

T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
PROF. DR. ESAT ERENOĞLU

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE
HEMATOLOJİK VE HEMOSTATİK DEĞİŞİKLİKLER

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
Merkez Kütüphane

UZMANLIK TEZİ

DR. ALİ AKÇAY

ESKİŞEHİR – 1986

Anadolu Üniversitesi,
Merkez Kütüphane

İ Ç İ N D E K İ L E R

1. Giriş	1-2
2. Genel Bilgiler	3-25
3. Yöntem ve Gereçler	26-30
4. Bulgular	31-42
5. Tartışma	43-56
6. Sonuç	57-58
7. Özet	59
8. Kaynaklar	60-67

GİRİŞ

Akut ve kronik böbrek yetmezliğinden ileri gelen üremide kardiovasküler, sinir, sindirim, endokrin ve hematopoetik sistemlerle ilgili bozukluklara bağlı birçok belirtiler görülür(1). Bu belirtilerin oluşmasında vücutta birikebilen çeşitli toksik maddeler sorumlu tutulmuştur. Bu toksik maddelerin bir kısmının yapısı bilinmekte ise de, yapısı bilinmeyenlerin orta molekül ağırlıklı maddeler olduğu sanılmaktadır. Bu toksik maddelerin bir kısmının organizmada biriken azotlu bileşiklerin metabolik artıkları oldukları bilinmektedir(2).

Hematopoetik sistemde anemi ve kanama eğilimi gözlenen en belirgin bulgulardandır. Anemiye eklenen kanama eğilimi bazan hastaları kısa zamanda ölüme sürüklemektedir.

Üremide kanda faktör V ve faktör VII eksikliği olmasına rağmen, kanama testlerinden pıhtılaşma zamanı ve protrombin zamanı genellikle normaldir. Trombosit sayısı normal veya hafifçe azalmıştır. Trombosit yaşam süresi normal veya biraz kısalmıştır. Nadir olarak trombositopeni bulunabilir(3, 4, 5).

1962 de Born'un tarif ettiği agregasyon yöntemleri ile trombosit nitelik kusurları daha ayrıntılı olarak araştırılmaya başlanmıştır. Üremide plazmada biriken fenol, fenolik asit, guanidinosüksinik asit, hidroksifenilasetik asit gibi bileşiklerin trombosit agregasyonunu baskıladığı bildirilmiştir (6, 7, 8, 9).

Kronik böbrek yetmezliğinde görülen anemi genellikle ileri derecede olup hemodiyaliz ile düzeltilmektedir. Bu olgularda en sık görülen anemi türü normositik non-rejeneratif anemidir. Ayrıca demir eksikliği anemisi, folik asit eksikliği ve hemolitik anemi türlerine de rastlanır(10).

Bu çalışmada, Kronik böbrek yetmezliği tanısı konmuş 20 olguda bazı Hematolojik değişiklikleri (Hemoglobin, Hematokrit, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, trombosit sayımı, serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi ve yüzde satürasyonu, retikülosit, fibrinojen ve periferik yayma) saptayarak literatürle karşılaştırmaya çalıştık.

GENEL BİLGİLER

Üremi, sebebi ne olursa olsun böbrek fonksiyonlarının ileri derecede bozulması sonucu hastalarda görülen klinik sendroma verilen bir addır. Üremi tablosunda ortaya çıkan bulguların nedenleri kesinlikle bilinmiyor. Üremi terimi normalde idrarla atılan üre ve metabolizma artıklarının kanda birikmesi ile ortaya çıkan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda görülen bozuklukları belirtmek için kullanılmış ise de bugün bu terim böbreğin metabolik ve endokrinolojik görevlerindeki bozuklukları da kapsamaktadır. Bunlardan başka, böbrek bozukluğunun çok ilerlemesi sonucu ağır beslenme bozukluğu, yağ, protein, karbonhidrat metabolizmasında bozukluk ve enerji kullanımında yetersizlik vardır. Şimdi üremi sözcüğü, yalnız normalde idrarla atılması gereken maddelerin kanda retansiyonunu değil, etyolojisi ne olursa olsun Kronik böbrek yetmezliği ile birlikte görülen semptom ve belirtiler topluluğunu belirtmek için kullanılmaktadır. Üreminin semptom ve belirtileri hastadan hastaya değişmekte, böbrek fonksiyonlarındaki azalmanın derecesine ve azalma hızına bağlı olmaktadır.

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ FİZYOLOGİSİ :

Değişik nedenlere bağlı olarak oluşan kronik böbrek hastalığında ortak özellik ilerleyici nefron kaybıdır. Nefron harabiyeti devam ettikçe ve fonksiyon gören nefron sayısı azaldıkça böbrek fonksiyonlarında önemli değişiklikler ortaya çıkar. İleri dönem böbrek hastalığında her yönü ile böbrek fonksiyonlarında belirgin bozukluk vardır. Renal plazma akımı ve glomerüler filtrasyon hızı (GFH) azalmıştır. Para aminohippüratı maksimal sekrete etme kapasitesi ($T_M PAH$) ve glikozu maksimal reabsorbsiyon kapasitesi ($T_M G$) ile saptanabilen tübüllerin fonksiyonel kapasitesi keza azalmıştır. Glomerüler ve tübüler fonksiyonlar arasındaki denge (Glomerülo-tübüler balans) belirgin bozulmuştur. Glomerüler filtrasyon hızı/ maksimal tübüler reabsorbsiyon oranı artmış ve filtre olan solütlerin (üre, sodyum, kalsiyum, magnezyum, fosfat, ürik asid gibi) reabsorbsiyon yüzdesi azalmıştır. Böbreğin sodyumu tutma, idrarı konsantre ve dilue etme kaabiliyeti gibi fonksiyonları bozulmuştur.

Yukarıda özetlenen fonksiyonel anormalliklerin morfolojik esası oldukça tartışma konusu olmuştur.

Mikrodisseksiyon çalışmaları, geri kalan nefronların morfolojisinin çok değişik ve sık olarak da bozuk olduğunu göstermiştir(11, 12). Kronik böbrek yetmezliğinde elektrolit ve su ekskresyonundaki anormalliklerin geri kalan nefronlarındaki morfolojik değişikliklerle ilgili olabileceği öne sürülmüştür(11, 12). Bu anormalliklerin oluşumunda üstünde durulan diğer bir görüş, üremik ortamın etkisidir(intakt nefron hipotezi) (13, 14).

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ NEDENLERİ

Böbrek fonksiyonlarının geri dönmeyecek şekilde kaybı sonucu bir yıl içinde toplumun her bir milyonundan 50-75 kişi ya ölmekte ya kronik hemodiyaliz programına alınmakta veya böbrek nakli yapılmaktadır(15). Bu hastaların büyük çoğunluğunda kronik ilerleyici böbrek hastalığı vardır.

Kronik glomerülonefrit son dönem böbrek hastalığının en sık nedenidir. Pyelonefrit ve interstisyel nefritler ikinci sırayı almaktadır(16).

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ NİN DİĞER BAŞLICA NEDENLERİ ŞUNLARDIR:

1. Diabetik Böbrek hastalığı,
2. Heredo-familyal böbrek hastalığı;

- a) Polikistik böbrek hastalığı,
 - b) Familyal amiloidosis,
 - c) Alpert sendromu,
 - d) Medüller kistik hastalık,
 - e) Sistinosis,
 - f) Oksalosis,
 - g) Diğerleri,
3. Nefrosklerosis,
 4. Renal hipoplazi,
 5. Amiloidosis,
 6. Multisistem hastalıkları:
Kollagen doku hastalıkları, Henoch-Schönlein
purpurası v.b.

ÜREMİ

Böbrek fonksiyonlarındaki yetmezlik sonucu ortaya çıkan semptom kompleksine üremi denir. Kelime anlamı kanda idrardır. Böbreğin ekskretuar fonksiyonlarındaki yetmezlikle beraber, ortaya çıkan endokrin, metabolik ve biokimyasal anormallikler üremik tabloyu oluşturur.

Üremi, kronik böbrek hastalığının ileri döneminde

görülür. Kronik böbrek hastalığının ilerlemesini 4 döneme ayırarak incelemek mümkündür(17,18):

1. Dönem: Böbrek fonksiyonlarının yaklaşık % 50 si kaybedilmiştir. Kan üre azotu (BUN) ve serum kreatininin konsantrasyonları normalin üst sınırındadır. Bu dönemde böbreğin ekskretuar ve regülatuar fonksiyonları iyi korunmuştur. Klinik belirtiler genellikle yoktur.

2. Dönem: Böbrek yetmezliği ortaya çıkmıştır. Hafif azotemi, böbreğin idrarı konsantre etme kapasitesinde azalma, noktüri ve hafif anemi görülür. Kusma, diyare gibi hastayı dehidratasyona götüren nedenler ve hiperkatabolik durumlar şiddetli azotemi ve asidoza yol açabilir.

3. Dönem: Belirgin böbrek yetmezliği vardır. Metabolik asidoz, hiperfosfatemi, hipokalsemi, izostenürik idrar, noktüri, hafif poliüri ve belirgin anemi görülür. Üriner sodyum kaybı artmıştır.

4. Dönem: Kronik böbrek hastalığının seyrinde dördüncü ve son dönem üremidir. Şiddetli böbrek yetmezliği tablosu vardır. Gastrointestinal kardiovasküler, sinir sistemi, deri ve hematopöetik sisteme ait klinik belirtiler görülür. Belirtiler düşük proteinli diyet ile azal-

ma gösterir. İnfeksiyon ve diğer katabolik nedenlerle üremi ağırlaşır. Üremik belirtilerin çoğu dializ tedavisi ile düzelir.

ÜREMI PATOGENEZİ

Üreminin toksik belirtileri, vücut sıvılarında birikime uğrayan maddelerin doğrudan veya dolaylı etkilerine bağlı olarak ortaya çıkar. Üremik belirtilerin çoğundan, birikime uğrayan toksinlerin sorumlu olduğunun en iyi kanıtı, dializ tedavisi ile üremide önemli bir iyileşme sağlanmasıdır.

Üremik belirtilerin oluşumunda muhtemel bir rolü olduğu düşünülen maddeler şunlardır(19) :

1. Üre,
2. Siyanat,
3. Polipeptidler,
4. Metil guanidin,
5. Guanidinosüksinik asid,
6. Alifatik aminler,
7. Glukuronik asid,
8. İndikan,
9. Fenoller,
10. Miyoinozital,
11. Ürik asid,

12. Oksalik asid,
13. Piriidin nukleotidler,
14. Poliaminler,
15. Amino asidler,
16. Aril asidler,
17. Indoller,
18. Monoamino oksidaz,
19. Diamin oksidaz,
20. Asetoin,
21. 2.3 butilen glikol,
22. Lipokromlar,
23. Ribonukleaz,
24. Paratroid hormon,
25. Natriüretik hormon,
26. growth hormon,
27. Gastrin,
28. Renin,
29. Beta₂ mikroglobulin,
30. Lizozom,
31. Beta₂ - glikoprotein

Ürenin üremi patogenezindeki rolü uzun süredir tartışma konusu olmaktadır. Yüksek doz üre infüzyonu yapılan köpeklerde uyuklama ve karbonhidrat intoleran-

sının oluştuğu görülmüştür(20). Plazma yüksek üre konsantrasyonunun etkisi kronik hemodializ hastalarında araştırılmıştır(21). Dializ sıvısına üre ilave edilerek yüksek üre konsantrasyonu uzun süre sürdürülen hastalarda halsizlik, kusma, kanama ve baş ağrısı yapmıştır. Üremide sık görülen nörolojik belirtiler ise ortaya çıkmamıştır. Ürenin iyi bilinen bir etkisi hipotermidir.

