

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

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA SERUM
COPEPTİN SEVİYESİNİN ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Mesude Seda AYDOĞDU**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ramazan ULU**

ELAZIĞ-2017

DEKANLIK ONAYI

Prof.Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr.Ramazan ULU _____ **Danışman**

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Dört yıl süresince uzmanlık öğrenimime büyük katkıları olan başta tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Ramazan ULU olmak üzere sayın hocalarım; Prof. Dr. Emir DÖNDER, Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN, Prof. Dr. İ. Halil BAHÇECİOĞLU, Prof. Dr. Mehmet YALNIZ, Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER, Prof. Dr. S. Serdar KOCA, Prof. Dr. Bilge AYGEN, Doç. Dr. Ulvi DEMİREL, Doç. Dr. Ömür Gökmen SEVİNDİK, Yrd. Doç. Dr. Abdurrahman ŞAHİN, Yrd. Doç. Dr. Nevzat GÖZEL, Yrd. Doç. Dr. Kader UĞUR, Yrd. Doç. Dr. Asude AKSOY'a teşekkür ederim.

Tezimin baştan sona tüm aşamalarında yardımcı geçen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Süleyman AYDIN'a ve Doç. Dr. Cemal ORHAN'a teşekkür ederim. Biyokimya Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi Meltem YARDIM'a ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda beraber görev yaptığım Dr. Seda TOPTAL'a teşekkür ederim.

Hayatım tüm aşamalarında her daim yanımda olan varlıklarıyla güç bulduğum ailem annem Meftune KINACI, babam Turgay KINACI ve ablam Eda KINACI'ya; desteğini hiçbir zaman esirgemeyen biricik eşim Emre AYDOĞDU'ya ve 9 ay boyu anne karnında tez hazırlık koşuşturmama şahitlik eden prenses kızım Ahsen'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, yan dal eğitimi alan ağabeylerime, iç hastalıkları servis ve polikliniklerinde çalışma arkadaşlarım olan tüm hemşire, personellere teşekkür ederim.

ÖZET

Kronik böbrek hastalığı, farklı patofizyolojik nedenlerle oluşan, anormal böbrek fonksiyonu ile birliktelik gösteren glomerüler filtrasyon hızında ilerleyici azalma ile karakterize bir kronik hastalıktır. Copeptin, yeni keşfedilen bir hormon olup arginin vasopressin nörohormonunun pre-pro-vasopressin C- terminal kısmıdır. Çalışmamızda kronik böbrek hastalıklı evre 3,4 ve evre 5 (Son Dönem Böbrek Yetmezlikli, hemodiyalize giren) hastalarda serum copeptin düzeyini araştırmak amaçlandı.

Nefroloji kliniğine başvuran evre 3, 4, ve hemodiyalize giren kronik böbrek hastalığı olan 30'ar hasta çalışmaya dahil edilmiş olup 30 adet kontrol grubu rutin check up amacıyla gelip tıbben herhangi bir hastalığı olmayan kişilerden oluşturuldu. Hastaların glomerüler filtrasyon hızı hesabı 24 saatlik idrar toplanarak hesaplandı. evre 3, 4 ve hemodiyalize giren kronik böbrek hastalığı olan ve kontrol grubundaki hastalardan başvuru anında 5 ml kan örneği alınarak proteaz inhibitörünü içeren (aprotinin) tüplere daha önceden tarif edildiği şekilde alındı. Alınan numuneler 3500-4000 rpm 5-10 dakika santrifuj edildikten sonra eppendorf tüplere alınarak çalışmaya kadar - 80 santigrat derecede saklandı. Tüm biyolojik numuneler toplandıktan sonra üretici firmanın kataloğunda belirtildiği şekilde ELİSA yöntemiyle çalışıldı. İstatistiksel analizlerin yapılmasında SPSS 21 paket programı kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi (ANOVA), ikili karşılaştırmalarda post hoc test olarak Duncan testi kullanılmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda copeptin düzeyinin kontrol grubu ile evre 3-4 hasta grupları arasında istatistiksel olarak bir anlamı olmadığını; hemodiyalize giren hastalar ile diğer gruplar arasında kıyaslandığında $p < 0.05$ olup; bu gruplar arasında copeptin düzeylerinin anlamlı olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek yetmezliği, copeptin

ABSTRACT

INVESTIGATION OF SERUM COPEPTIN LEVEL IN CHRONIC RENAL FAILURE DISEASES

Chronic Kidney Disease is a chronic disease which occurs with different pathophysiological causes and is associated with abnormal renal function, characterized by a progressive decrease in Glomerular Filtration Rate. Copeptin is a newly discovered hormone and is the C-terminal part of the pre-pro-vasopressin of Arginine Vasopressin neurohormone. We aimed to investigate serum copeptin levels in patients with stage 3 and 4, 5 (End-Stage Renal Failure, Hemodialysis patients) chronic kidney disease in our study.

Thirty patients with stage 3, 4, and Hemodialysis patients chronic kidney disease who were referred to the nephrology clinic were included in the study, and 30 control groups were created from patients who did not medically have any medical problems for routine checkup purposes. Glomerular Filtration Rate of patients was calculated by collecting 24-hour urine. 5 ml blood samples were taken from the patients in the control group and stage 3, 4 and Hemodialysis patients chronic kidney disease and the protease inhibitor-containing (aprotinin) tubes were taken as previously described. The samples were centrifuged at 3500-4000 rpm for 5-10 minutes and then taken up to eppendorf tubes and stored at -80 degrees centigrade. After all biological samples were collected, ELISA was used as described in the manufacturer's catalog. SPSS 21 package program was used for statistical analysis. One way variance analysis (ANOVA) was used in the comparison between groups, Duncan test was used as a post hoc test in binary comparisons.

In conclusion, we concluded in our study that the level of copeptin was not statistically significant between the control group and stage 3-4 patients group; $p < 0.05$ when compared between Hemodialysis patients and other groups, suggesting that copeptin levels are significant between these other groups.

Keywords: Chronic renal failure, copeptin

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	1
1.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı	1
1.1.1.1. Tanım	1
1.1.1.2. KBH’da Evreleme	2
1.1.1.3. Etyolojisi ve Epidemiyolojisi	3
1.1.1.4. KBH için Risk Faktörleri	5
1.1.1.5. Kronik böbrek hastalığının klinik özellikleri	5
1.1.1.6. KBY’yi kötüleştiren faktörler:	9
1.1.1.7. KBH ilerlemeyi önleyici önlemler:	9
1.1.1.8. Kronik Böbrek Hastalığı tedavisi:	9
1.1.1.8.1. Hemodiyaliz	11
1.1.1.8.2. Periton Diyalizi	12
1.1.1.8.3. Renal Transplantasyon	13
1.1.2. Copeptin	14
2. GEREÇ VE YÖNTEM	18
2.1. Laboratuvar İnceleme	18
2.2. İstatistiksel Analiz Yöntemleri	19
3. BULGULAR	20
3.1. Serum Copeptin Seviyesi	21
3.2. Serum CRP Seviyesi	21

3.3. Serum PTH Seviyesi	22
3.4. Serum Glukoz Seviyesi	23
3.5. Serum Ca Seviyesi	23
3.6. Serum P Seviyesi	24
3.7. Serum Kreatinin Seviyesi	25
3.8. Serum Üre Seviyesi	25
3.9. Grupların GFH düzeyleri	26
4. TARTIŞMA	27
5. KAYNAKLAR	31
6. ÖZGEÇMİŞ	42



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kronik böbrek hastalığının evreleri	3
Tablo 2. 2015 yılı içinde ilk renal replsman tedavisi olarak hemodiyalize başlayan hastaların insidansı, etyolojik nedenlere göre dağılımı	4
Tablo 3. KBH hastalarında anemi nedenleri	6
Tablo 4. Sekonder hiperparatitoidi patogenezi	7
Tablo 5. KBH evrelere göre tedavi planı	10
Tablo 6. Grupların demografik özellikleri	20
Tablo 7. Çalışmamızda çalıştığımız parametrelerin ortalama düzeyleri	20
Tablo 8. Çalışmamızdaki parametrelerin korelasyonları	26

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Böbrek anatomisi	2
Şekil 2.	Hemodiyaliz şeması	11
Şekil 3.	Hipofiz bezi salgıları	15
Şekil 4.	Preprovasopressin	15
Şekil 5.	Copeptin aminoasit dizilimi	15
Şekil 6.	Serum Copeptin seviyesinin grafiksel gösterimi	21
Şekil 7.	Serum CRP seviyesinin grafiksel gösterimi	22
Şekil 8.	Serum PTH seviyesinin grafiksel gösterimi	22
Şekil 9.	Serum Glukoz seviyesinin grafiksel gösterimi	23
Şekil 10.	Serum Ca seviyesinin grafiksel gösterimi	24
Şekil 11.	Serum P seviyesinin grafiksel gösterimi	24
Şekil 12.	Serum Kreatinin seviyesinin grafiksel gösterimi	25
Şekil 13.	Serum Üre seviyesinin grafiksel gösterimi	25
Şekil 14.	Grupların GFH düzeylerinin grafiksel gösterimi	26

KISALTMALAR LİSTESİ

- ABD** : Amerikan Birleşik Devletleri
AKŞ : Açlık kan şekeri
AMI : Akut Miyokard Infarktusu
AVP : Arginin Vasopressin
BNP : Brain natriüretik peptit
BY : Böbrek Yetmezliği
CHOICE: Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease
CMV : Sitomegalovirüs
CREDIT : Chronic Renal Disease İn Turkey
CRP : C reaktif protein
DM : Diyabetes Mellitus
FGF : Fibroblast Growth Faktör
GFH : Glomerüler Filtrasyon Hızı
HT : Hipertansiyon
KDOQI : Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KBH : Kronik Böbrek Hastalığı
KBY : Kronik Böbrek Yetmezliği
KV : Kardiyovasküler
NSAİİ : Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar
ODPBH : Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı
PTH : Parathormon
SDBY : Son Dönem Böbrek Yetmezliği
TND : Türk Nefroloji Derneği

1. GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), farklı patofizyolojik nedenlerle oluşan, anormal böbrek fonksiyonu ile birliktelik gösteren glomerüler filtrasyon hızında (GFH) ilerleyici azalma ile karakterize bir kronik hastalıktır. National Kidney Foundation tarafından hazırlanan kılavuza göre KBH evrelemesi GFH'na göre tanımlanmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) terimi nefron sayısında süregelen, ciddi ve geri dönüşümsüz azalma olarak tanımlanmaktadır ve bu tanıma göre KBH evre 3-5'e karşılık gelmektedir (1). Son dönem böbrek hastalığı terimi ise normalde böbrek tarafından atılan toksinlerin, sıvı ve elektrolitlerin birikerek üremik sendromla sonuçlanan KBH evresini Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) tanımlamaktadır. Bu sendromda, toksik maddelerin renal replasman tedavisi ile uzaklaştırılmaması ölüme neden olacaktır. KBH, insidansı ve prevalansı giderek artan, kötü sonuçlar ve yüksek maliyetle dünyada ve ülkemizde önem arz eden bir halk sağlığı problemidir. Ciddi yaşam kalitesini bozmaktadır. Bu ciddiyet KBY hastalarında yönelik yapılan araştırmaları artırmıştır (2).

Copeptin, yeni keşfedilen bir hormon olup arginin vasopressin (AVP) nörohormonunun pre-pro-vasopressin C- terminal kısmıdır. Copeptin kan düzeyinin ölçümü AVP 'e göre daha stabil daha büyük bir molekül olması nedeniyle daha kolaydır. Bu testin kullanılabilirliği kronik hastalıklarda vazopressin ve copeptin rolü üzerine yapılan bilimsel ilgiyi artırmıştır (3).

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1.Kronik Böbrek Hastalığı

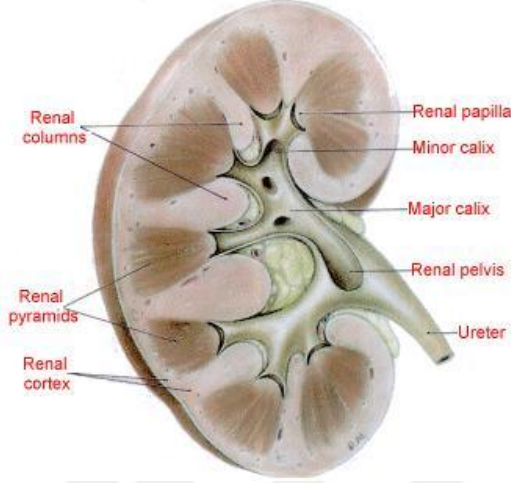
1.1.1.1. Tanım

Kronik hastalıklar içerisinde etkisi giderek artan hastalıklardan biri de kronik böbrek hastalığıdır (1).

Kronik böbrek hastalığı glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma haline denmektedir (2). KBH temelde yatan böbrek hastalığının etiyojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60ml/dk/1,73 m² nin altına inmesi durumu olarak da tanımlanmaktadır (4). Kronik hastalık göstergesi olarak: üç aydan

uzun süren azotemi, uzun süreli üremik belirti ve bulgular, renal osteodistrofi belirti ve bulguları, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, idrar sedimentinde geniş silendirler ve radyolojik incelemelerde bilateral küçük böbrekler gösterilebilir (5).

Kronik böbrek hastalığının tanı kriterleri KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) klavuzunda şu şekilde özetlenmiştir (4).



