

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MARAŞ OTU VE SİĞARA KULLANIMININ SAĞLIKLI
ERKEKLERDE BÖBREK FONKSİYONLARINA ETKİSİ**

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. EKREM DOĞAN

DR. MUSTAFA CERİT
UZMANLIK TEZİ
KAHRAMANMARAŞ – 2010

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MARAŞ OTU VE SİGARA KULLANIMININ SAĞLIKLI
ERKEKLERDE BÖBREK FONKSİYONLARINA ETKİSİ**

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. EKREM DOĞAN

DR. MUSTAFA CERİT
UZMANLIK TEZİ
KAHRAMANMARAŞ – 2010

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince, desteğini esirgemeyen, tezimin her aşamasında destek olan tez danışmanım ve nefroloji bilim dalı başkanı Sayın Doç. Dr. Ekrem DOĞAN' a, eğitimime değerli katkıları olan iç hastalıkları anabilim dalı ve romatoloji bilim dalı başkanımız Sayın Doç. Dr. Mehmet SAYARLIOĞLU' na, gastroenteroloji bilim dalı başkanımız Sayın Doç. Dr. Bülent KANTARÇEKEN' ne, endokrinoloji bilim dalı başkanımız Sayın Doç. Dr. Mesut ÖZKAYA' ya, nefroloji bilim dalı hocamız Sayın Doç. Dr. Hayriye SAYARLIOĞLU' na, gastroenteroloji bilim dalı hocamız Doc. Dr. Ali ÇETİNKAYA' ya, endokrinoloji bilim dalı hocamız Yard. Doc. Dr. Kamile GÜL' e ayrıca istatistiki değerlendirmelerde yardımcı olan Doç. Dr. Hasan EKERBİÇER'e bu dönem boyunca aynı ortamı paylaştığım asistan arkadaşlarıma, tüm servis hemşirelerine ve ayrıca hastane personellerine, teşekkür ederim.

Ayrıca her zaman ve her konuda yardımlarını esirgemeyen, sevgisini ve desteğini hep yanımda bulduğum eşim Fatma Cerit' e, kızım Tuana' ya ve aileme, sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürler.

Dr.Mustafa Cerit

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
TABLO LİSTESİ	V
GRAFİK LİSTESİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	VIII
SUMMARY	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Böbrek	4
2.1.1. Nefronun yapısı	4
2.1.2. Nefronların temel işlevleri	5
2.2. Renal Klirens	5
2.3. GFR	6
2.4. Klinik Pratikte GFR Ölçümü	8
2.4.1. Plazma kreatinin tayini	9
2.4.1.1. Kreatinin klirensi (Ccr)	9
2.4.1.1.1. Aralıklı idrar toplanması	10
2.4.1.1.2. Cockcroft Gault formülü ile tahmini kreatinin klirensi	10
2.4.1.1.3. MDRD Çalışmasındaki formüller ile tahmini GFR	11
2.4.2. Kan üre nitrojeni (BUN) tayini	12
2.4.3. Diğer GFR ölçüm yöntemleri	12
2.4.3.1. İnülin injeksiyonu ile plazma klirensi inülin klirensi	12
2.4.3.2. Düşük molekül ağırlıklı proteinler (LMWP)	12
2.4.4. Sintigrafik yöntemlerle GFR ölçülmesi	13
2.5. GFR'nin Normal değerleri ve varyasyonları	14
2.6. Proteinüri	14
2.7. Maraş otu	16

2.7.1. Maraş otu ile ilgili önceki çalışmalar	16
2.7.2. Maraş otu ve böbrek fonksiyonları ile yapılmış çalışmalar	18
2.8. Sigara ve böbrek	18
2.8.1. Sigara ve böbrek fonksiyonları üzerine yapılmış çalışmalar	18
2.8.2. Sigaranın serum lipid düzeylerine üzerine etkisi	19
2.8.3. Sigaranın kan basıncına etkileri	19
2.8.4. Sigaraya bağlı böbrek hasarı gelişmesinde rol oynayan mekanizmalar ve hiperfiltrasyonun önemi	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	35
6. KAYNAKLAR	39

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Biyokimya ve hemogram tetkikleri normal referans aralıkları	24
Tablo 2. Gruplar arası demografik ve laboratuvar veri ortalamaları	26
Tablo-3. Maraş otu kullanıcıları ile kontrol grubu arasında lipid düzeyleri kıyaslaması	27
Tablo-4. Maraş otu ve sigara kullanıcıları arasında lipid düzeyleri kıyaslaması	28
Tablo-5. Sigara kullanıcıları ile kontrol grubu arasında lipid düzeyleri kıyaslaması	28
Tablo-6. Maraş otu kullanıcıları ile kontrol grubu arasındaki böbrek fonksiyon testleri kıyaslaması	29
Tablo-7. Maraş otu ve sigara kullanıcıları arasında böbrek fonksiyon testleri kıyaslaması	30
Tablo-8. Sigara kullanıcıları ile kontrol grubu arasındaki böbrek fonksiyon testleri kıyaslaması	30

GRAFİK LİSTESİ

Grafik-1 Maraş otu ve sigara kullanıcıları ile kontrol gruplarının böbrek fonksiyonlarının kıyaslaması	31
Grafik-2 Maraş otu kullanım süresi ile GFR CGF korelasyonu	31
Grafik-3 Maraş otu kullanım süresi ile GFR MDRD korelasyonu	32
Grafik-4 Maraş otu kullanım süresi ile proteinüri korelasyonu	32
Grafik-5 Sigara kullanım süresi ile GFR CGF korelasyonu	33
Grafik-6 Sigara kullanım süresi ile GFR MDRD korelasyonu	33
Grafik-7 Sigara kullanım süresi ile proteinüri korelasyonu	34

KISALTMALAR

Alb:	Albumin
ALT:	Alanin aminotransferaz
AST:	Aspartat aminotransferaz
BUN:	Kan üre azotu (Blood Urea Nitrogen)
CBC:	Tam kan sayımı
Ccr:	Kreatinin klirensi
CGF:	Cockcroft Gault formülü
DM:	Diabetes mellitus
DTPA:	Diethylene Triamine Pentaacetic Acid
EDTA:	Ethylene Diamine Tetraacetic Acid
GFR:	Glomeruler filtrasyon oranı
GFR CGF:	Cockcroft Gault eşitliği ile hesaplanan GFR
GFR CYC:	Sistatin C yardımıyla hesaplanan GFR
GFR MDRD:	MDRD eşitliği ile hesaplanan GFR
GMP:	Guanozin monofosfat
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
HLA:	İnsan lökosit antijen
HT:	Hipertansiyon
KVS:	Kardiyovasküler sistem
LMWP:	Düşük molekül ağırlıklı proteinler
LDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
MDRD:	Modification of Diet in Renal Disease
Pin:	Plazma inulin konsantrasyonu
Pcr:	plazma kreatinin
RPF:	Renal plazma akımı
Scr:	Serum kreatinin
SPSS:	Statistical package for social sciences
Uin:	İdrar inülin konsantrasyonu
V:	İdrar akımı

ÖZET

MARAŞ OTU KULLANIMININ SAĞLIKLI ERKEKLERDE BÖBREK FONKSİYONLARINA ETKİSİ

Sigara içiminin böbrek fonksiyonlarına etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Bölgemizde bir tür dumansız tütün olan "maraş otu" yaygın olarak kullanılmaktadır.

Daha önce maraş otu ile ilgili biyokimyasal, immünolojik, hematolojik parametreler, ayrıca solunum ve kardiyak fonksiyonlara etkileri gibi konularda çalışmalar olmasına karşın böbrek fonksiyonları üzerindeki olası patolojik etkileri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada amacımız, maraş otu kullananlarda GFR (glomeruler filtrasyon oranı) ve günlük proteinüri miktarını, sigara içenler ve herhangi bir tütün alışkanlığı olmayan popülasyonla ilişkisini incelemektir.

GFR, Cockcroft Gault ve MDRD formülü ile hesaplandı. Günlük proteinüri miktarı sabah ilk orta akım idrarında bakıldı. Proteinüri idrar proteinin idrar kreatinine oranlanması ile hesaplandı.

Çalışmamıza toplam 300 gönüllü erkek alınmıştır. Bunlardan 100' ü maraş otu (grup 1), 100' ü sigara (grup 2) kullanmakta iken 100' ünün herhangi bir alışkanlığı yoktu (grup 3). Gruplar böbrek fonksiyonları ve proteinüri açısından karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınan gönüllülerin yaş ortalamaları; grup 1 de 34.49 ± 9.7 yıl, grup 2 de 32.43 ± 7.0 yıl ve grup 3 de 33.64 ± 8.0 yıl olmak üzere benzerdi ($p > 0.05$). Alışkanlık süresi sigara kullananlar grubunda anlamlı olarak daha uzundu ($p = 0.013$).

Cockcroft Gault Formülü ile hesaplanmış GFR değerleri grup 1 de 115.2 ± 25.6 ml/dk grup 2 de 117.4 ± 23.8 ml/dk grup 3 de 107.1 ± 24.2 ml/dk idi. Cockcroft Gault Formülü ile hesaplanmış GFR değerleri kıyaslandığında grup 1 ve grup 2 de GFR kontrol grubuna göre yüksek olarak bulundu ($P < 0.05$). Grup 1 ve grup 2 arasında fark yoktu ($P > 0.05$).

MDRD formülü ile hesaplanmış GFR değerleri grup 1 de 97.9 ± 19.8 ml/dk, grup 2 de 98.73 ± 19.7 ml/dk, grup 3 de 90.9 ± 18.6 ml/dk olarak bulundu. MDRD formülü ile hesaplanmış GFR değerleri kıyaslandığında grup 1 ve grup 2 de GFR grup 3 e göre yüksek bulundu ($P < 0.05$). Grup 1 ve grup 2 arasında fark yoktu ($P > 0.05$).

Günlük proteinüri miktarı grup 1 de 66.7 ± 28.9 mg/gün, grup 2 de 59.2 ± 24.1 mg/gün, grup 3 de 47.6 ± 26.7 mg/gün olarak bulundu. Proteinüri miktarı grup 1 ve grup 2 de grup 3 e

göre daha yüksek bulundu ($P < 0.05$). Grup 1 de grup 2 ye göre proteinüri daha yüksek bulundu. Ama bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P > 0.05$).

Sonuç olarak; maraş otu kullanan sağlıklı kişilerde sigara kullanan sağlıklı kişilerde olduğu gibi böbreklerde hiperfiltrasyon ve proteinüriye neden olarak böbrek hasarlanmasına neden olabilir. Bu konuda daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: GFR, hiperfiltrasyon, maraşotu, proteinüri, sigara içimi

ABSTRACT

THE EFFECT OF MARAS POWDER ON RENAL FUNCTIONS IN HEALTHY MEN

The effect of smoking on renal functions has been shown in several studies. In our region, maras powder, a type of smokeless tobacco is used widely.

Although, there are different studies about the effects of maras powder on biochemical, immunologic, hematologic parameters and cardiac-respiratory functions; in current literature there is no study about possible pathological actions on renal functions.

The aim of this study is to compare the GFR (glomerular filtration rate) and proteinuria levels in maras powder users with smokers and volunteers without any tobacco habit.

Cockcroft-Gault and MDRD formulas were used to calculate GFR. The daily proteinuria level was calculated by dividing protein in morning urine to urinary creatinine.

Three hundred voluntary men were enrolled to study. One third of them were using maras powder (group 1), one third were smokers (group 2) and remaining one third without any tobacco habit (group 3). The renal functions and proteinuria parameters of three groups were compared.

The mean age was similar; 34.9 ± 9.7 years in group 1, 32.43 ± 7.0 years in group 2, and 33.64 ± 8.0 years in group 3 ($p > 0.05$). The habituation period in smokers were significantly longer ($p = 0.013$).

The GFR values calculated by Cockcroft-Gault formula were; 115.2 ± 25.6 ml/min in group 1, 117.4 ± 23.8 ml/min in group 2, and 107.1 ± 24.2 ml/min in group 3. The values were significantly higher in group 1 and 2 compared to controls ($p < 0.05$). There were no significant difference between group 1 and 2 ($p > 0.05$).

The GFR values calculated by MDRD formula were; 97.9 ± 19.8 ml/min in group 1, 98.73 ± 19.7 ml/min in group 2 and 90.9 ± 18.6 ml/min in group 3. The values were significantly higher in group 1 and 2 compared to controls ($p < 0.05$). There were no significant difference between group 1 and 2 ($p > 0.05$).

The daily proteinuria levels were; 66.7 ± 28.9 mg/day for group 1, 59.2 ± 24.1 mg/day for group 2 and 47.6 ± 26.7 mg/day for group 3. Proteinuria levels were significantly higher in group 1 and 2 compared to controls ($p < 0.001$). Also, it was higher in group 1 compared to group 2; but this difference was not statistically significant ($p > 0.05$).

In conclusion; initially by causing hyperfiltration and proteinuria, maras powder may lead renal dysfunction such as cigarette. But current data was limited and comprehensive studies were needed.

Key words: Glomerular filtration rate, hyperfiltration, maras powder, proteinuria, smoking

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tütün, *Nicotiana* cinsinin *Nicotiana tobaccum* L. ve *Nicotiana rustica* L. gibi bazı türlerine ait yaprakların bütün dünyada değişik şekillerde kullanılması suretiyle kendisinden faydalanılan bir bitkidir.

Tütün kullanımının birçok zararlı etkisi artık tüm dünyaca bilinmektedir. Taşdığı birçok ajandan dolayı günümüzde tütün ve tütünden elde edilen ürünler insan sağlığını birinci derecede tehdit eden başlıca unsur olarak göze çarpmaktadır. Sigara kullanımı tüm dünya ülkelerince bilinen ve kullanımı son iki asırda daha da artan insan vücuduna toksik bir etkidir.

Sigaranın kapalı alanlarda kullanımının zor olmasından dolayı son yıllarda sigaraya alternatif olarak dumansız tütün kullananların sayısının hızla arttığı görülmektedir. Yapılan çalışmalar dünyada dumansız tütün kullanımının orta yaşlı ve yaşlılardan ziyade gençler arasında arttığını, on beş yaş ve altı dumansız tütün kullanma oranının % 20'lere kadar yükseldiğini göstermektedir. Dumansız tütün formları çoğunlukla erkekler arasında yaygın olarak kullanılmaktadır (1,2,3).

Son bir asırda ise sigara kullanımıyla birlikte dumansız tütün kullanımı da yaygınlaşmıştır. Özellikle Amerika, Asya ve Avrupa ülkelerinin yanı sıra Afrika, Çin, Japonya gibi ülkelere de yaygınlaşmış insan sağlığını tehdit eder hale gelmiştir. (4,5)

Dumansız tütün çeşitleri ve kullanım şekilleri ülkelere göre değişmektedir. Bazı bölgelerde sigaranın yan ısıra zevk verici madde olarak da kullanılmaktadır (6).

Yurdumuzda ise; Güney Doğu Anadolu Bölgesi'nde özellikle Kahramanmaraş, Adana, Osmaniye, Gaziantep ve Adıyaman illerinde *Nicotiana rustica* L. (deli tütün, maraş otu, ağız otu) bitkisinin yapraklarından elde edilen ve bir tür dumansız tütün formu olan maraş otu yaygın olarak kullanılmaktadır (7,8).

Maraş otu, deli tütün bitkisinin yaprakları toz haline getirildikten sonra meşe, ceviz, ve asma çubuğundan elde edilen kül 1/2 veya 1/3 oranında katılarak birlikte ezilir ve hafif nemlendirilerek hazırlanır. Tütünün hazırlanması esnasında karıştırılan külün, ortamı alkali yaparak emilimi kolaylaştırdığı düşünülmektedir (8). Bu karışım ortalama bir tatlı kaşığı kadar avuca alınıp yanak mukozası ile dişler arasına genellikle alt dudak mukozası ile alt dişler arasına konmaktadır. Ağızda 5-10 dakika tutulduktan

sonra tütün-tükrük karışımı ağızdan dışarı atılır. Bu işlem gün boyunca tekrarlanmakta hatta bazı kişiler dudakları arasına yerleştirdikleri bu toz ile uyumaktadırlar (7,8).