Metilguanidin'in muhtemel toksisitesi deney hayvanlarında çalışılmıştır. Yüksek dozda metilguanidin verilen köpeklerde anemi (hemoliz ve azalan eritrosit yapımı nedeniyle), mide kanaması ve periferik nöropati saptanmıştır(22).

Diğer bir guanidin bileşiği olan guanidinosüksinik asid'in trombosit faktör III aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir(23).

Kreatinin, böbrek yetmezliğinde birikime uğrayan başlıca maddelerden birisidir. Üremi patogenezindeki rolü iyi bilinmemekle beraber kreatinin infüzyonu yapılan deney hayvanlarında hemoliz, karbonhidrat intoleransı ve uyuklama görülmektedir(20).

Fenolik asitlerin, aromatik ve alifatik aminlerin birçok enzimde inhibisyona neden oldukları öne sürülmüştür(20).

Orta molekül hipotezi: Molekül ağırlığı 300-1500 arasındaki maddelerin üremik belirtilerden sorumlu olduğu öne sürülmüştür. Bu düşünce başlıca 2 gözleme dayanır:

1. Periton diyalizi ile tedavi edilen hastalar hemodializ tedavisindeki hastalara göre klinik olarak daha iyidir. Daha yüksek serum üre ve kreatinin düzeylerine rağmen üremik belirtiler daha az sıklıkla görülür.

2. Üremik nöropati, dializ öncesi serum üre ve kreatinin konsantrasyonlarından çok dializ süresinin yeterliliğine bağlıdır(24, 25, 26).

Trade-off hipotezi: Bu hipoteze göre, üremik belirtilerin bir kısmı böbrek fonksiyonlarındaki adaptasyonunun dolaylı sonuçları olarak ortaya çıkar(27, 28). Fosfatın serumda birikmesi sonucu parathormon seviyelerinin artması buna bir örnek olabilir.

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİN'DE HEMATOLOJİK VE HEMOSTATİK BOZUKLUKLAR

Akut ve Kronik böbrek yetmezliklerinde epistaksis purpura, ekümoz, gastrointestinal hemoraji tarzında kanamaların sıklıkla görüldüğü bilinmektedir. Bu durumun üremili olguların % 40-63 ünü kapsadığı çeşitli yayınlarda bildirilmektedir(29, 30, 31, 32).

Bu hastalarda sıklıkla görülen kanama eğiliminin nedenlerini açıklamak için zamanla değişen görüşler öne sürülmüştür. Başlangıçta araştırmacılar, böbrek hastalığını meydana getiren toksinin, damar permeabilitesinde meydana getirdiği artmayı, kanamaların nedeni olarak düşünmüşlerdir(33). Günümüzde kronik böbrek yetmezlik li hastalarda bu mekanizmaya fazla önem verilmemektedir. Buna karşılık, pıhtılaşma mekanizmasında meydana gelen değişmelerin (34), dolaşan antikoagülanların (35), trombositopeninin ve özellikle trombosit fonksiyon bozukluklarının (36) kanama eğilimine neden veya yardımcı oldukları kabul edilmektedir.

ANEMİ: Kronik böbrek yetmezliğinin'de en sık görülen bir komplikasyondur. Genellikle yetmezliğin üçüncü döneminde görülür. Böbrek fonksiyonları bozuldukça anemi de artar. Aneminin en önemli özelliği

hemodializ ile düzeltilebilmektedir. Bu olgularda en sık görülen anemi türü normositik nonrejeneratif anemidir. Ayrıca demir eksikliği anemisi, folik asit eksikliği ve hemolitik anemi türlerine de rastlanır(10,37).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda anemi, serum kreatinin düzeyleri % 3 mg'ın üzerine çıkmış olgularda sık görülen bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır(38, 39, 40).

Böbrek salgılama işlevi bozuldukça anemi de ağırlaşmaktadır. Ancak böbrek işlevleri belirgin olarak azaldığında hematokrit stabil duruma gelmekte ve artık artış göstermemektedir. Hematokrit değerlerinin bu stabil sınırları genellikle % 15-35 oranında olup, bundan sonraki ani düşmeler hastalarda bir komplikasyonun ortaya çıktığını düşündürmelidir(10).

Kronik böbrek yetmezliğinde görülen normositik non-rejeneratif aneminin özellikleri şöyle sınıflandırılabilir:

1. Normositer, normokromdur,
2. Periferik yaymada üreminin derecesi ile artan Burr hücreleri görülür,

3. Retikülosit indexi düşük veya normaldir,
4. Üremi arttıkça anemi de artar,
5. Plazma demir dönüşüm hızı normal veya azalmıştır.
6. Alyuvar dönüşüm hızı normal veya azalmıştır(10, 41, 42).

Normositik non rejeneratif aneminin nedenleri ise;

1. Anemi arttıkça azalan plazma eritropoetin değerleri (Böbrekteki fonksiyon kaybı ve azalmış hemoglobin-oksijen ilişkisi ile ilgilidir).

2. Üremik plazmada bulunan eritropoez inhibitörleri(19).

Non rejeneratif anemi, demir eksikliği veya folik eksikliği ile birlikte olabilir. Demir eksikliği anemisi, hemodiyaliz sağaltımı gören hastalarda daha sık görülmektedir. Bunun iki önemli nedeni vardır:

1. Dializ membranından olan kayıplar(43, 44).
2. Üremik gastroenterit ve trombosit disfonksiyonuna bağlı kanamalardır.

Ayrıca hiperfosfatemi nedeniyle fosfat emilimini azaltmak için kullanılan antiasitler, demirin

mide-bağırsak sisteminden emilimini azaltmaktadır(45).

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİN'DE ANEMİNİN NEDENLERİ

1. AŞIRI ERİTROSİTZKAYBI:

a) Artmış Hemoliz: Üremik hastalarda eritrosit yıkımının derece ve oranı normal olgulardan daha fazladır. Artmış hemoliz, nadiren artmış serum bilirubin seviyeleriyle birlikte seyreder. Eritrosit yarılanma ömrü ile bu durum saptanabilir. Crom⁵¹ ile işaretli eritrositler üremik hastalarda normalden daha kısa yarılanma ömrüne sahiptirler. Bu, direk olarak böbrek yetmezliği ile ilgilidir. Zira böbrek yetmezliği olmayan böbrek hastalıklarında bu durum saptanamamıştır. Üremik hastaların eritrositleri normal kişilere verildiğinde yaşama hızlarında değişiklik olmamıştır. Karşıt olarak normal bireyden alınan eritrositler üremik hastaya verildiğinde yarı ömürleri kısalmıştır. Bu sebeple ekstrakorpüsküler hemoliz kolayca anlaşılabilir. Splenik sekesterasyon genellikle yoktur, hemoliz intravaskülerdir.

Aşırı hemolizden sorumlu faktörler tanımlanamamıştır. Heksozmonofosfat şantını ve membran ATP'az aktivitesini etkileyen bazı eritrosit metabolizma defektleri bildirilmiştir.

b) Eksternal Kayıp: Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda sık olarak kanamaya eğilim bulunmuştur. Bu olgularda küçük travmalar hatta travma olmaksızın multiple ekimozlar gözlenmiştir. Kanamaya eğilim, plazmadaki toksik maddelere bağlı niteliksel trombosit anormalliklerine bağlanmıştır. Lute al yetmezliğe bağlı olarak menometroraji oluşabilir. Sıklıkla gastrointestinal kanamalar olmaktadır.

II. ERİTROSİT YAPIM EKSİKLİĞİ:

Normalde hemorajilere cevap olarak eritropoetin artışı kronik böbrek yetmezliğinde olamamaktadır. Bu nedenle görülen anemi non-rejeneratiftir. Üremik hastalarda ve hayvanlarda kemik iliği eritropoezinin depresyonu değişik yazarlar tarafından gösterilmiştir.

Eritropoetik yetmezlik klinik olarak saptanmıştır. (hızlı kan kaybı olduğu zaman normal kişilerde gözlenen aksine hematokrit düşük olarak sabit kalır ve retikülositoz olmaz). Radyoaktif işaretli demir kullanılarak bu durum kesin olarak gösterilmiştir. Plazma dönüşüm hızı düşüktür (Normalde 70mg/100ml kan/gün). Eritrositlerin demir alımı hızı düşmüştür. (Normalde 20 günde enjekte edilen demirin % 80 i eritrosit içine alınmıştır). Eritrosit matürasyon zamanı uzamıştır. Bu anor-

mallikler, aynı derecede anemisi olan normal böbrek fonksiyonlu hastalarla karşılaştırıldığında önemi ortaya çıkmaktadır.

Kemik iliği eritropoezinde azalma çeşitli faktörlere bağlıdır:

1. Eritropoetin sekresyonunda azalma,
2. Eritropoez inhibitörlerinin varlığı,
3. Çeşitli kaynakların olası eksiklikleri.

Eritropoezi, eritropoetin hormonu stimüle eder. Eritropoetin salınım hızı ise esas olarak böbreğe bağımlıdır. Böbreğin rolü, bioassay veya radyoimmünosay yöntemleri ile eritropoetin düzeylerinin ölçümü kat'i olarak gösterilmiştir. Aynı derece anemi ile sağlam böbrekli hastalarda eritropoetin düzeyleri daha yüksektir. Anefritik ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda bu düzey sifıra kadar düşmektedir. Orta derecede böbrek yetmezliği olan olgularda ise değer değişkendir.

Eritropoetik fonksiyon, genellikle renal ekskretuar fonksiyonun değişmesiyle eş zamanlı olarak değişir. Ancak radyasyon nefritinde eritropoetik fonksiyon glomerüler filtrasyon hızından daha hızlı bozulur. Karşıt olarak polikistik böbrek hastalık-

larında GFH' daki azalmaya rağmen sebat edebilir.

Eritropoesis inhibitörleri direk olarak kemik iliğine veya eritropoetine etki edebilirler. Bununla beraber üremik plazmanın, eritropoetin inhibitör faktör içerip içermediği konusunda görüş birliği yoktur.

Demir metabolizması anormallikleri ve çeşitli eksiklikler üremik anemide rol oynayabilirler. Kronik böbrek yetmezliğinde R.E.S.' in anormal fonksiyonu gösterilmiştir. İki olasılık vardır:

1. R.E.S.de demir alımının anormal artışı,
2. Bu sistemden demir salınımının azalması.

Böylece eritropoesis için gerekli demir miktarı azalacaktır. Ayrıca demir eksikliği anemisi de oluşabilmektedir. Bu durumlar hemolizli hastalarda daha sık olarak görülmektedir.

