol ile diastol değerleri açısından fark belirlenmemiştir. Daha geniş bir örneklem ile mevsimsel varyasyonun proteinüri açısından incelenmesi gereği halen önemli gözükmemektedir.

7) 287 hasta için kış, bahar, yaz ve güz mevsimleri arasında üre, kreatinin, sodyum, ürik asit, GFH, sistol ve diastol değerleri açısından fark belirlenmemiştir. Çalışmamız verilerine göre GFH istatistiksel anlamlı olarak mevsimsel varyasyon göstermemektedir. Mevsimler arasında GFH farklılığının tespit edilememesi nedeni olarak ise COVID-19 pandemisi dolayısıyla hem hasta popülasyonunun azalması hem de hastaların rutin hayat standartlarının değişmesi düşünülmüştür.

8) 287 hasta için kış, bahar, yaz ve güz mevsimleri arasında potasyum, kalsiyum ve fosfor değerleri farklılık göstermektedir. Kandaki potasyum değeri ortalaması güz mevsiminde bahar mevsimine göre daha yüksektir.

9) Kandaki kalsiyum değeri ortalaması kış mevsiminde yaz ve güz mevsiminden; bahar mevsiminde yaz mevsiminden ve güz mevsiminde yaz mevsiminden daha yüksektir. Kalsiyum değeri en düşük yaz mevsiminde tespit edilmiştir. D vitamini ile kalsiyum ilişkisi düşünüldüğünde; bu bulgu yeni çalışmalar ile tekrarlanması ve sebebinin aydınlatılması açısından ileri çalışmalarla tekrar değerlendirilmelidir.

10) Kandaki fosfor değeri ortalaması ise yaz mevsiminde kış mevsiminden daha yüksek bulunmuştur. KBH hastalarında kan fosfor düzeyinin bu mevsimsel varyasyonu literatürde ilk kez gösterilmiştir ve literatüre önemli bir katkı olabileceği tarafımızca düşünülmektedir.

11) Hastaların 2 yıllık takiplerinde GFH değerleri anlamlı olarak düşmüştür. Hastaların 267 tanesinin GFH'ı düşerken 19 tanesinin GFH'ı artmıştır.

12) Hastaların GFH değişim miktarı cinsiyet, komorbidite varlığı, beta blokör kullanımı, alfa blokör kullanımı, diüretik kullanımı ve allopurinol kullanımı ile farklılık göstermemektedir.

13) 60 yaşından küçük hastalarda negatif yönlü GFH değişimi 60 yaşından büyük hastalara göre daha fazladır. İlerleyen yaş dönemlerinde bazal GFH değeri halihazırda düşük olduğu için GFH'daki değişimin sayısal olarak değil de oransal olarak belirlenmesinin daha verimli sonuçlar ortaya koyabileceği tarafımızca önerilmektedir.

14) KKB kullanan hastaların GFH değişimi negatif yönde, kullanmayanlarınkine göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. ACEi/ARB kullananlarda ise tam tersi olarak bulunmuştur. Hastaların örnekleminizde olduğu gibi kombine tedaviler aldığı durumları ayrıntılı inceleyen ileri çalışmalar, bu değişimleri açıklamakta daha önemli yönlendirmeler sağlayabilecektir.

15) Hastaların GFH değişimi komorbidite grupları ve diüretik kullanım gruplarına göre farklılık göstermemiştir.

16) GFH değişiminde sosyodemografik verilerin ve ilaç kullanımı durumlarının regresyon analizi ile etkisi değerlendirildiğinde sadece yaş parametresi için anlamlılık belirlenmiş ve model kurulabilmiştir. GFH varyansının %3,3'ünü açıklayabilen yaş için kurulan model Tablo 17'de belirtilmiştir.