Bir çalışmada, maraş otu yapımında kullanılan *Nicotiana rustica* L. bitkisi ile sigaralık kültür tütünü olan *Nicotiana tabacum* L. arasında alkaloid kompozisyonları bakımından belirgin bir farklılık olmadığı gösterilmiştir. Ancak *Nicotiana rustica* L.'nin nikotin içeriğinin *Nicotiana tabacum* L. den yaklaşık 6-10 kat daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (9).

Hemen hemen sigara tütünü ile aynı alkaloidleri taşıyan ve genellikle sigaraya alternatif olarak kullanılan maraş otunun insan sağlığı üzerine olumsuz etkileri olduğu saptanmıştır. Gerek biyokimyasal, immünolojik ve gerekse hematolojik parametreler üzerine zararlı etkiye sahip olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (10,11,12).

Ayrıca maraş otu kullanımı sigarayla eşdeğer oranda kalp ve damar rahatsızlıklarına neden olabilmektedir (13).

Oral kanser riskinin maraş otu kullanımına bağlı olarak artabileceği saptanmıştır (7).

Sigara kullanımının böbrek fonksiyonlarına etkisi ile ilgili literatürde birçok çalışma mevcuttur. 40,619 kaside yapılan bir çalışmada, sigaranın albüminüriyi artırdığı gösterilmiştir.(14) Diyabeti olmayan 7476 kaside yapılan bir çalışmada, içilen sigara sayısı ile albüminüri arasında yakın bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (15). Sigara içilmesinin geriye dönüşümsüz bir şekilde proteinüriye yola açabileceği 28.409 kişinin dahil edildiği bir çalışmada gösterilmiştir (16). Avustralya'da yapılan ve normal popülasyondan toplam 11,247 erişkinin dahil edildiği AusDiab Çalışması'nda, sigara içilmesi ile proteinüri ve böbrek fonksiyon bozukluğu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (17).

Bir çalışmada sigara içenlerde renal plazma akımının içmeyenlere göre daha düşük olduğunu bulunmuştur. Ayrıca, bu kişilerde plazma endotelin konsantrasyonunda artış saptanmıştır (18).

Diyabetik olmayan ve 64 yaşın üzerindeki 4142 kişi üzerinde yapılan retrospektif bir araştırmada içilen sigara sayısı ile serum kreatinin düzeyi arasında bir paralellik bulunmuştur (19).

Hipertansiyonu olan ve sigara içen hastalarda, sigara içmeyen HT lere göre mikroalbuminüri prevalansı yaklaşık 2 kat daha fazladır (20).

HOPE alısmasına dahil edilen hastaların tümünde (KVS riski yüksek olan DM li ve DM li olmayan hastalar) sigara içilmesinin albüminüri gelişimi için bağımsız bir belirleyici olduğu görülmüştür (21).

Sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif hastaların dahil edildiği LIFE alısmasının analizinde, günde 20 taneden fazla sigara içen hastalarda mikroalbuminüri prevalansının, hiç içmeyenlere göre 1.6 kat daha fazla, makroalbuminüri prevalansının ise 3.7 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (22).

Sigara ile GFR değişiklikleri ve proteinüri gelişmesi arasındaki ilişkiye dair birçok çalışma olmasına rağmen yapılan kaynak taramasında, maraş otu kullanımı ile böbrek fonksiyonlarının etkileşimini gösteren bir çalışma yoktur. Bölgemizde çoğunlukla sigarayı bırakmak için kullanılmaya başlanan, bir dumansız tütün olan maraş otu ile böbrek fonksiyonları arasındaki ilişkinin araştırılmasının bölge halkı için önem taşımakta olduğuna inanıyoruz. Birçok kişi hem maraş otu hemde sigarayı birlikte kullanmaktadır.

Bölgemizde yaygın olarak kullanılmakta olan Maraş otunun böbrek fonksiyonlarına etkisini araştırmak amacıyla maraş otu kullanan kişilerde GFR ve proteinüriye bakmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbrek

2.1.1. Nefronun yapısı

Böbreğin fonksiyonel birimi nefrondur. Her iki böbrekte yaklaşık 2 milyon nefron vardır. Her nefron tek başına idrar yapma yeteneğine sahiptir. Bir nefron temel olarak iki kısımdan oluşur:

1-Sıvının kandan filtre olduğu glomerül

2-Filtre edilmiş sıvının sonunda idrara dönüştüğü uzun, yer yer kıvrımlı bir tubül

Glomerüle arteryel kan, afferent arteryol aracılığı ile gelir ve efferent arteryol aracılığı ile terk eder. Glomerül birbirine paralellik gösteren, birbirleriyle anastomozları olan ve epitelyal hücrelerle kaplı kapillerlerden oluşan bir yumaktır. Bowman kapsülü adı verilen bir yapı içinde yer alır. Glomerül içindeki kan basıncı sıvının Bowman kapsülü içine filtre olmasını sağlar ve bu sıvı böbreğin kortikal kısmında yer alan proksimal tubül içine ilerler. Bu sıvı proksimal tubülden sonra böbreğin derin meduller kısmında bulunan Henle kulpuna doğru ilerler. Her henle kulpu, inen ve çıkan olmak üzere ikiye ayrılır. Henle kulpundan sonra sıvı sırasıyla distal tubüle ve kortikal toplayıcı kanala iletilir. Toplayıcı kanallar tubüller sistemi izleyerek sonunda renal papillaların uçlarından ve renal kaliksler aracılığıyla renal pelvise açılırlar (23).

Böbreğin tüm tubüler sistemi çevresinde peritubüler kapiller ağ vardır. Bu kapiller sisteme kan, efferent arteryolden, yani glomerülden daha önce geçmiş olan kandan gelir. Peritubüler kapiller ağın önemli bir bölümü kortekste olmakla birlikte vasa recta adı verilen uzantılarla Henle kulpunun derindeki kısımlarına da eşlik ederler.

Nefronda iki kapiller yumak vardır:

1-Glomerül

2-Peritubüler kapillerler

Glomerüller sisteme kan, afferent arteryolden, peritubüler kapiller sisteme ise efferent arteryolden gelmektedir. Bu nedenle glomerüler kapiller sistem yüksek basınçlı yatak, peritubüler sistem ise düşük basınçlı yatak olarak adlandırılır (23).

2.1.2. Nefronların temel işlevleri

Nefronun temel işlevi istenmeyen maddeleri böbrek içinden geçtiği süre içinde plazmadan temizlemektir. Bunun için etkili olan temel mekanizmalar:

1-Glomerüler filtrasyon: Glomerüldeki kanın plazmasının önemli bir bölümünü (genellikle 1/5'ini) glomerüler membrandan tübüler sistem içine filtre eder.

2-Tübüler reabsorbsiyon: Bu filtre edilen sıvı tübüllerde seyrederken başta su olmak üzere gereken maddeler peritübüler kapiller ağdaki plazma içine reabsorbe edilir. İstenmeyen maddeler geri emilmez ve idrar oluşumuna katkıda bulunur.

3-Tübüler sekresyon: İstenmeyen maddelerin idrarla atılmasını sağlayan önemli bir mekanizmada sekresyondur. Plazmadaki bazı maddeler tübülleri döşeyen epitel hücrelerince doğrudan tübüler sıvı içine sekrete edilirler (23).

Glomerüler filtrat tübüllerden geçerken su içeriğinin %99'u ve solüt içeriğinin değişen miktarları vasküler sisteme emilirken, az sayı ve miktardaki bazı maddeler de tübüller içine sekrete edilir. Bu işlemler sonunda geri kalan tübüler su ve solütler idrarı oluşturur. (23)

Glomerüler filtrasyon ve renal kan akımı: İdrar oluşumunun ilk basamağı glomerüler ultra filtrasyondur. Su ve küçük molekül ağırlıklı maddeler (sodyum, üre gibi) glomerüler kapiller duvardan kolayca geçerken kanın şekilli elemanları ve proteinler kapiller lümen içinde kalırlar. Glomerüler ultra filtrat aslında proteinden yoksun plazmadan ibarettir. İki böbrekteki tüm nefronlarda dakikada meydana gelen süzüntü miktarına GFR denir. Olağan koşullarda yetişkinlerdeki GFR dakikada yaklaşık 125 ml'dir (24).

2.2. Renal Klirens

Klirens, böbrek fonksiyonlarının anlaşılması, ölçüm ve hesaplanmasında, kısaca böbrek hastalıklarının değerlendirilmesindeki temel kavramdır. Birim zamanda belirli bir maddeden temizlenen plazma miktarı o maddenin "Plazma Klirensi" olarak adlandırılır ve aşağıdaki formülle ifade edilir (25).

Plazma Klirensi= İdrar miktarı (ml/dk) x İdrar konsantrasyonu/Plazma konsantrasyonu

Böbreklerden geçen plazmanın 100 ml'si, belirli bir maddeden 0,1 gr içeriyorsa ve dakikada 0,1 gr madde idrara geçiyorsa, dakikada 100 ml plazma bu maddeden

temizlenmiş demektir. Bu maddenin plazma klirensi 100 ml/dk'dır. Klirensi ölçülen madde, su kadar etkin bir şekilde glomerüllerden filtre oluyor ve plazmada herhangi bir değişime uğramadan tubüler sistemden geçiyorsa, bu maddenin plazma klirensinin ölçülmesi glomerüler filtrasyon hızını yansıtacaktır (25).

2.3. GFR

Her iki böbrekte bir dakikada oluşan glomerüler filtrat miktarına GFR adı verilir. Normal bir şahısta bu 125 ml/dk kadardır. Filtratın %99'u tubüllerden geri emilirken, geri kalan 1-2 litrelik kısım günlük idrar olarak atılır. İdrar oluşumundaki ilk basamak dışa doğru olan net basıncın etkisiyle (Filtrasyon Basıncı) kanın yarı geçirgen glomerüler kapiller duvardan filtre olmasıdır. Kapiller içindeki glomerül basıncı ortalama 60 mmHg, Bowman kapsülü içindeki basınç ise 18 mmHg'dır. Kapillerden sıvının geçişini sağlayan net filtrasyon basıncı; glomerül içindeki hidrostatik basınçtan, glomerül kolloid onkotik ve Bowman kapsülü içindeki hidrostatik basınç farkına eşittir. Net basınç nefronun çeşitli bölümlerindeki kapillerde farklı değerlerde olabilmesine rağmen, ortalama 10 mmHg kadardır (25).

Plazma kapsül içine süzülürken glomerüler kapillerde protein yoğunluğu yaklaşık % 20 oranında artar. Kapillere ilk giren kanın kolloid osmotik basıncı 28 mmHg iken, venöz uca ulaşıldığında bu değer 36 mmHg'ya ulaşır. Benzer şekilde kapsül içindeki protein miktarının yükseldiği durumlarda oluşan kolloid onkotik basınç membrandan sıvının filtrasyonunu arttıran bir faktör haline gelebilir (25).

İnülin klirensi: İnülin bir früktoz polimeridir (Moleküler ağırlığı yaklaşık 5000'dir). GFR ölçümünde kullanılabilir. Vücut tarafından üretilmez ve bu yüzden intravenöz verilmelidir. İnülin glomerülden Bowman kapsülüne doğru serbestçe filtre olur, reabsorbe olmaz, sekrete edilmez veya nefron hücreleri tarafından metabolize edilmez. Dolayısıyla inülinin her bir dakikada idrara ekskrete edilen miktarı her bir dakikada glomerülden filtre edilen miktarına eşittir.

Filtre edilen miktar = Ekskrete edilen miktar

$$GFR \times P_{in} = U_{in} \times V$$

GFR : Glomerüler filtrasyon hızı

P_{in} ve U_{in} : Plazma ve idrarda inülin konsantrasyonu

V : İdrar akımı

Bu formüle göre;

$$\text{GFR} = (\text{Uin} \times \text{V}) / \text{Pin}$$

Bu formül, klirens formülüyle aynı şekildedir. Bu yüzden inülin klirensinin hesaplanması GFR'nin saptanması demektir (25).

GFR'nin ölçülmesinde kullanılabilen tek madde inülin değildir. Aşağıdaki kriterleri taşıyan herhangi bir madde GFR ölçümüne uygun markır olarak yardım edecektir:

1-Madde glomerülden Bowman kapsülüne geçerken serbestçe filtre olmalıdır.

2-Madde reabsorbe edilmemeli ve nefron tarafından sekrete edilmemelidir.

3-Madde metabolize edilmemeli veya böbrek tarafından üretilmemelidir.

Renal arter plazması ile böbreğe giren inülinin hepsi glomerüle filtre olmaz. Bunun gibi böbreğe gelen plazmanın hepsi filtre olmaz. Filtre olan plazma oranına filtrasyon fraksiyonu denir.

$$\text{Filtrasyon fraksiyonu} = \text{GFR} / \text{RPF}$$

Normal şartlar altında filtrasyon fraksiyonu ortalama 0.15 ile 0.20 arasındadır. Bunun anlamı gerçekten plazmanın %15 ile %20'si glomerülden filtre olur. Kalan %80 ile %85'i devam ederek glomerülden efferent arteryole ve peritübüler kapillerlere geçerek sonunda renal venden sistemik dolaşıma döner (25).

Inülin deneysel çalışmalarda kullanılırken intra venöz infüzyon gereksinimi, klinik kullanımını sınırlar. Sonuç olarak GFR hesaplanmasında klinik pratikte kreatinin kullanılır. Kreatinin, iskelet kaslarında kreatinin metabolizma ürünüdür. Rölatif olarak sabit bir hızda üretilir. Ve üretilen miktarı kas kitlesi ile orantılıdır. GFR ölçümüne gelince kreatininin inüline göre avantajları vardır. Çünkü endojen olarak üretilir ve bu yüzden inülinde gerekli olan intra venöz infüzyon ihtiyacı kreatinin için ortadan kalkmış olur. Buna rağmen GFR ölçümü için kullanılabilen maddelerin en ideali değildir. Çünkü bir miktarı da proksimal tubüldeki organik katyon sekretuar sisteminden sekrete edilir. Bu sekretuar komponenti yaklaşık olarak filtrasyon miktarının yaklaşık %10'una tekabül eder. Bu yüzden kreatininin idrara ekskrete edilen miktarı filtre olan miktarını yalnızca %10 aşar. Buna rağmen plazma kreatinin konsantrasyonunun ölçümü gerçek değeri %10 daha fazla hesapladığından sonuçta iki hata birbirini geçersiz kılar ve kreatinin klirensi GFR ölçümünde oldukça kesin bir sonuç sağlar (25,26).

GFR'deki düşme, böbrek hastalığının ilk ve tek işareti olabilir. Bu yüzden GFR ölçümü böbrek hastalığından şüphelenildiğinde önemlidir. Örneğin fonksiyone nefronlardaki %50 kayıp GFR'yi yaklaşık % 20 ile %30 arasında düşürür. Bu kalan

nefronların kompensasyonu nedeniyle beklenen GFR düşüşünden azdır. GFR ölçümü kullanışsız olduğundan bu klinik durumda böbrek fonksiyonu GFR ile zıt ilişki gösteren plazma kreatininin ölçümü ile de zıt ilişkilidir. Buna rağmen plazma kreatininindeki (Pcr) artıştan önce GFR oldukça düşmelidir. Örneğin GFR'nin 120 ml/dk'dan 100 ml/dk'ya düşmesi Pcr'nin 1,0 mg/dl'den 1.2 mg/dl'ye çıkması ile birliktedir. Bu Pcr için önemli bir değişiklik değilken GFR yaklaşık olarak %20 düşmüştür (25).

2.4. Klinik Pratikte GFR Ölçümü

GFR, fonksiyone böbrek kitlesinin göstergesi olup, GFR' de saptanan düşüş böbrek hastalığının en erken klinik belirtisidir. Klinik olarak önemine rağmen rutinde GFR, böbrek fonksiyonlarının göstergesi olan diğer tetkiklerin daha pratik olmaları nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır. GFR ölçümünde kullanılacak ideal maddenin;

- Fizyolojik olarak inert
- Böbrek fonksiyonlarını etkilemeyen
- Glomerüllerden serbestçe filtre edilen
- Tubüllerden geri emilmeyen veya atılmayan
- Böbrekte metabolize olmayan, depolanmayan veya sentezlenmeyen bir madde olması gereklidir (27).