Kronik böbrek yetmezliği olgularında kötü beslenme ve uygunsuz protein kısıtlanması da anemiye katkıda bulunabilir. Bu durum eritropoetin sekresyonunun azalmasına neden olur. Ayrıca non-esansiyel bir Aminoasit olan histidine, üremili hastalarda eritropoezis için gerekli olabilir. Diğer eksiklikler daha çok hemodiyalizasyonla giderilebilir.

lize hastalarda görülmektedir(37).

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİN'DE GÖRÜLEN DİĞER ANEMİ ÇEŞİTLERİ

Kronik böbrek yetmezlik'li hastalarda gerek hemodializ'e bağlı, gerekse antibiyotik tedavisine bağlı olarak serum folat düzeyleri düşebilmektedir(46). Ancak hemodializ tedavisi görmeyen olgularda periferik yayma ve kemik iliğinde belirgin megaloblastik değişiklikler görülmektedir(47).

Yapılan bir çalışmada, kronik böbrek yetmezlik li olgularda alyuvarların yaşam süresi % 50 oranında azalmış olarak saptanmıştır(48). Bunun nedeni, üremik plazmada bulunan ve kesin olarak belirlenememiş toksinlerin, alyuvar membranının Na - K ve ATP' az inhibe edici etkisine bağlanmıştır(49). Ayrıca mikroangiopatik hemolitik anemi(50, 51), pentaz-fosfat şantında meydana gelen bozukluklar(52), anti asitlere bağlı hipofosfatami sonucunda oluşan alyuvar rijiditesi ve bakır toksisitesi(53), alyuvarların yaşam süresini kısaltarak hemolitik anemiye neden olmaktadır.

Bazı kronik böbrek yetmezliği olgularında ise böbrek iskemisine bağlı olarak eritrositoz gelişmektedir.

Buna örnek olarak Kronik Hidronefroz, pyelonefrit ve glomerulonefrit(54, 55), reno-vasküler tıkanmalar(56) ve Bartter's Sendromu(56) gösterilmektedir. Ayrıca polikistik böbrek ve soliter böbrek kistlerinde alyuvar üretimi artmış olarak bulunmuştur(57).

LÖKOSİT ANORMALLİKLERİ

Kronik böbrek yetmezliğinde enfeksiyon olmadığı zaman lökosit sayımı normal veya hafif azalmıştır.

Polimorfonükleer hücreler (PMN): Lökosit nötrofiller normal sayıdadır. Myelogram ve kemik iliği biyopsisi PMN hücrelerin morfoloji ve sayılarının normal olduğunu gösterir. Folat eksikliğine bağlı olmayan hipersegmentasyon gözlenebilir. Üremik hastalarda kemik iliğinde lökosit yapımı kontrolü normaldir. Bu regülasyonun, granülopoetin diye adlandırılan bu glukoprotein maddelerine bağımlı olduğu kesinlikle gösterilmiştir. Üremide granülopoetin aktivitesi normal veya hafif artmıştır.

Üremik hastalarda kemik iliğinden nötrofil sayımını normal olarak oluşturur. Nötrofil yarı ömrü üremik hastalarda normaldir(37).

Normal yapım ve yaşam süresine karşılık Kronik böbrek yetmezliğin'de nötrofillerin anormal fonksiyonları yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Kemotaktik ve bazen de fagositik fonksiyonlar, kronik böbrek yetmezliği olan olgularda azalmıştır. Bu fonksiyon bozukluğu, üremik hastalarda serumda var olan inhibitör maddelerle ilgilidir.

MONONÜKLEER HÜCRELER

Lenfopeni, üremik olgularda sıklıkla gözlenmiştir ve periferik kanda lenfosit sayımı böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesi ile yakından ilgilidir.

Üremide niteliksel ve niceliksel lökosit fonksiyon bozukluğu, tekrarlayan enfeksiyonların tedavisinde sorunlara neden olmaktadır. Enfeksiyon ajanlarına karşı azalmış direnç, böbrek yetmezliği olan ve hemodializ tedavisi altında bulunan olgularda enfeksiyonun şiddetini açıklar.

KOAGÜLASYON ANORMALLİKLERİ

Üremili olguların yaklaşık yarısında kanamaya eğilim vardır. Yalnız purpura ve/veya deri ekimozları oluşabilir. Bu tür kanamalar hayati tehlike oluşturmaz-

lar, ancak aneminin derecesini artırırlar. Kanama, gastrointestinal sistem ve SSS'inde olursa ciddi sorunlar oluşturabilir. Böbrek biopsisinde kanama riskini artırır.

Koagülasyon defektinin orijini bugün için oldukça bilinen bir konudur. Trombosit disfonksiyonunun önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Trombosit morfolojisi normaldir. Trombosit sayımı sıklıkla normaldir, fakat bazı olgularda normal serilere nazaran ortalama % 16-53 düşük düzeylerde bulunmuştur(36). Trombopoiesis ve regülasyonu, kronik böbrek yetmezliğinde bozulmamıştır. Şiddetli trombositopeni üremi ile izah edilmemeli, yardımcı bir diğer faktör aranmalıdır. Üremide trombosit fonksiyon anormallikleri daima saptanan bulgulardandır. Bu durum, koagülasyon testlerindeki değişiklikleri izah edebilir.

Trombosit refansiyonunda azalma, kollagen ve ADP'ye bağımlı agregasyonda azalma, trombosit faktör 3 aktivitesinde azalma görülür. Bu son faktör, protrombinin, trombine dönüşümünü etkileyen önemli bir nedendir.

Üremide kanama diatezleri esas olarak trombo-

sit fonksiyon bozukluğuna bağlıdır. Üremili hastalarda dializden önce ve sonra yapılan çalışmalar, trombosit fonksiyonlarının reverzeble olduğunu ve dializle düzeltilebildiğini göstermiştir. Bu durum koagülasyon deffektine neden olan faktör veya faktörlerin dializ ile uzaklaştırılabilen plazma faktörleri olduğunu göstermektedir(19).

Yapılan çalışmalarda bu maddeler iki grup altında toplanabilir:

- a) guanidino süksinik asit,
- b) phenol ve hidrokisifenol asetik asit.

Bu maddelerin etki mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır.

Koagülasyon faktörlerindeki anormallikleri izah eden diğer bir neden faktör VIII' ile ilgili olabilir. Ancak bu her zaman gösterilememiştir. Kazatchkine ve arkadaşları tarafından son zamanlarda Van Willebrand faktördeki uzamanın patofizyolojik anlama üzerinde durulması gerektiğini vurgulamaktadırlar(58).

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİN'DE İMMÜN SİSTEM

Üremide hem sellüler hemde hümorale immün sistemde yetersizlik vardır. Kanda B ve T lenfositleri azalmıştır. Sellüler immünite, hümorale immüniteden daha fazla bozulmuştur. Deri homografit yaşam süresi üremik hastalarda ve deney hayvanlarında uzamıştır. Aşırı deri duyarlılığında keza azalma vardır. Sellüler immünitedeki bu anormallikler dializ ile düzelmez. Üremik hastalarda kanda B lenfositlerin sayısı ve bu hücrelerin antikor yanıtı azalmıştır. Serum immünoglobulin düzeyleri düşük olabilir(59).

Üremik hastaların immün sistemindeki bozukluk, enfektif ajanlara karşı bu hastalarda direncin azalmasına yol açar. Enfeksiyon, dializ hastalarında önemli ölüm nedenleri arasındadır. Hümorale immünitedeki anormallik nedeniyle üremik hastalarda Hepatit B yüzey antijeni uzun süre pozitif kalabilir.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kanser insidansı böbrek hastalığı olmayanlara oranla 5-7 kat arttığı bildirilmiştir(59).

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİN'DE KOMPANSATUAR
MEKANİZMALAR:

Kan hemoglobin seviyesindeki progressif azalma dokulara giden oksijen miktarında azalmaya yol açar.

Burada iki kompanzatuvar mekanizma **etkendir:**

1. Kalp debisinde artma,
2. Primer olarak hemoglobin dissosiasyon eğrisinin sağa kayması.

Bu son mekanizma ile hemoglobinden oksijenin ayrılması kolaylaşır. Hb-O₂ ilişkisi, eritrosit içerisindeki 2-3 DPG (difosfo gliserat) ile yakinen alakalıdır. Böbrek yetmezliğinin derecesi ilerledikçe asidoz gelişir. Asidoz ise hemoglobin dissosiasyon eğrisini karşıt yöne kaydırır. Bu sebeple son dönem böbrek yetmezliklerinde kompanzatuvar mekanizmalar etkisizdir(37).

YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışma, Anadolu Üniversitesi Eğitim ve Uygulama hastanesi dahiliye kliniğine başvuran 20 Kronik böbrek yetmezliği olgusu üzerinde çalışılmıştır. Deneklerin yaşları 15-67 arasında olup yaş ortalaması erkeklerde 40,2, kadınlarda 36 olarak bulunmuştur. 10 u erkek 10 u kadın olan olguların toplam ortalama yaşları 38,1 idi.

Daha önceden hemodializ tedavisi görmeyen olgular alınarak, hematolojik değişikliğe neden olacak herhangi bir tedavi almamış olgulardan seçildi. Kronik böbrek yetmezliği ile beraber kan hastalığı olanlar veya hematolojik tabloyu etkileyecek başka bir hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya giren tüm olgularda 12 saatlik açlıktan sonra aşağıdaki biokimyasal, böbrek fonksiyon testleri ve bazı hematolojik parametreler ile immünoglobulin düzeyleri çalışılarak literatür ile karşılaştırıldı.

Biokimyasal parametreler:

BUN, Kreatinin, Ürik asit, Ca, P, Na, K.

Hematolojik parametreler:

Hemoglobin, Hematokrit, Protrombin zamanı, aktive

parsiyel tromboplastin zamanı, trombosit sayımları, serum demir düzeyi, serum demir bağlama kapasitesi ve yüzde saturasyonu, retikülosit değerleri, fibrinogen, immünoglobulin G, A, M ve periferik yaymanın değerlendirilmesi.

Böbrek fonksiyon testi: Kreatinin klerensi (Cl_{cr}), Fraksiyone Na Ekskresyonu (FE_{Na}), Böbrek yetmezliği indexi (RFI).

Ayrıca rutin olarak idrar tahlili, sedimentasyon, AKŞ, SGOT, SGPT, bilürubinler, kolesterol, Total lipid, Total protein, albumin, globulin, 24 saatlik idrarda protein değerleri, Akciğer ve direkt karın grafileri, EKG çekimleri yapıldı.

Biyokimyasal değerler: olguların rutin biokimya tetkikleri, Anadolu Üniversitesi Eğitim ve Uygulama hastanesi biokimya bölümünde çalışıldı. Bazı tetkikler en az iki kez çalışılarak herhangi bir yanlışlığa meydan verilmesi önlendi.

Hematolojik alışmalar, Kan bankasında yapıldı.

1. Hemoglobin (gr/dl), Hematokrit (%), Beyaz küre (mm^3) sayımları elektronik olarak Coulter Counter yöntemi ile çalışıldı.

2. Trombosit sayımı (mm^3) : Trombosit sayımları elektronik Coulter Counter yöntemi ile yapıldı(60).

3. Retikülosit sayımı (%): % 1 lik parlak krezil mavisi kullanılarak sayıldı.

4. Protrombin zamanı (saniye): Quick yöntemi ile kontrollu olarak yapıldı(61).

5. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (saniye): Elagic acid ile aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı olarak ölçüldü(62, 63).

6. Fibrinojen düzeyi (mg/dl): Ratnoff ve Menzie metodu kullanılarak saptandı(64, 65).

7. Serum demiri ve Total Demir bağlama kapasitesi (Mg/dl): Lauber'in kolorimetrik tekniği kullanılarak ölçüldü.

8. İmmünoglobulin ölçümleri(mg/dl): Behring firmasının No-partigen plakları kullanılarak çalışıldı.

9. Periferik yayma: Hastanın parmağından lameler alınan kan Wright boyası ile boyanarak değerlendirildi.

Olguların kreatinin klerensleri, Fraksiyone sodyum ekskresyon değerleri ve Böbrek yetmezliği indeksleri aşağıdaki formüller uygulanarak hesaplandı.

$$\text{Kreatinin Klerensi: } \frac{U \cdot V}{P} \text{ ml/dk.}$$

U : İdrardaki birim madde miktarı.

V : Volüm (24 saatlik).

P : Plazmadaki birim madde miktarı (67).

Fraksiyone sodyum ekskresyonu (FE_{Na}) % :

$$FE_{Na} : \frac{U_{Na} \times P_{cr}}{P_{Na} \times U_{cr}} \times 100$$

U_{Na} : 24 saatlik idrardaki Na değeri (mEq/L).

P_{cr} : Plazma kreatinin değeri (% mg).

P_{Na} : Plazma sodyum değeri (mEq/L).

U_{cr} : 24 saatlik idrardaki kreatinin değeri(mg/dl).

l'in üzerindeki değerler renal patolojiyi göstermektedir(68).

Böbrek yetmezliği indexi(RFI) % :

$$RFI : \frac{U_{Na} \times P_{cr}}{U_{cr}}$$

U_{Na} : 24 saatlik idrardaki sodyum değeri
(mEq/dl).

P_{cr} : Plazma kreatinin değeri (mg/dl).

U_{cr} : 24 saatlik idrardaki kreatinin değeri(mg/dl).

1'in üzerindeki değerler renal patolojiyi
göstermektedir(69).

Olguların istatistiksel çalışmaları istatistik
bölümünde yapıldı(66). Kullanılan testler ve parametreler
aşağıdaki gibidir.

t,z ve kolmogorov-Smirnov testi uygulandı.

n: Olgu sayısı,

\bar{x} : Ortalama,

S: Standart sapma,

$sH_{\bar{x}}$: Standart hata,

DK % : Değişim katsayısı yüzdesi,

t: t test değeri,

SD: Serbestlik derecesi,

P : Olasılık,

max: maksimum fark.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 10 u Erkek 10 u kadın 20 olgunun ortalama yaşları 15 ile 67 arasında değişiyordu. Tüm olguların ortalama yaşı 38,1 olup Erkek olguların yaş ortalaması 40,2, kadın olguların yaş ortalaması 36 olarak bulundu(Tablo 1-2).

Tablo 1. Erkek hastaların yaş dağılımları

Yaş	Erkek hasta sayısı
20 - 29	1 (% 10)
30 - 39	2 (% 20)
40 - 49	0 (% 0)
50 - 59	5 (% 50)
60 +	2 (% 20)

Ortalama yaş: 40,2

D_{max} : 0.3

S: 12.4

$P > 0,05$ n.s

SH_x^- : 3.92

DK %: 25.2

Erkek hastaların yaş gruplarına dağılışı önemli farklılık göstermemektedir.

Tablo 2. Kadın hastaların yaş dağılımları

Yaş	Kadın hasta sayısı
10 - 19	2 (% 20)
20 - 29	1 (% 10)
30 - 39	3 (% 30)
40 - 49	2 (% 20)
50 - 59	1 (% 10)
60 +	1 (% 10)

Ortalama yaş: 36

$D_{max} : 0.133$

S: 16.08

$P > 0.05$ n.s.

$SH_{\bar{x}} : 5.02$

DK %: 44.62

Kadın hastaların yaş gruplarına dağılışı önemli farklılık göstermemektedir.

20 olgunun hepsinde hemoglobin değerleri normal değerlerin altında saptandı. En düşük hemoglobin değeri 3,25gr/dl, en yükseği ise 12,16gr/dl olarak bulundu. Erkek olguların ortalama hemoglobin değeri 8.75 gr/dl, kadın olguların ortalama hemoglobin değeri ise 8,51 gr/dl olarak bulundu. Tüm olgularda ortalama hemoglobin değeri 8,63 gr/dl idi. Bu değerler normal hemoglobin değerlerinden anlamlı olarak düşüktü.

(Tablo3,4,5).

Tablo 3. Hastalarda Hb(gr/dl)değerlerinin \bar{x} , S, $SH_{\bar{x}}$ ve DK % leri.

n	\bar{x}	S	$SH_{\bar{x}}$	DK%
20	8.63	2.54	0.57	29.43
Normal değer				
	15			

t: -11.22
SD: 19
P < 0,001 xxx

Tablo 4. Erkek hastalarda Hb(gr/dl) değerlerinin \bar{x} , S, $SH_{\bar{x}}$ ve DK % leri.

n	\bar{x}	S	$SH_{\bar{x}}$	DK%
10	8.75	2.16	0.68	24.69
Parametre değeri				
	16.2			

t: -10.61
SD: 9
P < 0.001 xxx

Tablo 5. Kadın hastalarda Hb(gr/dl) değerlerinin \bar{x} , S, $SH_{\bar{x}}$ ve DK % leri.

n	\bar{x}	S	$SH_{\bar{x}}$	DK%
10	8.51	2.99	0.95	35.14

Parametre
değeri

1472

t: -5.81

SD: 9

P < 0.001^{xxx}

Olgularda ortalama Hematokrit değeri 26,1% olarak bulundu. Erkek hastalarda ortalama hematokrit değeri 26,9%, kadın hastalarda 25,3% olarak bulundu. Bu değerler normal hematokrit değerlerinden önemli derecede düşük olarak saptandı (Tablo 6 - 7).

Tablo 6. Erkek hastalarda Htc(%) değerlerinin \bar{x} , S, $SH_{\bar{x}}$ ve DK % leri.

n	\bar{x}	S	$SH_{\bar{x}}$	DK%
10	26.9	4.79	1.51	17.81

Parametre
değeri

4575

t: -11.95

SD: 9

P < 0,001^{xxx}

Tablo 7. Kadın hastalarda Htc(%) değerlerinin \bar{x} , S, $SH_{\bar{x}}$ ve DK % leri.

n	\bar{x}	S	$SH_{\bar{x}}$	DK%
10	25.3	7.9	2.5	31.23

Parametre
değeri

42.5

t: -6.68

SD: 9

P < 0.001^{xxx}

Protrombin değerleri kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulunmuştur. Ortalama kontrol değerleri 14,7" iken, olgularda 17.05" olarak saptanmıştır. (Tablo 8).

Tablo 8. Protrombin(sn) değerlerinin hasta ve kontrol grubunda \bar{x} , S, $SH_{\bar{x}}$ ve DK% leri.

	n	\bar{x}	S	$SH_{\bar{x}}$	DK%
Hasta	20	17.05	1.64	0.37	9.62
kontrol	20	14.7	0.47	0.11	3.2

t: 6.16

SD: 38

P < 0.001^{xxx}

Hasta ve kontrol grubunun protrombin değerleri birbirinden önemli düzeyde farklıdır. Hastalardaki protrombin değerleri kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek bulunmuştur.

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı hastalarda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ortalama aPTT değeri kontrol grubunda 29.4" iken hasta grubunda 34.15" olarak bulunmuştur (Tablo 9).

Tablo 9. Aktive parsiyel tromboplastin(sn) değerlerinin hasta ve kontrol grubunda \bar{x} , S, $SH_{\bar{x}}$ ve DK% leri.

	n	\bar{x}	S	$SH_{\bar{x}}$	DK%
Hasta	20	34.15	4.13	0.92	12.09
kontrol	20	29.4	1.57	0.35	5.34

t: 4.81

SD: 38

P < 0.001^{xxx}

Hastalarda aPTT değerleri kontrol grubundan önemli düzeyde yüksektir.

Trombosit değerleri ortalama olarak olgular-
da 305.750 /mm³ olarak bulunmuştur. 4 olguda
150.000/mm³ un altında bulunmuştur. Bu değerler
134.000, 140.000, 135.000 ve 105.000 olarak sayıldı.
4,olguda ise 450.000/mm³ ün üzerinde bulundu. Bu de-
ęerler ise 645.000, 701.000, 465.000 ve 462.000 idi
(Tablo 10).

Tablo 10. Trombosit sayımlarının (mm^3) \bar{x} , s,
 $\text{SH}_{\bar{x}}$ ve DK% leri

n	\bar{x}	S	$\text{SH}_{\bar{x}}$	DK%
20	305.75	171.82	38.42	56.2
Parametre değeri	150-450	77		

$$Z : 0,33$$

$$P > 0.05 \text{ n.s.}$$

Trombosit sayıları normal değerlerden fark-
sız bulunmuştur.

Erkek hastalarda serum demiri saturasyonu or-
talaması % 14.1 bulunmuştur. Bu değer normallere na-
zaran anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Tablo 11).

Tablo 11. Erkek hastalarda serum demiri saturasyonunun \bar{x} , S, $SH_{\bar{x}}$ ve DK% leri:

n	\bar{x}	S	$SH_{\bar{x}}$	DK%
10	14.1	9.45	2.99	67.02

Parametre
değeri

20-50

t: -6.99

SD: 9

p < 0,001^{xxx}

Not: 20-50 arası normal değerler olup 15-20% arası kronik hastalık anemisi, <15% demir eksikliği anemisi olarak kabul edilmektedir.

Kadın hastalarda serum demiri saturasyonu ortalaması 20.32% bulunmuştur. Bu olgularda da saturasyon değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Tablo 12). 18. olguda serum demiri saturasyonu % 80 olduğundan bu değer istatistikî çalışmaya alınmamıştır.

Tablo 12. Kadın hastalarda serum demiri saturasyonunun \bar{x} , S, $SH_{\bar{x}}$, ve DK% istatistikleri.

n	\bar{x}	S	$SH_{\bar{x}}$	DK%
9	20.32	9.35	3.12	46.01

Parametre
değeri

20-50

t: -4.71

SD: 8

P < 0.001^{xxx}

Erkek ve kadın hastalarda serum demiri % saturasyon değerlerinin dağılımı ise tablo 13 de gösterilmiştir. Erkek hastalarda saturasyon değerleri % 15'in altında yoğunlaşırken kadınlarda % 20 ve üzerinde yoğunlaşmaktadır (Tablo 13). 18. olgudaki % 80 lik saturasyon değeri bu istatistiki çalışmaya dahil edilmiştir.

Tablo 13. Erkek ve kadın hastalarda serum demiri saturasyonunun % dağılımı.

% Sat	E	K	T
15	6	3	9
15-20	3	1	4
20+	1	6	7
Toplam	10	10	20

10 olguda çalışılan fibrinojen düzeyleri ortalama 427.3 mg/dl bulunmuştur. Normal değerlere oranla bu değer anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 14).

Tablo 14. 10 olguda fibrinojen (mg/dl) değerlerinin istatistikî değerlendirilmeleri.

n	\bar{x}	S	$SH_{\bar{x}}$	DK%
10	427.3	193.36	61.15	45.28

Normal değerler 200-400

Z: 7.73
P < 0.001^{xxx}

Retikülosit değerlerinin ortalaması 1.26% olarak bulunmuştur (tablo 15). 9 olguda retikülosit değeri % 8.4 olarak hesaplanmıştır. Aynı olgunun retikülosit indexi ise % 3 olarak bulunmuştur. Bu olguya kemik iliği demir boyası yapıldı. Demir boyasının negatif olduğu görüldü. Bu nedenle adı geçen olguda retikülosit artışı ileri derecede demir eksikliği anemisine bağlandı.

Tablo 15. Retikülosit değerlerinin istatistikî dağılımı (%)

n	\bar{x}	S	$SH_{\bar{x}}$	DK%
20	1,26	0.84	0.19	66.67

Parametre değeri

0,5-2

t: 0,05 P > 0.05' n.s.
SD: 19

İmmünoglobulin G, A, M düzeyleri 19 olguda çalışıldı. IgG ortalama değeri 1152mg%, IgA ortalama değeri 248.44mg% ve IgM ortalama değeri 152.07mg% bulundu. Normal değerlere oranla bu değerler önemsiz olarak bulundu. (Tablo 16, 17, 18).

Tablo 16. IgG(mg/dl) düzeyinin istatistiki dağılımı.

n	\bar{x}	S	$SH_{\bar{x}}$	SD%
19	1152	368.81	84.61	32.01

Parametre değeri

800-1800

t: -1.75

SD: 18

P > 0.05 n.s.

Tablo 17. IgA(mg/dl) düzeylerinin istatistiki dağılımı.

n	\bar{x}	S	$SH_{\bar{x}}$	SD%
19	248.44	122.72	28.15	49.4

Parametre değeri

90-450

t: -0.77

SD: 18

P > 0,05 n.s.

Tablo 18. IgM(mg/dl) düzeylerinin istatistikî dağılımı.

n	\bar{x}	S	$SH_{\bar{x}}$	DK%
19	152.07	50.1	11.49	32.95

Parametre
değeri

60-250

t: 0.25

SD: 18

P > 0.05 n.s.

20 olguda periferik yayma yapılarak değerlendirilmiştir. 6 (%30) olguda Burr cell tesbit edilmiştir. Bu olgularda BUN değerleri 90 mg% ve üzerinde bulunmuştur. 9 (%45) olguda hipokrom mikrositer anemi saptanmıştır. 10 (%50) olguda toksik granülasyon saptandı. Bu olguların 4'ünde (%20) sola kayma görüldü. 1 (%5) olguda hipersegmentasyon vardı. Ancak bu olguda megaloblastik anemiyi gösterecek diğer bulgular saptanmadı.

Çalışmaya alınan olgulardaki toplu değerler tablo 19 da gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Üremik hastalarda değişik etkenlere bağlı olarak hematolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişikliklerin başında anemi gelmektedir. Anemi, normositik non-rejeneratif tipte olup bazan demir eksikliği anemisi, folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik anemi ve hemolitik anemi ile birlikte olmaktadır(10).

Kronik böbrek yetmezliği olgularında anemiye ek olarak trombosit sayısının genellikle normal olmasına karşılık trombosit adezivitesinde ve agregasyonunda azalma(36), pıhtılaşma mekanizmasında değişiklikler(34), faktör VII, FV ve FX değerlerinde azalmalar olmaktadır. Fibrinogen değerleri normal veya normalin üstünde olup retikülosit değerleri normal veya normalin altındadır(70).

10 u Erkek, 10 u kadın 20 kronik böbrek yetmezliği olgusunda yaptığımız çalışmada olguların tümünde hemoglobin ve hematokrit değerlerini normalden düşük düzeylerde bulduk. Erkek ve kadın olgularda ortalama hemoglobin değeri 8.63 gr/dl ($p < 0.001$) iken erkek hastalarda ortalama hemoglobin değeri 8.75 gr/dl ($p < 0.001$), kadınlarda 8.51 gr/dl ($p < 0.001$) bulduk.

Erkek hastalarda 6(%30) olguda demir eksikliği anemisi vardı. Kadın hastalarda ise 3(%15) olguda demir ek-

sikliği anemisi saptadık. Toplam olguların 9 unda (%45) demir eksikliği anemisi vardı.

Hematokrit değerleri de tüm olgularda düşük olarak saptandı. Ortalama hematokrit değerini 26,1% olarak bulduk.

Erkek olgularda ortalama hematokrit değeri 26.9 % iken kadın olgularda 25.3 % olarak saptadık. Bu değerler normal değerlerden anlamlı olarak düşüktü($p < 0.001$).

Olgularımızda tesbit ettiğimiz hemoglobin ve hematokrit değerleri literatür ile uyumlu idi. Serum kreatinin düzeyleri % 3 mg'ın üzerine çıkan olgularda anemi olağan bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır(38, 39, 40).

3. olgumuzda hemoglobin değeri 12.16 gr/dl olarak bulundu. Bu olguya daha önce kan transfüzyonu yapılmış olduğunu öğrendik. Ancak demir saturasyonu % 15'in altında idi. Bu nedenle demir eksikliği anemisi olarak yorumlandı.

Böbrek salgılama işlemi bozuldukça anemi de ağırlaşmaktadır. Ancak böbrek işlevi belirgin olarak azaldığında hematokrit değerleri stabil duruma gelmekte ve artık artış göstermemektedir. Hematokrit değerlerinin bu stabil sınırları genellikle % 15-35 arasında olup bundan sonraki ani düşmeler hastalarda bir komplikasyonun ortaya çıktığı-

nı düşündürmelidir(10).

Bizim olgularımızda hematokrit değerleri %12-36 arasında bulduk. Bu değerler de literatür ile uygunluk gösteriyordu.

Olgularımızda folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik anemi ve hemolitik anemi saptamadık. Folik asit eksikliğine bağlı anemiler daha çok hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda olmaktadır. Biz olgularımızı, hemodiyaliz tedavisi görmeyen hastalardan seçtik. Bu nedenle megaloblastik anemi görülmemiş olabilir.

Hemolitik anemi ise çoğunlukla etyolojisinde sistemik lupus eritematosus, poliarteritis nodosa, malign hipertansiyon, Good pasture sendromu olan Kronik böbrek yetmezliklerinde görülür(50-51). Hemolitik anemide; üremik serum, pentoz fosfat sentezinin bozulmasına yol açmakta, sonuçta NADPH üretimi azalarak glutatyon eksikliğine ve hemoglobin oksidasyonunun önlenmesine yol açmaktadır. Diğer yandan hiperfosfatemi tedavisi için verilen antiasit ilaçlar, hücre içi fosfatı azaltarak alyuvar membranlarında kalsiyum birikimine yol açar. Sonuçta esnekliğini kaybeden alyuvarlar kolaylıkla hemolize olurlar.

Hemolitik aneminin açıklanmasında, splenik makrofajların fazla çalışmaları sonucunda hipertrofiye oldukları ve kronik antijenik uyarımlarla birlikte splenomegaliye yol açtıkları ileri sürülmüştür(78). Olguların bir kısmında da dializ tedavisini takiben 2-3 gün içinde akut hemolitik kriz görülmüştür. Neden olarak artmış serum bakır düzeyleri gösterilmiştir(53).

Olgularımızda yukarıda bahsedilen hastalıklara bağlı kronik böbrek yetmezliği olmadığından hemolitik anemi saptanamamıştır.

Kronik böbrek yetmezlikli olgularda, protrombin zamanında görülen uzamaların, olguların 1/4 ü ile 1/2 sini kapsayabileceğine dair yayınlar mevcuttu. Bu hastalarda protrombin zamanında görülen uzamalar faktör VII, faktör V ve FX düzeylerinde görülen düşük değerlere bağlı olarak meydana gelebilir(30, 34).

Bu faktörlerde görülen azalmalar, değişik şiddette karaciğer yetmezliği veya vitamin K eksikliği veya her iki durumun birlikte oluşu nedeniyle meydana gelebilir. Bu olgularda K vitamini eksikliği, uzun süre kullanılan antibiyotik tedavi veya yine bu hastalarda sıklıkla görülen kolitin meydana getirdiği malabsorbsiyon nedeniyle oluşabilir. Bu gibi nedenlerle protrombin zamanında değişmeler

meydana gelse bile, her zaman hafif bir uzamayla kendini gösterip, kanama yapacak seviyelere gelmez.

Ayrıca salisilat kullanımını da protrombin zamanında uzamaya neden olabilir(71).

Olgularımızda kontrollü olarak çalışılan protrombin zamanını anlamlı olarak **uzun** bulduk. Ortalama kontrol P.Z. 14.7" ye karşılık olgulardaki ortalama P.Z 17.05" idi. Bu değerler istatistiki olarak anlamlı bulundu (t:6.16, SD: 38, $P < 0.001$). Olgularda en uzun PZ.5 saniye farklı idi.(6.olgu) Diğerleri genellikle 2 ve 3 saniyelik farklılıklar gösteriyordu. Bir olgumuzda Kronik böbrek yetmezliği ile beraber tıkanma ikteri saptadık (9. olgu). Bu olguda protrombin zamanı 19" olarak bulundu (kontrol 15").

Olgularımızda saptadığımız protrombin zamanındaki anlamlı uzama literatür ile uygunluk gösteriyordu. Protrombin zamanındaki bu anlamlı uzamaya karşılık sadece 2 olgumuzda (2 ve 9. olgular) gastrointestinal kanama mevcuttu.

20 kronik böbrek yetmezlik li olguda kontrollü olarak çalıştığımız parsiyel (kısmi) tromboplastin zamanını tayin ettik. Ortalama parsiyel tromboplastin kontrol zamanı 29.4" iken, olgularımızda bu değer 34.15" olarak bulundu. Bu değerler kontrol grubuna oranla anlamlı olarak uzamış saptadık(t: 4.81, SD: 38, $P < 0,001$). Kontrol

değerine göre en uzun değer 11" olarak bulundu(8.olgu). Tıkanma ikteri olan . olguda aktive parsiyel tromboplastin zamanı 38" idi (kontrol 30").

Üremili olgularda aktive parsiyel tromboplastin zamanında meydana gelen uzamaların, faktör IX eksikliği nedeniyle oluştuğu gösterilmiştir(72). Nefrotik sendromdan başka sebeplerle meydana gelen kronik böbrek yetmezliği olgularında A-PTT deki uzamalar, protrombin zamanını uzatan nedenlerle aynıdır. Nefrotik sendrom olgularında, idrarla faktör IX kaybı nedeniyle A-PTT uzar(72).

Olgularında kronik böbrek yetmezliği nedenlerini araştırmadığımızdan bu konuda yorum yapmak istemiyoruz.

Ancak A-PTT deki uzamalar, literatür bilgileriyle uygunluk gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu olguların 2 sinde kanama vardı. Trombosit fonksiyon bozukluğu da kanamaya neden olabileceğinden bu olgulardaki kanamayı sadece A-PTT deki uzama ile izah etmek doğru değildir.

20 kronik böbrek yetmezliği olgusunda trombosit sayıları normal sınırlarda bulundu. 4 olguda 150.000'in altında olmasına rağmen (134.000, 140.000, 135.000 ve 105.000) ortalama trombosit sayıları $305.750/\text{mm}^3$ olarak saptandı. Bu değerler istatistiki olarak anlamsız bulundu ($P > 0,05$).

Üremili olgularda trombositopeni sıklıkla görülen bir durum olup, bazı araştırmacılara göre olguların % 55ini

içermektedir. Buna karşılık günümüzde yapılan çalışmaları, akut böbrek yetmezliği dışındaki üremili olgularda trombosit sayılarını nadiren kanama yapacak seviyelere indiği doğrultusunda neticeler vermektedir(73).

Kronik böbrek yetmezliği olgularında, trombosit yarı ömrünün normal olduğu tesbit edildiğinden, bu hastalarda trombosit sayılarında görülen azalmaların, kemik iliği hipoplazisi sonucunda meydana geldiği düşünülmektedir.

Trombosit sayısı 150.000 'un altında olan 4 olgudan (%20) 2 sinde periferik yaymada toksik granülasyon ve sola kayma saptadık. Gram (-) enfeksiyonların trombositopeni ile seyredebileceği hakkında literatür mevcuttur (74). Bu nedenle yukarıda bahsedilen olgulardaki trombositopeni enfeksiyon ile izah edilebilir.

Ayrıca BUN değerleri ile trombosit sayıları arasında bir ilişki gösterilememiştir.

Trombosit sayılarındaki bulgular, literatür ile uyumluluk göstermektedir.

4 olguda(%20) trombosit sayılarının normal değerlerin üzerinde bulduk. Kronik böbrek yetmezliğinin'de trombositoz konusunda bir yayın bulamadık. Üremi dışında bazı nedenlere bağlı olarak trombositoz olabileceğini düşündük. Nitekim bu olgularda demir eksikliği anemisi saptadık.

Özellikle 9. olguda yapılan kemik iliği boyanmasında demir depolarının tamamen boşaldığını gördük.

Trombosit sayılarının normal oluşuna karşılık Kronik böbrek yetmezliğinde trombosit fonksiyon bozuklukları olabileceği konusunda birçok çalışma vardır. 1956 da Lewis ve arkadaşları , Ulutin ve Karaca üremide azalmış trombosit faktör 3 aktivitelerini gösterdiler. 1957 de Rath ve arkadaşları tarafından üremi olgularının % 25 inde trombosit nitelik kusuru olduğu gösterilmiştir. Normal trombositlerin üremik plazma ile karşılaştırılmalarında trombosit faktör 3 aktivitesinin azaldığı 1958 de Chalane ve arkadaşları tarafından gözlenmiştir.

1961'de Willoughby ve Crouch, 1962 de Chney ve Bonnis, üremi olgularında en olağan hematolojik kusurun trombosit nitelik kusuru olduğunu bildirdiler.

1967 de Stewart ve Castaldi, dialize cevapta trombositlerdeki düzelmeyi daha ayrıntılı olarak incelediler. Aynı yıl Horowitz ve arkadaşları üremide kanda biriken guanidosüksinik asidin kusurlu trombosit faktör 3 aktivasyonuna neden olduğunu gösterdiler. 1979 da Nenci ve arkadaşları, böbrek transplantasyonu ve periton dializinin trombosit işlevlerini düzelttiğini, hemodializin yetersiz kaldığını belirtmişlerdir. Araştırmacılar bu toksik maddelere karşı periton zarının bugün için kullanılan hemodializ zarlarından geçirgen olduğu görüşündedirler(19,36,32).

Olgularımızda trombosit fonksiyonlarını çalışmadığımızdan bu konuda karşılaştırma yapamadık.

20 Kronik böbrek yetmezliği olgusundan 10'unda plazma fibrinojen düzeyleri ölçüldü. 10 olgunun 5'inde (% 50) fibrinojen düzeyi normal değerlerin üzerinde bulundu. Ortalama fibrinojen düzeyi 427.3mg/dl olarak bulundu. Bu değer normal değerlere oranla önemli düzeyde farklı bulundu (Z: 7.73, P< 0.001).

Kronik böbrek yetmezliği olgularında görülen artmış fibrinojen seviyeleri hakkında yoğun çalışmalar yapılmış ve çelişkili nedenler öne sürülmüştür.

Hutton ve O'Shea, böbrek hastalıklarında görülen akut ve kronik enfeksiyonların, fibrinojen yapımını artırdığını öne sürmüşlerdir (75). McLeod ve arkadaşları ise böbrek yetmezliğinden ölen hastaların akciğer plazmalarında fibrinolitik aktivitenin azaldığını gözleyip, hastaların akciğerlerinde görülen alveol içi eksudaların bu nedenle meydana geldiğini bildirmişlerdir. İdrarda bulunan kuvvetli bir tripsin inhibitörünün ve plazmimojen aktivatorünün (ürokinaz) yapım yeri olarak böbrekler düşünülmektedir. Bu nedenle, böbreğin, fibrinolitik sistemin oluşumunda ve regülasyonunda önemli etkileri olacağı açıktır(76).

Sharma ve arkadaşları, üremili ve üremisiz böbrek hastaları ve kontrol grubu olmak üzere 3 grup çalışmadan ilginç neticeler bulmuşlardır. Üremisi olmayan böbrek hastalarında, fibrinolitik aktivite, kontrol grubuna göre azalma gösterirken bu durum üremili hastalarda çok daha belirgin olmaktadır (77).

Tüm bu çalışmalara rağmen Kronik böbrek yetmezliği olan olgulardan fibrinolitik aktivitedeki azalmaların ve fibrinojen seviyelerindeki yükselmelerin mekanizması açıklığa kavuşmamıştır.

Fibrinojen düzeylerindeki yükseklikler de literatürdeki çalışmalara uygunluk gösteriyordu.

Olguların tümünde retikülosit değerlerini çalıştık. Bir olgu dışındaki (9. olgu) diğer hastalarda retikülosit ve retikülosit indexi normal veya normalin altında bulundu. 20 olguda ortalama retikülosit değeri % 1.26 bulundu. Bu değer normal değerlerde karşılaştırıldığında istatistik olarak önemsiz bulunmuştur ($t: 0,05$, $SD: 19$ $P > 0.05$) (41,42).

9. olguda retikülosit değeri %8,4 olarak bulundu. Bu olguya kemik iliği aspirasyonu biopsisi yapılarak demir boyası ile boyandı. Demir depolarının tamamen boş olduğu gözlemlendi. Ayrıca bu olguda gastrointestinal kanama mevcuttu.

Retikülosit indexi %3 olarak bulunan bu olguda retikülosit değerlerinin yüksekliğini, gastrointestinal kanama ve demir eksikliği anemisine bağladık.

Kronik böbrek yetmezliği olan olgularda retikülosit değerlerinin normal veya düşük olması, bu olgulardaki non-regeneratif anemi ile izah edilmektedir(10).

Çalışmamızdaki olguların ondokuzunda retikülosit değerlerini literatür ile uyumlu bulduk.

19 olgumuzda immunoglobulin (G, A, M) düzeyleri çalışıldı. Ortalama IgG düzeyi 1152mg/dl, IgA düzeyi 248,44 mg/dl ve IgM düzeyi 152,07 mg/dl de bulduk. Normal değerlere göre bu değerler önemsiz bulundu ($P > 0.05$, $P > 0.05$, $P > 0,05$).

Bu konuda fazla literatür bulamadık. Bulabildiğimiz bir literatürde (59), Ig düzeyleri çoğunlukla normal olup bazan düşük olabilmektedir.

Ancak kronik böbrek yetmezliği olgularının büyük bir kısmında kronik immün baskılanma veya toksik maddelerle uzun süre etkilenme sonucu bu hastalarda kanser gelişme olasılığının arttığı öne sürülmüştür(79).

Kronik üremi ile malignite arasındaki ilişkinin ilk sistematik çalışmaları 1975 de Matas ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmaya göre üremili hastalarda

kanserin görülme oranı aynı yaş ve cinsiyetteki normal kişilerden 7 kat daha fazla bildirilmiştir. Avrupa ve Amerika'nın büyük dializ merkezlerinin raporlarında ev dializindeki üremili hastaların % 6 sinin, hastane dializindekilerinin de % 2 sinin kanserden öldüğü bildirilmektedir(79).

Son yıllara kadar üremide yüksek kanser oranının gözlenmemiş olması, üremili hastaların kanser oluşabilecek kadar uzun yaşayamadıklarından olacağını düşündürmüştür. Gerçekten de Maher ve arkadaşları kan kreatininin 10 mg/dl ye yükselen ~~dializsiz~~ son dönem böbrek hastalarının ancak % 30 unun 3 ay yaşayabildiklerini bildirmişlerdir. Bizim olgularımızda da kanser saptamadık.

Üremide immün cevabın baskılandığı yapılan bir çok çalışmada gösterilmiştir(80). Kronik böbrek yetmezliği olgularında deri greftlerinin rejeksiyonu, invitro lenfosit işlevlerinde azalma ve uzamış cilt testi reaksiyonları gösterilmiştir. Yapılan bir diğer çalışmada üremide insan lenfositlerinin invitro reaktivitesi saptanmıştır.

Daniels ve arkadaşları 24 hastayı kapsayan bir çalışmada kronik üremiyi ağırlaştırıcı hücre sel immünite değişiklikleri arasında lenfositopeni, timus atrofisi, büyük allograf rejeksiyonu ve deri testlerinde gecikmiş hipersensitivite, üremik lenfositlerin invitro yaşam sürelerinin kısaldığı gösterilmiştir(81).

Çalışmamızda bu parametreler çalışılmadığından sadece İmmünoglobulin düzeyleri ile ilgili tartışma yapılmıştır. Diğer değerler konuyla ilgisi olduğu gerekçesiyle bilgi verilmekle yetinilmiştir.

Olguların hepsinde periferik yayma yapılarak değerlendirilmiştir. Hastaların 6 sında (% 30) periferik yaymada burr hücreleri saptanmıştır. Bu olgularda BUN değerleri 90 mg/dl üzerinde bulunmuştur.

Literatürde; üreminin derecesi ile beraber artan oranda Burr hücreleri görüldüğüne dair çalışmalar mevcuttur. BUN değeri % 45 mg'ın üzerine çıktığında Burr hücreleri görüleceği bildirilmektedir(10). Plazmanın kimyasal yapısındaki meydana gelen değişmeler sonucunda alyuvarların membran kompozisyonu değişerek burr hücrelerinin oluşmasına neden olmaktadır.

Periferik yaymada burr hücrelerinin varlığı ile literatür arasında uygunluk bulduk.

Olguların 10 nunda (%50) hipokrom mikrositer anemi saptadık. Serum demiri saturasyonuna göre bu bulgular benzerlik gösteriyordu. 9 olguda (%45) demir eksikliği anemisi bulmuştuk. 10 olguda (%50) toksik granülasyon, 4 olguda (%20) sola kayna tesbit ettik.

Lökositlerde, normal yapım ve yaşam süresine karşılık anormal fonksiyonları olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Kemotaktik ve bazan da fagositik fonksiyon bozukluğu vardır. Bu fonksiyon bozuklukları, üremik hastaların serumunda var olan inhibitör maddelerle ilgilidir. Ayrıca lenfopeni, böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesi ile yakından ilgilidir(37).

Olgularımızda saptadığımız toksik granülasyon ve sola kayma, üremili hastalarda sık görülen enfeksiyonlarla ilgili olup lökosit fonksiyon bozukluğunun bir sonucu olarak yorumlanmıştır. Bir olgumuzda periferik yaymada megaloblastik değişiklikler saptadık.

Kronik böbrek yetmezliği olgularının bir kısmında folik asit eksikliği olmaksızın megaloblastik değişiklikler olabileceği bildirilmektedir (47).

SONUÇ

Bu çalışmada, 20 Kronik böbrek yetmezliği olgusunda hemoglobin, hematokrit, Protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, trombosit sayısı, serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi ve yüzde saturasyonu, retikülosit, fibrinojen, immünoglobulin G, A, M ve periferik yayma yapıları olarak aşağıdaki sonuçlar çıkarılmıştır.

1. İncelenen 20 olgunun hepsinde hemoglobin ve hematokrit değerleri düşük bulunmuştur. Bu değerler olgularda aneminin sık görüldüğünü doğrulamaktadır.

2. İncelenen 20 olguda ortalama protrombin zamanı anlamlı olarak kontrollere göre uzamış bulunmuştur. 1 olguda kontrol değerlere göre fark 4 saniyeden daha fazladır.

3. İncelenen 20 olguda ortalama aktive parsiyel tromboplastin zamanı kontrollere oranla anlamlı olarak uzun bulunmuştur. Fark II olguda 4 saniyeden daha fazla idi.

4. İncelenen 20 olgudan 4'ünde trombosit sayıları normalden düşük 4 olguda normalden fazla olarak saptanmıştır.

5. İncelenen 20 olgunun 9 unda demir eksikliği anemisi saptanmıştır.

6. İncelenen 20 olgunun 19 unda retikülosit değerleri normal veya normalden düşük bulunmuştur. 1 olguda retikülosit değeri yüksek bulunmuştur. Aynı olgunun retikülosit indeksi ise % 3 idi.

7. İncelenen 20 olgunun 10 unda çalışılan fibrinojen değerleri ortalaması normalden yüksek bulundu. 5 olguda fibrinojen değerleri normalden fazla idi.

8. İncelenen 19 olgunun 14 ünde IgG, A, M değerleri normal sınırlarda bulundu. 3 olguda IgG düzeyleri, 2 olguda IgA düzeyleri normalden düşük düzeylerde idi.

Ö Z E T

BUN değerleri 40 mg/dl, 165mg/dl arasında, kreatinin değerleri 2.85mg/dl, 9,8mg/dl arasında değişen 20 kronik böbrek yetmezliği olgusunda hematolojik değerler saptanmış ve bu olgularda sık görülen anemi, protrombin^{ve} aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama, fibrinojen düzeylerinde artma bulunmuştur. 4 olguda trombosit değerleri normalin altında iken 4 olguda trombositoz saptanmıştır. Retikülosit ve IgG, A, M düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur.

Koagülasyon mekanizmasındaki bu anlamlı değişikliklere rağmen sadece 2 olguda belirgin bir kanama saptanmıştır.

Kronik böbrek yetmezliği olgularında görülen bu hematolojik değişmeler, böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesi ile arttığını ve serumda biriken bir kısmı bilinen, bir kısmı bilinmeyen birçok toksik maddelerin buna neden olduğunu literatür ile karşılaştırarak vurgulamaya çalıştık.

Elde ettiğimiz bulgularla literatürdeki bulguların paralellik gösterdiğini ortaya koyduk. Üremi ile izahını yapamadığımız bazı sonuçların kronik böbrek yetmezliği dışındaki bazı faktörlere bağlı olabileceğini düşündük.

KAYNAKLAR

1. Lewy, R.P. Hurley, K.J.: Chronic renal insufficiency. Pediatric clin.North. Am, 23:766-776, 1963.
2. Giovanetti, S., and Barsotti, G.: Uremic intoxication. Nephron, 14: 123, 1975.
3. Beeson, P.B., McDermott, W.: Cecil-Loeb Textbook of Medicine. W.B.Saunders Company, Philadelphia London-Toronto, 1971, s. 1156.
4. Ertuğ, E., Telatar, M., Akın, A., Işıtman, A.T., Renda, F.: Radyoaktif krom (Cr^{51}) ile işaretli trombositlerin yaşama süresi tayini ve böbrek bozuklukları ile ilgisi. A.Ü. Tıp Fakültesi Mecmuası, cilt.32 sayı 1, 1979.
5. Stewart, J.H., and Castaldi, P.A.: Uraemic bleeding A reversible platelet defect corrected by dialysis. Quart. J. Med., 36: 143, 1967.
6. Horowitz, H.I., Stein, I.M., Cohen, B.D., and White, J.G.: Further Studies on the platelet inhibiting effect of guanidinosuccinic acid and role in uremic bleeding. Amer. J. Med., 49:336, 1970.
7. Rabiner, S.F.: Bleeding in uremia. Med. Clin. N.Amer., 56: 221, 1972.
8. Rabiner, S.F.: The effect of dialysis on platelet function of patient with renal Failure. Ann.N.Y. Acad. Sci., 201, 234, 1972.
9. Rabiner, S.F., and Molnias, F.: The role of phenol and phenolic acids on the thrombopathy and defective platelet aggregation of patients with renal failure Amer.J. Med., 49: 346, 1970.

10. Fried, W.: Hematologic complications of chronic renal failure. The Med. Clin. of North Am., 62:6, 1978.
11. Oliver, J. When is the kidney not a kidney? J. Urol. 63: 373, 1950.
12. Oliver, J. Bloom, F. McDowell, M.: Structural and functional transformations on the tubular epithelium of the dog's kidney in Chronic Bright disease and their relation to mechanisms of renal compensation and failure. J. Exp. Med. 43-141, 1941.
13. Bricker, NS.: on the meaning of the intact nephron hypothesis, Am. J. med. 46: 1, 1969.
14. Slatapolsky, E. Elkan, I, Weers, C, Bricker, NS.: Studies on the characteristics of the control system governing Sodium excretion in uremic man. J. clin invest. 47: 521-1968.
15. Alfrey, AC.: Chronic renal failure. In: Shreir R. renal and electrolyte disorders. Little, Brown and Co. Boston P. 319-1976.
16. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, VI, 1975. The Proceedings of the XIII th Congress of the European Dialysis and Transplant Ass., Hamburg 1976.
17. Selding, DW, Carter, NW, Rektor, FC.: Consequences of renal failure and their management. in: Strauss MB, Welt LG. Disease of the Kidney. Little Brown Co. P. 211, 1971.
18. Knochel, JP, Selden, DW.: The pathophysiology of uremia in: Brenner BM, Rektor FC. The Kidney. W.B. Saunders Co. P. 2137, 1981.
19. Friedman, BA, Giordano, C. Uremia: Formulations and expectations. Kidney int. suppl. P.1, 1978.

20. Giovanetty, S, Barsotty, G.: Üremik intoxication Nephron, 14: 123, 1975.
21. Johnson, WJ, Haggue, WW, Wagner, RO, Dinapoli, RP, Rosenvear, JW.: Effects of urea Loading in patients with far-advanced renal failure. Mayo Clin. Proc. 47-21, 1972.
22. Giovanetty, S. at all.: Üremia-Like Syndrome in dogs Chronically intoxicated with methyl guanidine and creatinine. Clin. Sci. 36-445, 1969.
23. Horowitz, HI, at all. Defective ADP-induced platelet factor III activation in uremia Blood 1967, 30-331.
24. Babb, AL, at all: The genesis of the square meteshour hypothesis. Trans Am Soc. Artif intesn organs. 1971, 17, 18.
25. Jepsen, RH, at all: Natural history of üremic polyneuro-
pathy and the effects of dialysis. N. Engl. J. Med. 1967, 277, 327.
26. Babb, AL, at all: Hemodialyser evaluation by examination of solute moleculer spectra. Trans. Am. Soc. Artif. intern. Organs. 1972, 18, 98.
27. Bricker, NS. On the pathogenesis of the üremic State: An exposition of the "trade-off hypothesis,, N. Engl. J. Med. 1972, 286, 1093.
28. Bricker, NS, at all: The trade-off hypothesis: Current status. Kidney int. 1978, 13, 55.
29. Maher, J.F. Schreines, G.E.,: Caure of death in acut renal failure. Arch int. Med. 110, 493, 1962.
30. Singh, G., Hussain, S.K., at all: Haemostatik mechanism in üremia india. J. Med. Sci. 23, 387, 1969.

31. Castaldi, P.A., Rosenberg, M.C., Stewart, J.H.: the bleeding disorder of uremia. *Lancet*. 2: 66, 1966.
32. O' Grady, J.A.: Bleeding tendency in uremia *J.A.M.A.* 169: 1727, 1959.
33. Kuhlback, B.: Bleeding tendency in chronic renal failure. *Arch. Int. Med.* 110, 493, 1962.
34. Cheney, K., Bonnin, J.A.: Haemorrhage, platelet dysfunction and other coagulation defects in uremia *Brit. J. Haemat.* 8: 215, 1962.
35. Çetingil, A.İ., Ulutin, O.N. Karaca, M.: Circulating Anticoagulants. *Bull soc. Turque Med.* 24.128: 1958.
36. Altschüler, G.A., Marcus, A.J., Ullman, H.C: Platelets and platelet phosphatides in uremia. *Blood*, 16: 1439, 1960.
37. Dominique Ganéval, : Chronic renal failuse, *Nephrology*, 19: 327, 1979.
38. Brown, G.E., and Roth, G.M.: The anemia of chronic nephritis. *Arch. int. Med.* 30: 817, 1922.
39. Loge, J.P., Lange, R.D., and Moore, C.V.: Characterization of the anemia associated with chronic renal insufficiency. *Am. J. Med.* 24: 4, 1958.
40. Mertz, D.P., and Koschnick, R.: Nephrogene anemia und Nierenhamodynamik. *Schweiz. Med. Wschr.*, 95:83, 1965.
41. Finch, C.A. Deubelbeiss, K., Cook, J.D. et all.: Ferrokinetics in man. *Med. (Balt)*, 49: 17, 1970.
42. Magid, E., and Hilden, M.: Ferrokinetics in patients suffering from chronic renal disease and anemia. *Scand.J. Haemat.*, 4: 33, 1967.
43. Hocken, A.G., and Marvah, P.K.: Iatrogenic contribution to anemia of renal failure. *Lancet* 1: 164, 1971.

44. Lindsay, R.M., Burton J.A., Edward N., at all.: Dialyzer blood loss. Clin. Nephrol., 1: 20, 1973.
45. Jacob, H.S., and Amsden, T.: Acute hemolytic anemia with rigid red cells in hypophosphatemia. New.Eng. J. Med. 285: 1146, 1971.
46. Shojania, A.M., and Hornady, G.: Effect of anti microbial agents on serum folate assay. Am.J.Clin path., 52: 454, 1969.
47. Paine, C., Hargrove, M.D., and Eichnes E.R.: Folic acid binding protein and folate balance in uremia. Arch. Int. Med., 136: 757, 1976.
48. Eschbach, J.W., Funk, D., Adamson, J. et all.: Erythropoiesis in patients with renal failure undergoing Chronic dialysis. New. Eng. J. Med., 276: 653, 1967.
49. Welt, L.G., Sachs, J.R., and McManus, T.J.: Anion transport defect in erythrocytes from uremic patients. Trans, Am. Phys., 77: 169, 1964.
50. Bayar, R.M., Control of the onset of puberty. Ann. Rev. Med., 29: 509-520, 1978.
51. Chopra, I.J., Chopra, U., Smith, S.R., et all.: Reciprocal Changes in serum concentration of 3, 3', 5'-triiodo thyronine (reverse T₃ and triiodo thyronine (T₃), in sistemic illness. J. clin End. Metab., 41: 1043-1049, 1975.
52. Yawata, Y., Howe, R., and Jacop, H.S.: Abnormal red cell metabolizm causing hemalgsisi in uremia Ann. int. Med. 70: 362 - 1973
53. manzler, A.D., and Schreiner. A.W.: Copper induced acute hemolytic anemia. An. int. Med. 73, 409 1970.

54. Gallagher, N. I., and Donati, R.M.: inappropriate erythropoietin elaboration. An. N.Y. Acad. Sci. 149: 528, 1968.
55. Pannington, D.G.: The relation of erythropoietin to polycythemia. Proc. Roy. Soc. Med., 59:1091, 1966.
56. Tarazi, R., Frolich, E.D., Dustan, H.P., et all.: Hypertension and high hematocrit. Another clue to renal arterial disease. An. J. card., 18:855-1966.
57. Jepson, J.H., and McGarry, E.E.: Polycythemia and increased erythropoietin production in a patient with hypertrophy of the juxta-glomerular apparatus. Blood, 32: 370, 1968.
58. Kazat ehkine, M., Sultan, Y., et all.: Bleeding in renal failure : a possible cause. Brit. Med.J., 2, 612 (1976).
59. Çağlar, Ş., Klinik Nefroloji. P: 229-235, 1985.
60. Bull, B.S., Schneiderman, M.A., and Brecher, G.: Platelet counts with the coulter counter, Am.J. Clin pathol. 44: 678, 1965.
61. Quick, A.J., Stanley-Brown, M., and Bancroft, F.W.: A study of coagulation defect in hemophilia in Jaundice. Am. J. Med. Sci. 190: 501, 1935.
62. Sibley, C.A., Singer J.W, Wood, R.J.: Comparison of activated partial thromboplastine reagents. Am.J. Clin. Pathol. 59: 581, 1973.
63. Shapiro, GA., Huntzinger, S.W., Wilson, J.E.: Variation among commercial activated partial thromboplastine time reagents in response to heparin. Am. J. Clin. pathol. 67: 477, 1977.

64. Ratnoff, O.D. and Menzie, C.: A new method for the determination of fibrinogen in small samples plasma. J. Lab. Clin. Med. 37: 316, 1951.
65. Jacobson, K.: Studies on the determination of fibrinogen in human plasma. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 7 (suppl 14): 3, 1955.
66. Özdamar, K. Biyoistitastik, Bilim, Teknik yayınevi yayını, 1985, İSTANBUL.
67. Nephrology, P: 63, 1979.
68. Nephrology, P: 289-290 1979.
69. " P: 210, 1979.
70. Akokan, G., Eyüpoğlu, H., Berkarda, B., Önen, K.: Üremide hemositoz bozuklukları. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Bül. 2: 158, 1971.
71. Meyer, O.W., Howard, G.: Production of hypoprothrombinaemia and hypocoagulability of the blood with salicylates. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 53. 234.1943.
72. Acquired factor 9 deficiency in nephrotic syndrom. Ann. int. Med. 73: 373, 1970.
73. Deaver, G.L.: A survey of renal insufficiency (Abstract). Washington. D.C. 1955.
74. Cohen, P., Gardner, F.H.: Thrombocytopenia as a laboratory sign and complication of gram Negative Bacteriemic infection, Arch. Int. Med. 117, 113, 1966.
75. Hutton, R.A., O'Shea, M.J.: Haemostatic mechanism in uremia. J. Clin-pathol, 21, 406, 1960.
76. Gibunsky, K.: The kidney and Fibrinolysis in man Experientia 24: 787, 1968.
77. Sharma, S.D., Singh, G.B., Chugh, N.S., Chhuttani, P.N: Fibrinolysis in chronic renal pathology. Ind. Med. Res. 56: 1775, 1968.

78. Neiman, R.S., Bischel, M.D. and Lukes, R.S. Hypersplenism in the uremic hemodialyzed patient Amer.J. Clin. Path, 60: 502, 1973.
79. Gurland, H.J., Brunner, F.B., Dehn, V.H., Harlen, H., Parsons, F.M.: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, III. 1972. Proc. Eur. Dial. Transpl. Ass. 10: 17, 1973.
80. Wilson, W.E.C, Charles H. and David, W. T.: Suppression of immunologic Responsiveness in Uremia. Ann. Int. Med. 62: 1, 1965.
81. Daniels, J.C., Sahai, A.R, et al.: In vitro reactivity of Human Lymphocytes in Chronic Uraemia. Clin, exp. immunol. 8: 213-227, 1971.
82. Nenci, G.G., Barettoni, M., et al.: Effect of peritoneal dialysis, heamodialysis and kidney transplantation on blood platelet Funtion 1. platelet agragation by ADP and epinephrine. Nefron, 23(6): 287-292, 1979.

Adı Soyadı	Yaş	Cins	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Ürik Asit (mg/dl)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Na M ³ q/L	K MEq/L	Kreatinin Klirensi (ml/ak)	RPI %	FE Na %	Hemoglobin Hematocrit %	P.T (Sn) Hasta-Kontrol	APTT (Sn) Hasta-Kontrol	Trombosit bir / mm ³	Serum Demiri Mg/dl	Serum DBK Mg/dl	% Saturasyonu	İmmüoglobulinler (mg/dl).			Retikülosit %	Ret. İndexi %	Fibrinojen mg/dl	Periferik Yayma
																				G	A	M				
1. F.A.	67	K	40	3.8	7.5	9.2	4.5	141	4.7	9	6.15	4.13	11.40 30	14-15	30-30	313	38	282	13.4	855	162	138	3	2	-	Hipokrom Mikrositer
2. H.E.	18	K	76	6.9	14.5	7.2	7.4	135	6	9,3	9.6	7.1	3.25 12	15-18	30-30	302	14	394	3.5	802	200	208	1.2	0.32	-	Hipokrom Mikrositer
3. A.S.	60	E	54	2.85	9.3	8.3	4.5	131	3.8	64	2.7	2.04	12.16 36	14-17	30-34	429	36	264	14	1560	393	145	0.8	0.64	-	Toksik Granülasyon
4. S.E.	58	E	96	6.6	8.3	6.2	4.5	134	5.1	10	5.5	4.2	9.50 26	15-16	30-30	234	33	279	11	1250	162	160	1	0.58	-	Burr cell Toksik Granülasyon
5. K.G.	33	K	50	7.2	8.9	9.2	7.5	136	5.5	3	14	10	9.88 30	15-17	30-40	645	44	141	31	963	309	160	0.2	0.13	-	Toksik Granülasyon Sola kayma
6. B.P.	50	K	64	8.4	11	8.3	4.5	132	5.2	2.5	12.27	9.44	8.17 25	15-20	31-38	256	51	210	24	963	558	243	0.5	0.27	515	Hipokrom Mikrositer Toksik Granülasyon
7. M.A.	60	E	112	7,4	11.9	10,3	4.7	128	5	8	3,7	2,8	9.50 31	15-15	30-30	436	42	285	15	1250	77,7	160	0,3	0.21	262	Burr cell
8. E.Ç.	15	K	113	7.4	13	7	5.7	134	5.8	18	3.35	4	9.31 23	15-19	31-42	375	47	145	32	1900	343	160	1,9	1.18	-	Burr cell
9. M.Ç.	47	K	113	6.6	13	8.3	4	125	4.2	4	7.3	5.52	5.51 17	15-19	30-38	701	39	311	13	1250	231	65	8.4	3	-	Hipokrom Mikrositer Toksik Granülasyon Burr cell
10. İ.B.	36	E	120	6.9	14.5	6.5	6	134	4,2	7	8	20	9.12 26	15-18	29-34	273	125	340	37	1400	296	152	2.1	1.2	485	Toksik Granülasyon Burr cell
11. H.S.	31	K	100	7.2	11.3	6.7	7.9	139	4.5	6.6	11.5	8.7	9.88 30	14-17	29-34	180	123	469	26	1250	162	192	2,1	1.3	355	Hipokrom Mikrositer
12. Ş.A.Ö.	56	E	106	6,9	13	8,7	2,8	138	2,9	5,2	12	9,8	10.0 30	15-18	29-39	465	57	338	17	1900	380	896	1.1	0.73	-	Toksik Granülasyon Hipersegmentasyon
13. S.S.	36	E	55	2.85	9,5	7,8	2,2	143	3,6	12,3	11.1	7,8	7.98 25	15-19	30-37	210	51	377	14	602	77.7	89.6	1.8	1	580	Hipokrom Mikrositer
14. F.C.	58	E	62	4.3	9.5	8.7	4.3	134	4.9	9	5	4	10.26 28	15-15	30-30	134	41	277	15	700	118	160	0,7	0,44	355	Hipokrom Mikrositer
15. F.C.	34	K	64	4.6	11.3	9	3	132	3.8	12	3.03	2.18	10.49 33	15-15	30-31	210	60	357	17	1310	210	226	1.1	0.95	-	N.N
16. A.B.	25	E	129	9,8	9,9	8,3	10.1	143	6.0	2.6	5.1	4.5	5.22 18	14-17	27-38	140	22	178	12	1070	380	59.2	1.1	0.44	346	Hipokrom Mikrositer Sola kayma Toksik Granülasyon
17. T.F.	53	E	65	4,7	10,2	11,5	6,7	127	5,7	20,9	2	1,5	5.22 24	14-18	28-30	135	3	350	1	-	-	-	1	0,53	-	Hipokrom Mikrositer Toksik Granülasyon
18. F.A.	22	K	165	8	15.6	8,7	6	132	3,7	2	6	7.5	6.12 18	14-15	24-29	210	203	253	80	700	241	130	1,1	0,44	476	Sola Kayma Toksik Granülasyon
19. H.Y.	50	E	94	6,2	12,5	8,8	4,3	124	4.6	6.2	5	3.5	8.33 25	15-15	30-37	105	9	176	5	1200	210	192	0,8	0,44	795	Hipokrom Mikrositer Burr cell
20. M.B.	43	K	114	7.8	10.6	8	9.4	131	5.5	7.2	7.3	5	8.14 24	15-18	30-30	462	75	329	23	963	210	160	0,2	0,11	284	N.N