## ÖZET

Kronik böbrek hastalığı popülasyonun oldukça büyük kısmını etkilemekte ve zamanla progrese olarak ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu hastalığın klinik olarak net bir tedavisi olmadığından progresyonunun önlenmesi veya yavaşlatılması ana tedavi yaklaşımıdır. Tedavide hastalığın progresyon sürecinin hedeflenebilmesi için ise progresyona etki eden faktörlerin belirlenmesi gerekmektedir. Mevsimsel farklılığın yanında progresyon sürecine etkisi bulunabilecek faktörler çalışmanın ana araştırma konusudur. Çalışmamıza kronik böbrek hastalığı tanısı bulunan 287 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızları, kreatinin, üre, elektrolitler gibi biyokimyasal kan parametreleri; idrar örneklerinden çalışılan biyokimyasal parametreleri ve kan basıncı ölçümü değerleri incelenmiştir. Yapılan analizlerde mevsimler arasında glomerüler filtrasyon hızı, üre, kreatinin, sodyum, ürik asit, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı değerleri açısından fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Küçük bir örneklem ile bakılan idrar parametreleri içinde mevsimler arasında fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Güz mevsiminde hastaların potasyum değeri bahar mevsiminden daha yüksektir ( $p=0,018$ ). Kalsiyum değeri kış, bahar ve güz mevsiminde yaz mevsiminden daha yüksektir (sırasıyla p değerleri  $<0,001$ ;  $<0,001$ ;  $0,021$ ). Fosfor değeri de yaz mevsiminde kış mevsiminden daha yüksektir ( $p=0,008$ ). Hastaların takip süreçlerinde ortalama glomerüler filtrasyon hızları düşmüştür ( $p<0,001$ ). Glomerüler filtrasyon hızı değişimi cinsiyet; komorbidite varlığı; beta blokör, alfa blokör, diüretik ve allopurinol kullanımı ile değişmemiştir ( $p>0,05$ ). 60 yaşından büyük olanlarda, kalsiyum kanal blokörü kullananlarda ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanmayanlarda glomerüler filtrasyon hızı daha yavaş azalmaktadır (sırasıyla p değerleri  $0,017$ ;  $0,045$ ;  $0,032$ ). Sonuç olarak kronik böbrek hastalarının takibinde glomerüler filtrasyon hızı mevsimsel varyasyon göstermemiştir. Yaş ve kalsiyum kanal blokörü kullanım durumu hastalık progresyonunu etkilemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik böbrek hastalığı, glomerüler filtrasyon hızı, progresyon, mevsimsel varyasyon

# EVALUATION OF FACTORS AFFECTING RENAL FUNCTION AND SEASONAL VARIATIONS OF RENAL FUNCTIONS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS

## SUMMARY

Chronic kidney disease has the impact on the large part of the population and causes serious complications as it progresses over time. Since there is no clinically known treatment for this pathology, preventing or slowing its progression is the main treatment approach. With a view to target the progression of the disease in treatment, it is necessary to clarify the factors affecting the progression. Beside seasonal differences, the factors that may have an effect on the progression process are the main research topics of our study. Our study sample includes 287 patients with a diagnosis of chronic kidney disease. With these patients biochemical blood parameters such as predicted glomerular filtration rates, creatinine, urea, electrolytes; The biochemical parameters studied from urine samples and blood pressure measurement values were examined. In our analyzes, no difference was found between the seasons in terms of glomerular filtration rate, urea, creatinine, sodium, uric acid, systole and diastole values ( $p > 0,05$ ). There was no difference between seasons in the urine parameters measured with a small sample ( $p > 0,05$ ). The potassium value of the patients in the autumn season is higher than in the spring season ( $p = 0,018$ ). Calcium value is higher in winter, spring and autumn according to summer (respectively  $p$  values  $< 0,001$ ;  $< 0,001$ ;  $0,021$ ). Phosphorus value is also higher in summer than in winter ( $p = 0,008$ ). The mean glomerular filtration rate of the patients decreased at the end of follow-up period ( $p < 0,001$ ). Glomerular filtration rate change did not differ with gender; presence of comorbidity; use of beta-blockers, alpha-blockers, diuretics and allopurinol ( $p > 0,05$ ). The glomerular filtration rate decreases more slowly in those older than 60 years of age, calcium channel blocker users and non-user of angiotensin-converting enzyme inhibitors (respectively  $p$  values  $0,017$ ;  $0,045$ ;  $0,032$ ). As a result, glomerular filtration rate did not show seasonal variation in the follow-up of chronic kidney patients. Usage of calcium channel blockers and age affect disease progression.