Klirens çalışmalarında kullanılan belli başlı yöntemler aşağıdaki başlıklar altında incelenmiştir:

- 1-Endojen Kreatinin ve Kreatinin Klirensinin Ölçümü
- 2-Kan Üre Konsantrasyonunun Ölçümü
- 3-İnülin Klirensinin Ölçümü
- 4-Sintigrafik Yöntemler

Kreatinin klirensi, klinik pratikte GFR ölçümü için sık kullanılan bir yöntemdir. Plazma üre ve kreatinin ölçümü daha kolay olsa bile bunların kullanımında önemli sınırlamalar vardır.

2.4.1. Plazma kreatinin tayini

Kreatinin, kas hücrelerinde kreatin ve fosfokreatinden üretilen endojen bir maddedir. Üretim hızı neredeyse sabit düzeydedir. Bu yüzden plazma kreatinini kararlı durum konsantrasyonu GFR'yi yansıtır. Buna rağmen GFR'deki büyük değişiklikler, normale yakın böbrek fonksiyonu olanlarda, plazma kreatinindeki küçük değişiklikler ile ilişkilidir. Bu durum erken dönem böbrek hastalığı olanlarda plazma kreatinini daha az duyarlı bir markır haline getirir. Ayrıca böbrek fonksiyonu azaldığında kreatininin tübüler sekresyonu artacağından dolayı GFR, uygun bir markır değildir. Kreatininin en önemli üretimi kas kütesine dayanır. Bu yüzden azalmış kas kitlesi olan kadınlarda, çocuklarda, yaşlılarda ve malnütrisyonu olanlarda plazma kreatinin düzeyi böbrek fonksiyon bozukluğunu daha düşük oranda tespit edebilir. Örneğin kreatinin ekskresyonu 1 mg/dk ve kreatinin klirensi 50 ml/dk olduğunda plazma kreatinini 2.0 mg/dl'dir. Ancak kreatinin ekskresyonu sadece 0.5 mg/dk, kreatinin ekskresyonu halen 50 ml/dk ise plazma kreatinini 1.0 mg/dl ile normal sınırlar içerisindedir (28).

2.4.1.1. Kreatinin klirensi (Ccr)

Kreatinin Klirensi Tayini: Serum kreatinin, GFR ile ters orantılı olarak değişim gösterir ve böbrek hastalarında böbrek fonksiyonunun izlenmesinde kullanılır. Ancak yukarıda belirttiğimiz gibi, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde hassas bir gösterge olmadığından, böbrek fonksiyonları ölçmede günümüzde en sık kullanılan yöntem kreatinin klirensidir. Klinikte GFR'nın ölçümünde en sık kullanılan yöntem endojen kreatinin klirensidir. Kreatinin esas olarak, iskelet kasında kreatinin nonenzimatik metabolizması sonucu açığa çıkar ve oldukça sabit bir hızda plazmaya geçer. Plazma kreatinin konsantrasyonu sabit olma eğilimindedir, sabit renal fonksiyonlu kişilerde seri olarak yapılan ölçümlerde SCr(serum Kreatinin) düzeyleri gün içinde sadece %6'lık değişkenlik gösterir. Endojen kreatinin klirensi hesaplanması 24 saat idrar toplanarak yapılır. Kreatinin klirensi, daha önce tayin edilen idrar kreatinin düzeyi, kan kreatinin düzeyi ve 24 saatlik idrar miktarının dakika idrar volümüne dönüştürülerek klirens formülüne uyarlanması ile bulunur. İdrar toplamak hastalar için oldukça zahmetli ve zaman alıcıdır. Fazla ya da az toplanmasına bağlı hatalar oluşabilir. Kan kreatinin düzeyi ölçümünü ve kreatinin tübüler sekresyonunu

etkileyen durumlar kreatinin klirensini etkilerler. Diabetik ketoasidoz, metanol veya isopropil alkol zehirlenmesinde vücutta biriken ketonlar ve birçok sefalosporin, jaffe metoduyla ölçülen serum kreatinin düzeyinde yükselmelere neden olur. Cimetidine, triamterene, spironolactone, amiloride, probenecide, trimetoprim gibi ilaçlar kreatininin tübüler sekresyonunu azaltarak serum kreatininini artırır ve kreatinin klirensini azaltırlar (28).

2.4.1.1.1. Aralıklı idrar toplanması

Ccr ölçümü aralıklı idrar toplanması ile birlikte bu sürede tek kan örneği gerektirir. Klinik pratikte 24 saatlik idrar toplanır ve idrar toplanmasının ardından bir kan örneği alınır. Yetersiz idrar toplanması klinik pratikte Ccr ölçümü için başlıca hata kaynağıdır. Başlıca hatalar düşük idrar hacmi ile gösterilir fakat idrar toplanmasının tamamlanmaması en iyi idrar kreatininin, normal günlük kreatinin üretimi (Erkek için 20-25 mg/kg/gün, kadın için 15-20 mg/kg/gün) ile karşılaştırılması aracılığıyla olur. Kreatinin glomerülden filtre olmasının yanında tübüllerden sekrete edilir. Bu yüzden Ccr sürekli olarak gerçek GFR'den fazladır.

$$CCr \text{ (ml/dk)} = \text{İdrar Cr (mg/dl)} \times \text{Günlük idrar volümü (ml)} / PCr / 1440$$

Kreatinin sekresyonundaki sorun dışında, kreatinin klirensi tayininde başka hata nedenleri de vardır. Bunların arasında idrar toplarken normalden fazla sıvı alınması veya idrarın tam olarak toplanamaması gibi nedenleri sayabiliriz (28).

2.4.1.1.2. Cockcroft Gault formülü ile tahmini kreatinin klirensi

Klinikte, plazma kreatinin değerlerinden idrar ölçümü gerekmeden kreatinin klirensinin hızlı bir şekilde tahmini faydalıdır. Kreatinin yaşla, kas kitlesinin azalması ile azalır. Bu durumda kreatinin ekskresyonunun tahmini için birkaç formül türetilmiştir. En sık kullanılan formül Cockcroft Gault'tur. Bu formül şişman hastalarda ve düşük protein diyeti alanlarda Ccr'ni, gerçek Ccr değerinden daha yüksek olarak hesaplar (29).

GFR CGF: GFR klinikte yatak başında SCr ve bazı klinik değişkenler (cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, boy gibi) kullanılarak hesaplanabilir. Bu amaçla çeşitli formüller bildirilmiştir. Bu formüller içinde en yaygın kullanılanı Cockcroft ve Gault'un tanımladıkları formülüdür. Bu formülde SCr ile birlikte hastanın yaşı

ve yağsız vücut ağırlığı kullanılır. Klinik durumu kararlı denge içinde olan hastalarda aşağıda tanımlanmış olan formülle SCr (mg/dl)'den CCr (ml/dak) hesaplanabilir. Bu formülle bulunan değer kadınlarda %15 (değer 0,85 ile çarpılır), felçli hastalarda %20-40 (değer 0,80-0,60 ile çarpılır) azaltılmalıdır. Hepatik yetmezliği, ödemi, kas kitlesinde kayıp ya da obezitesi olanlarda doğru sonuçlar vermez. Böbrek yetmezliği belirli bir dengede olan hastalarda kullanılması önerilir (29).

Cockcroft Gault formülü:

$$\text{GFR CGF} = (140 - \text{Yaş}) \times \text{Yağsız vücut ağırlığı} / 72 / \text{SCr (mg/dl)} \times 0,85 \text{ (kadın ise)}$$

Yağsız vücut ağırlığının hesaplanmasında aşağıdaki formüllerden yararlanılabilir:

$$[\text{Yağsız vücut ağırlığı (erkek)} = 50 + 2,3 \times (\text{Boy} - 152,4) \div 2,54]$$

2.4.1.1.3. MDRD Çalışmasındaki formüller ile tahmini GFR

Plazma kreatinin konsantrasyonundan GFR tahmini yapan formül, böbrek hastalığında diyetin modifikasyonu çalışmasından elde edilen bilgilerle geliştirilmiştir. Bu formülün Ccr'den daha doğru olduğu hem MDRD çalışmasında hem de Amerikan Hipertansiyon ve Böbrek Hastalığı çalışmalarında onaylanmıştır. Bu formül henüz çocuklarda, yaşlılarda, hamile bayanlarda ve serum albumin konsantrasyonunun üst sınırdaki olduğu durumlar için onaylanmamıştır. Son yıllarda GFR'nin kestirilmesinde Cockcroft-Gault eşitliğinden daha doğru sonuç verebilen bir eşitlik bildirilmiştir (30).

Böbrek hastalığında diyet modifikasyonu (MDRD) çalışmasından çıkarılan bu eşitlik (formül), kreatinin klirensinden çok GFR'nin kestirilmesini sağlamaktadır. Bu formülde SCr ve BUN yanı sıra albumin düzeyi, yaş, cinsiyet ve ırk göz önünde bulundurulurken, eşitliğin bazı avantajları vardır. Boy, kilo ve renal etyolojinin bilinmesi gerekmez ve idrar toplanması gerekmemektedir. Etnik faktörün eşitlikte yer alması kronik renal hastalık prevalansının siyah ırkta yüksek olduğu dikkate alınırca oldukça önemlidir. Yaşlı, gebe ve çocuklarda, kas kitlesi azalmış, karaciğer yetmezliği yada malnutrisyonu olanlarda korelasyon iyi olmayabilir (30).

Dünyada 2 ayrı MDRD eşitliği kullanılmaktadır. 4 değişkenli ve 6 değişkenli.

4 değişkenli MDRD formülü:

$$\text{GFR MDRD} = 175 \times (\text{SCr})^{-1,154} \times (\text{Yaş})^{-0,203} \times 0,742 \text{ (kadınsa)} \times 1,212 \text{ (hasta siyah ise)}$$

6 değiskenli MDRD formülü:

$$\text{GFR MDRD} = 170 \times (\text{SCr})^{-0,999} \times (\text{Yaş})^{-0,176} \times (\text{BUN})^{-0,17} \times (\text{Alb})^{0,318} \times 0,762$$

(kadın) $\times 1,18$ (hasta siyah ise)

2.4.2. Kan üre nitrojeni (BUN) tayini

BUN değerinin yükselmesi, böbrek fonksiyonunun bozulduğunu gösterir. Buna rağmen üre, protein katabolizmasının son ürünüdür ve fazla miktarda protein alan bireylerde böbrek disfonksiyonu olmadan da plazma üre düzeyi yükselebilir.

2.4.3. Diğer GFR ölçüm yöntemleri

- 1- İnülin injeksiyonu ile plazma klirensi - inülin klirensi
- 2- Düşük molekül ağırlıklı proteinler (LMWP)

2.4.3.1. İnülin injeksiyonu ile plazma klirensi - inülin klirensi

İnülin, yaklaşık 5000 Dalton molekül ağırlığında, D-früktoz ünitelerinden oluşan bir polisakkarittir. Renal tübüler reabsorbsiyon veya sekresyonu olmaması ve tamamen glomerüler filtrasyon ile atılması nedeniyle inülin GFR ölçümü için ideal ajan olarak kabul edilir (31).

2.4.3.2. Düşük molekül ağırlıklı proteinler (LMWP)

Günümüzde düşük molekül ağırlıklı proteinlerin (B2 mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein, Alfa1 mikroglobulin ve sistatin C) glomeruler filtrasyon hızının tam ve doğru belirlenmesinde filtrasyon markeri olarak, kreatinine üstünlüğü ve rutin kullanımı araştırma konusudur. Bunlardan B2 mikroglobulin ve sistatin C üzerine çalışmalar yoğundur. Düşük molekül ağırlıklı proteinler glomerulden serbestçe filtre olur, neredeyse tamamen reabsorbe olur ve proksimal tübülüste katabolize edilir (32).

B2 Mikroglobulin: Molekül ağırlığı 11,8 kDa dur. Hafif zincir HLA class I kompleksi olup ağır zincirden ayrıldıktan sonra plazmada serbest monomer olarak

bulunur. Glomerüllerden serbestçe filtre edilir ardından renal tübüllerden reabsorbe ve degrede edilir. Serum konsantrasyonu kas kitlesinden ve yaştan bağımsızdır. Bir çok malignensi, enfeksiyöz ve lenfoproliferatif hastalıkta (multiple myeloma, AIDS) seviyesi artar. Lenfatik neoplazilerde serum konsantrasyonu prognozla direkt ilişkili çıkabilir(33). Sistatin C: γ -trace ya da post- γ globulin olarak adlandırılan sistatin C nonglikolize, 122 aa içeren, 13 kDa ağırlığında, düşük molekül ağırlıklı bir protein olup, sistein proteinaz inhibitorlerinden sistatin süper ailesinin bir üyesidir (33).

İnsan sistein proteinazları peptid ve proteinlerin intraselüler katabolizmasında, prohormonların proteolitik proçesinde, kollajen katabolizmasında ve normal dokunun malign hücrelerle penetrasyonunda önemli rol oynar. Sistatin C, ölü hücrelerden sızan intraselüler enzimlerin bağ dokuyu hasarlamasını engeller. İnflamatuar olayda kuvvetli bir düzenleyici ve viral ile bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmada rol oynadığı düşünülmektedir (34).

GFR CYC : Düşük molekül ağırlıklı serum sistatin C'nin ideal bir GFR markerı olarak çalışılmasıyla GFR tahmini için formül geliştirilmiştir (33).

$$\text{GFR CYC} = 74,835 / \text{Sistatin C1} / 0,75$$

Yaşlılarda da kreatinin kullanımında benzer kısıtlamalar vardır. Kreatinin bazı Cockcroft Gault ve MDRD eşitlikleri yine bu sorunların üstesinden gelmek için geliştirilmiştir. Sistatin C erken renal yetersizliğin tanısında üstün bulunmuştur (35).

2.4.4. Sintigrafik yöntemlerle GFR ölçülmesi

GFR'nin daha kesin ölçümlerinde $^{51}\text{Cr-EDTA}$, $^{99\text{mTc-DTPA}}$ veya $^{125\text{I}}$ -iotalamat klirensleri kullanılır. Bu yöntemle hesaplanan GFR, gerçek GFR'dan sadece birkaç ml/dakika üzerinde çıkar (çok az sekresyon). Bu yöntemlerde radyoaktif işaretli maddeler damar içine zerkedilir. Daha sonra izotopun kandan kaybolma oranını tesbit için kan örnekleri alınır. DTPA klirensi eksternal gama kamera ile böbrekler tarafından belli bir sürede alınan izotop oranı hesaplanarak belirlenebilir. Ciddi renal yetmezliklerde izotopik metodlar renal fonksiyonların ölçümlerinde serum kreatinini ve kreatini klirensinden daha güvenilirdir (36,37).

2.5. GFR'nin Normal değerleri ve varyasyonları

GFR yaşı, cinsiyet ve vücut ölçüsünden etkilenebilir. Bu yüzden diğer bireylerin vücut yüzey alanına göre ayarlanarak diğer bireylerle ve referans aralıkları ile karşılaştırılmalıdır. Geleneksel olarak GFR, yetişkinler için 1.73 m²'lik vücut yüzey alanına göre belirtilir. Yüzey alanı bireyin boyu ve ağırlığından hesaplanabilir. Yeni doğanın GFR'si yetişkin yüzey alanı değerinin neredeyse yarısına göre hesaplanır. Bu, yaklaşık 2 yaşına kadar giderek artarak yetişkin düzeyine yaklaşır ve ondan sonra 40 yaşına gelinceye kadar sabittir (38,39).

Genç yetişkinler için ortalama GFR değeri erkekler için yaklaşık 130 ml/dk/1.73 m², kadınlar için 120 ml/dk/1.73 m²'dir. Yaşı bağlı düşüş 40 yaşından sonra her bir dekat için 10 ml/dk/1.73 m²'dir. 80 yaşında ortalama GFR değeri genç yetişkinin neredeyse yarısı kadardır. Gebelik boyunca GFR ilk üç aylık dönemde yaklaşık %50 yükselirken doğum sonrası hızla normale döner. GFR'nin diürenal ritmi vardır. Öğleden sonra, gece yarısı değerinden %10 daha fazladır. Yüksek proteinli diyet veya aminoasit infüzyonu da GFR'yi yükseltebilir. Egzersiz süresince GFR'de geçici bir düşüş meydana gelir (38,39).

2.6. Proteinüri

Proteinürinin kardiyovasküler ve renal hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve hedef organ hasarını gösterdiği kabul edilmektedir. İdrarda protein atılımındaki değişikliklerin glomeruler filtrasyonda oluşabilecek herhangi bir değişiklikten önce oluşabileceğine yaygın şekilde bir inanç vardır (40). Özellikle idrarda artmış protein atılımının tesbitinin renal hastalığın başlangıcının saptanmasında tanı koydurucu değere sahip olduğu bilinmekte ve atılan protein miktarının ölçümünden hastalığın sürecini ve tedavinin etkiliğini değerlendirmekte yararlanılmaktadır (41,42). Son yıllarda yapılan çalışmalar proteinürinin yalnızca glomeruler hasarın derecesini yansıtmakla kalmadığını, bununla beraber böbrek hastalıklarının çoğunda hastalığın ilerlemesinde etkili olduğu göstermiştir. Proteinürinin derecesi birçok renal hastalık için kötü prognoz göstergesidir (43).

Çeşitli hayvan modellerinde yapılan çalışmalara göre, renal kitleden önemli bir kaybın sonrasında sağlam nefronlarda hipertrofi, afferent arteriyolar dirençte azalma ve glomeruler plazma akımında artış olmakta, bu ise glomeruler kapiller basıncı ve

filtrasyon hızını artırmaktadır. Bu adaptasyon mekanizmalarının uzun sürede altta yatan hastalık ortadan kalksa bile, sağlam nefronlarda da hasar oluşmasına yol açtığı anlaşılmıştır (44)

Glomeruler içi basıncın artması glomeruler bariyerin özellikle büyüklük seçici özelliğini bozarak proteinlerin filtrasyonuna yol açmaktadır (45). Proteinüri glomeruler hipertansiyona, intraglomeruler ozmotik basıncı artırarak ve hiperfiltrasyona yol açarak da katkıda bulunmaktadır. Günümüzde glomeruler hasarın temelinde artmış intraglomeruler basınç ve buna eşlik eden inflamasyonun rolü açıktır. Bu da endotel hasarına neden olur. İnflamasyonun artması kısır döngü ile nefron hasarına geri dönüşümsüz olarak neden olmaktadır (46). National Kidney Foundation, renal hastalık oluşma riski olan hastalarda idrarda protein atılımının düzenli olarak taranmasını önermektedir (47).

Pratikte tarama testi olarak sıklıkla spot idrarda strip ile proteinüri saptanması kullanılmakla birlikte kantitatif değerlendirme için 24 saatlik idrar örneklerinde protein saptanması altın standart olarak kullanılmaktadır (48). Ancak 24 saatlik idrar örneklerinin toplanmasının uzun sürmesi ve hasta uyumuna bağlı olması nedeniyle sıklıkla örneklerin toplanmasında sorunlar yaşanmaktadır(49,50). Rutin uygulamada yaşanan bu problemlerden dolayı son yıllarda proteinürinin kantitatif değerlendirilmesi için alternatif bir yöntem olarak spot idrarda Protein/Kreatinin (P/K) oranının ölçümü kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda spot idrarda saptanan P/K oranının 24 saatlik idrarlarda ölçülen günlük protein kaybı için iyi bir gösterge olduğu ileri sürülmüştür (51,52). Günün herhangi bir zamanında alınan idrar örneğinde hacmin ve diğer faktörlerin getireceği yanılığdan kurtulmak için albumin/kreatinin oranı kullanılmaktadır. Bir hesaplama ibarettir. mg/g'ın (veya 0.03 mg/mg) üzerindeki bir değer olması günlük albumin atılımının 30 mg/gün'ün üzerinde olduğunu dolayısıyla mikroalbuminüri olduğunu göstermektedir (53). Spot idrar örneğinde total protein/kreatin(mg/mg)oranının hesaplanmasının günlük protein atılımını yansıttığı gösterilmiştir (46). Ayrıca idrar konsantrasyonu ve volümünden etkilenmez. Ancak bu yöntemin de bazı eksiklikleri vardır. Eğer kreatinin atılımı beklenenden farklı ise proteinüri yanlış hesaplanabilir. Örneğin kas kitlesi fazla olan bir kişide kreatinin ekskresyonu fazla olacağından proteinüri olduğundan düşük hesaplanabilecekken kaşektik bir kişide ise gerçekte olduğundan daha yüksek olarak hesaplanacaktır. Bunun dışında, protein/kreatinin oranı ortostatik ya da postural proteinürinin tanısında kullanılamaz (46).

2.7. Maraş otu

Maraş otu veya ağız otu (*Nicotiana rustica* linn), Kahramanmaraş ve çevresinde oldukça fazla sayıda tiryakisi bulunan bir tütün çeşididir. Maraş otu; yörede deli tütün olarak da adlandırılan bitkinin yaprakları toz haline getirildikten sonra meşe, ceviz, ve asma çubuğundan elde edilen kül 1/2 veya 1/3 oranında katılarak birlikte ezilir ve hafif nemlendirilerek hazırlanır. Tütünün hazırlanması esnasında karıştırılan külün, ortamı alkali yaparak ağız mukozasından emilimi kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Çoğunlukla sigarayı bırakmak için başlanan, ancak sonrasında bağımlılık oluşturan bir dumansız tütün tüketimidir (10).

2.7.1. Maraş otu ile ilgili önceki çalışmalar

Maraş otu kullanımının kanserojenik etkisi, ağız sağlığı, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem üzerine etkisi, immünolojik, biyokimyasal ve hematolojik parametreler üzerine etkisi çok çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Özellikle 15 yıl ve üzeri maraş otu kullanımının ağız kanseri riskini arttırdığı bildirilmiştir (7).

Maraş otu kullanımının sitogenetik etkilerinin araştırıldığı çalışmada, kontrol grubuna göre maraş otu kullananlarda sister chromatid exchange miktarında artış gözlenirken, total sister chromatid exchange miktarının en fazla sigara içenlerde artmış olduğu bildirilmiştir (53).

Maraş otu kullanımının ağız mukoza hücrelerinde sayısal ve yapısal kromozom düzensizliklerinin indirekt göstergesi olarak kabul edilen mikronükleus düzeyine etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre en fazla mikronükleus değeri maraş otu kullananlarda gözlenmiştir. Aynı şekilde sigara içenlerde de mikronükleus değeri kontrol grubuna oranla daha fazla bulunmuştur. Maraş otunun sigaradan daha fazla oranda mikronükleus oluşumunu indükleyici etkisi olduğu belirtilmiştir (54,55).

Maraş otunun insan idrarındaki nikotin belirleyicisi olan kotinin düzeyi üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Toplam 56 birey üzerinde yapılan çalışma sonuçlarına göre maraş otu kullananların idrarlarındaki kotinin düzeyinin, sigara kullananlara oranla üç kat daha fazla olduğu saptanmıştır (56).

Maraş otu kullanımının hücrel immün sistem parametrelerine olan etkisi araştırılmış ve çalışma sonuçlarına göre maraş otu kullanımının hücrel ümmün yanıtı olumsuz yönde etkilediği saptanmış, maraş otu kullanan kişilerin enfeksiyonlara karşı daha duyarlı olduğu bildirmiştir (57).

Maraş otu, sigara kullanan ve herhangi bir madde kullanmayan üç grupta kalp diyastolik parametreleri ve serum lipid düzeyleri araştırılmıştır. Her üç grupta da ventriküler repolarizasyon parametreleri arasında bir fark bulunmadığı, I. ve II. gruplarda ventrikül erken doluş zamanı kontrol grubuna oranla daha düşük bulunmasına karşılık atrial doluş zamanı ve deselerasyon zamanının kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Çalışmada maraş otu kullananların serum lipid düzeylerinin yüksek ve diyastolik fonksiyon parametrelerinin kontrol grubuna göre bozulmuş olduğu bildirilmiştir (13).

Maraş otu kullanımının solunum sistemi üzerine olan etkisini araştırılmış ve elde edilen verilere göre maraş otu kullanımı ile sigara kullanımının aynı etkilere sahip olduğu, her ikisinin de akciğerlerde sistemik bozukluklara neden olabileceği bildirilmiştir (58).

Maraş otu kullanımının solunum yolları ve kardiyovasküler sistem üzerine etkileri 28 maraş otu kullanıcısı, 24 sigara içen, 18 hem maraş otu hem de sigara kullanan bireylerin dahil edildiği çalışmada incelenmiş ve maraş otunun, kullanımı esnasında solunmadığı için solunum yolları üzerine bir etkisinin olmadığı ancak kardiyovasküler sistem üzerine sigara ile eşdeğer etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (59).

Maraş otunun insanda oksidatif stres üzerine etkisi incelenmiştir. Oksidatif stresi artırdığı saptanmış ve bu durumun arterioskleroz da dahil olmak üzere bir çok sistemik hastalıklara neden olabileceği belirtilmiştir (60).

Maraş otunun hematolojik parametrelere olan etkisi araştırılmış ve maraş otu kullananlarda demir ve lökosit düzeyleri yüksek bulunurken, monosit ve trombosit düzeyleri düşük bulunmuştur (12).

Sigara içen ve maraş otu kullanan kişilerin serum total sialik asit miktarları incelenmiş; total sialik asit miktarları karşılaştırıldığında sigara içen ve maraş otu kullanan gruplarda, total sialik asit miktarının kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur (11).

2.7.2. Maraş otu ve böbrek fonksiyonları ile yapılmış çalışmalar

Yaptığımız literatür taramasınada daha önce maraş otu ve böbrek fonksiyonları ile ilgili bir araştırma bulunmamaktadır.

2.8. Sigara ve böbrek

2.8.1. Sigara ve böbrek fonksiyonları üzerine yapılmış çalışmalar

Sigara kullanımının böbrek fonksiyonlarına etkisi ile ilgili literatür de birçok çalışma mevcuttur. 40,619 kaside yapılan bir çalışmada, sigaranın albüminüriyi artırdığı gösterilmiştir (14). Diyabeti olmayan 7476 kaside yapılan bir çalışmada, içilen sigara sayısı ile albüminüri arasında yakın bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (15). Sigara içilmesinin geriye dönüşümsüz bir şekilde proteinüriye yola açabileceği 28.409 kişinin dahil edildiği bir çalışmada gösterilmiştir (16). Avustralya’da yapılan ve normal popülasyondan toplam 11,247 erişkinin dahil edildiği AusDiab Çalışması’nda, sigara içilmesi ile proteinüri ve böbrek fonksiyon bozukluğu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (17).

Bir çalışmada sigara içenlerde renal plazma akımının içmeyenlere göre daha düşük olduğunu bulunmuştur. Ayrıca, bu kişilerde plazma endotelin konsantrasyonunda artış saptanmıştır. Sigara içilmesinin yol açtığı hiperfiltrasyon ve proteinüri uzun dönemde glomerüler hasar ile sonuçlanabilir (18).

Diyabetik olmayan ve 64 yaşın üzerindeki 4142 kişi üzerinde yapılan retrospektif bir araştırmada içilen sigara sayısı ile serum kreatinin düzeyi arasında bir paralellik bulunmuştur (19).

Hipertansiyonu olan ve sigara içen hastalarda, sigara içmeyen HT lere göre mikroalbuminüri prevalansı yaklaşık 2 kat daha fazladır (20).

HOPE çalışmasına dahil edilen hastaların tümünde (KVS riski yüksek olan DM li ve DM li olmayan hastalar) sigara içilmesinin albüminüri gelişimi için bağımsız bir belirleyici olduğu görülmüştür (21).

Sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif hastaların dahil edildiği LIFE çalışmasının analizinde, günde 20 taneden fazla sigara içen hastalarda

mikroalbuminüri prevalansının, hiç içmeyenlere göre 1.6 kat daha fazla, makroalbuminüri prevalansının ise 3.7 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (22).

2.8.2. Sigaranın serum lipid düzeylerine üzerine etkisi

Bugüne kadar ki epidemiyolojik bilgi birikimi, sigara kullanımı ile total kolesterol, trigliserit ve lipoprotein fraksiyonları arasında ilişki bulunduğunu ortaya koymuştur. Total kolesterol, trigliserit ve LDL (Düşük Dansiteli Lipoprotein) kolesterol oranındaki artışlar ise aterosklerotik damar hastalıkları ve kronik akciğer hastalıkları riskini artırmaktadır. Buna karşılık HDL (Yüksek Dansiteli Lipoprotein) kolesterol oranındaki artışlar risk faktörünü azaltmaktadır (61,62).

Şu ana kadar yapılan çalışmalar sigaranın total kolesterol, trigliserit ve LDL kolesterol seviyesini yükseltirken; HDL kolesterol seviyesini ise düşürdüğünü, yani tüm bu parametrelere olumsuz yönde etki ederek risk faktörünü artırdığını göstermiştir (63,64,65,66,67,68,69).

Birkaç çalışmada sigara içenlerin, içmeyenlerin ve pasif içicilerin LDL kolesterol seviyelerinde önemli bir farklılık gözlemlenmemiştir (70,71,72).

2.8.3. Sigaranın kan basıncına etkileri

Sigara, sempatik sinir sistemini aktive ederek kan basıncında artışa ve taşikardiye neden olur. Bunun sonucunda koroner dolaşım gibi belirli bölgelerde vazokonstriksiyon oluşabilir. Ritz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, kan basıncı normal olan 15 gönüllü kişinin bir adet sigara içimi sonrasında renal hemodinamik değişiklikleri araştırılmıştır. Bu çalışmada, sigara içilmesini takiben ortalama arter basıncının ve nabız sayısının anlamlı derecede arttığı dikkati çekmiştir. Sigaranın kardiyovasküler sisteme olan bu akut etkileri muhtemelen nikotine bağlıdır çünkü nikotin çiğnenmesi ile de benzer bulgular gelisebilir (73).

35288 sağlıklı kişinin alındığı bir çalışmada sigara içen grupta içmeyen gruba göre hem diastolik hemde sistolik kan basıncı daha düşük olarak bulunmuş (74).

Sigara içiciliği adrenerjik mekanizmalar ile kan basıncı ve nabız da akut artmayı indükler, kronik sigara içiciliğinin düşük sistolik ve diastolik kan basıncı ile

ilişkili olduğu ve 5 yıllık takip sonunda kronik içicilerde kan basıncının da daha az artış olduğu genel populasyonda yapılmış kesitsel epidemiyolojik bir çalışmada da gösterilmiştir (75,76,77,78,79).

Longitudinal bir çalışma hiç sigara içmemiş olmak artmış kan basıncı için bağımsız bir risk faktörüdür (80).

2.8.4. Sigaraya bağlı böbrek hasarı gelişmesinde rol oynayan mekanizmalar ve hiperfiltrasyonun Önemi

Sigaranın böbrek hasarına yol açmasında çeşitli mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Sigara içilmesi, akut olarak sempatik sinir sisteminin uyarılmasına yol açar. Nikotinin etkisine bağlı olarak gelişen sempatik aktivasyon sonucunda kan basıncında ve kalp atım sayısında bir artış olur. Nikotin, periferik sempatik sinir uçlarından ve adrenal medulladan katekolamin salınımını artırır. Artmış sempatik aktivite, kan basıncından bağımsız bir şekilde böbrek hastalığının ilerlemesini hızlandırır (81). Sigara, kan basıncındaki diüurnal ritmin değişmesine yol açar. Kan basıncında normalde geceleyin gözlenen düşüşün sigara içenlerde azaldığı bilinmektedir (82). Ayrıca sigara renal vasküler direnci artırarak glomerüler filtrasyon hızının ve renal plazma akımının azalmasına yol açar. İntraglomerüler basınç artar. Bunun sonucunda gelişen hiperfiltrasyon nefropatinin hızlanmasına neden olur. Sigara, damar düz kas hücrelerinde, endotelial hücrelerde ve mesangial hücrelerde endotelin-1'e ve anjiyotensin-II'ye bağlı proliferasyonu hızlandırır. Ayrıca sigara, böbrek tubulus hücreleri üzerine de toksik etkiler göstererek tubulus fonksiyonlarını bozabilir (82).

Bir çalışmada sigara içiciler ile içmeyenler arasındaki olası renal hemodinamik cevap farklılıkları olabileceği düşünülmüştür. İçicilerde, içmeyenlerden farklı olarak efektif renal plazma akışı ve GFR değişmemiştir oysa üriner siklik GMP artmış ve efektif renal plazma akışındaki değişiklik nikotin ile indüklenmiştir. Üriner siklik GMP deki artış renal vazodilatasyonun bir marker i olduğu ileri sürüldü, bu vazodilatör etkenlere tekrarlanan maruz kalmaların düzenli içicilerde kronik glomerüler hiperfiltrasyona yol açabileceği düşünüldü. Bu nedenle, her ne kadar genel populasyonda sigara içiciliği düşük kan basıncı ve yüksek GFR ye yol açacak şekilde

vasküler direnci düşürse de, kronik içicilik toplumun küçük bir bölümünde GFR yi bilinmeyen bir şekilde azaltmaktadır (16).

Yeni yapılan bir rat çalışmasında; sigara içimi sırasında renal arter segmentlerindeki direnç değişiklikleri incelenmiş. Sigaranın suda çözünen solventleri ratlara verilmiş. İzometrik olarak renal arter direnci ölçülmüştür. Ratlar ile yapılan çalışmada sigara dumanındaki suda çözünen komponentler verilmiş. Ratlarda doz bağımlı relaksasyon izlenmiş. Endotel kaldırıldığında bu etki yine izlenmiştir. Ratlara siklik GMP inhibitörü verilmiş yine de vasodilatasyon olduğu görülmüştür. Sonuç olarakta sigara renal arter vasomotor tonusu azaltarak böbrekte hiperfiltrasyona neden olmaktadır (83).

Sigara içilmesinin yol açtığı hiperfiltrasyon ve proteinüri uzun dönemde glomerüler hasar ile sonuçlanabilir (19).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniklerine, Aile Hekimliği Polikliniğine ve Göğüs Hastalıkları Polikliniğine Nisan 2010–Kasım 2010 tarihleri arasında başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılmıştır.

İzole maraş otu kullanan bayan neredeyse bulunmadığından diğer gruplara kabul edilen gönüllülerin de hepsi erkek cinsiyetten oluşturuldu.

Çalışmaya 18 ile 60 yaş arasında, anamnezinde bilinen kronik hastalığı(kronik böbrek hastalığı, böbrek taş hastalığı, böbrek operasyon öyküsü, enfeksiyonlar, DM, HT, konjestif kalp yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, kollajen doku hastalığı) olmayan ayrıca, akut ateşli hastalığı olmayan, ağır egzersiz yapmamış, kronik ilaç kullanımı olmayan; 100' ü en az 2 yıl süre ile maraş otu, 100'ü en az 2 yıl süreyle izole sigara kullanan, 100' ü ise herhangi bir alışkanlığı olmayan toplam 300 erkek sağlıklı gönüllü kabul edildi.

Çalışmaya başlamadan önce Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan gerekli izin ve onay alındı. Çalışmaya katılan tüm gönüllüler yapılan çalışmayla ilgili bilgilendirildi.

Bu gönüllülerin yaşları, alışkanlıkları, alışkanlık süreleri kaydedildi. Boy, kilo, sistolik ve diyastolik arter basınçları ölçüldü ve fizik muayeneleri yapıldı. Alınan kan örneklerinde; tam kan sayımı, açlık kan şekeri, kan üre azotu, kreatinin, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, trigliserid, düşük dansiteli lipoproteinler, yüksek dansiteli lipoproteinler, albumin, sodyum, potasyum, kalsiyum, beyaz küre, hemoglobin, hematokrit, trombosit, tam idrar tetkiki ve sabah ilk idrarında protein ve kreatin değerlerine bakıldı.

Biyokimyasal değişkenler için 5 cc'lik enjektörler ile alınan ve hemen biyokimya tüplerine konan kan örnekleri oda ısısında koagüle oluncaya kadar 30 dakika bekletildi, 4000 devirde 5 dk. santrifüje edildi ve Dade behring Dimension RxL Max cihazında çalışıldı.

CBC için EDTA (Etilen Diamin Tetra Asetikasit)'lı tüpe 2 cc kan alındı. Tüpler 10 defa alt-üst edildi ve kanlar Beckman Coulter LH 750 Analyzer cihazında okutuldu.

Tam idrar tetkiki URİSY otomatik idrar analizörü ile çalışıldı. Spot idrar protein ve spot idrar kreatini sabah ilk idrarı alınarak Dade behring Dimension RxL Max cihazında çalışıldı. Proteinüri miktarı spot idrar protein ile spot idrar kreatin oranı kullanılarak hesaplandı.

Santrifüjler Rotofix 32A Hettich/Zentrifugen cihazında yapıldı.

Çalışmamızda; gönüllülerde bakılan değerlerin ortalamaları alındı ve standart sapmaları hesaplandı. GFR değeri Cockcroft-Gault formülü ve MDRD formülü ile hesaplandı. Cockcroft-Gault formülünde ağırlık yağsız vücut ağırlığı hesaplanarak uygulandı. Tüm hastalar erkek ve beyaz ırktan oluştuğu için MDRD formülünde ki kadın cinsiyete ait katsayı ve siyah ırk a ait katsayı kullanılmadı. Proteinüri miktarı sabah ilk idrarındaki protein değeri ile sabah ilk idrarındaki kreatin değerinin oranlanması ile hesaplandı. Hesaplanan proteinüri miktarı gram olarak çıktığı için çıkan sonuç 1000 ile çarpılarak miligrama dönüştürüldü. Gruplar arasında bu değerler karşılaştırıldı.

Cockcroft-Gault formülü:

$$\text{GFR CGF} = (140 - \text{Yaş}) \times \text{Yağsız vücut ağırlığı} / 72 / \text{SCr (mg/dl)} \times 0,85 \text{ (kadın ise)}$$

Yağsız vücut ağırlığının hesaplanmasında aşağıdaki formüllerden yararlanılabilir:

$$[\text{Yağsız vücut ağırlığı (erkek)} = 50 + 2,3 \times (\text{Boy} - 152,4) \div 2,54]$$

4 değişkenli MDRD formülü:

$$\text{GFR MDRD} = 175 \times (\text{SCr})^{-1,154} \times (\text{Yaş})^{-0,203} \times 0,742 \text{ (kadınsa)} \times 1,212 \text{ (hasta siyah ise)}$$

Biyokimya, hemogram tetkiklerinin normal referans aralıkları, tablo-1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Biyokimya ve hemogram tetkikleri normal referans aralıkları

Biyokimya ve Hemogram Tetkikleri	Referans Aralıkları	Birimi
Açlık kan şekeri	74-106	mg/dL
Kan üre azotu	7-18	mg/dL
Kreatinin	0-1,3	mg/dL
Ürik asit	2,6 - 7,2	mg/dL
Aspartat aminotransferaz	15 - 37	U/L
Alanin aminotransferaz	30 - 65	U/L
Trigliserit	0 - 200	mg/dL
Düşük dansiteli lipoproteinler	0 - 99	mg/dL
Yüksek dansiteli lipoproteinler	40 -60	mg/dL
Albumin	3,4 – 5,0	g/dL
Sodyum	136 - 145	mmol/L
Potasyum	3,5 -5,5	mmol/L
Kalsiyum	8,5 - 10,1	mg/dL
Beyaz küre	4,6 - 10,2	K/uL
Hemoglobin	12,2 – 18,1	K/uL
Hematokrit	37,7 – 53,7	K/uL
Trombosit	142 - 424	K/uL
İdrar proteini	30 -125	mg/dL
İdrar kreatinini	0-12	mg/dL

Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Inc., Chicago, IL 15.0 paket programında yapılmıştır. Değişkenler ortalama, standart sapma ile özetlenmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenler arasında anlamlı bir farkın olup-olmadığı One-Way Anova ile değerlendirilmiştir. One-Way Anova istatistiğinde farkın anlamlı görüldüğü yerlerde Tukey testi kullanılarak farka neden gruplar tespit edildi. Alışkanlıkların kullanım süreleri Mann-Whitney Test ile değerlendirildi. Sigara ve maraş otu kullanım süresi ile proteinüri ve GFR arasındaki ilişki Pearson korelasyonu ile değerlendirildi. Sonuçlar ortalama \pm S.D. şeklinde verilmiş ve $p < 0,05$ olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan gönüllülerin yaş ortalamaları; maraş otu kullananlarda $34,49 \pm 9,7$ sigara kullananlarda $32,43 \pm 7,0$ ve kontrol grubunda $33,64 \pm 8,0$ idi. (Tablo-2).

Tablo 2. Gruplar arası demografik ve laboratuvar veri ortalamaları ile *p* değerleri

	MARAŞ OTU	SİGARA	KONTROL	P
Yaş	$34,49 \pm 9,73$	$32,43 \pm 6,96$	$33,64 \pm 8,00$	$P > 0,05$
Alışkanlık süresi	$7,82 \pm 6,5$	$9,45 \pm 6,5$		$p=0,013$
Yağsız vücut ağırlığı	$68,93 \pm 5,40$	$70,28 \pm 4,82$	$69,11 \pm 7,70$	$P > 0,05$
Vücut kitle indeksi	$25,56 \pm 3,53$	$25,97 \pm 3,42$	$26,09 \pm 3,43$	$P > 0,05$
Sistolik kan basıncı	$112,70 \pm 12,9$	$113,95 \pm 11,46$	$113,55 \pm 10,85$	$P > 0,05$
Diastolik kan basıncı	$71,25 \pm 9,75$	$71,85 \pm 9,20$	$72,50 \pm 8,63$	$P > 0,05$
Açlık kan şekeri	$92,95 \pm 11,3$	$92,24 \pm 9,1$	$93,44 \pm 9,6$	$P > 0,05$
Aspartat amino transferaz	$30,36 \pm 11,1$	$28,19 \pm 9,4$	$28,03 \pm 7,5$	$P > 0,05$
Alanin amino transferaz	$51,16 \pm 21,68$	$52,58 \pm 21,49$	$49,87 \pm 15,51$	$P > 0,05$
Albumin	$4,34 \pm 0,30$	$4,34 \pm 0,31$	$4,30 \pm 0,30$	$P > 0,05$
Sodyum	$140,84 \pm 1,96$	$140,84 \pm 3,10$	$140,64 \pm 2,27$	$P > 0,05$
Potasyum	$4,13 \pm 0,32$	$4,15 \pm 0,35$	$4,17 \pm 0,29$	$P > 0,05$
Kalsiyum	$8,92 \pm 0,42$	$8,94 \pm 0,80$	$9,03 \pm 0,45$	$P > 0,05$
Hemoglobin	$15,18 \pm 1,05$	$15,47 \pm 0,91$	$15,14 \pm 1,09$	$P > 0,05$
Hemotokrit	$44,51 \pm 4,11$	$45,36 \pm 2,70$	$44,67 \pm 2,83$	$P > 0,05$
Trombosit sayısı	$229,6 \pm 55,2$	$222,8 \pm 48,9$	$232,1 \pm 49,0$	$P > 0,05$
Lökosit sayısı	$7,80 \pm 1,77$	$7,88 \pm 1,45$	$7,87 \pm 1,72$	$P > 0,05$
MCV	$87,6 \pm 4,8$	$87,5 \pm 4,8$	$86,7 \pm 5,4$	$P > 0,05$

Maraş otu erkekler arasında daha yaygın olarak kullanıldığından vakaların hepsi sağlıklı erkeklerdi. Vaka sayısı olarak gruplar arasında fark yoktu. Her grupta 100 vaka vardı.

Alışkanlık süreleri gözden geçirildiğinde sigara kullananların alışkanlık sürelerinin anlamlı olarak daha uzun olduğu bulundu ($p=0,013$)(Tablo 2).

Diğer demografik verilerden, vücut kitle indexi, sistolik arteryal basınç ve diastolik arteryal basınç değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 2).

Biyokimya tetkiklerinden, açlık kan şekeri, kan üre azotu, HDL, AST, ALT, sodyum, potasyum, kalsiyum, albumin değerleri 3 grupta da benzerdi (Tablo 2, Tablo 3).

Tam kan sayımı tetkikinde hemoglobin, hemotokrit, beyaz küre, trombosit değerleri her 3 grupta da benzer bulundu (Tablo 2).

Tam idrar tetkikinde gruplar arasında fark yoktu.

Düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve trigliserit değerleri maraş otu kullanan grupta sigara kullanan grup ve kontrol grubuna göre daha düşük olarak bulundu($P < 0,05$). Sigara kullanan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı($P > 0,05$). Yüksek dansiteli lipoproteinler üç grupta da benzerdi (Tablo-3, Tablo-4, Tablo-5).

Tablo-3 Maraş otu kullanıcıları ile kontrol grubu arasında lipid düzeyleri kıyaslaması

LİPİD	MARAŞ OTU	KONTROL	P
LDL (düşük dansiteli lipoprotein)	94,5 ± 27,5	109,9 ± 27,4	P < 0,05
HDL (yüksek dansiteli lipoprotein)	41,7 ± 8,7	41,7 ± 7,9	P > 0,05
TRİGLİSERİT	124,4 ± 74	145,3 ± 74,9	P < 0,05

Tablo-4 Maraş otu ve sigara kullanıcıları arasında lipid düzeyleri kıyaslaması

LİPİD	MARAŞ OTU	SİGARA	P
LDL (düşük dansiteli lipoprotein)	94,5 ± 27,5	106,7 ± 24,7	P < 0,05
HDL (yüksek dansiteli lipoprotein)	41,7 ± 8,7	41,2 ± 8,7	P > 0,05
TRİGLİSERİT	124,4 ± 74	159,4 ± 87,5	P < 0,05

Tablo-5 Sigara kullanıcıları ile kontrol grubu arasında lipid düzeyleri kıyaslaması

LİPİD	SİGARA	KONTROL	P
LDL (düşük dansiteli lipoprotein)	106,7 ± 24,7	109,9 ± 27,4	P > 0,05
HDL (yüksek dansiteli lipoprotein)	41,2 ± 8,7	41,7 ± 7,9	P > 0,05
TRİGLİSERİT	159,4 ± 87,5	145,3 ± 74,9	P > 0,05

Böbrek fonksiyonları değerlendirilmesinde; Kan kreatinin değerleri kıyaslandığında kontrol grubu kreatin değeri sigara kullanan gruba göre yüksek bulundu. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P < 0,05) (tablo-8).

BUN değerleri her 3 grupta da benzerdi (tablo-6, tablo-7, tablo-8).

Cockcroft Gault Formülü ile hesaplanmış GFR değerleri maraş otu kullanan grupta 115,2 ± 25,6 sigara kullanan grupta 117,4 ± 23,8 kontrol grubunda 107,1 ± 24,2 idi. Cockcroft Gault Formülü ile hesaplanmış GFR değerleri kıyaslandığında sigara ve maraş otu kullanan gruplarda GFR kontrol grubuna göre yüksek olarak bulundu. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı (P < 0,05). Maraş otu ve sigara kullanan gruplar arasında fark yoktu (P > 0,05) (tablo-6, tablo-7, tablo-8).

MDRD formülü ile hesaplanmış GFR değerleri maraş otu kullanan grupta $97,9 \pm 19,8$ sigara kullanan grup da $98,73 \pm 19,7$ kontrol grubunda $90,9 \pm 18,6$ olarak bulundu. MDRD formülü ile hesaplanmış GFR değerleri kıyaslandığında sigara ve maraş otu kullanan gruplarda GFR kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($P < 0,05$). Bu yükseklik istatikselsel olarak anlamlıydı. Maraş otu ve sigara kullanan gruplar arasında fark yoktu ($P > 0,05$) (tablo-6, tablo-7, tablo-8).

Spot idrarda protein ve kreatin değerleri oranlanarak hesaplanmış proteinüri değerleri maraş otu kullanan grupta $66,7 \pm 28,9$ mg/gün, sigara kullanan grupta $59,2 \pm 24,1$ mg/gün kontrol grubunda $47,6 \pm 26,7$ mg/gün olarak bulundu. Proteinüri miktarı maraş otu kullanan ve sigara kullanan gruplarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($P < 0,001$). Bu yükseklik istatikselsel olarak anlamlıydı. (tablo-6, tablo-8). Maraş otu kullanan grupta sigara kullanan gruba göre proteinüri daha yüksek bulundu ($P > 0,05$). Ama bu yükseklik istatikselsel olarak anlamlı değildi (tablo-7).

Tablo-6 Maraş otu kullanıcıları ile kontrol grubu arasındaki Böbrek Fonksiyon Testleri kıyaslaması

BÖBREK FONKSİYONLARI	MARAŞ OTU	KONTROL	P
BUN(mg/dL)	$13,2 \pm 3,04$	$13,7 \pm 3,4$	$P > 0,05$
Kreatinin(mg/dL)	$0,94 \pm 0,15$	$0,98 \pm 1,0$	$P > 0,05$
GFR MDRD (ml/dk)	$97,9 \pm 19,8$	$90,9 \pm 18,6$	$P < 0,05$
GFR Cockcroft-Gault (ml/dk)	$115,2 \pm 25,6$	$107,1 \pm 24,2$	$P < 0,05$
Proteinüri (mg/gün)	$66,7 \pm 28,9$	$47,6 \pm 26,7$	$P < 0,001$

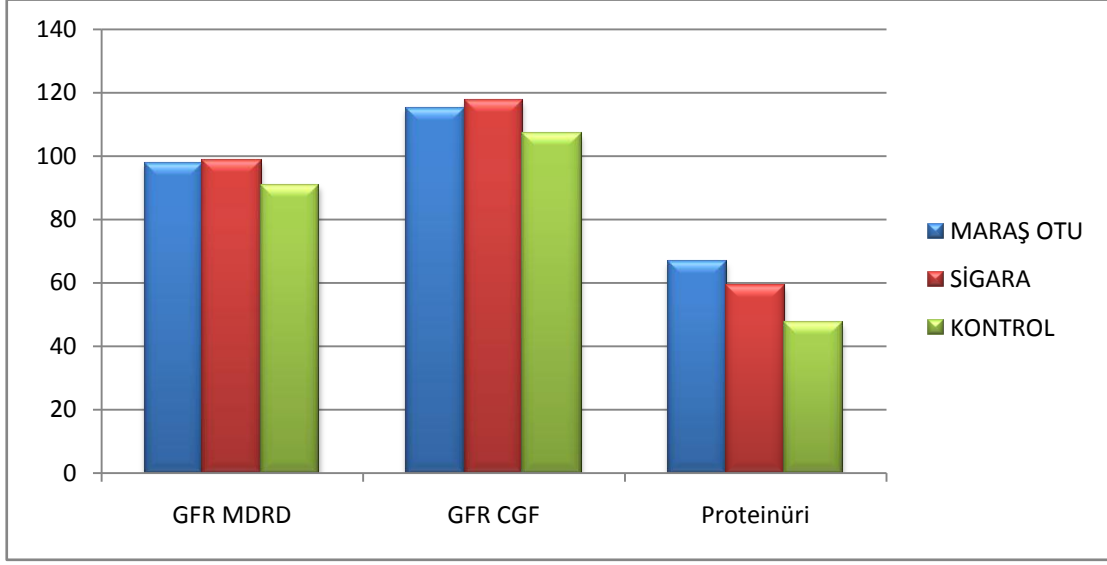
Tablo-7 Maraş otu ve sigara kullanıcıları arasında Böbrek Fonksiyon Testleri kıyaslaması

BÖBREK FONKSİYONLARI	MARAŞ OTU	SİGARA	P
BUN(mg/dL)	13,2 ± 3,04	12,9 ± 2,7	P > 0,05
Kreatinin(mg/dL)	0,94 ± 0,15	0,92 ± 0,14	P > 0,05
GFR MDRD (ml/dk)	97,9 ± 19,8	98,73 ± 19,7	P > 0,05
GFR Cockcroft-Gault (ml/dk)	115,2 ± 25,6	117,4 ± 23,8	P > 0,05
Proteinüri (mg/gün)	66,7 ± 28,9	59,2 ± 24,1	P > 0,05

Tablo-8 Sigara kullanıcıları ile kontrol grubu arasındaki Böbrek Fonksiyon Testleri kıyaslaması

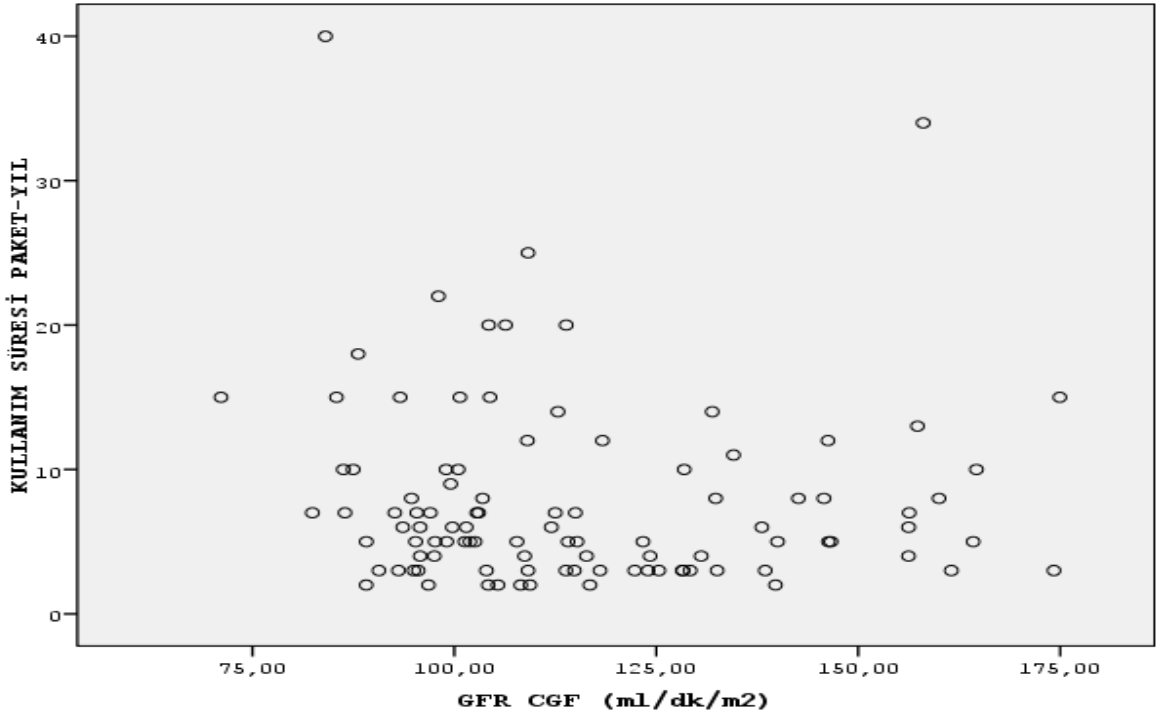
BÖBREK FONKSİYONLARI	SİGARA	KONTROL	P
BUN(mg/dL)	12,9 ± 2,7	13,7 ± 3,4	P > 0,05
Kreatinin(mg/dL)	0,92 ± 0,14	0,98 ± 0,10	P < 0,05
GFR MDRD (ml/dk)	98,73 ± 19,7	90,9 ± 18,6	P < 0,05
GFR Cockcroft-Gault (ml/dk)	117,4 ± 23,8	107,1 ± 24,2	P < 0,05
Proteinüri (mg/gün)	59,2 ± 24,1	47,6 ± 26,7	P < 0,001

Grafik-1 Maraş otu ve sigara kullanıcıları ile kontrol gruplarının böbrek fonksiyonlarının kıyaslaması

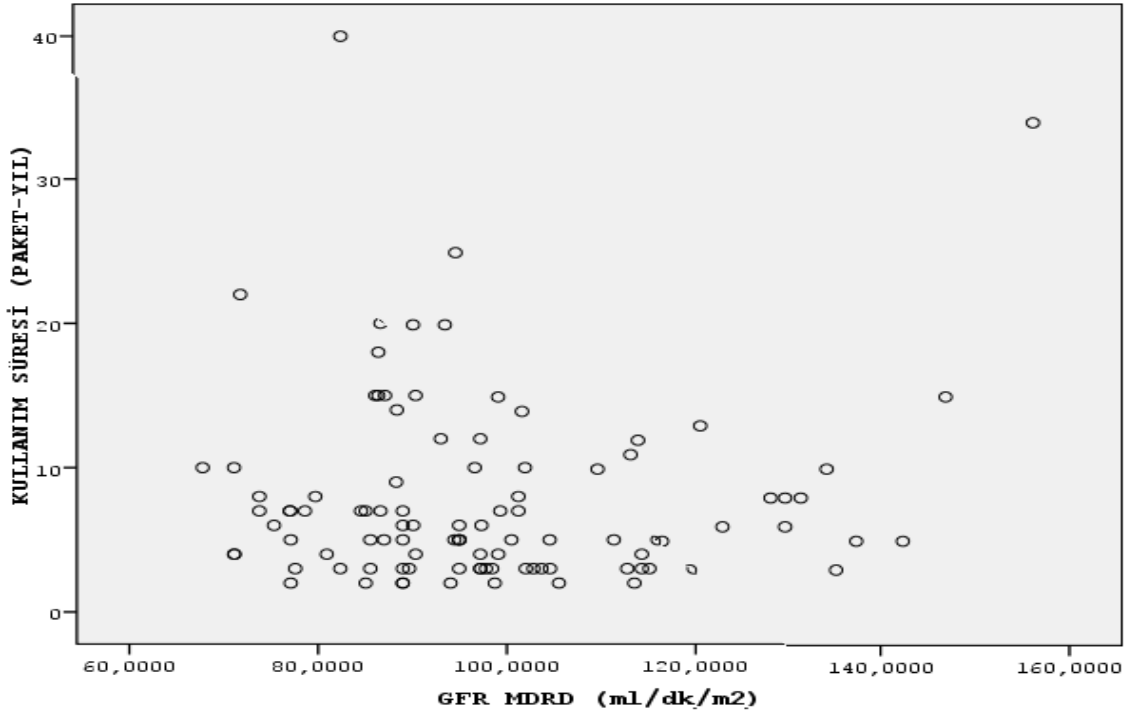


Maraş otu ve sigara kullanım süresi ile GFR ve proteinüri korelasyon karşılaştırılması pearson korelasyon testi ile yapılmıştır. Her iki grupta alışkanlık süresi ile GFR ilişkisinin korelasyonu anlamlı bulunmadı. Her iki grupta alışkanlık süreleri ile proteinürinin korelasyonu anlamlı bulunmadı (grafik-2, grafik-3, grafik-4, grafik-5, grafik-6, grafik-7).

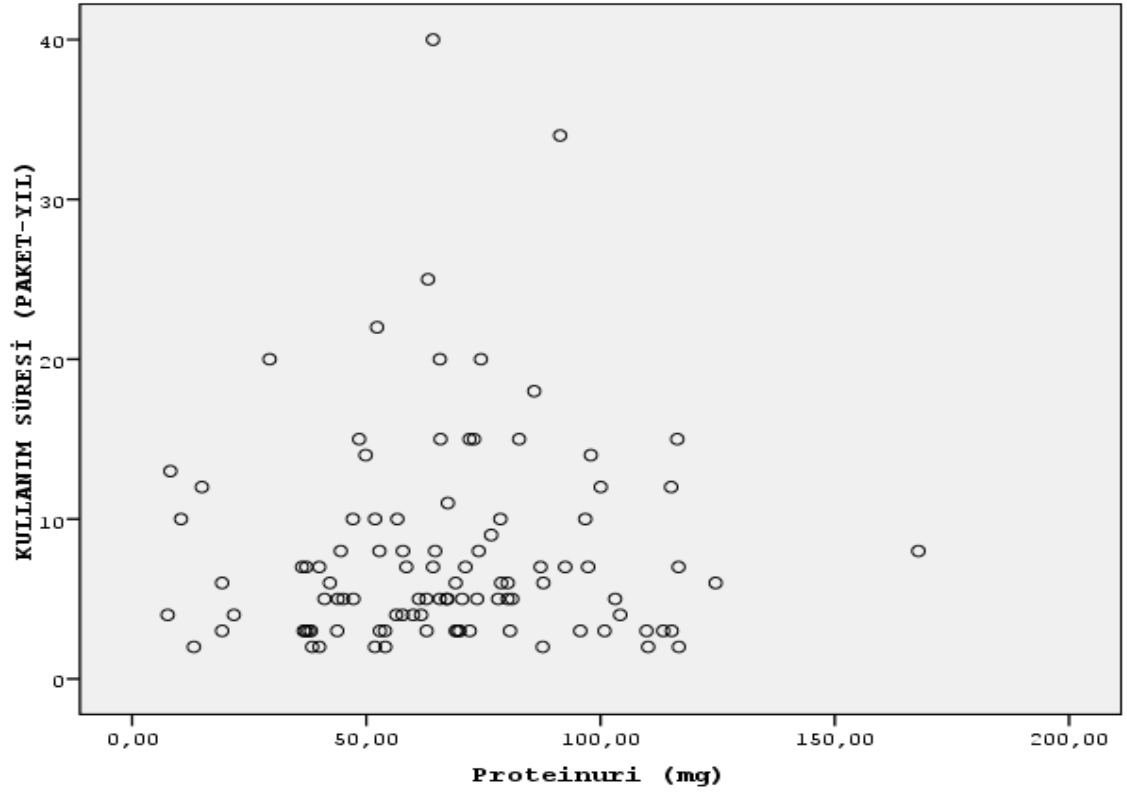
Grafik-2 Maraş otu kullanım süresi ile GFR CGF korelasyonu



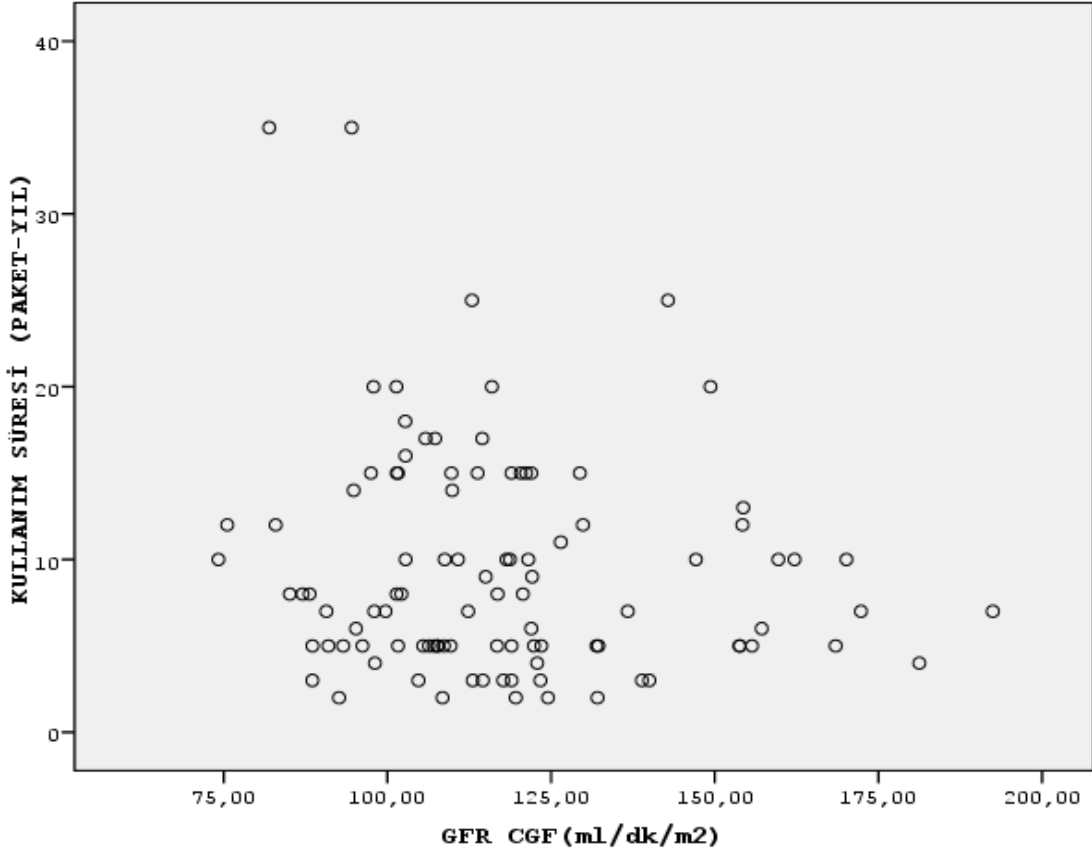
Grafik-3 Maraş otu kullanım süresi ile GFR MDRD korelasyonu



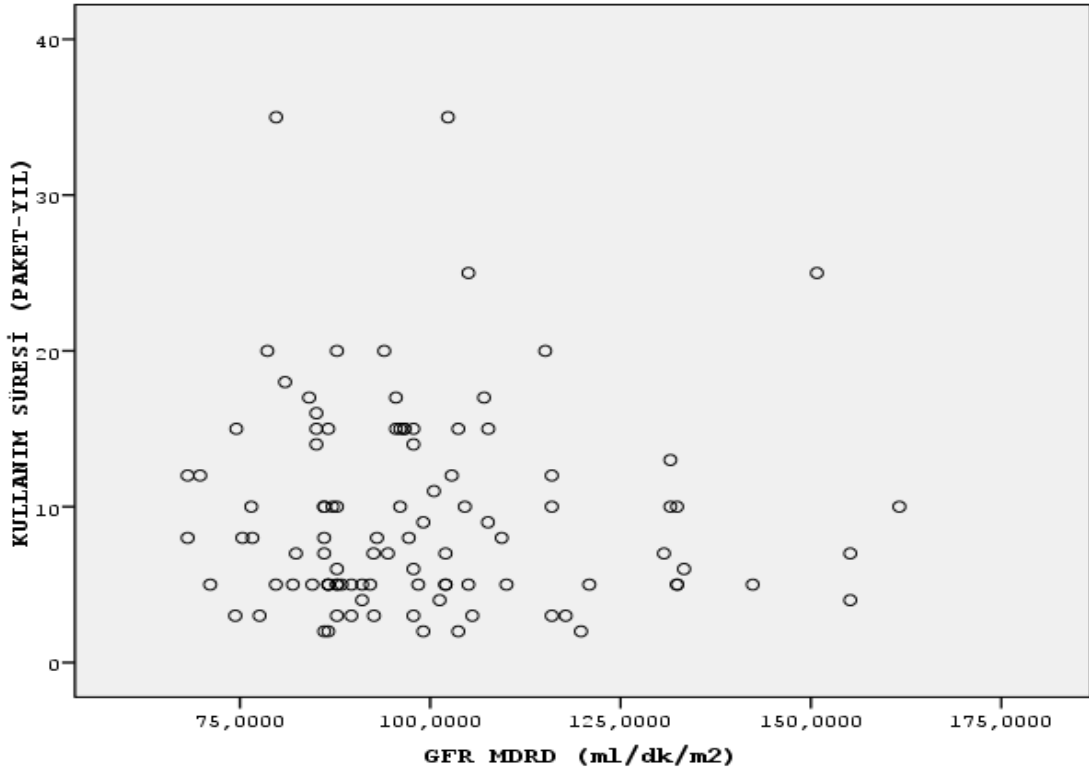
Grafik-4 Maraş otu kullanım süresi ile proteinüri korelasyonu



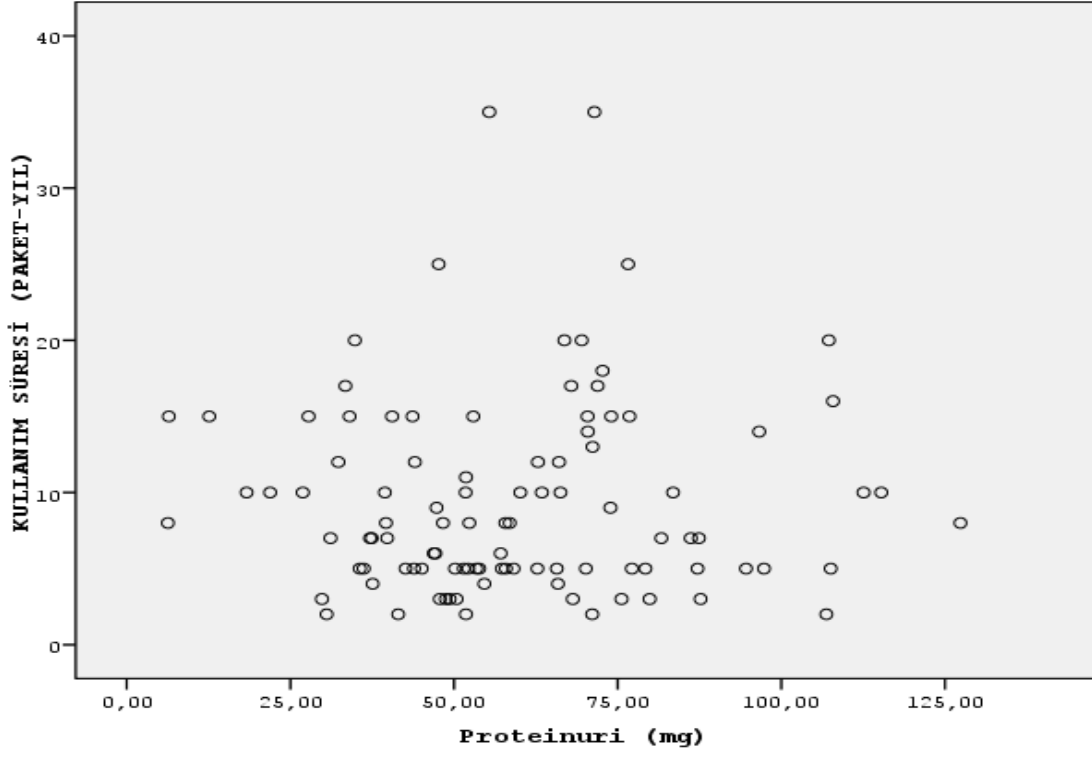
Grafik-5 Sigara kullanım süresi ile GFR CGF korelasyonu



Grafik-6 Sigara kullanım süresi ile GFR MDRD korelasyonu



Grafik-7 Sigara kullanım süresi ile proteinüri korelasyonu



5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Kahramanmaraş ve çevre illerde sıklıkla kullanılan maraş otu dumansız bir tütün kullanımudur. Maraş otu kullanımının kanserojenik etkisi, ağız sağlığı, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem üzerine etkisi, immünolojik, biyokimyasal ve hematolojik parametreler üzerine etkisi çok çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Maraş otu ile yapılmış çalışmalarda kardiyovasküler sistem, solunum sistemi ve hematolojik sisteme zararlı olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (10,11,12). Maraş otunun böbrek fonksiyonlarını etkileyip etkilemediğini araştırdık. Bu amaçla Maraş otu kullananlar, sigara kullananlar ve bunların her ikisini de kullanmayanlar arasında kıyaslama yaptık.

İzole maraş otu kullanan bayan neredeyse bulunmadığından diğer gruplara kabul edilen gönüllülerin de hepsi erkek cinsiyetten oluşturuldu. Bu nedenle cinsiyet farklılığı açısından değerlendirme yapamadık.

Her ne kadar alışkanlık süreleri arasında sigara lehine anlamlı bir fark olsa da alışkanlık süreleri yeterince uzundu ve sigara içimi açısından yapılmış önceki çalışmalara benzerdi (15,16).

Sigaranın böbrek fonksiyonları üzerine yapılmış çalışmalarda sigara içiciliğinin renal hastalık üzerindeki etkisi iyi araştırılmıştır. Bazı çalışmalar sigara içiciliğinin azalmış GFR ile ilişkili olduğunu söylemekte iken diğer bazı çalışmalarda ise sigara içicilerinin içmeyenlerden daha yüksek GFR ye sahip olduğunu göstermektedir. Diğer taraftan bir çalışmada sigara içicilerindeki GFR nin içmeyenler ile farklı olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (74,82,84).

Yoon ve ark.'nın 35288 kişinin katıldığı çalışmalarında GFR sigara içicilerinde içmeyenlere oranla daha yüksekti. Aynı çalışmanın alt bir grubunda GFR nin 50 ml/dakika nın altında olanlar karşılaştırıldığında sigara içen grupta GFR daha düşük olarak bulunmuş (74).

Birçok çalışmada sigara içiciliği ile GFR arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Bu çalışmalar bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi sigara içiciliğinin daha yüksek GFR ile ilişkisinin olduğunu göstermektedir (14,15,85).

Avustralya'da yapılan ve normal popülasyondan toplam 11,247 erişkinin dahil edildiği AusDiab çalışmasında, sigara içilmesi azalmış GFR ile ilişkili bulunmuştur(17).

Sigara içiminin azalmış GFR ile ilişkisini gösteren başka çalışmalarda vardır (86,87).

Bizim çalışmamızda hem sigara kullanan grupta hemde maraş otu kullanan grupta GFR kontrol grubuna göre artmış olarak bulundu. Maraş otu kullanan ve sigara kullanan gruplar arasında da istatikselsel olarak fark bulunmadı.

Yapılan çalışmalarda böbrek fonksiyonlarının etkilenmesi birkaç mekanizma ile açıklanmaya çalışılmış; Bir çalışmada sigara içiciler ile içmeyenler arasındaki olası renal hemodinamik cevap farklılıkları olabileceği düşünülmüştür (16,81,82). İçicilerde, içmeyenlerden farklı olarak efektif renal plazma akışı ve GFR değişmemiştir oysa üriner siklik GMP artmış ve efektif renal plazma akışındaki değişiklik nikotin ile indüklenmiştir. Üriner siklik GMP deki artış renal vazodilatasyonun bir markerı olduğu ileri sürüldü, bu vazodilatör etkenlere tekrarlanan maruz kalmaların düzenli içicilerde kronik glomerüler hiperfiltrasyona yol açabileceği düşünüldü. Bu nedenle, her ne kadar genel populasyonda sigara içiciliği düşük KB ve yüksek GFR ye yol açacak şekilde vasküler direnci düşürse de, kronik içicilik toplumun küçük bir bölümünde GFR yi bilinmeyen bir şekilde azaltmaktadır (16). Sigara renal vasküler direnci artırarak glomerüler filtrasyon hızının ve renal plazma akımının azalmasına yol açar. İntraglomerüler basınç artar. Bunun sonucunda gelişen hiperfiltrasyon nefropatinin hızlanmasına neden olur. Sigara, damar düz kas hücrelerinde, endotelial hücrelerde ve mesangial hücrelerde endotelin1'e ve anjiyotensin 2'ye bağılı proliferasyonu hızlandırır. Ayrıca sigara, böbrek tübülüs hücreleri üzerine de toksik etkiler göstererek tubulus fonksiyonlarını bozabilir (81,82).

Yeni yapılan bir rat çalışmasında; sigara içimi sırasında renal arter segmentlerindeki direnç değişiklikleri incelenmiş. Sigaranın suda çözünen solventleri ratlara verilmiş. İzometrik olarak renal arter direnci ölçülmüştür. Ratlar ile yapılan çalışmada sigara dumanındaki suda çözünen komponentler verilmiş. Ratlarda dozaj bağımlı relaksasyon izlenmiş. Endotel kaldırıldığında bu etki yine izlenmiştir. Ratlara siklik GMP inhibitörü verilmiş yinede vasodilatasyon olduğu görülmüştür. Sonuç olarakta sigara renal arter vasomotor tonusu azaltarak böbrekte hiperfiltrasyona neden olmaktadır (83). Sigara içilmesinin yol açtığı hiperfiltrasyon ve proteinüri uzun dönemde glomerüler hasar ile sonuçlanabilir.

Sigara içiciliğinin genel populasyonda proteinüri riskini arttırdığı birçok çalışma göstermektedir (15,16,17,84,88,89).

Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalarda olduğu gibi sigara içen grupta kontrol grubuna göre proteinüri miktarı daha fazla bulundu. Maraş otu kullanan grupta

proteinüri sigara kullanan gruba göre daha fazla olmakla birlikte bu fazlalık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda kan basınçları gruplar arasında benzerdi. Daha önce 35288 sağlıklı kişinin alındığı bir çalışmada sigara içen grupta içmeyen gruba göre hem diastolik hemde sistolik kan basıncı daha düşük olarak bulunmuş (74).

Sigara içiciliği adrenerjik mekanizmalar ile kan basıncı ve nabızda akut artmayı indükler, kronik sigara içiciliğinin düşük sistolik ve diastolik kan basıncı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (75,76,78,79).

5 yıllık takip sonunda kronik içicilerde kan basıncın da daha az artış olduğunu genel popülasyonda yapılmış kesitsel epidemiyolojik bir çalışmada gösterilmiştir (77,79). Bizim çalışmamız bunu desteklememektedir.

Longitudinal bir çalışma hiç sigara içmemiş olmak artmış kan basıncı için bağımsız bir risk faktörüdür (80).

Farklı olarak hipertansiyonu olan bireylerin sigara kullanması durumunda tansiyonun kontrol altına alınması güçleşmektedir (20,21).

Lipit düzeylerine bakıldığında bizim çalışmamızda maraş otu kullanan grupta LDL ve trigliserit düzeyleri sigara kullanan grup ve hiçbir alışkanlığı olmayan gruba göre düşüktü. Sigara kullanan grup ve kontrol grubu arasında da fark bulunmadı. HDL düzeyleri gruplara arasında benzer olarak bulundu. Oysa daha önce yapılan çalışmalarda sigaranın LDL ve trigliserit düzeylerini yükselttiği HDL yi düşürdüğü önceki çalışmalarda gösterilmişti (63,64,65,66,67,68,69).

Sadece birkaç çalışmada sigara içenlerin, içmeyenlerin ve pasif içicilerin LDL kolesterol seviyelerinde önemli bir farklılık gözlemlenmemiştir (70,71,72).

Bizim çalışmamızda maraş otu kullanan grupta LDL ve trigliserit düzeylerinin düşük olması şaşırtıcıydı. Maraş otunun içeriğinin analizinin olmayışı ve içeriğinde deli tütün haricinde başka maddelerinde katılıyor olması ve yaşam tarzı değişiklikleri etkilemiş olabilir.

Vaka sayımız göreceli olarak az idi. Gruplar yaşam tarzı, meslek, eğitim, beslenme alışkanlığı farkları yönünden yeterince değerlendirilememiştir. Genel olarak değerlendirildiğinde dumansız tütünün çeşitli amaçlarla kullanıldığı gözlenmektedir. Kimi insanlar dumansız tütünü zevk ve eğlence verici bir unsur olarak hayat içerisinde belli zamanlarda kullanırken kimi insanlar ise bir yaşam tarzı olarak benimsemekte ve günün her saatinde kullanmaktadırlar. Kullanım formatındaki bu değişim dumansız tütün tipine bağlı olmakla beraber, kullanıldığı bölgeye göre değişiklik

gösterebilmektedir (1,6,8,90). Maraşotunun günlük kullanım miktarları, bir defada ağıza uygulanan ot miktarı bireysel olarak değişmekte ve sigara gibi standardize edilememektedir. Aynı zamanda maraş otunun kimyasal analizinin olmaması çalışmamızın kısıtlayıcı tarafları idi.