Şekil 1. Böbrek anatomisi

- 1) GFH de azalma olsun veya olmasın, 3 ay veya daha uzun süren böbrek hasarı, böbreklerin yapısal veya fonksiyonel anormalliği (patolojik anormallikler; böbrek hasarı belirteçleri; idrar anormallikleri (proteinüri); kan anormallikleri (renal tübüler sendromlar); görüntüleme testlerindeki anormallikler; böbrek transplantasyonu; böbrek transplant alıcıları) ile tanımlanan,
- 2) 3 ay veya daha uzun süren GFH azalması (<60 ml/dk/1,73 m²),(böbrek hasarı olsun veya olmasın)

Hastaların klinik semptom ve bulguları altta yatan patoloji, böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. Böbrek yetersizliğinin evreleri birbiri içine girmiş olup kesin sınırlarla ayrılması mümkün değildir; fakat evreleme klinik ve tedavi planlanması açısından gereklidir (6).

1.1.1.2. KBH'da Evreleme

Glomerüler Filtrasyon Değeri Hesaplama:

Glomerüler filtrasyon değerinin en sık kullanılan birimi ml/dakikadır (ml/dk) ve normal değeri 70-145 ml/dakikadır. 40 yaştan sonra GFH her yıl 1 ml/dk azalır.

Glomerüler filtrasyon değerinin ölçülmesinde en sık kullanılan yöntem kreatinin klirensidir. Kreatinin klirensi 2 formülle hesaplanabilir:

- 1) 24 saat idrar toplanarak (7) Kreatinin klirensi (ml/dk) = İdrar kreatinin (mg/dl) x Günlük idrar hacmi(ml) /Serum kreatinin (mg/dl) x 1440
- 2) Sadece serum kreatinine, yaş ve hastanın kilosuna bakılarak (Cockcroft-Gault formülü) (4)

Kreatinin klirensi (ml/dk) = (140- yaş) x ideal kilo x F / serum kreatinin (mg/dl) x 72

Hasta kadınsa F = 0,85 erkekse F=1 olarak alınır

Kronik böbrek hastalıkları GFH'ye göre 5 evrede sınıflandırılır (8):

Tablo 1. Kronik böbrek hastalığının evreleri

EVRE	TANIM	GFH (ml/dk/1.73m ²)
1	Normal veya artmış GFH değeriyle birlikte böbrek hasarı mevcuttur	≥ 90
2	GFH'de hafif derecede azalma	60-89
3	GFH'de orta derecede azalma	30-59
4	GFH'de ciddi azalma	15-29
5	SDBY, GFH en düşük düzeylerde	< 15

Evre 1-2 klinik bulgular oluşmamıştır ve laboratuara yansıyan anormallik yoktur. Asit-baz ve sıvı-elektrolit dengesi geriye kalan nefronların hiperfonksiyon göstermesi ile korunmaya çalışılır. Evre 3 KBY' de GFH 30-59 ml/dk/1.73m² düzeyine inmiş ve üre, kreatinin değerlerinde artış başlamıştır. Evre 4 ve 5 de nefron düzeyinde adaptasyon mekanizmaları yetersiz kalmakta, anemi, asidoz, hipokalsemi, hiperfosfatemi, hiperkalemi gibi klinik durumlar oluşmaktadır; üremik semptomlar oluşmaktadır. Üremi akut veya kronik BY'nin sonucu oluşan, tüm organlardaki fonksiyon bozukluğunu yansıtan klinik ve laboratuvar bir sendrom olarak tanımlanabilir (9).

1.1.1.3. Etyolojisi ve Epidemiyolojisi

Ülkemizde KBH saptanan olgularda kronik böbrek yetmezliğine götüren ilk üç neden hipertansiyon, Diabetes Mellitus (DM) ve etyolojisi bilinmeyenler olarak saptanmıştır (10).

Kronik böbrek hastalığı, tedavi maliyeti nedeniyle de önemli bir halk sağlığı sorunu olmaktadır. Tip 2 diyabet ve hipertansiyonun artmasına paralel olarak KBH

insidans ve prevalansının artması beklenmektedir. TND verilerine göre 2007 yılı sonu itibariyle hemodiyaliz tedavisi gören hastalardan %26,1’inde diyabet, %24,4’ünde hipertansiyon ve %9,4’ünde kronik glomerülonefrit son dönem böbrek yetersizliği nedenleri arasında ilk üç sırayı almaktadır (4). Amerika Birleşik Devletleri renal veri sistemi (USRDS) verilerine göre de DM, HT ve glomerülonefritler ilk üç sırayı almaktadır.

Ülkeler arası farklılıklar olmakla birlikte en sık KBY sebepleri diyabet, hipertansiyon, kronik glomerülonefrit, kronik interstisyel nefrit, herediter/konjenital hastalıklar ve malignitelere (11). Ülkemizde KBH sıklığını ve nedenlerini araştıran çalışmalar içinde en sağlıklı verileri TND’nin bu konuda yaptığı CREDIT (Chronic Renal Disease In Turkey) çalışmasından elde etmekteyiz. TND 2011 verilerine göre n 10748 kişinin tarandığı bu çalışmada Türkiye’de KBH prevalansı %15,7’dir. Bu oranın evrelere göre dağılımı ise; evre 1 % 5,4, evre 2 % 5,2, evre 3 % 4,7, evre 4 % 0,3 ve SDBY % 0,2 şeklinde rapor edilmiştir. Bu çalışmada, yaş arttıkça KBH prevalansının arttığı gösterilmiştir. Devam etmekte olan CREDIT çalışması ile KBH nin evrelerinin toplumumuzdaki yaygınlığı konusunda bilgi edinme olanağımız artacaktır (12). 2015 Türk Nefroloji Derneği kayıt verilerine göre 2015 yılında hemodiyalize giren KBY hastalarının etiyolojileri Tablo 2’de gösterilmiştir (10).

Tablo 2. 2015 yılı içinde ilk renal replsman tedavisi olarak hemodiyalize başlayan hastaların insidansı, etyolojik nedenlere göre dağılımı (60 merkezden elde edilen verilere göre).

Tanı	n	%
DM	561	41.01
Tip 1 DM	177	12.94
Tip 2 DM	384	28.07
Hipertansiyon*	345	25.2
Glomerülonefrit	76	5.56
Polikistik böbrek hastalıkları	52	3.80
Tübülointerstisyel nefrit	33	2.41
Amiloidoz	26	1.90
Renal vasküler hastalık	17	1.24
Obstrüktif nefropati	14	1.02
Diğer	93	6.80
Etiyoloji bilinmiyor	151	11.04
Toplam	1368	100.00

*Hipertansiyonun primer değil, kronik böbrek yetmezliğine bağlı oluşan sekonder hipertansiyon olduğuna dair kuvvetli şüpheler vardır.

1.1.1.4. KBH için Risk Faktörleri

Kronik Böbrek Hastalığı için aşağıdaki risk faktörlerinin varlığı, ileri testler yapılmasını gerektirmektedir (13);

1. **Diyabetes mellitus, Hipertansiyon, Kardiyovasküler Hastalıklar:** KBH açısından yüksek risk oluşturmaktadır; DM, HT, KVH geçmişi olan bireyler KBH için değerlendirilmelidir (14).
2. **HIV, hepatit C veya diğer kronik viral enfeksiyonları içeren diğer kronik hastalıklar**
3. **Malignitesi veya malignite öyküsü olan**
4. **Nefrotoksik ilaçlar:** NSAİİ, lityum ve muhtemelen PPI gibi nefrotoksik ilaçlar, KBH için yüksek risk oluşturur
5. **Obezite:** Gözlemsel çalışmalar, obezitenin KBH ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüştür (15, 16). Bununla birlikte, obez hastaları başka endikasyonlar mevcut olmadıkça, KBH için rutin olarak değerlendirilmiyor.

1.1.1.5. Kronik böbrek hastalığının klinik özellikleri

Hastaların klinik semptom ve bulguları böbrek hastalığının derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. Kronik böbrek hastalığından etkilenmeyen organ veya sistem yok kabul edilebilir. Glomerüler filtrasyon değeri 35-50 ml/dakikanın altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir. Hastaların ilk semptomları genellikle noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir. Glomerüler filtrasyon değeri 20-25 ml/dakika olunca hastada üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Glomerüler filtrasyon değeri 5-10 ml/dakikaya inince son dönem böbrek yetmezliğinden bahsedilir ve hastalar diyaliz, renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar. Kronik böbrek hastalığının klinik özellikleri (17-20):

Sinir Sistemi: Stupor, koma, konuşma bozuklukları, uyku bozuklukları, demans, konvülsiyon, polinöropati, baş ağrısı, sersemlik, irritabilite, kramp, konsantrasyon bozuklukları, yorgunluk, meningizm, huzursuz bacak (restless leg) sendromu, tik, tremor, myoklonus, ter fonksiyonlarında bozulma, ruhsal bozukluklar (17-20).

Gastrointestinal Sistem: Hıçkırık, parotit, gastrit, iştahsızlık, stomatit, pankreatit, ülser, bulantı, kusma, gastrointestinal kanama, kronik hepatit, motilite

bozuklukları, özafajit (kandida, herpes, vs), intestinal obstrüksiyon, perforasyon, asit (17-20).

Hematoloji-İmmünoloji: Normokrom normositer anemi, eritrosit fragilitesinde artış, kanama, lenfopeni, infeksiyonlara yatkınlık, immün hastalıkların yatışması, kanser, mikrositik anemi (alüminyuma bağlı), aşıyla sağlanan immünitede azalma, tüberkülin gibi tanısal testlerde bozulma (17-20). Anemi nedenleri tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. KBH hastalarında anemi nedenleri (21)

Eritropoetin sentezinde azalma
Demir, B12, folik asit eksikliği
Eritrosit ömrünün kısalması, yıkım artışı
Eritrosit membran anormallikleri
Artmış kan kaybı (hemodiyaliz ve trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı)
Kemik iliğini inhibe eden toksin artışı
Dolaşımda bulunan eritropoez inhibitörleri
Hiperparatiroidiye bağlı kemik iliği fibrozisi
Diyette folatın eksik olması

Kardiyovasküler Sistem: Perikardit, ödem, hipertansiyon, kardiyomyopati, hızlanmış atheroskleroz, aritmi, kapak hastalığı

Pulmoner Sistem: Plevral sıvı, üremik akciğer, pulmoner ödem

Metabolik-Endokrin Sistem: Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, büyüme geriliği, hipogonadizm, impotans, libido azalması, hiperürisemi, malnütrisyon, hiperprolaktinemi

Dermatolojik: Solukluk, kasıntı, deride kserozis, üremik tuzlar, purpura ve ekimoz, döküntü, ürokromik cilt ve tırnak rengi, deri ve deri altı dokularda kalsifikasyonlar, periferik doku ve parmak nekrozları, deri ülserleri, kalsiflaksis

Kemik: Üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi, amiloidoz, D vitamini metabolizması bozuklukları, artrit

KBH mineral ve kemik bozukluğu, GFH 40 mL / dk'nın altına düştüğü zaman serum fosfor, kalsiyum, parathormon (PTH) ve D vitamini anormallikleri klinik olarak saptanabilir. Ayrıca kemik oluşum hızlarının azalması, vasküler kalsifikasyon ve artmış Fibroblast Growth Hormon 23 (FGF23) sekresyonunu görülebilir (22, 23). Fonksiyonel nefronların aşamalı olarak kaybedilmesiyle fosfat atılımı, geri kalan

nefronlarda filtrelenmiş fosfatın yeniden emilmesini azaltarak, FGF23 ve PTH aracılı bir etki ile korunur. Kemik hastalığı KBH evre 2 kadar erken gelişir ve SDBY olan hastalarda hemen hepsinde bulunur (24, 25). Sekonder hiperparatiroidizm, artan PTH salgısını başlatan ve devam ettiren bir dizi anormalliğe yanıt olarak ortaya çıkar (26).

Tablo 4. Sekonder hiperparatitoidi patogenezi

-
- Fosfat tutma
 - Azalmış serbest iyonize kalsiyum konsantrasyonu
 - Azalmış 1,25-dihidroksivitamin D (kalsitriol) konsantrasyonu
 - Artmış FGF23 konsantrasyonu
 - Paratiroid bezlerinde D vitamini reseptörlerinin, kalsiyum algılayan reseptörlerin, FGF reseptörlerinin azalması
-

Artmış PTH konsantrasyonları ilk önce GFH'nın 60 mL / dak / 1.73 m²'nin altına düşmesi ile belirginleşir. Aynı zamanda serum kalsiyum ve fosfat konsantrasyonları GFH yaklaşık 20 mL/dk/1,73 m²'ye düşene kadar normal aralıklarda kalır. Kalsitriol konsantrasyonları, GFH <60 mL/dak / 1.73 m² olduğunda (bazen daha yüksek GFH'lar da bile) düşmeye başlar (27). Tipik olarak SDBY olan hastalarda kalsitriol belirgin şekilde azalır (28).

Kalsitriol konsantrasyonundaki düşüşün birincil nedeni muhtemelen fonksiyonel renal doku kaybından ziyade FGF23 konsantrasyonunda bir artış neden olabilir (29). Aynı zamanda hiperfosfatemi, 1-alfa-hidroksilaz enziminin bastırılmasıyla kalsitriol sentezindeki düşüşe katkıda bulunabilir.

Fibroblast growth faktör -23, serum fosfat konsantrasyonlarının kontrolünde önemli bir rol oynayan dolaşımdaki bir peptiddir (26, 30). FGF23, kalsitriol, artmış diyet fosfat yükü, PTH ve kalsiyuma yanıt olarak kemik osteositleri ve osteoblastlar tarafından salgılanır (31, 32). FGF23'ün ana fonksiyonu, renal fosfat emilimini azaltmak ve azalmış kalsitriol üretimi yoluyla bağırsak fosfat reabsorpsiyonunu azaltarak normal serum fosfat konsantrasyonunu korumaktır. Renal proksimal tübüler hücrelerde, FGF23 FGF reseptörleri ve koresöptörlerine bağlanır; lümen membranındaki sodyum fosfat kotransporterun down regülasyonuna sebep olur (33). KBH'da karakteristik kemik hastalıkları aşağıdaki gibidir:

Osteitis fibrosa cystica: Sekonder hiperparatiroidizm nedeniyle oluşan yüksek kemik döngüsüyle karakterizedir.

Adinamik kemik hastalığı: Düşük kemik yıkımı ile karakterizedir.

Osteomalazi: Osteomalazi, anormal mineralizasyon ile birlikte düşük kemik döngüsü ile karakterizedir (34, 35).

Karışık üremik osteodistrofi: Karışık üremik osteodistrofi, yüksek veya düşük kemik döngüsü ve anormal mineralizasyon ile karakterizedir.

Sıvı-Elektrolit Bozuklukları: Hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermagnezemi

KBH'da Asit-Baz Dengesi:

Asit-baz dengesi normalde günlük asit yükünün böbrekten atılmasıyla muhafaza edilir (36, 37). Metabolik asidoz, aşağıdaki patofizyolojik süreçlerin bir veya daha fazlasının bir sonucu olarak ortaya çıkabilir (38):

- ✓ Uçucu olmayan asitlerin artan üretimi
- ✓ Bikarbonat kaybı artışı
- ✓ Azalmış asit böbrek atılımı

KBH'da Metabolik Asidozun Sonuçları:

- ✓ Kemik rezorpsiyonu ve osteopeni (39)
- ✓ Artan kas protein katabolizması (40)
- ✓ İkincil hiperparatiroidizmin ağırlaştırılması (41, 42)
- ✓ Kırmızı kan hücrelerinde azaltılmış Na⁺ + -K⁺ + -ATPaz aktivitesi ve miyokardiyal hücrelerde kontraktilitesi zayıflatabilir ve kalp yetmezliği oluşturabilir (43)
- ✓ Büyüme hormonu ve insülin direnci ve hipertrigliseridemi gibi endokrin bozukluklar (44)
- ✓ Sistemik inflamasyon (45, 46)
- ✓ Hipotansiyon ve halsizlik (47)

Diğer: Susuzluk, kilo kaybı, hipotermi, üremik ağız kokusu, miyopati, yumuşak doku kalsifikasyonu, akkiz renal kistik hastalık, karpal tünel sendromu, noktüri, enfeksiyon sıklığında artış

Kronik böbrek yetmezliğinde fagositoz, B ve T hücre yanıtında azalma gibi önemli immün defektler oluşmaktadır. Akciğer, barsak, periton, üriner sistem ve cilt enfeksiyonlarının insidansı artmıştır. Bu durum inflamatuvar sürecin hızlanmasına ve ek hastalıkların gelişmesine neden olmaktadır (48, 49).

1.1.1.6. KBY'yi kötüleştiren faktörler

1. Dehidratasyon,
2. Hipotansiyon,
3. Enfeksiyon,
4. Kontrolsüz hipertansiyon,
5. Primer hastalıkta alevlenme (SLE, vaskülit, DM gibi),
6. Hiperürisemi,
7. İshal,
8. Kardiyak sorunlar,
9. Nefrotoksik ajanlar (parenteral kontrast madde kullanımı, ACE inhibitörü, anjiyotensin 2 reseptör blokerleri, NSAİ ilaçlar, tetrasiklin, vb. diğer ilaçlar),
10. Aneminin derinleşmesidir (18)

1.1.1.7. KBH ilerlemeyi önleyici önlemler

- Nefrotoksik ajanlardan sakınmak (NSAİ, radyografik kontrast maddeler)
- Protein kısıtlaması
- Sigaranın bırakılması KBH ilerleyişi yavaşlatır (50).
- Sodyum kısıtlaması (51). Bazı araştırmacılar, sodyum tüketiminin sınırlandırılmasının aynı zamanda intraglomerüler basıncı düşürerek KBH'nin ilerlemesini azaltmasına yardımcı olabileceğini iddia etmiştir.
- Potasyum alımının kısıtlanması

1.1.1.8. Kronik Böbrek Hastalığı tedavisi

Amerikan Birleşik Devletleri Ulusal Böbrek Vakfı tarafından 2002 yılında hazırlanan klavuzda tedavi planı önerilerli şöyledir:

- ✓ Öncelikle altta yatan hastalığın tedavisi
- ✓ Böbrek yetmezliğinin hızlandıran faktörlerin kontrolü
- ✓ Böbrek yetmezliğinin yol açtığı sorunların önlenmesi, tedavisi
- ✓ Son olarak SDBY gelişen hastalarda renal replasmandır (hemodiyaliz, periton diyalizi, renal transplantasyon) (52, 53).

Ülkemizdeki primer renal replasman tedavisi hemodiyalizdir (%77,31). Bunu sırasıyla böbrek transplantasyonu (%17,38) ve periton diyalizi (%5,31) izlemektedir (10).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kreatinin klirensi 10-15 ml/dk'nin altına inince tedavi planlanmalıdır; fakat bazı hastalarda kreatinin klirensi bu değere düşmeden çeşitli nedenlerle hipervolemi, hiperpotasemi, asidoz ve üremik komplikasyonlar (perikardit, plörit, ensefalopati, üremik akciğer, bulantı, kusma, kontrol edilemeyen hipertansiyon, kaşıntı v.b) gelişebilir. Bu hastalar konservatif tedavi ile düzeltilemez ise diyaliz ihtiyacı duyarlar.

Tablo 5. KBH evrelere göre tedavi planı (4)

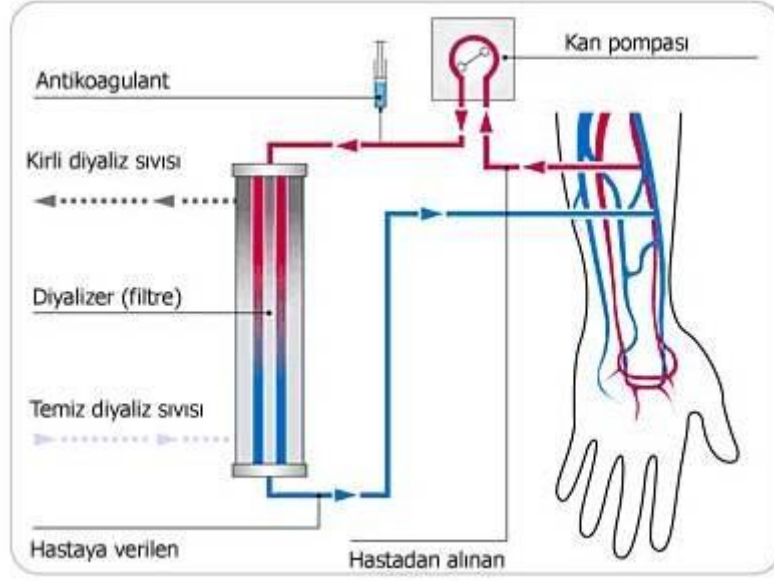
Evre	Tanımlama	GFH	Tedavi
1	Böbrek hasarı normal veya artmış GFH	≥ 90	Komorbid durumların tedavisi, ilerlemenin yavaşlatılması, KV risk azaltılması
2	Böbrek hasarı hafif, azalmış GFH	60-89	İlerlemenin hesaplanması
3	Orta derecede azalmış GFH	30-59	Komplikasyonların değerlendirilmesi ve tedavisi
4	Ciddi GFH azalması	15-29	Renal replasman tedavisine hazırlık
5	Böbrek Yetmezliği	< 15	Üremi varsa renal replasman

Böbrek replasman tedavisinin tıbbi olarak endike olacağına karar verildikten sonra hastaya hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek transplantasyonunun avantajlarını ve dezavantajlarını dikkate almak için danışılmalıdır (54). Konservatif tedavi seçeneği, renal replasman tedavisine isteksiz olan veya edilemeyen hastalar arasında tartışılmalıdır. 2015 KDOQI yönergeleri, tahmini GFH <30 mL/dk/1,73 m² olan hastaların bu konularda eğitilmelerini önermektedir (55).

Renal replasman tedavisi endikasyonları (54, 55)

- Perikardit veya plörit (acil endikasyon).
- Progresif üremik ensefalopati veya nöropati, konfü, asterixis, miyoklonus, ciddi vakalarda nöbetler (acil endikasyon).
- Üremiye atfedilebilen klinik olarak önemli bir kanama diyatezi (acil endikasyon).
- Diüretiklere direnç.
- Hipertansiyon, antihipertansif ilaçlara kötü yanıt verir.
- Medikal tedaviye dirençli kalıcı metabolik bozukluklar (Bunlara, hiperkalemi, hiponatremi, metabolik asidoz, hiperkalsemi, hipokalsemi ve hiperfosfatemi dahildir)
- Sürekli mide bulantısı ve kusma.
- Kötü beslenme kanıtı.

1.1.1.8.1. Hemodiyaliz



Şekil 2. Hemodiyaliz şeması

Diyaliz yarı geçirgen bir membranın iki tarafında yer alan iki farklı solüsyon arasında sıvı ve elektrolit alışverişidir. Su ve küçük molekül ağırlıklı maddeler membranın deliklerinden kolayca geçerken, protein gibi büyük molekül ağırlıklı maddeler geçiş gösteremezler ve membranın iki yanındaki konsantrasyonları değişmez (56). Hemodiyaliz işleminin gerçekleşmesi için yeterli kan akımı sağlanmalı ve bir membran ile makine kullanılmalıdır. Yeterli olan kan akımının sağlanması için; kalıcı (arteriovenöz fistül, kalıcı tünelli katater gibi) veya geçici vasküler giriş yolu (geçici diyaliz katateri gibi) sağlanmalıdır. Diyalizin etkinliğini arttırmak amacıyla diyalizat ve kan akımları ters yönlüdür (57, 58).

Hemodiyaliz Tedavisinin Avantajları:

- ✓ Hastanın diyaliz tedavisi sırasında haftada 2–3 kez 4–6 saat meşgul olması ve diğer zamanlarda serbest olması,
- ✓ Metabolik dengeyi daha az etkilediği için şişmanlığın daha az olması,
- ✓ Malnütrisyon ile daha az karşılaşılması,
- ✓ Hastaneye yatma gereksiniminin daha az olması,
- ✓ Karına ait komplikasyon görülmemesi,
- ✓ Serum trigliseridlerinin düşürülmesi,
- ✓ Etkili potasyum uzaklaştırılmasıdır (57, 59).
- ✓

Hemodiyaliz Tedavisinin Dezavantajları:

- ✓ Vasküler giriş yeri problemleri,
- ✓ Diyet ve sıvı kısıtlaması,
- ✓ Heparinizasyon gereksinimi,
- ✓ Fazla araç gereksinimi,
- ✓ Diyaliz sırasında dengesizlik sendromu ve hipotansiyon,
- ✓ Anemiye neden olan artmış kan kaybı,
- ✓ Özel yetişmiş personel gereksinimidir (57, 59).

1.1.1.8.2. Periton Diyalizi

Periton diyalizi son 20 yılda basit, rahat ve nispeten ucuz olması nedeni ile tercih edilir olmuştur. Esas olarak sıvı içeren iki kompartmanı ayıran bir membran aracılığıyla su ve solütlerin transportundan ibarettir. Burada diyalizer olarak iş gören periton zarıdır. Periton diyalizi tekniğinde amaç vücuttan osmotik yolla uzaklaşmasını istediğimiz maddeleri kapsamayan, uzaklaşmasını istemediğimiz maddeleri ise bileşiminde kanda bulunduğu oranda içeren steril bir diyaliz solüsyonunu periton boşluğu içine güvenli bir teknikle doldurmak, osmotik eşitlemenin sağlanmasına kadar orada tutmak ve daha sonra bu sıvıyı vücuttan uzaklaştırarak bu işlemi gerektiği sürece tekrarlamaktır (60). Karın boşluğuna yerleştirilen peritoneal diyaliz kateterleri, yerleştirildikten hemen sonra kullanılabilir (61).

Hemodiyalize göre avantajı bireyin kendi uygulayabilmesidir.

Periton Diyalizi Dezavantajları

- ✓ Peritonit
- ✓ Kateter çıkış yeri enfeksiyonu
- ✓ Kateter tünel enfeksiyonu
- ✓ Sklerozan peritonit, peritoneal serozit
- ✓ Dislipidemi ve obezite ihtimalini artırması (62)

Amerikan Birleşik Devletlerin de, Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) çalışmasında 81 merkez, 1041 hasta, 8 yıl takip edilmiş, çalışma sonucunda periton diyalizi ile hemodiyaliz kıyaslandığında ölüm riski 1. yılda her iki diyaliz türünde eşit, 1. yıldan sonra Periton Diyalizin'de artıyor olarak sonuçlanmıştır (63).

1.1.1.8.3. Renal Transplantasyon

Son dönem böbrek yetmezliği böbrek yetmezlikli hastalar için koşulların uygun olması şartıyla en uygun tedavi renal transplantasyondur (64). Başarılı bir böbrek nakli, bakım diyaliziyle karşılaştırıldığında çoğu hastada yaşam kalitesini artırır ve mortalite riskini azaltır. Erken transplantasyonun kolaylaştırılması için, 2008 National Kidney Foundation (NKF) -K / DOQI konferansı erken eğitim ve bir transplantasyon merkezine havale edilmesini ve potansiyel canlı donörlerin tanımlanmasını öneriyor (65). Bununla birlikte, bu prosedüre mutlak-göreceli kontrendikasyonlar veya daha sonra gerekli ilaçlar nedeniyle, tüm hastalar bir böbrek allogrefti için uygun aday değildir. Bir transplantasyon programına sevk edilmesi, gelecek yıl içerisinde böbrek replasman tedavisinin gerekli olduğu düşünülürse yapılmalıdır (66).

Doku uyumu tam olan kişilerden yapılan nakil en başarılı sonuçlara ulaşılır. 10 yıllık greft yaşam oranı %82 dir. Bunun yanısıra ciddi bir cerrahi operasyon gerektirmesi, rejeksiyon riskinin olması ve kullanılan çok sayıda ilacın yan etkisi (infeksiyonlara eğilim, mide rahatsızlıkları vb) olması gibi dezavantajları mevcuttur. İmmüsupresiflerin (azotiopirin, mikofenolat mofetil, glukokortikoidler, siklosporin, takrolimus (FK- 506), sirolimus) gelişmesi ile birlikte böbrek nakli başarısında artış olmuştur.

Komplikasyonları:

- 1) Yara infeksiyonları, kanama, greft rüptürü, idrar kaçağı, arteryel ve venöz tromboz, lenfösel, renal arter darlığı ve tıkanma gibi cerrahi komplikasyonlar
- 2) Allogreftte gözlenen komplikasyonlar ve sistemik komplikasyonlar gibi medikal komplikasyonlar

Allogreft komplikasyonlar:

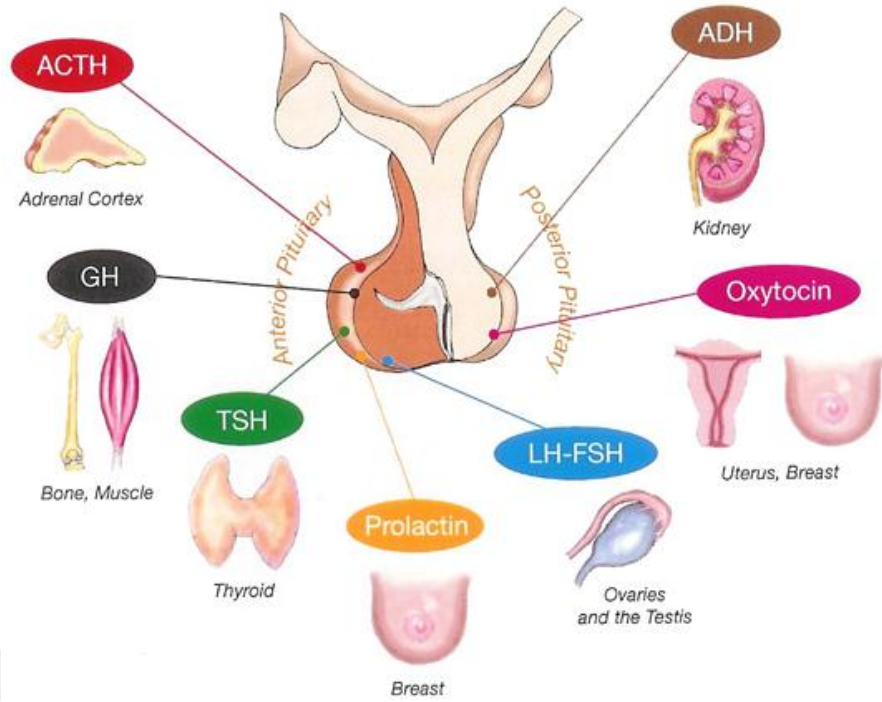
- a. Rejeksiyonlar
- b. Akut tübüler nekroz
- c. Primer böbrek hastalığının allogreftte nüksü
- d. De-novo böbrek hastalığı
- e. Üriner sistem infeksiyonu
- f. Kalsinörin nefrotoksitesi (takrolimus, siklosporinA nefrotoksitesi)

Sistemik komplikasyonlar:

- a. İnfeksiyon,
- b. Sıvı elektrolit, asit- baz dengesi ile ilgili bozukluklar,
- c. Kalp damar sistemi komplikasyonları (koroner arter hastalığı en sık, hipertansiyon),
- d. Pulmoner komplikasyonlar (akciğer enfeksiyonları, pulmoner ödem, tümör vb)
- e. Gastrointestinal sistem komplikasyonları
- f. Hematolojik komplikasyonlar (anemi, eritrositoz, trombositopeni, lökopeni),
- g. Endokrin ve metabolik komplikasyonlar (hiperkalsemi, sekonder hiperparatiroidi, tübüler fonksiyon bozukluğu, hipofosfatemi, ilaçlara bağlı diyabet, hiperlipidemi),
- h. Lokomotor sistem komplikasyonları (aseptik nekrozis, enfeksiyöz artrit vb),
- i. Psikiyatrik komplikasyonlar (depresyon, steroid psikozu),
- j. Göz ile ilgili komplikasyonlar (katarakt, CMV(sitomegalovirüs) retiniti, viral ve fungal enfeksiyonlar)
- k. Kanser (67, 68)

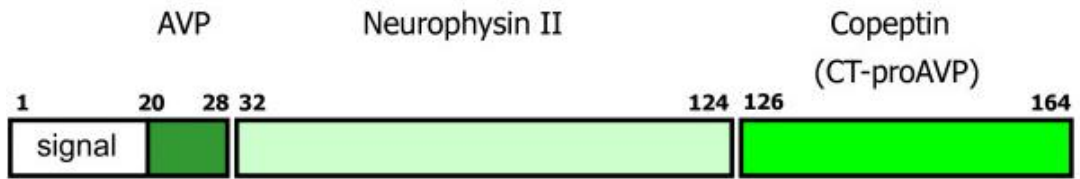
1.1.2. Copeptin

Arjinin Vazopresin (AVP) su alımını ve osmolaliteyi düzenleyen önemli bir antidiüretik hormondur (3). AVP plazma osmolalitesindeki değişikliklere veya arteriyel hipovolemiye cevaben hipotalamustan salınan bir peptittir ve osmotik hemostazı kontrol eder. AVP salınımı hiperosmolalite, hipovolemi, hipotansiyon, hipotalamik osmoreseptörler ve angiotensin II tarafından düzenlenir. Fakat AVP'nin pulsatil salgılandığı, plazmadan hızlıca uzaklaştırıldığı, küçük boyutu, kanda çok düşük konsantrasyonlarda olması ve kan örneklerinde stabilitesinin kötü olması nedeniyle ölçümü oldukça zordur. AVP daha büyük bir prekürsör peptid olan Copeptin, AVP ile birlikte ve eşit miktarda salgılanır (69).

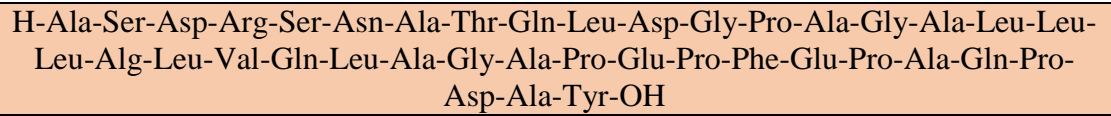


Şekil 3. Hipofiz bezi salgıları

Copeptin ilk defa Holwerda ve arkadaşları tarafından 1972’ de tanımlanmıştır (70). Land ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise copeptin molekülünün nörofizin II ile hipotalamustan hipofize taşınıp dolaşıma verildiği belirtilmiştir (71). Copeptin, AVP nörohormonunun pre-pro-vasopressin C- terminal kısmıdır. 39 aminoasit içeren silated polipeptit barındırır (72). Copeptin, AVP ile birlikte sinyal peptid, nörofizin II’den oluşan preprovazopressin olarak adlandırılan 164 amino asitlik prekürsörden elde edilir (71). Boyut çıkarma kromatografide moleküler ağırlığı 5 kDa’dur (73).



Şekil 4. Preprovasopressin



Şekil 5. Copeptin aminoasit dizilimi

Copeptin ex-vivo ortamda serum ve plazmada oda sıcaklığında 7 gün ve 4°C'de 14 gün stabil kalabilir (72, 74) Copeptin kan düzeyinin ölçümü daha kolaydır ve vasopressin düzeyi için güvenilir bir markerdir (75, 76). Bu testin kullanılabilirliği kronik hastalıklarda vazopressin ve copeptin rolü üzerine yapılan bilimsel ilgiyi artırmıştır. Son yıllarda copeptin pnömoni, kalp yetmezliği, hemorajik ve septik şok gibi birçok farklı hastalıkta tanısal ve prognostik faktör olarak araştırılmıştır ve hastalığın şiddeti ile orantılı olarak yükseldiği tespit edilmiştir (74).

Yapılan çalışmalarda başlangıçta yüksek olan plazma copeptin düzeylerinin miyokard infarktüsü ve son dönem böbrek yetmezliği gelişimi ile ilişkili olduğu görülmüştür (77,78). Hollanda genel nüfusunda kesitsel bir çalışmada copeptin ve albuminüri arasında ilişki gözlenmiştir (79). Uygunsuz ADH sendromu ve hiponatremili, ateşli hastalıklar ve bakteriyel hastalıklarda copeptin düzeyi yüksek bulunmuştur. Sepsiste prokalsitonin, CRP, IL-6 değerleriyle korele olduğu gösterilmiştir (80, 81). Chai ve ark. (82) copeptin seviyesini koroner kalp hastalığı olan hastalarda, kontrol grubuna göre yüksek tespit etmişlerdir. Khan ve ark. (77) AMI geçiren hastalarda yaptıkları çalışmada kalp yetmezliği gelişen ve ölen hastalarda kan copeptin seviyesini yüksek bulmuşlardır.

Kronik böbrek hastalığı olanlarda yüksek serum copeptin düzeyleri renal hasarın progresyonu ile ilişkili bulunmuştur (78, 83). Böbrek nakli olan hastalarda, yüksek copeptin düzeyi ortalama 3,6 yıl sonra böbrek greft fonksiyonunda hızlı düşüşe neden olduğu belirtilmektedir (84). Otozomol dominant polikistik böbrek hastalığında vasopressin ve copeptin artışı cAMP oluşumunu stimüle etmektedir. cAMP artışı da hücresel proliferasyonu uyararak ve kistlerin büyümesine neden olarak böbrek boyutlarında artışa ve böbrek fonksiyonlarında da azalmaya neden olmaktadır (85, 86). Roussel ve ark. (87) yaptığı ve 1234 adet hastayı 9 yıl boyunca takip ettikleri çalışmalarında yıllık GFH düşüşü yüksek olan grup ile GFH artışı saptanan hastaların başlangıç copeptin düzeylerinin, GFH'ı sabit olan hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Yazarlar bu noktayı izah edemediklerini belirtmektedirler.

Birçok marker gibi copeptinin de sınırlamaları vardır. Bazı ilaçlar copeptin salımını baskılayabilir. Örnek olarak sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada prednizon tedavisi altında doza bağımlı bir şekilde copeptin sentezi inhibe edilmesi

kortikosteroidlerin copeptin sentezini etkilediđini dűşündürmektedir. İkincisi böbrek yetmezliđi olan hastalarda copeptin seviyelerinin daha yüksek seviyelerde tespit edildiđi rapor edilmiřtir (88).



2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'nin İç Hastalıkları'nda, Etik Kurul onayı alındıktan sonra Ekim 2016- Mart 2017 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışma için Fırat Üniversitesi bilimsel araştırma projeleri biriminden TF.16.28 proje numarasıyla onay alınmış ve gerekli maddi destek sağlanmıştır.

Çalışmamızda çalışmayı kabul eden, yazılı ve sözlü bilgilendirilmiş onamı alınan 18 yaş ve üstü toplam 120 denek ile yapıldı. Denekler 4 ayrı grupta toplandı.

- 1. Grup:** Kendilerini sağlıklı olarak ifade eden, bilinen herhangi bir hastalığı, böbrek hastalığı anamnezi ve bulgusu olmayan, İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine genel kontrol amaçlı başvuran bireylerden oluşan kontrol grubu 30 kişiden
- 2. Grup:** Nefroloji kliniğine başvuran evre 3 KBH'lı 30 hastadan
- 3. Grup:** Nefroloji kliniğine başvuran evre 4 KBH'lı 30 hastadan
- 4. Grup:** Nefroloji kliniğine başvuran hemodiyalize giren SDBY'li 30 hastadan oluştu.

2.1. Laboratuvar İnceleme

Tüm hastalardan ve sağlıklı kişilerden gerekli laboratuvar incelemeleri için yaklaşık 12 saatlik açlık sonrası kan örnekleri alındı. Hemodiyaliz hastalarında kan alma işlemi diyaliz öncesinde yapıldı. Kontrol hastaları antekübital venden alınan kan örneklerinde tam kan sayımı, biyokimyasal, hormonal ve serolojik incelemeler yapıldı. Deneklerden alınan serum örneklerinden kreatinin, üre, kalsiyum, fosfor, açlık kan şekeri (AKŞ), parathormon (PTH) ve C reaktif protein (CRP) çalışıldı. Bu amaçla kanlar farklı tüplere konuldu. Hastaların GFH hesabı 24 saatlik idrar toplanarak hesaplandı. GFH evre 3, 4 ve hemodiyalize giren, KBY'i olan ve kontrol grubundaki hastalardan başvuru anında 5 ml kan örneği alınarak proteaz inhibitörünü içeren (aprotinin) tüplere alındı. Alınan numuneler 3500-4000 rpm 5-10 dakika santrifuj edildikten sonra plazma kısmı eppendorf tüplere alınarak çalışmaya kadar -80 santigrat derecede saklandı. Tüm biyolojik numuneler toplandıktan sonra evre 3, evre 4, hemodiyalize giren, KBY'i olan hastaların ve kontrol grubunun; serumlarında Copeptin düzeyleri, (Human Copeptin; Katalog no: CEA365Hu Cloud –Clone Corp., USA), Elisa yöntemiyle kit kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun

olarak çalışıldı. Human Copeptin elisa kitinin ölçüm aralığı: 12,35-1000 pg/mL, Intra-Assay: CV değeri <10%, Inter-Assay: CV değeri <12 % idi. Numuneler 1/3 oranında sulandırıldığından konsantrasyon başlığındaki standartlar hariç R1'den sonraki tüm rakamlar 3 ile çarpılacaktır. Numunelerdeki değerler arasında varyasyonlar fazla olduğundan numunelerin tümü duplike olarak çalışılmış ve ortalamaları alınmıştır. Dünya genelinde tüm laboratuvarların kendi standartını kendi belirlemesi önerildiğinden kitin Assay geçerlilik deneyleri yeniden yapılmıştır. Plate yıkamalarında otomatik yıkayıcı Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA), absorbans okumalarında ChroMate, Microplate Reader P4300 cihazları (Awareness Technology Instruments, USA) kullanıldı. Test sonuçları pg/mL olarak belirtildi.

2.2. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

İstatistiksel analizlerin yapılmasında SPSS 21 paket programı kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi (ANOVA), ikili karşılaştırmalarda post hoc test olarak Duncan testi kullanılmıştır.

3. BULGULAR

Çalışmamıza Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Nefroloji Bilim Dalına başvuran 120 hastanın 62 bayan, 58 erkek hastadan oluşmuştur. Bu hastaların 30'u kontrol grubu, 30'u evre 3, 30'u evre 4, 30'u hemodiyalize giren hasta grubundan oluşmaktadır. Hasta gruplarının yaş değişkenine göre 18-30 yaş arası 13, 31-40 yaş arası 5, 41-50 yaş arası 21, 51-60 yaş arası 28, 61 ve üzeri yaş grubunda 53 hastadan oluşmaktadır.

Tablo 6. Grupların demografik özellikleri

	Kontrol	Evre 3	Evre 4	Hemodiyaliz
Cinsiyet (K/E)	26/4	9/21	8/22	19/11
Yaş:				
18-30 yaş	7	1	1	4
31-40 yaş	1	0	1	3
41-50 yaş	12	4	3	2
51-60 yaş	6	4	8	10
61+üzeri	4	21	17	11

Çalışmamızda hastaları evrelerine ayırmak amaçlı kreatinin, üre düzeylerine bakıldı, GFH hesaplaması yapıldı. Kontrol grubu ve evre 3-4 ve hemodiyalize giren KBH'lı hastaları arasında copeptin düzeyler kıyaslandı. Ayrıca kalsiyum, fosfor, AKŞ, PTH ve CRP değerleri çalışıldı. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler aşağıda belirtilmiştir.

Tablo 7. Çalışmamızda çalıştığımız parametrelerin ortalama düzeyleri

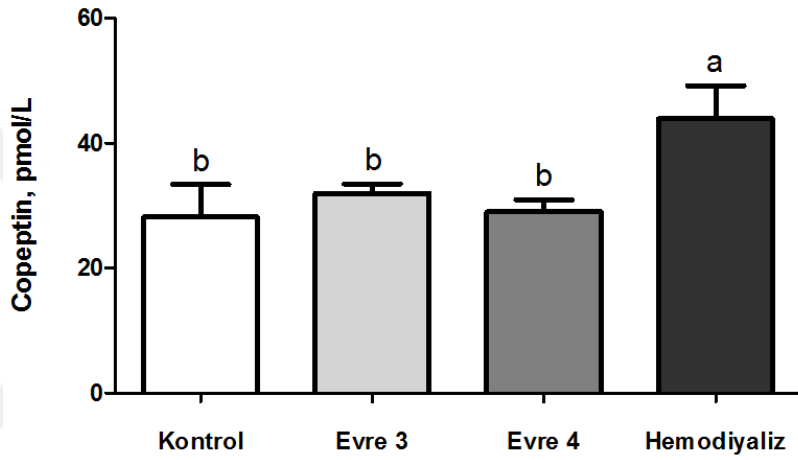
Parametre	Gruplar				p
	Kontrol	Evre 3	Evre 4	Hemodiyaliz	
Copeptin (pmol/L)	28.17±0.98 ^b	31.99±1.49 ^b	29.00±1.95 ^b	43.92±5.25 ^a	0.001
CRP (mg/dL)	3.33±0.09 ^b	10.94±2.49 ^a	10.99±1.76 ^a	11.87±1.88 ^a	0.004
PTH (pg/mL)	53.37±4.19 ^c	113.04±11.02 ^{bc}	228.61±24.26 ^b	511.85±66.98 ^a	0.0001
Glukoz (mg/dL)	90.73±1.17 ^b	128.14±13.62 ^a	111.54±10.03 ^{ab}	127.23±13.09 ^a	0.047
Ca (mg/dL)	9.07±0.08 ^a	9.28±0.15 ^a	8.59±0.16 ^b	8.55±0.17 ^b	0.0001
P (mg/dL)	3.65±0.07 ^c	3.49±0.11 ^c	4.35±0.18 ^b	5.18±0.24 ^a	0.0001
Kreatinin(mg/dL)	0.62±0.02 ^d	1.57±0.05 ^c	2.76±0.12 ^b	6.24±0.47 ^a	0.0001
Üre (mg/dl)	28.28±1.24 ^d	70.97±4.17 ^c	126.10±7.51 ^b	156.07±11.78 ^a	0.0001
GFH (ml/dk)	119.17±1.18 ^a	43.16±1.46 ^b	21.33±0.90 ^c	9.29±0.51 ^d	0.0001

Veriler ortalamalar ve standart hatalar olarak sunulmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ikili karşılaştırmalarda *post hoc* test olarak Duncan testi kullanılmıştır.

^{a-d}: Aynı satırda farklı harfi taşıyan gruplar için ortalamalar arası fark istatistiki olarak anlamlıdır (p<0.05).

3.1. Serum Copeptin Seviyesi

Serum copeptin seviyesi kontrol grubu ile evre 3-4-hemodiyaliz KBH'lı hastalar arasında kıyaslandı. Kontrol grubunda copeptin düzeyi ortalaması 28.17 ± 0.98 olup; evre 3'de 31.99 ± 1.49 ; evre 4'de 29.00 ± 1.95 ; hemodiyalize giren hastalarda 43.92 ± 5.25 olarak bulundu. Yaptığımız çalışma sonucu hemodiyalize giren hastalar ile kontrol-evre3 ve evre4 grupları kıyaslandığında istatistiksel olarak hemodiyalize giren grup ile diğer her grup arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,001$). Diğer gruplar arası copeptin düzeyleri istatistiksel olarak bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

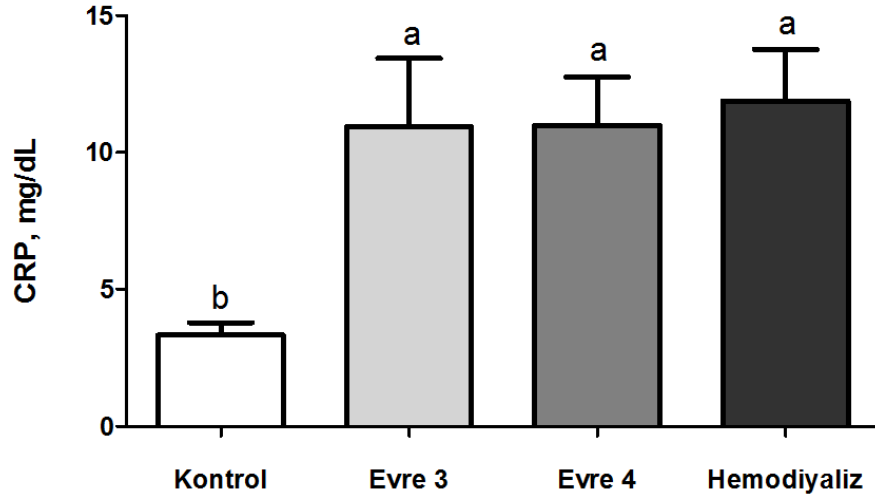


Şekil 6. Serum Copeptin seviyesinin grafiksel gösterimi

a,b farklı histogramlarda farklı harfi taşıyan gruplar için ortalamalar arası fark istatistiki olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

3.2. Serum CRP Seviyesi

Serum CRP seviyesi kontrol grubu ile evre 3-4-hemodiyalize giren KBH'lı hastalar arasında kıyaslandı. Çalışmanın sonucunda kontrol grubu ile evre3-evre4 ve hemodiyalize giren hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,004$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

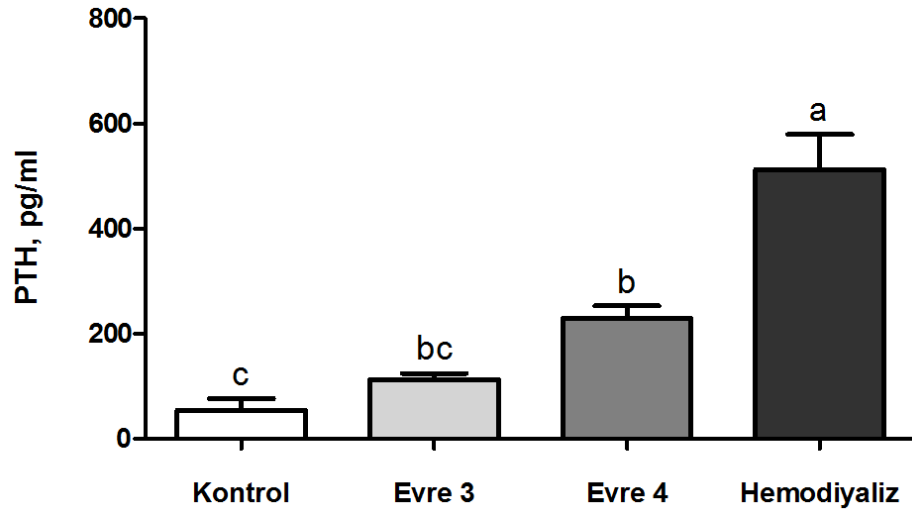


Şekil 7. Serum CRP seviyesinin grafiksel gösterimi

a,b farklı histogramlarda farklı harfi taşıyan gruplar için ortalamalar arası fark istatistiki olarak anlamlıdır ($p < 0.05$).

3.3. Serum PTH Seviyesi

Çalışmamızda PTH seviyesi kontrol grubu ile evre 3-4-hemodiyalize giren KBH'lı hastalar arasında kıyaslandı. Hemodiyalize giren hasta grubu kontrol, evre 3 ve evre 4 grupları ile; kontrol grubu, evre 4 ile kıyaslandığında $p < 0,05$ olup; istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Diğer gruplar arasında ise $p > 0,05$ olup; istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

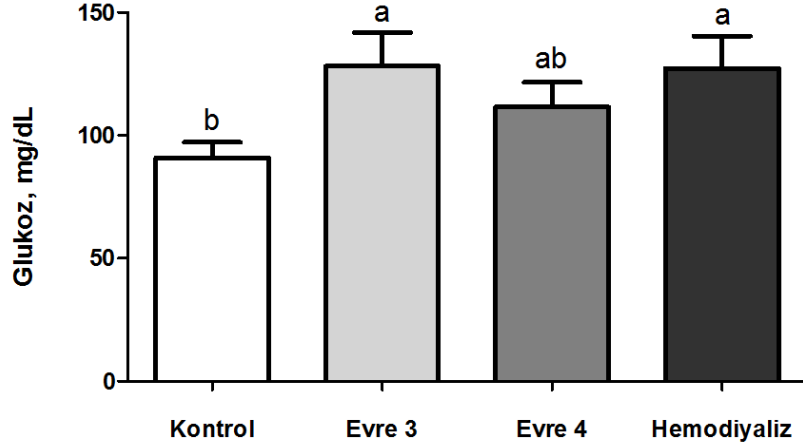


Şekil 8. Serum PTH seviyesinin grafiksel gösterimi

a-c farklı histogramlarda farklı harfi taşıyan gruplar için ortalamalar arası fark istatistiki olarak anlamlıdır ($p < 0.05$).

3.4. Serum Glukoz Seviyesi

Çalışmamızda Glukoz seviyesi kontrol grubu ile evre 3-4-hemodiyalize giren KBH'lı hastalar arasında kıyaslandı. Çalışmamızın sonucunda kontrol grubu ile evre 3; kontrol grubu ile hemodiyalize giren hasta grupları arasında $p<0,05$ olup; istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

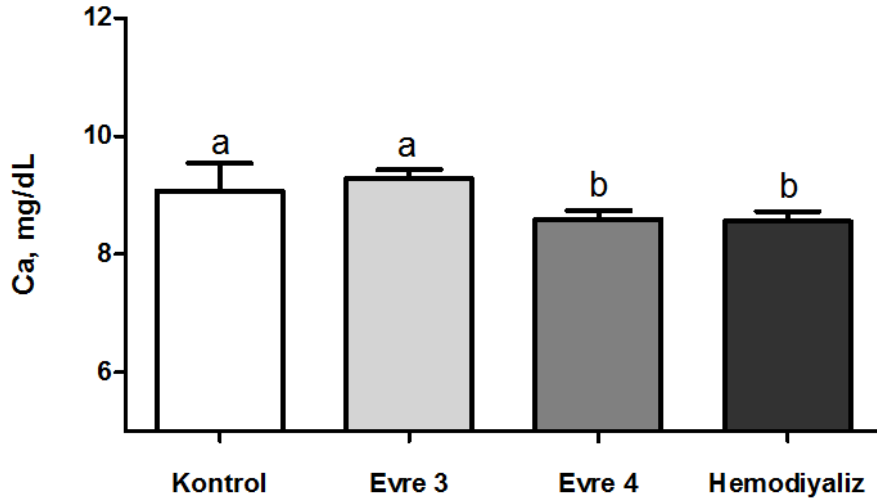


Şekil 9. Serum Glukoz seviyesinin grafiksel gösterimi

a,b farklı histogramlarda farklı harfi taşıyan gruplar için ortalamalar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

3.5. Serum Ca Seviyesi

Çalışmamızda Ca seviyesi kontrol grubu ile evre 3-4-hemodiyalize giren KBH'lı hastalar arasında kıyaslandı. Kontrol grubunun evre 4 ve hemodiyalize giren hasta grubu ile kıyaslandığında $p<0,05$ olup; istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. evre 3'ün evre 4 ve hemodiyalize giren hasta grupları ile kıyaslandığında $p<0,05$ olup; istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

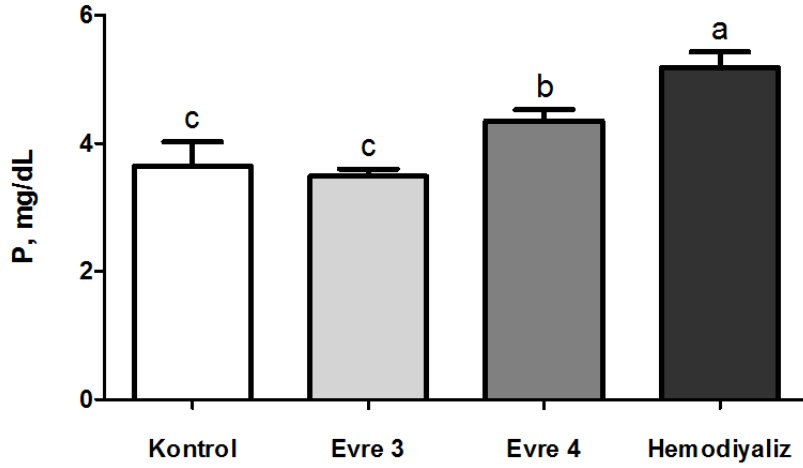


Şekil 10. Serum Ca seviyesinin grafiksel gösterimi

a,b farklı histogramlarda farklı harfi taşıyan gruplar için ortalamalar arası fark istatistiki olarak anlamlıdır ($p < 0.05$).

3.6. Serum P Seviyesi

Çalışmamızda P seviyesi kontrol grubu ile evre 3-4-hemodiyalize giren KBH'lı hastalar arasında kıyaslandı. Kontrol grubu ile evre 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış olup ($p > 0,05$); diğer gruplar arasında ($p < 0,05$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

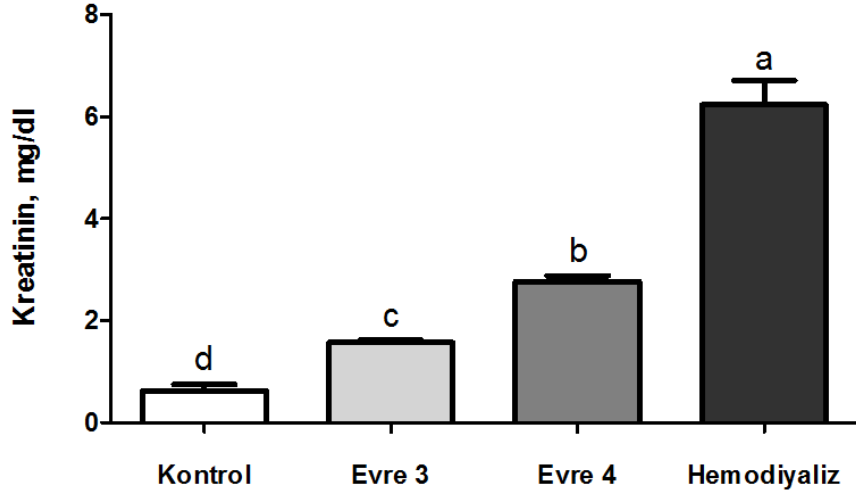


Şekil 11. Serum P seviyesinin grafiksel gösterimi

a-c farklı histogramlarda farklı harfi taşıyan gruplar için ortalamalar arası fark istatistiki olarak anlamlıdır ($p < 0.05$).

3.7. Serum Kreatinin Seviyesi

Çalışmamızda kreatinin seviyesi kontrol grubu ile evre 3-4-hemodiyalize giren KBH'lı hastalar arasında kıyaslandı. Hastaların kreatinin seviyeleri hemodiyaliz hasta grubuna doğru artış göstermiş ve herhangi ikili grup arasında $p<0,05$ olup; istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

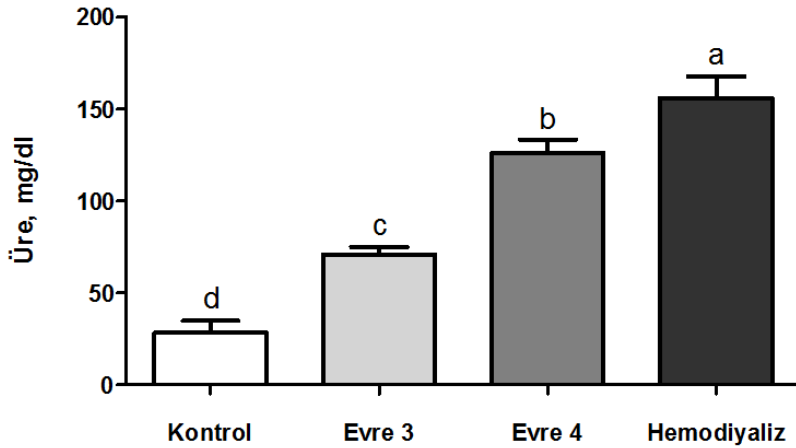


Şekil 12. Serum Kreatinin seviyesinin grafiksel gösterimi

a-d farklı histogramlarda farklı harfi taşıyan gruplar için ortalamalar arası fark istatistiki olarak anlamlıdır ($p<0.05$)

3.8. Serum Üre Seviyesi

Çalışmamızda üre seviyesi kontrol grubu ile evre 3-4-hemodiyalize giren KBH'lı hastalar arasında kıyaslandı. Hastaların üre seviyeleri hemodiyaliz hasta grubuna doğru artış göstermiş ve herhangi ikili grup arasında $p<0,05$ olup; istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

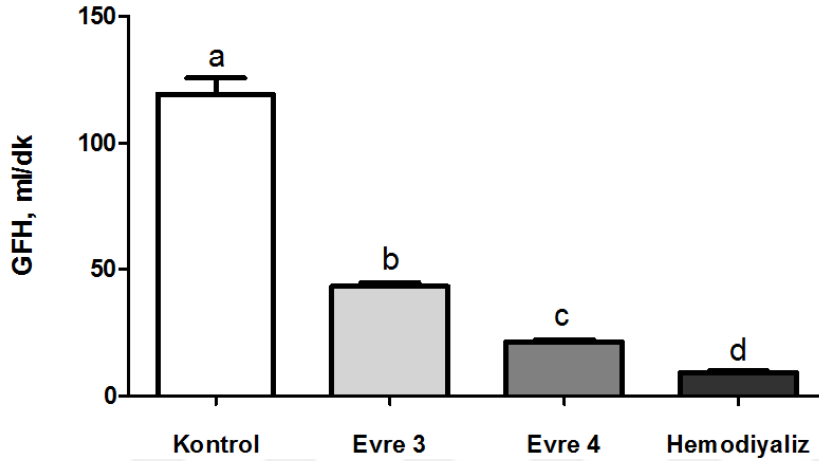


Şekil 13. Serum Üre seviyesinin grafiksel gösterimi

a-d farklı histogramlarda farklı harfi taşıyan gruplar için ortalamalar arası fark istatistiki olarak anlamlıdır (p<0.05).

3.9. Grupların GFH düzeyleri

Çalışmamızda GFH düzeyleri kontrol grubu ile evre 3-4-hemodiyalize giren KBH'lı hastalar arasında kıyaslandı. Hastaların GFH düzeyleri hemodiyaliz hasta grubuna doğru azalma göstermiş ve herhangi ikili grup arasında p<0,05 olup; istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.



Şekil 14. Grupların GFH düzeylerinin grafiksel gösterimi

a-d farklı histogramlarda farklı harfi taşıyan gruplar için ortalamalar arası fark istatistiki olarak anlamlıdır (p<0.05).

Tablo 8. Çalışmamızdaki parametrelerin korelasyonları

	CRP	PTH	Glukoz	Ca	P	Kreatinin	Ure	GFH
Copeptin	-0,083	0,265**	0,468**	-0,022	0,049	0,313**	0,119	-0,237**
CRP		0,176	0,071	-0,385**	0,103	0,094	0,176	-0,298**
PTH			0,043	-0,299**	0,361**	0,795**	0,455**	-0,525**
Glukoz				-0,050	0,061	0,076	0,188*	-0,206*
Ca					-0,211*	-0,195*	-0,187*	0,202*
P						0,468**	0,624**	-0,428**
Kreatinin							0,643**	-0,675**
Ure								-0,736**

**Korelasyon önemlilik düzeyi P<0.01.

*Korelasyon önemlilik düzeyi P<0.05.

Copeptin seviyesinin PTH, Glukoz, Kreatinin ile pozitif ve GFH düzeyleri ile negatif korelasyon mevcuttur.

4. TARTIŞMA

Kronik hastalığın hangi türü olursa olsun bireyin günlük yaşam aktivitesini yapamaması, fonksiyonel güçsüzlük, hastalık semptomları, hastaların fiziksel iyilik halinde bozulmalara ve yaşam kalitesinin etkilenmesine neden olmaktadır (89, 90). Bu durum kronik hastalıklar üzereinde yapılan araştırmalara ilgiyi artırmıştır. Dünya çapında KBH'ndan etkilenen insanların sayısı ve SDBY hasta sayısı artmaktadır (91).

Copeptin, AVP nörohormonunun pre-pro-vasopressin C- terminal kısmıdır. Copeptin kan düzeyinin ölçümü daha kolaydır ve vasopressin düzeyi için güvenilir bir markerdir (76,92). Bu testin kullanılabilirliği kronik hastalıklarda vazopressin ve copeptin rolü üzerine yapılan bilimsel ilgiyi artırmıştır. Lukaszyc ve Małyszko (93) copeptinin patofizyolojik etkilerini araştırmışlar. Prekürsör ön provasopressinin C terminali olan copeptinin, AVP sisteminin yeni bir biyolojik işareti olduğunu, teknik zorluklar nedeniyle AVP konsantrasyon ölçümleri klinik uygulamada kullanılmadığı, insan plazması ve serumdaki vasopressin konsantrasyonunu yansıtacağı yorumunu yapmışlardır. Roussel ve ark. (92) ise yapmış olduğu çalışmada KBH'nda copeptin ve vasopressin düzeyinin GFH'ndaki düşüşle arttığı, ancak copeptinin vasopressin'den çok daha hızlı arttığını bulmuşlardır. Normal bir popülasyonda yapılan bu çalışma, her iki peptidin de ölçümleri ile copeptin ve vazopressin konsantrasyonlarının iyi korelasyon gösterdiğini göstermişlerdir. KBH'da, copeptin'in renal fonksiyon ile ilişkili olduğunu savunan, copeptin konsantrasyonlarını değerlendiren başka çalışmalar da mevcuttur (78). Bunun nedeni olarak, AVP'nin böbrek fonksiyonlarında düşüşe neden olması, düşük böbrek fonksiyonlarına sahip bireylerin AVP'nin etkilerine karşı daha az duyarlı olması veya artan copeptin'in böbrekten arındırılmasındaki azalma olacağı düşünülmüştür. KBH'da artmış AVP konsantrasyonu bildirilmiş ve biyolojik aktivite ile ilişkilendirilmiştir. Sol ventrikül disfonksiyonu, endotel stres, V2 reseptör direnci ve diyabet gibi birtakım katkıda bulunan faktörler, yüksekliğiyle ilişkili olabilir. Bununla birlikte, normal bir popülasyondaki yeni bir çalışma, KBH'da copeptin ve AVP arasındaki yakın ilişkinin bulunduğunu ve böbrek fonksiyonu bozulduğunda peptid temizlenmelerinin farklı olabileceğini düşündürmüştür (92). Bu çalışma da kesin değildir ve daha ileri çalışmalar gereklidir.

Çalışmamızda kontrol grubu ve KBH'lı evre 3-4-hemodiyaliz hastaları arasında copeptin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını araştırdık. Çalışmamızda istatistiksel olarak kontrol, evre 3 ve evre 4 gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Hemodiyalize giren hastalar ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmış olup ($p<0,05$) hemodiyaliz hastalarında copeptin düzeyi en yüksek bulunmuştur. Çalışmamızı bugüne kadar bu konu ile ilgili yapılmış çalışmalarda korelasyonu olup olmadığı da araştırıldı, çalışmamızla kıyaslandı.

Engelbertz ve ark. (94) yapmış olduğu bir çalışmada GFH azalmasıyla birlikte, copeptin değerleri anlamlı derecede artmış ve kreatinin değerleri ile güçlü korelasyon saptanmıştır. Yapmış oldukları çalışmada 301 hastanın 35'inde (% 11.6) KBH bulunmamakta, 113'ü (% 37.5) KBH evre 1 veya 2, 117'si (% 38.9) KBH evre 3 ve 36'sı (% 12.0) KBH evre 4 veya 5 olan hastalardan seçilmiş. Copeptin, 81 (% 26.9) hastada yükselmiş (≥ 14 pmol/L) ve 220 (% 73.1) hastada normal (<14 pmol/L) bulunmuş. GFH azalması ile birlikte, copeptin değerleri anlamlı olarak artmış ($p<0.001$) ve kreatinin değerleri ile güçlü korelasyon saptanmış ($p <0.001$). Yüz seksen günlük takip sırasında 15 hasta (% 5) ölmüş, bunların da 10'unda yüksek copeptin değerleri bulunmuş. Yüksek copeptin düzeyinin hem koroner arter hem de böbrek hastalığı olan hastalarda orta vadeli mortalite için değerli bir prognostik faktör olarak kullanılabileceği sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda copeptin düzeyindeki artış sadece hemodiyalize giren hastalarda söz konusu olmuştur. Bu durum hasta sayımızın bu çalışmayla kıyaslandığında daha az olmasından dolayı olabilir.

Copeptin düzeyi ile KBH arasında ilişki olduğunu savunan bir başka çalışma da Tasevska ve ark. (95) yapmış olduğu çalışmadır. Çalışmalarında copeptin düzeyindeki artışın KBH riski ile ilişkili olduğu bulmuşlardır. Roussel ve ark. (87) yapmış olduğu çalışmada plazma copeptin düzeyi, KBH'na ilerleme ile ilişkili olduğunu; yüksek copeptin düzeyinin sadece KBH'lı seçilmiş hasta gruplarında değil genel popülasyonda böbrek sağlığı üzerinde olumsuz etkileri olduğuna dair yorum yapmışlardır. Krane ve ark. (96) ise yapmış olduğu bir çalışmada da median copeptin düzeyi azalan GFH ile artmış; normal renal fonksiyonu olan hastalarda anlamlı bir ilişki bulunamamış. Ayrıca copeptin konsantrasyonları, böbrek yetmezliği olan

hastalarda bağımsız olarak koroner, enfeksiyöz ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyle ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır.

Corradi ve ark. (97) yapmış olduğu bir çalışmada 112 Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı (ODPKD) ve 112 kontrol hastasını kayıt edilmiş. Ortalama medyan copeptin düzeyi ODPBH grubunda 10.72 pmol/L ve kontrol grubunda 12.32 pmol/L bulunmuş. Copeptin düzeyleri ODPBH ve kontrol grupları arasında anlamlı olarak farklı olmadığı, ODPBH'da copeptin seviyesi ve GFH ile kontrol grubunda anlamlı ters korelasyon bulunmuş. Copeptin düzeyleri, ODPH varlığından ziyade böbrek fonksiyonuyla güçlü bir korelasyona sahip gibi gözükmemekte olduğu sonucuna varmışlardır.

Pikkemaat ve ark. (98) yapmış olduğu bir çalışmada yeni tanı konmuş diyabetlilerde copeptin konsantrasyonlarını ve tahmini GFH'nı geriye dönük olarak incelemişler. Artmış copeptin konsantrasyonları ile KBH evre 3 gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Copeptin belirlenmesi, erken diyabetli ve yüksek KBH riski olan kişileri tanımlayabileceği yorumunu yapmışlardır. Wannamethee ve ark. (99) yapmış olduğu çalışmada copeptin düzeyinin, böbrek fonksiyon bozukluğu, insülin direnci, metabolik risk faktörleri (bel çevresi, kan basıncı, trigliseridler ve karaciğer fonksiyonu), CRP, doku plazminojen aktivatörü ve von Willebrand Faktörü ile pozitif ve anlamlı olarak ilişkili olduğunu; fakat plazma glukozu ile bir ilişkisinin olmadığını bulmuşlardır. Çalışmamızda kan glukoz seviyesi dikkate alındı, GFH düzeyi ile negatif korelasyon bulundu; fakat diyabet hastalarına özel bir korelasyon araştırılmadı.

Li ve ark. (100) yapmış olduğu çalışmada Brain natriüretik peptit (BNP) ve copeptin düzeyleri KBH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. GFH'ında düşüşe paralel olarak, her iki endeks de giderek artmış. BNP düzeyleri erken faz KBH'da (184.25±65.18) ng/L, orta faz KBH'da (975.245±354.09) ng/L ve son faz KBH'da (1463.51±614.92) ng/L olarak (tüm p <0.01). Copeptin düzeyi orta evredeki (20.36±9.47) pmol/L ve son evre gruplarındaki (54.26 ± 18.23) pmol/L, kontrol grubuna göre (9.21 ± 2.64) pmol/L anlamlı derecede yüksek bulmuşlar (her iki p <0.01); erken evre KBH'da (10.09±5.23) pmol/L ile kontrol hastaları arasında copeptin düzeyleri arasında fark bulamamışlardır. Bu çalışmada da çalışmamızda olduğu gibi en yüksek copeptin

düzeıı SDBY hastalarında bulunmuştur; fakat çalışmamızda kontrol grubu ile evre 3 ve evre 4 arasında korelasyon bulunamamıştır. Bu durum eşlik eden sekonder hastalıklarla ilgili veya hasta sayısının yetersizliği ile ilgili olabilir.

Kim ve ark. (101) yapmış olduğu çalışmada copeptin düzeyini hemodiyaliz hastalarında arttığını ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hemodiyaliz hastalarda daha da yüksek olduğunu bulmuşlar. Hemodiyaliz hastalarında, copeptinin, sol ventrikül disfonksiyonu tanısında yararlı olabileceği kanısına varmışlardır. Çalışmalarında hemodiyaliz hastalarının, etkili sirkülasyon hacminde bir azalma, sol ventrikül işlev bozukluğu veya nonspesifik stres (üremi gibi) gibi nonosmotik faktörlerin vazopressin plazma salınımında etkili olabileceği hipotezini savunmuşlardır. Schrier ve ark. (102) da yaptıkları çalışmada vazopressinin osmotik olmayan faktörler tarafından kontrol edilebileceğini, salınımının uyarılabileceğini göstermişlerdir. Kontrolsüz vücut sıvı hacmine sahip hemodiyaliz hastalarının, kontrollü hastalara göre, vazopressin salınımı için bu osmotik olmayan uyarıcı faktörlerden daha fazlasına sahip olduğunu inanmışlardır. Bu nedenle, copeptin'in vücut sıvısı hacmi ile pozitif bir ilişki sergilediği ve hemodiyaliz hastalarında yüksek seviyedeki copeptinin, osmotik olmayan faktörlerin yanı sıra plazma osmolalitesi ile ilişkili olduğunu dile getirmişlerdir. Ettema ve ark. (103) da yaptıkları çalışmada haftada 3 kez 4 saat hemodiyalize giren hastalarda plazma copeptin düzeylerini diyaliz öncesi, hemodiyaliz sırasında ve hemodiyaliz bittikten sonra kıyaslamışlardır. Diyaliz sırasında her saat başı ve diyaliz bitiminde copeptin düzeyini ölçmüşler ve gitgide yükseldiğini gösterilmişlerdir. Ortalama kan basıncında ve kan hacmindeki azalmalar, plazma copeptin düzeylerindeki değişimle anlamlı derecede ilişki olup; bir osmotik uyarı olarak plazma sodyum seviyesindeki değişikliklerle ilişkilendirilememiştir.

Sonuç olarak KBH'nın evre artışıyla copeptin düzeyleri arasında ters korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olup bizim yapmış olduğumuz çalışmada kontrol grubu ile evre 3-4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Hemodiyalize giren hasta grubunda copeptin düzeyi diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Hemodiyaliz hastalarında copeptin yüksekliğinin kliniğe yansımaları ile ilgili olarak KBH olan hastalarda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünölmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Bilir N. Kronik Hastalıklar Epidemiyolojisi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.B.D. Yayınları, 1986: 85-86.
2. Jacobson HR. Chronic Renal Failure Pathophysiology. Lancet 1991; 338: 419-423.
3. Bouby N, Fernandes S. Mild dehydration, vasopressin and the kidney: animal and human studies. Eur J Clin Nutr 2003; 57: 39-46.
4. National Kidney Foundation. NKF/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39: 1-266
5. Pisoni R, Remuzzi G. Pathophysiology and Management of Progressive Chronic Renal Failure. Primer on Kidney Diseases. 3 ed. NKF, 2001: 385-396.
6. Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik Böbrek Yetersizliği. Temel İç Hastalıkları: Güneş Kitapevi, 1996: 769-776.
7. Matz R. Cockcroft-Gault equation and estimation of creatinine clearance. Am J Med 2002; 112: 684-685.
8. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med 2003; 139: 137-147.
9. Lazarus JM, Brenner BM. Chronic renal failure. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th edition. USA: The McGrawHill Companies, 1998: 1513-1520
10. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türk Nefroloji Derneği-2007, Registry of The Nephrology, Dialysis And Transplantation in Turkey. (Türkiye 2014 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu) Ankara: Türk Nefroloji Derneği Yayınları, 2015.

11. Stevens PE, Levin A. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease, *Annals of internal medicine - Am Coll Physicians* 2013; 3: 1-3.
12. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MZ, et al. A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey- the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1862–1871.
13. Naik RP, Derebail VK, Grams ME, Franceschini N, Auer PL, Peloso GM, et al. Association of sickle cell trait with chronic kidney disease and albuminuria in African Americans. *JAMA* 2014; 312: 2115-2117.
14. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007; 72: 247-249.
15. Ferris M, Hogan SL, Chin H, Shoham DA, Gipson DS, Gibson K, et al. Obesity, albuminuria, and urinalysis findings in US young adults from the Add Health Wave III study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1207-1209.
16. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, Lichtman JH, Parikh NI, Vasan RS, et al. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 39-40.
17. http://www.tsn.org.tr/folders/file/kronik_bobrek_yetmezligi.pdf
18. Şahin İ. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Çölyak Hastalığı Prevelansı ve Çölyak Hastalığı Saptanan Olgularda Çölyak Hastalığının Beslenme Parametreleri, Anemi ve Sekonder Hiperparatiroidi Üzerine Etkileri. Yan Dal Uzmanlık Tezi, Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı, 2004.
19. Akoğlu A, Süleymanlar G. Kronik böbrek yetmezliği. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (eds). İç Hastalıkları, 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 1298–1308.

20. Kevin OR, Hladik GA. (Çev: Sedat Üstündağ) Kronik Böbrek Yetmezliği. Runge MS, Greganti MA (eds). Netter İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2009: 748-754.
21. Akpolat T, Utas C. Kronik böbrek yetmezliği. Akpolat T (ed). Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı. Kayseri: Anadolu Yayıncılık, 2001.
22. Fang Y, Ginsberg C, Sugatani T, Monier-Faugere MC, Malluche H, Hruska KA. Early chronic kidney disease-mineral bone disorder stimulates vascular calcification *Kidney Int* 2014; 85: 142-143.
23. Pereira RC, Juppner H, Azucena-Serrano CE, Yadin O, Salusky IB, Wesseling-Perry K. Patterns of FGF-23, DMP1, and MEPE expression in patients with chronic kidney disease. *Bone* 2009; 45: 1161-1168.
24. Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN, Brown CB, Juttmann JR, Jordans JG, et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 1995; 310: 358-362.
25. Coen G, Ballanti P, Bonucci E, Calabria S, Costantini S, Ferrannini M, et al. Renal osteodystrophy in predialysis and hemodialysis patients: comparison of histologic patterns and diagnostic predictivity of intact PTH. *Nephron* 2002; 91: 103-105.
26. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 913-917.
27. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71: 31-33.
28. Pitts TO, Piraino BH, Mitro R, Chen TC, Segre GV, Greenberg A, Puschett JB Hyperparathyroidism and 1,25-dihydroxyvitamin D deficiency in mild, moderate, and severe renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 876-877.

29. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2205-2207.
30. Liu S, Gupta A, Quarles LD Emerging role of fibroblast growth factor 23 in a bone-kidney axis regulating systemic phosphate homeostasis and extracellular matrix mineralization. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16: 329-333.
31. Liu S, Quarles LD How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1637-1640.
32. Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T, Silver J, Naveh-Many T. PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299: 882-889.
33. Miyamoto K, Ito M, Tatsumi S, Kuwahata M, Segawa H New aspect of renal phosphate reabsorption: the type IIc sodium-dependent phosphate transporter. *Am J Nephrol* 2007; 27: 503-509.
34. Hruska KA, Teitelbaum SL Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995; 333: 166-171.
35. Fournier A, Morinière P, Ben Hamida F, el Esjer N, Shenovda M, Ghazali A, et al. Use of alkaline calcium salts as phosphate binder in uremic patients. *Kidney Int Suppl* 1992; 38: 50-54.
36. Warnock DG. Uremic acidosis. *Kidney Int* 1988; 34: 278-282.
37. Bailey JL. Metabolic acidosis: an unrecognized cause of morbidity in the patient with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005; 96: 15-23.
38. Goodman AD, Lemann J, Lennon EJ, Relman AS. Production, Excretion, And Net Balance Of Fixed Acid in Patients With Renal Acidosis. *J Clin Invest* 1965; 44: 495-506.

39. Lemann J, Litzow JR, Lennon EJ. The effects of chronic acid loads in normal man: further evidence for the participation of bone mineral in the defense against chronic metabolic acidosis. *J Clin Invest* 1966; 45: 1608-1615.
40. Kopple JD, Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R. Risks of chronic metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005; 95: 21-27.
41. Greenberg AJ, McNamara H, McCrory WW. Metabolic balance studies in primary renal tubular acidosis: effects of acidosis on external calcium and phosphorus balances. *J Pediatr* 1966; 69: 610-618.
42. Graham KA, Hoenich NA, Tarbit M, Ward MK, Goodship TH. Correction of acidosis in hemodialysis patients increases the sensitivity of the parathyroid glands to calcium. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 627-633.
43. Mitchell JH, Wildenthal K, Johnson RL. The effects of acid-base disturbances on cardiovascular and pulmonary function. *Kidney Int* 1972; 1: 375-389.
44. Ordóñez FA, Santos F, Martínez V, García E, Fernández P, Rodríguez J, et al. Resistance to growth hormone and insulin-like growth factor-I in acidotic rats. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 720-725.
45. Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R, Fouque D, Kopple JD. Metabolic acidosis and malnutrition-inflammation complex syndrome in chronic renal failure. *Semin Dial* 2004; 17: 455-465.
46. Bellocq A, Suberville S, Philippe C, Bertrand F, Perez J, Fouqueray B, et al. Low environmental pH is responsible for the induction of nitric-oxide synthase in macrophages. Evidence for involvement of nuclear factor-kappaB activation. *J Biol Chem* 1998; 273: 5086-5092.
47. Kraut JA, Kurtz I. Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 978-982.
48. Filiopoulos V, Vlassopoulos D. Inflammatory Syndrome in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis and Influence on Outcomes, Inflammation & Allergy - Drug Targets 2009; 8: 369-382.

49. Naqvi BS, Collins JA. Infectious complications in chronic kidney disease. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2006; 13: 199–204.
50. Orth SR Effects of smoking on systemic and intrarenal hemodynamics: influence on renal function. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 58-59.
51. Weir MR, Fink JC. Salt intake and progression of chronic kidney disease: an overlooked modifiable exposure? A commentary. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 176-182.
52. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed E, Griffith L, Salem D, Levey AS, Sarnak, MJ. The Framingham Predictive Instrument in Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Card* 2008; 50: 217-224.
53. Serdengeçti K. Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi 2005 Raporu. İstanbul: Türkiye Nefroloji Derneği Yayınları. 2006: 20-32.
54. Hemodialysis Adequacy 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 2-4.
55. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. National Kidney Foundation *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 884-885.
56. Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik Böbrek Yetmezliği -Son Dönem Böbrek Yetmezliğinin Tedavisi. *Temel İç Hastalıkları*. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 1298-1338.
57. Akpolat T, Utaş C. Renal Replasman Tedavisi, Diyaliz Hakkında Genel Bilgiler, Hemodiyaliz. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G (Eds) İstanbul: Nefroloji El Kitabı 4. Baskı Nobel Yayınevi, 2007: 324–339.
58. Utaş C, Akpolat T. Diyaliz Genel Bilgileri, Akpolat T. Utaş C (eds). *Hemodiyaliz Hemşire El Kitabı*. 3. Baskı, İstanbul: Güzel Sanatlar Matbaası AŞ, 2001: 29–38.
59. Lewis SM, Collier IC, Heitkemper M. *Nursing Assesment and Management. Medical Surgical Nursing Assesment and Management of Clinical Problems, Fourty Edition*. Osby, 2000:1392–1401.

60. Daugirdas JT, Blake GP, Ing TS. Diyaliz El Kitabı. (Çev. Ed. Bozfakıoğlu S) s.281-330. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003.
61. Ghaffari A Urgent-start peritoneal dialysis: a quality improvement report. Am J Kidney Dis 2012; 59: 400-410.
62. Akçiçek F. Renal replasman tedavisi, sürekli ayaktan periton diyaliz (SAPD), Akpolat T, Utas C, Süleymanlar G (eds). Nefroloji El Kitabı 4. Baskı. İstanbul: Nobel Yayınevi, 2007: 340–348.
63. Jaar BG, Coresh J, Plantinga LC, Fink NE, Klag MJ, Levey AS, et al. Comparing the risk for death with peritoneal dialysis and hemodialysis in a national cohort of patients with chronic kidney disease. Ann Intern Med 2005; 143: 174-183.
64. Yenicesu M. Böbrek Transplantasyonu, Arık N (ed). Nefroloji 1.Baskı İstanbul: Deniz Matbaacılık, 2001: 251–267.
65. Abecassis M, Bartlett ST, Collins AJ, Davis CL, Delmonico FL, Friedewald JJ, et al. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQITM) conference. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 471-474.
66. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Kiberd B, Landsberg D, et al. Kidney Transplant Working Group of the Canadian Society of Transplantation Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. CMAJ 2005;173: 1181-1185.
67. Carpenter CB, Milford EL, Sayegh MH. Böbrek yetmezliği tedavisinde transplantasyon. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL(eds), Harrison İç Hastalıklar Prensipleri (Çev. Edit: Sağlık Y). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Sti, McGraw Hill Co, 2004: 1567–1572.
68. Ecker T, Akpolat T. Renal replasman tedavisi, Renal Transplantasyon. Akpolat T. Utas C. Süleymanlar G (eds). Nefroloji El Kitabı 4. Baskı. İstanbul: Nobel Yayınevi, 2007: 349–364.

69. Katan M, Morgenthaler N, Widmer I, Puder JJ, König C, Müller B, Christ-Crain M. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29: 341–346.
70. Sohail QK, Onkar SD, Russell JOB, Joachim S, Paulene A, Nils G, et al. N-terminal Provasopressin (Copeptin) as a Novel and Prognostic Marker in Acute Myocardial Infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) Study. *Circulation* 2007; 115: 2103-2110.
71. Land H, Schutz G, Schmale H. Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophysin II precursor. *Nature* 1982; 295: 299-303.
72. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dünser MW. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 43–49.
73. Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides* 2005; 26: 2500–2504.
74. Barat C, Simpson L, Breslow E. Properties of human vasopressin precursor constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin as a potential contributor to diabetes insipidus. *Biochemistry* 2004; 43: 8191-8203.
75. Roussel R, Fezeu L, Marre M, Velho G, Fumeron F, Jungers P, et al. Comparison between copeptin and vasopressin in a population from the community and in people with chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4656–4663.
76. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* 2006; 52: 112-119.
77. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction. *Circulation* 2007; 115: 2103–2110.
78. Velho G, Bouby N, Hadjadj S, Matallah N, Mohammedi K, Fumeron F, et al. Plasma copeptin and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and albuminuria. *Diabetes Care* 2013; 36: 3639–3645.

- 79.** Meijer E, Bakker SJ, Halbesma N, de Jong PE, Struck J, Gansevoort RT. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with microalbuminuria in a large population cohort. *Kidney Int* 2010; 77: 29–36.
- 80.** Fenske W, Störk S, Blechschmidt A, Maier SG, Morgenthaler NG and Allolio B. Copeptin in the differential diagnosis of hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 123–129.
- 81.** Jochberger S, Mayr VD, Luckner G, Wenzel V, Ulmer H, Schmid S, et al. Serum vasopressin concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 293–299.
- 82.** Chai SB, Hui YM, Li XM, Xiao Y, Tang CS. Plasma levels of copeptin in patients with coronary heart disease. *Heart Vessels* 2009; 24: 79–83.
- 83.** Meijer E, Bakker SJ, van der Jagt EJ, Navis G, de Jong PE, Struck J, et al. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with disease severity in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 361–368.
- 84.** Meijer E, Bakker SJ, de Jong PE, Homan van der Heide JJ, van Son WJ, Struck J et al. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with accelerated renal function decline in renal transplant recipients. *Transplantation* 2009; 88: 561–567.
- 85.** Meijer E, Casteleijn NF. Riding the waves: evidence for a beneficial effect of increased water intake in autosomal dominant polycystic kidney disease patients? *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1615–1617.
- 86.** Bankir L, Bouby N, Ritz E. Vasopressin: a novel target for the prevention and retardation of kidney disease? *Nat Rev Nephrol* 2013; 9: 223–239.
- 87.** Roussel R, Matallah N, Bouby N, El Boustany R, Potier L, Fumeron F, et al. Plasma Copeptin and Decline in Renal Function in a Cohort from the Community: The Prospective D.E.S.I.R. Study. *Am J Nephrol* 2015; 42: 107-114.
- 88.** Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly* 2010;140: 13101-13111.

89. Koçer ZM. Hemodiyaliz ve Periton Diyalizi Tedavisi Gören Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarının Yaşam Kalitesinin Karşılaştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Afyon: Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2006.
90. Taşcı S. Kronik Böbrek Yetmezliğindeki Hastaların Yaşam Kaliteleri. Doktora Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1998.
91. 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: 260–272.
92. Roussel R, Fezeu L, Marre M, Velho G, Fumeron F, Jungers P, et al. Comparison between copeptin and vasopressin in a population from the community and in people with chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4656–4663.
93. Lukaszuk E, Małyszko J. Copeptin: Pathophysiology and potential clinical impact; *Adv Med Sci.* 2015; 60: 335-341.
94. Engelbertz C, Brand E, Fobker M, Fischer D, Pavenstädt H, Reinecke H. Elevated copeptin is a prognostic factor for mortality even in patients with renal dysfunction. *Int J Cardiol* 2016; 221: 327–332.
95. Tasevska I, Enhörning S, Christensson A, Persson M, Nilsson PM, Melander O. Increased levels of copeptin, a surrogate marker of arginine vasopressin, are associated with an increased risk of chronic kidney disease in a general population. *Am J Nephrol* 2016; 44: 22-28.
96. Krane V, Genser B, Kleber ME, Drechsler C, März W, Delgado G, et al. Copeptin associates with cause-specific mortality in patients with impaired renal function: results from the LURIC and the 4D study. *Clin Chem* 2017; 63: 997-1007.
97. Corradi V, Martino F, Gastaldon F, Scalzotto E, Caprara C, Fortunato A, et al. Copeptin levels and kidney function in ADPKD: case-control study. *Clin Nephrol* 2016; 86: 147-153.
98. Pikkemaat M, Melander O, Bengtsson Boström K. Association between copeptin and declining glomerular filtration rate in people with newly diagnosed diabetes. *The Skaraborg Diabetes Register* 2015; 29: 1062-1065.

- 99.** Wannamethee SG, Welsh P, Papacosta O, Lennon L, Whincup PH, Sattar N. Copeptin, insulin resistance, and risk of incident diabetes in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3332-3339.
- 100.** Li X, Yang XC, Sun QM, Chen XD, Li YC. Brain natriuretic peptide and copeptin levels are associated with cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease.; *Chin Med J (Engl)* 2013; 126: 823-827.
- 101.** Kim JS, Yang JW, Chai MH, Lee JY, Park H, Kim Y, Choi SO, Han BG. Copeptin in hemodialysis patients with left ventricular dysfunction. *Yonsei Med J.* 2015; 56: 976–980.
- 102.** Schrier RW, Berl T, Anderson RJ. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. *Am J Physiol* 1979; 236: 321–332.
- 103.** Ettema EM, Kuipers J, Assa S, Bakker SJ, Groen H, Westerhuis R, et al. Changes in Plasma Copeptin Levels during Hemodialysis. *PLoS One* 2015; 10: 0127116.

ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Malatya’da doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise yıllarımı Malatya’da, 1992-2004 yılları arasında geçirdim. 2004-2011 yılları arasından Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde tıp eğitimimi tamamladım. 2011-2013 yılları arasında Malatya Yazıhan ilçesinde pratisyen hekim olarak mecburi hizmetimi yaptım. 2013 yılı itibari ile Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde İç Hastalıkları A.B.D’de uzmanlık eğitimi almaktayım. Orta düzeyde İngilizce bilmekteyim. Evliyim.