**Key words:** Chronic kidney disease, glomerular filtration rate, progression, seasonal variation



## KAYNAKLAR

1. Evans M, Lewis RD, Morgan AR, Whyte MB, Hanif W, Bain SC, et al. A Narrative Review of Chronic Kidney Disease in Clinical Practice: Current Challenges and Future Perspectives. *Adv Ther.* 2022;39(1):33-43.
2. Altun B, Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, Ateş K, Ecder T, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in adults with chronic kidney disease in Turkey: results from the CREDIT study. *Kidney Blood Press Res.* 2012;36(1):36-46.
3. Arora S, Ps P, Sahoo J, Vairappan B, Parameswaran S. Seasonal Changes in Kidney Function in CKD of Uncertain Etiology. *Kidney Int Rep.* 2021;6(11):2918-21.
4. Goto S, Hamano T, Ogata S, Masakane I. Seasonal variations in cause-specific mortality and transition to renal replacement therapy among patients with end-stage renal disease. *Scientific Reports.* 2020;10(1):2325.
5. Inagaki K, Yasuda Y, Ando M, Kaihan AB, Hachiya A, Ozeki T, et al. Seasonal proteinuria changes in IgA nephropathy patients after proteinuria remission. *PLoS One.* 2017;12(11):e0187607.
6. Wada Y, Hamamoto Y, Ikeda H, Honjo S, Kawasaki Y, Mori K, et al. Seasonal variations of urinary albumin creatinine ratio in Japanese subjects with Type 2 diabetes and early nephropathy. *Diabet Med.* 2012;29(4):506-8.
7. Iwahori T, Miura K, Obayashi K, Ohkubo T, Nakajima H, Shiga T, et al. Seasonal variation in home blood pressure: findings from nationwide web-based monitoring in Japan. *BMJ Open.* 2018;8(1):e017351.
8. Chang HL, Wu CC, Lee SP, Chen YK, Su W, Su SL. A predictive model for progression of CKD. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(26):e16186.
9. Shabaka A, Cases-Corona C, Fernandez-Juarez G. Therapeutic Insights in Chronic Kidney Disease Progression. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:645187.
10. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158765.
11. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395(10225):709-33.
12. Kassebaum N, Arora M, Barber R, Bhutta Z, Brown J, Carter A, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet.* 2016;388:1603-58.
13. Schnaper HW. The Tubulointerstitial Pathophysiology of Progressive Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24(2):107-16.
14. Lee HS. Mechanisms and consequences of TGF- $\beta$  overexpression by podocytes in progressive podocyte disease. *Cell Tissue Res.* 2012;347(1):129-40.

15. Daehn IS. Glomerular Endothelial Cell Stress and Cross-Talk With Podocytes in Early [corrected] Diabetic Kidney Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:76.
16. Ruiz-Ortega M, Rayego-Mateos S, Lamas S, Ortiz A, Rodrigues-Diez RR. Targeting the progression of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(5):269-88.
17. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238-52.
18. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *Jama*. 2015;313(8):837-46.
19. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):825-30.
20. Kidney International Organisation. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf). 2012.
21. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382(9888):260-72.
22. World Health Organization. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. <https://www.who.int/bulletin/volumes/96/6/17-206441/en/>. 2018. Accessed Apr 2021.
23. Pecly IMD, Azevedo RB, Muxfeldt ES, Botelho BG, Albuquerque GG, Diniz PHP, et al. COVID-19 and chronic kidney disease: a comprehensive review. *J Bras Nefrol*. 2021;43(3):383-99.
24. Hsu PFC-y. Chronic kidney disease (newly identified): Clinical presentation and diagnostic approach in adults 2022 [updated Jun 24, 2022. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/chronic-kidney-disease-newly-identified-clinical-presentation-and-diagnostic-approach-in-adults>.
25. Hildebrandt F. Genetic kidney diseases. *Lancet*. 2010;375(9722):1287-95.
26. Smyth LJ, Duffy S, Maxwell AP, McKnight AJ. Genetic and epigenetic factors influencing chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;307(7):F757-76.
27. Reddy MA, Natarajan R. Recent developments in epigenetics of acute and chronic kidney diseases. *Kidney Int*. 2015;88(2):250-61.
28. Dwivedi RS, Herman JG, McCaffrey TA, Raj DS. Beyond genetics: epigenetic code in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011;79(1):23-32.
29. Abdel-Kader K, Unruh ML, Weisbord SD. Symptom burden, depression, and quality of life in chronic and end-stage kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(6):1057-64.
30. Tuegel C, Bansal N. Heart failure in patients with kidney disease. *Heart*. 2017;103(23):1848-53.

31. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382(9889):339-52.
32. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011;79(12):1341-52.
33. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-81.
34. Kottgen A, Russell SD, Loehr LR, Crainiceanu CM, Rosamond WD, Chang PP, et al. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(4):1307-15.
35. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bhave N, Bragg-Gresham J, et al. US Renal Data System 2017 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(3 Suppl 1):A7.
36. Honeycutt AA, Segel JE, Zhuo X, Hoerger TJ, Imai K, Williams D. Medical costs of CKD in the Medicare population. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(9):1478-83.
37. Wang V, Vilme H, Maciejewski ML, Boulware LE. The Economic Burden of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease. *Semin Nephrol*. 2016;36(4):319-30.
38. Kerr M, Bray B, Medcalf J, O'Donoghue DJ, Matthews B. Estimating the financial cost of chronic kidney disease to the NHS in England. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27 Suppl 3(Suppl 3):iii73-80.
39. Darlington O, Dickerson C, Evans M, McEwan P, Sörstadius E, Sugrue D, et al. Costs and Healthcare Resource Use Associated with Risk of Cardiovascular Morbidity in Patients with Chronic Kidney Disease: Evidence from a Systematic Literature Review. *Adv Ther*. 2021;38(2):994-1010.
40. Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int*. 2013;83(6):1010-6.
41. Vanholder R, Baurmeister U, Brunet P, Cohen G, Glorieux G, Jankowski J. A bench to bedside view of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(5):863-70.
42. Lisowska-Myjak B. Uremic toxins and their effects on multiple organ systems. *Nephron Clin Pract*. 2014;128(3-4):303-11.
43. Eloit S, Schepers E, Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Van Biesen W, et al. Estimated glomerular filtration rate is a poor predictor of concentration for a broad range of uremic toxins. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(6):1266-73.
44. Garasto S, Fusco S, Corica F, Rosignuolo M, Marino A, Montesanto A, et al. Estimating glomerular filtration rate in older people. *Biomed Res Int*. 2014;2014:916542.

45. Lamb EJ, Stevens PE. Estimating and measuring glomerular filtration rate: methods of measurement and markers for estimation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014;23(3):258-66.
46. Inker LA, Levey AS, Pandya K, Stoycheff N, Okparavero A, Greene T. Early change in proteinuria as a surrogate end point for kidney disease progression: an individual patient meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(1):74-85.
47. Martin H. Laboratory measurement of urine albumin and urine total protein in screening for proteinuria in chronic kidney disease. *Clin Biochem Rev.* 2011;32(2):97-102.
48. Wu HY, Peng YS, Chiang CK, Huang JW, Hung KY, Wu KD, et al. Diagnostic performance of random urine samples using albumin concentration vs ratio of albumin to creatinine for microalbuminuria screening in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014;174(7):1108-15.
49. McTaggart MP, Newall RG, Hirst JA, Bankhead CR, Lamb EJ, Roberts NW, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care tests for detecting albuminuria: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;160(8):550-7.
50. Perazella MA. The urine sediment as a biomarker of kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):748-55.
51. (TND) TND. Kılavuz ve Kitaplar 2022 [Available from: <https://nefroloji.org.tr/tr/kilavuz-ve-kitaplar>].
52. Müdürlüğü TCSB-HSG. Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı (2018-2023) Eylem Planı 2018 [Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kronikhastaliklar-haberler/turkiye-bobrek-hastaliklari-onleme-ve-kontrol-programi-2018-2023.html>].
53. Chen IR, Wang SM, Liang CC, Kuo HL, Chang CT, Liu JH, et al. Association of walking with survival and RRT among patients with CKD stages 3-5. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(7):1183-9.
54. Robinson-Cohen C, Littman AJ, Duncan GE, Weiss NS, Sachs MC, Ruzinski J, et al. Physical activity and change in estimated GFR among persons with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(2):399-406.
55. Hellberg M, Höglund P, Svensson P, Clyne N. Randomized Controlled Trial of Exercise in CKD-The RENEXC Study. *Kidney Int Rep.* 2019;4(7):963-76.
56. MacKinnon HJ, Wilkinson TJ, Clarke AL, Gould DW, O'Sullivan TF, Xenophontos S, et al. The association of physical function and physical activity with all-cause mortality and adverse clinical outcomes in nondialysis chronic kidney disease: a systematic review. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018;9(11):209-26.
57. Chauveau P, Aparicio M, Bellizzi V, Campbell K, Hong X, Johansson L, et al. Mediterranean diet as the diet of choice for patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(5):725-35.
58. Rhee CM, Ahmadi SF, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(2):235-45.