Sonuç olarak maraş otu kullanımı sigara kullanımında olduğu gibi başlangıçta böbrekte hiperfiltrasyon ve proteinüriye neden olarak böbrek fonksiyonlarını etkilemektedir. Vaka sayımızın azlığı, çalışmaya katılanların tek bir etnik orjine sahip olması ve çalışmaya alınan kişilerin hepsinin erkek olması çalışmamızın sonuçlarını genele yaymamızı kısıtlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Patel DR, Greydanus DE. Substance Abuse: A Pediatric Concern. *Indian Journal of Pediatrics* 1999; 66: 557-567.
2. Lando HA, Haddock CK, Klesges RC, et al. Smokeless Tobacco Use in Population of Young Adults. *Mutation Research* 1999; 24 : 431-437.
3. Walsh PM, Epstein JB. The Oral Effects of Smokeless Tobacco Use in Navajo Indian Adolescents. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 2000; 22:158-164.
4. Grupta PC, Ray CS. Smokeless Tobacco and Health in India and South Asia. *Respirology* 2003; 8:419-431.
5. Rodu B, Jansson C. Smokeless Tobacco and Oral Cancer: A Review of the Risks and Determinants. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* 2004; 21:156-157.
6. Patricia FC, Geller A, Adams M. Prevalence and Correlates of Smokeless Tobacco Use in a Sample of Connecticut Students. *Journal of Adolescents* 2000; 23:129-135.
7. Erenmemişoğlu A, Kartal M, Üstün H. Carcinoma of Buccal Mucosa in Smokeless Tobacco Users: A Preliminary Study of the Use of Cytology for Early Detection. *Cytopathology* 1995; 6:403-408.
8. Erenmemişoğlu E. Turkish Smokeless Tobacco "Maras powder". *Preventive Medicine* 1999; 28:616-617.
9. Saitoh F, Noma M, Kawashima N. The Alkaloid Contents of Sixty Nicotiana Species. *Phytochemistry* 1985; 24:477-480.
10. Aral M, Ekerbiçer H, Aral İ, et al. Comparison of effects of smoking and smokeless tobacco "Maras powder" use on humoral immune system parameters. *Mediators Inflamm.* 2006; 3:85019.
11. Kurtul N, Çil MY, Paçacı SD, Serum Total Sialic Acid Levels in Smokers and Users of Smokeless Tobacco in Form of Oral Powder (Maras Powder). *Journal of Biomedical Sciences* 2005; 12: 559-563.
12. Kılınç M, Okur E, Yıldırım I, İnanç F, Kurutaş EB. The Investigation of the Effect of Maras Powder (Smokeless Tobacco) on Hematological Parameters. *Turkish Journal of Haematology* 2004; 21:131-136.
13. Güven A, Köksal N, Büyükbeşe MA, et al. Effects of Using a Different Kind of Smokeless Tobacco on Cardiac Parameters: "Maras powder". *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2003; 3:230-235.

- 14.** Janssen WM, Hillege H, Pinto-Sietsma SJ, Bak AA, De Zeeuw D, De Jong PE. Low levels of urinary albumin excretion are associated with cardiovascular risk factors in the general population. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:1107-10.
- 15.** Pinto-Sietsma SJ, Mulder J, Janssen WM, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med* 2000;133:585-91.
- 16.** Halimi J.M, Giraudeau B, Vol S, et al. Effects of current smoking and smoking discontinuation on renal function and proteinuria in the general population. *Kidney Int* 2000;58:1285-92.
- 17.** Briganti EM, Branley P, Chadban SJ, et al. Smoking is associated with renal impairment and proteinuria in the normal population: The AusDiab Kidney Study. *Am J Kidney Dis* 2002;40:704-12.
- 18.** Gambaro G, Verlato F, Budakovic A, et al. Renal impairment in chronic cigarette smokers. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:562-7.
- 19.** Bleyer AJ, Shemanski LR, Burke GL, Hansen KJ, Appel RG. Tobacco, hypertension, and vascular disease: Risk factors for renal functional decline in an older population. *Kidney Int* 2000;57:2072-9.
- 20.** Mimran A, Ribstein J, DuCailar G, Halimi JM. Albuminuria in normals and essential hypertension. *J Diabetes Complications* 1994;8:150-6.
- 21.** Gerstein HC, Mann JF, Pogue J, et al. Prevalence and determinants of microalbuminuria in high-risk diabetic and nondiabetic patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. The HOPE Study Investigators. *Diabetes Care* 2000;23 (Suppl 2):B35-B9.
- 22.** Wachtell K, Olsen MH, Dahlöf B, et al. Microalbuminuria in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: The LIFE Study. *J Hypertens* 2002;20:405
- 23.** Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G (yazarlar). *Nefroloji El Kitabı*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2007: 1-5.
- 24.** İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S, Süleymanlar G (yazarlar). *Temel İç Hastalıkları*, Ankara: Güneş Yayınevi 1998: 779-784.
- 25.** Guyton AC, Hall JE (eds). *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: Saunders, 1996: 321.
- 26.** Koeppen BM, Stanton BA (eds). *Renal Physiology*, St. Louis: Mosby 2001: 3-4.
- 27.** Andrew T (ed). *Clinical Practice of Nuclear Medicine*. Hardcover 1991: 38-39.

- 28.** Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights in to old concepts Clin. Chem 1992;38:1933-1935
- 29.** Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Prediction equations to estimate glomerular filtration rate: an update Curr Opin Nephrol Hypertens 2001; 785-792
- 30.** Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, and Klahr S. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease; What have all of the result of the MDRD study shown? J Am Soc Nephrol 1999;10: 2426-2439.
- 31.** Ole M. Nielsen. Extracellular volume, renal clearance and whole body permeability-surface area product in man, measured after single injection of polyfructosan Scand J Clin Lab Investig 1985; 45: 217-22.
- 32.** Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer D, Clark H, Keely E, Matzinger AA, Althaus H, Jung K. B-trace protein, sistatin C, B2-Microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. Clin Chem 2002;48: 729-736
- 33.** Grubb AO. Cystatin C for GFR Adr Clin Chem 2001; 35:53- 59
- 34.** Randers E, Erlandsen EJ. Serum sistatin C as an endogenous marker of the renal function– review Clin Chem Lab Med 1999; 37:389-395
- 35.** Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Bricon TL, Martinez- Bru C, GrubbA. Sistatin C as a marker of GFR- history, indications, and future research. Clin Biochemistry 2005; 38:1-8
- 36.** Pearlman AM, Gonin JM. Evaluation of kidney function: Biochemical and nuclear medicine tests. In: Wilcox CS, Tisher CC, eds. Handbook of Nephrology and Hypertension, Lippincott Williams and Wilkins 2005. p.20-3.
- 37.** Barbour GL, Crump CK, Boyd CM, Reenes RD, Rastogi SP, Patterson RM. Comparison of inulin, iothalamate, and 99mTc-DTPA for measurement of glomerular filtration rate. Journal of Nuclear Medicine 1976;17;317-20.
- 38.** Brenner BM, Dworkin LD, Ichikawa I. Glomerular filtration. In The Kidney. 5th ed. Philadelphia; Saunders: 1995; p.286-384.
- 39.** Guyton AC. Glomerular filtration dynamics. Textbook of medical physiology. 8th ed. New York; Saunders: 1991;chap. 25-35.
- 40.** Barnas U, Schmidt A, Haas M, Kaider A, Tillawi S, Wamser P, et al. Parameters associated with chronic renal transplant failure. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 82-5.

41. Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in nondiabetic proteinuric chronic nephropathies. *Kidney Int* 1998; 53: 1209-16.
42. Redon J. Renal protection by antihypertensive drugs: insights from microalbuminuria studies *J Hypertens* 1998; 16: 2091-100.
43. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Eng J Med* 1998; 339: 1448-56.
44. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N Eng J Med* 1982; 307: 652-9.
45. Boher MP, Deen WM, Robertson CR, Brenner BM. Mechanism of angiotensin II induced proteinuria in the rat. *Am J Physiol* 1977; 233: F13-21
46. Tutal E, Sezer S. Proteinuria: diagnosis, pathophysiology and treatment. *Official Journal of the Turkish Society of Nephrology* 2003; 12(3): 127-33.
47. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl 1): 1-266.
48. Koopman MG, Krediet RT, Koomen GCM, Strackee J, Arisz L. Circadian rhythm of proteinuria: consequences of the use of protein: creatinine ratios. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 9-14.
49. Shaw AB, Risdon P, Lewis-Jackson JD. Protein creatinine index and Albustix in assessment of proteinuria. *BMJ* 1983; 287: 929-32.
50. Ruggenti P, Gaspari F, Perna A, Remuzzi G. Cross-sectional longitudinal study of spot morning urine protein:creatinine ratio, 24-hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage failure in chronic renal disease in patient without diabetes. *BMJ* 1998; 316: 504-9.
51. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *New Engl J Med* 1983; 309: 1543-6.
52. Mitchell SCM, Sheldon TA, Shaw AB. Quantification of proteinuria: a re-evaluation of the protein/ creatinine ratio for elderly subjects. *Age Ageing* 1993; 22: 443-9.

- 53.** Özkul Y, Erenmemişoğlu A, Cücer N, Menevşe A, Saatçi C A. Sister-Chromatid Exchange Inducing Effects of Smokeless Tobacco Using on T-Lymphocyte Chromosomes. *Mutation Research* 1995; 334:209-212.
- 54.** Özkul Y, Dönmez H, Erenmemişoğlu A, Demirtaş H, İmamoğlu N. Induction of Micronuclei by Smokeless Tobacco on Buccal Mucosa Cells of Habitual Users. *Mutagenesis* 1997; 12:285-287.
- 55.** Burgaz S, Çok İ, Uysal B T, Karakaya A E. Monitoring of Genotoxic Damage in Smokeless Tobacco (Maras Powder) Consumers Using Micronucleated Oral Cells. *Biomarkers* 2000; 5:219-224.
- 56.** Çok İ, Öztürk R Urinary Cotinine Levels of Smokeless Tobacco (Maras Powder) Users. *Human and Experimental Toxicology* 2000; 19:650-655.
- 57.** Aral M, Ekerbiçer H, Aral İ, et al. Maras Otu (*Nicotiana rustica* L.) Kullanımının Hücresel İmmün Sistem Parametrelerine Olan Etkilerinin Araştırılması. 8. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi, 23-28 Eylül, 2002, Diyarbakır, Türkiye.
- 58.** Büyükbeşe M A, Köksal N, Güven A, Çetinkaya A. Effects of Smokeless Tobacco ‘Maras Powder’ Use on Respiratory Functions. *Tohoku Journal of Experimental Medicine* 2004; 204:173-178.
- 59.** Köksal N, Güven A, Çetinkaya A, Büyükbeşe M.A. Dumansız Tütün “Maras Otu” Kullanımının Solunum Fonksiyonları Üzerine Olan Etkileri. *Akciğer Arşivi* 2004; 5:174-178.
- 60.** Kılınç M, Okur E, Kurutaş EB, et al. The effects of Maras powder (smokeless tobacco) on oxidative stress in users. *Cell Biochem Funct.* 2004 ;22(4):233-236
- 61.** Duthie, GG. 1990, Smoking antioxidants, essential fatty acids and coronary heart disease. *Biochem. Soc. Trans.* 18:1051-1054 p.
- 62.** Yokode M, Kita T, Arai H, Kawai C, Narumiya S, And Fujiwara M. 1988, Cholesteryl ester accumulation in macrophages incubated with LDL pretreated with cigarette smoke extract. *Prot.Nati. Acad. Sci. USA*, 85:2344-2348 p.
- 63.** Ghezzi S, Risé P, Ceruti S, Galli C. Effects of cigarette smoke on cell viability, linoleic acid metabolism and cholesterol synthesis, in THP-1 cells. *Lipids* 2007; 42: 629-36. 21.
- 64.** Barcin C, Tapan S, Kursaklioglu H, Iyisoy A, Olcay A, Erbil MK, et al. Effects of non heavy smoking on high-density lipoprotein cholesterol in healthy Turkish young men. *Acta Cardiol* 2006; 61: 411-5.

- 65.** Batiç-Mujanović O, Zildziç M, Beganliç A, Kusljugiç Z. The effect of cigarette smoking on HDL-cholesterol level. *Med Arch* 2006; 60: 90-2.
- 66.** Panagiotakos DB, Rallidis LS, Pitsavos C, Stefanadis C, Kremastinos D. Cigarette smoking and myocardial infarction in young men and women: a case-control study. *Int J Cardiol* 2007; 116: 371-5.
- 67.** Chen CC, Li TC, Chang PC, Liu CS, Lin WY, Wu MT. et al. Association among cigarette smoking, metabolic syndrome, and its individual components: the metabolic syndrome study in Taiwan. *Metabolism* 2008; 57: 544-8.
- 68.** Bruno SR, Ramakrishnan R, Montine TJ, Bray TM, Traber MG, Alfa- Tocopherol disappearance is faster in cigarette smokers and is inversely related to their ascorbic acid status. *Am J Clin Nutr*, 2005;81(1); 95-103 p.
- 69.** Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005; 352(16):1685-1695 p.
- 70.** Alkan, G 1997, Sigara kullanımı ve trombosit oksidatif hasarı arasındaki ilişki, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 56 s.
- 71.** Kevin JS, Andrem VR, Christopher RW, Wayne HF. Lipid peroxidation of circulating low density lipoproteins with age, smoking in peripheral vascular disease, *Atherosclerosis*, 1995;118: 45-51 p.
- 72.** Scheffler E, Huber, L, Fruhbis J, Schulz I, Ziegler, R and Dresel, HA. Alterations of plasma low density lipoproteins from smokers, *Atherosclerosis*, 1990; 82: 261- 265 p.
- 73.** Ritz E, Benck U, Franek E, Keller C, Seyfarth M, Clorius J. Effects of smoking on renal hemodynamics in healthy volunteers and in patients with glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1798-804.
- 74.** Hyung-Jin Yoon, Minseon Park, Hyeongseok Yoon, Ki-Young Son, BeLong Cho, Suhnggwon Kim. The differential effect of cigarette smoking on glomerular filtration rate and proteinuria in an apparently healthy population. *Hypertension Research* 2009; 32, 214–219
- 75.** Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shah SD. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med* 1976; 295: 573–577.
- 76.** Green MS, Jucha E, Luz Y. Blood pressure in smokers and nonsmokers: epidemiologic findings. *Am Heart J* 1986; 111: 932–940.

- 77.** Okubo Y, Miyamoto T, Suwazono Y, Kobayashi E, Nogawa K. An association between smoking habits and blood pressure in normotensive Japanese men. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 91–96.
- 78.** Criqui MH, Mebane I, Wallace RB, Heiss G, Holdbrook MJ. Multivariate correlates of adult blood pressures in nine North American populations: the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *Prev Med* 1982; 11: 391–402.
- 79.** Okubo Y, Suwazono Y, Kobayashi E, Nogawa K. An association between smoking habits and blood pressure in normotensive Japanese men: a 5-year follow-up study. *Drug Alcohol Depend* 2004; 73: 167–174.
- 80.** Metcalf P, Scragg R, Jackson R. Blood pressure changes over 7 years in a large workforce cohort in New Zealand. *N Z Med J* 2006; 119: U2311
- 81.** Amann K, Rump LC, Simonaviciene A. et al. Effects of low dose sympathetic inhibition on glomerulosclerosis and albuminuria in subtotaly nephrectomized rats. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1469-78
- 82.** Orth SR. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1663-72.
- 83.** Cigarette smoke elicits relaxation of renal arteries. *Eur J Clin Invest.* 2010 Oct 18. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02386.x.
- 84.** Zhang L, Zhang P, Wang F, Zuo L, Zhou Y, Shi Y, Li G, Jiao S, Liu Z, Liang W, Wang H. Prevalence and factors associated with CKD: a population study from Beijing. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 373–384
- 85.** C-reactive protein is associated with cigarette smoking-induced hyperfiltration and proteinuria in an apparently healthy population *Hypertension Research* 33, 1129-1136 (November 2010) | doi:10.1038/hr.2010.154
- 86.** Hallan S, de Mutsert R, Carlsen S, Dekker FW, Aasarod K, Holmen J. Obesity, smoking, and physical inactivity as risk factors for CKD: are men more vulnerable? *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 396–405.
- 87.** Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, Takahashi H, Ohba S, Shiigai T, Narita M, Koyama A. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 2007; 71: 159–166.
- 88.** Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Shimomura H, Koike K, Seki G, Nagai R, Yamakado M. Association between cigarette smoking and chronic kidney disease in Japanese men. *Hypertens Res* 2008; 31: 485–492.

- 89.** Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular mortality. *J Intern Med* 2001;249:519-26.
- 90.** Rodu B. An Alternatine Approach to Smoking Control. *American Journal of Medical Sciences* 1994; 308:32-34.