59. Wanner C, Tonelli M. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* 2014;85(6):1303-9.
60. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020;98(4s):S1-s115.
61. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2021;398(10302):786-802.
62. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219-29.
63. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57.
64. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-57.
65. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.
66. U.S. Food & Drug Administration (FDA). FDA approves treatment for chronic kidney disease. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-treatment-chronic-kidney-disease>. 2021. Accessed 08.2022.
67. Ephraim RKD, Asamoah CA, Abaka-Yawson A, Kwadzokpui PK, Adusei S. Climate change causes changes in biochemical markers of kidney disease. *BMC Nephrology.* 2020;21(1):542.
68. Borg M, Bi P, Nitschke M, Williams S, McDonald S. The impact of daily temperature on renal disease incidence: an ecological study. *Environ Health.* 2017;16(1):114.
69. Hansen AL, Bi P, Ryan P, Nitschke M, Pisaniello D, Tucker G. The effect of heat waves on hospital admissions for renal disease in a temperate city of Australia. *Int J Epidemiol.* 2008;37(6):1359-65.
70. Masugata H, Senda S, Inukai M, Himoto T, Murao K, Hosomi N, et al. Seasonal Variation in Estimated Glomerular Filtration Rate Based on Serum Creatinine Levels in Hypertensive Patients. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine.* 2011;224(2):137-42.
71. Karasar N. BİLİMSEL ARAŞTIRMA YÖNTEMİ: Kavramlar, İlkeler, Teknikler. İkinci yazım, 36.basım ed: Nobel Akademik Yayıncılık; 2020 Aralık, 2020.
72. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.

73. Tedla FM, Brar A, Browne R, Brown C. Hypertension in chronic kidney disease: navigating the evidence. *Int J Hypertens*. 2011;2011:132405.
74. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs*. 2019;79(4):365-79.
75. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(8):1388-93.
76. Bi SH, Cheng LT, Zheng DX, Wang T. Seasonal changes in blood pressure in chronic kidney disease patients. *Clin Nephrol*. 2010;73(3):216-20.
77. Modesti PA, Morabito M, Massetti L, Rapi S, Orlandini S, Mancia G, et al. Seasonal blood pressure changes: an independent relationship with temperature and daylight hours. *Hypertension*. 2013;61(4):908-14.
78. Masugata H, Senda S, Inukai M, Himoto T, Murao K, Hosomi N, et al. Seasonal variation in estimated glomerular filtration rate based on serum creatinine levels in hypertensive patients. *Tohoku J Exp Med*. 2011;224(2):137-42.
79. de Lorenzo A, Liaño F. High temperatures and nephrology: The climate change problem. *Nefrología (English Edition)*. 2017;37(5):492-500.
80. Koyama T, Makinouchi R, Machida S, Matsui K, Shibagaki Y, Imai N. Seasonal Changes in the Prevalence of Hyperkalemia in the Emergency Department: A Single Center Study. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(2).
81. Cheung AK, Yan G, Greene T, Daugirdas JT, Dwyer JT, Levin NW, et al. Seasonal Variations in Clinical and Laboratory Variables among Chronic Hemodialysis Patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002;13(9):2345.
82. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009(113):S1-130.
83. Lederer E. Regulation of serum phosphate. *J Physiol*. 2014;592(18):3985-95.
84. Kattah AG, Garovic VD. Understanding sex differences in progression and prognosis of chronic kidney disease. *Ann Transl Med*. 2020;8(14):897.
85. Glasscock RJ, Winearls C. Ageing and the glomerular filtration rate: truths and consequences. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2009;120:419-28.

# EKLER

## EK 1 ETİK KURUL ONAYI



### GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU



BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Açık Adı	Kronik Böbrek Hastalarında Renal Fonksiyonların Mevsimsel Değişimi ve Böbrek Fonksiyonlarını Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi			
	Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Prof. Dr. Gülşüm ÖZKAN / TNKÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları			
	Etik Kurul Toplantı Tarihi	26.12.2019			
	Araştırma Protokol Numarası	2019.252.12.27			
	Araştırmanın Türü	Prospektif <input checked="" type="checkbox"/>	Retrospektif <input type="checkbox"/>	Diğer:	
	Araştırmanın Destekleyicisi	TÜBİTAK <input type="checkbox"/>	TNKÜ BAP <input type="checkbox"/>	Araştırmacı <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer:
	Araştırmanın Bütçesi	150 ₺			
	Araştırmanın Merkezi	Tek Merkezli <input checked="" type="checkbox"/>	Çok Merkezli <input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.				

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

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
		E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ali Rıza KIZILAR	Biyofizik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Savaş GÜZEL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yakup ALBAYRAK	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ayşin NALBANTOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL	Tıbbi Mikrobiyoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Birol TOPÇU	Biyoistatistik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ümit ÇETİN	Ortopedi ve Travmatoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Naile Esra SAKA	Adli Tıp	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sonat Pınar KARA	İç Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Uğur TOSUN	Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıkları Hemşireliği	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\*: Toplantıda Buluna

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ali Rıza KIZILAR  
İmza: