



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK
LİSANS
TEZİ**

**RENAL TRANSPLANTASYON
SONRASI RENAL FONKSİYONLARI
STABİL GİDEN HASTALARDA ÜREMİK
TOKSİNLER VE İNFLAMASYON İLİŞKİSİ**

ZELİHA RUMANLI

BİYOKİMYA (ECZ) ANABİLİM DALI

OCAK 2020



**RENAL TRANSPLANTASYON SONRASI RENAL FONKSİYONLARI STABİL
GİDEN HASTALARDA ÜREMİK TOKSİNLER VE İNFLAMASYON İLİŞKİSİ**

Zeliha RUMANLI

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOKİMYA (ECZ) ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

OCAK 2020

Zeliha RUMANLI tarafından hazırlanan "RENAL TRANSPLANTASYON SONRASI RENAL FONKSİYONLARI STABİL GİDEN HASTALARDA ÜREMİK TOKSİNLER VE INFLAMASYON İLİŞKİSİ" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya (Ecz) Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç.Dr. Aysun HACIŞEVKİ

Biyokimya (Ecz) Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum



Başkan: Prof.Dr. Meral TORUN

Biyokimya (Ecz) Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye: Dr. Öğr. Üyesi Burcu BABA

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek İhtisas Üniversitesi

Bu tezin kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum



Tez Savunma Tarihi: 31/01/2020

Jüri üyeleri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 - Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 - Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
 - Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
 - Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,
- bildirim, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Zeliha RUMANLI

31/01/2020

RENAL TRANSPLANTASYON SONRASI RENAL FONKSİYONLARI STABİL
GİDEN HASTALARDA ÜREMİK TOKSİNLER VE İNFLAMASYON İLİŞKİSİ
(Yüksek Lisans Tezi)

Zeliha RUMANLI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Ocak 2020

ÖZET

Kronik böbrek hastalığını takiben görülen son dönem böbrek yetmezliğinin en seçkin tedavi yöntemi böbrek transplantasyonudur. Allogreft reddinin önlenmesinden sonra savaşılmaması gereken en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biri inflamatuvar hastalıklardır. Gerek ateroskleroz, vasküler kalsifikasyon gibi kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik inflamasyonlar, gerekse hasta yaşam kalitesini etkileyen birçok farklı inflamasyon üremik toksinler ile bağlantılıdır. Bu çalışmada, böbrek nakli geçiren hastalarda üremik toksinler ile inflamasyon belirteçleri değerlendirildi. Bunun için hasta grubunu oluşturan böbrek transplantasyonu geçirmiş 81 birey ve kontrol grubunu oluşturan 50 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Bireylerin demografik verileri anket yapılarak temin edildi. Üremik toksinler ve inflamasyon belirteçleri ELİSA yöntemiyle ölçüldü. Elde ettiğimiz bulgular bize hasta grubunun CRP, indoksil sülfat, S100-B, FGF-23 ve PTH düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha yüksek, Vitamin K düzeylerinin daha düşük olduğunu gösterdi. TMAO düzeylerinde ise iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Bu belirteçler arasında hasta grubunda indoksil sülfat ile TMAO; FGF-23 ile Vitamin K ve S100-B ile Vitamin K arasında korelasyonlar gözlemlendi. Çalışmamız, üremik toksinler ve bazı inflamasyon belirteçlerinin transplantlı bireylerde kontrol grubundan yüksek olduğunu gösteren çalışmaları desteklemiştir. Ayrıca kalsifikasyonla ilişkilendirilen K vitamini ile S100-B ve FGF-23 arasındaki pozitif korelasyonların, kardiyovasküler hastalıklarla ilgili çalışmalara önemli veri sağlayacağını düşündürmektedir. Üremik toksinler ve inflamasyon belirteçlerinin renal transplant geçiren hastalardaki ilişkisini açığa çıkarabilmek için beslenme şekli, nakil öncesi biyobelirteç düzeyleri gibi spesifik faktörleri de içine alan daha geniş popülasyonda yapılacak olan bilimsel çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Bilim Kodu : 1010.1
Anahtar Kelimeler : FGF-23, TMAO, İndoksil Sülfat, S100B, Vitamin K, Renal Transplantasyon, İnflamasyon
Sayfa Adedi : 78
Danışman : Doç. Dr. Aysun HACIŞEVKİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN UREMIC TOXINS AND INFLAMMATION IN
PATIENTS WITH STABLE RENAL FUNCTION AFTER RENAL
TRANSPLANTATION

(M. Sc. Thesis)

Zeliha RUMANLI

GAZİ UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

January 2020

ABSTRACT

The most outstanding treatment method of end-stage renal failure following chronic kidney disease is kidney transplantation. Inflammatory diseases are one of the most important causes of mortality and morbidity to be fought after the prevention of allograft rejection. Both cardiovascular diseases such as atherosclerosis, vascular calcification, neurological inflammations, and many different inflammations that affect patient quality of life are associated with uremic toxins. In this study, uremic toxins and inflammation markers were evaluated in patients who had kidney transplantation. For this, 81 individuals with renal transplantation constituting the patient group and 50 healthy individuals constituting the control group were included in the study. Demographic data of the individuals were obtained by conducting a survey. Uremic toxins and inflammation markers were measured by ELISA method. The findings we obtained showed that the CRP, indoxyl sulfate, S100-B, FGF-23 and PTH levels of the patient group were significantly higher and Vitamin K levels were lower than the control group. There was no significant difference in TMAO levels between the two groups. Among these markers, correlations between Indoxyl sulfate and TMAO, FGF-23 and Vitamin K, S100-B and Vitamin K were observed in the patient group. Our study supported studies showing that uremic toxins and some inflammatory markers were higher in the transplant individuals than the control group. In addition, positive correlations between vitamin K associated with calcification and S100-B and FGF-23 suggest that it will provide important data for studies on cardiovascular diseases. In order to reveal the relationship of uremic toxins and inflammation markers in patients with renal transplant, scientific studies, including specific factors such as diet, pre-transplant biomarker levels, are needed.

Science Code : 1010.1

Keywords : FGF-23, TMAO, Indoxyl Sulfate, S100B, Vitamin K, Renal Transplantation, Inflammation

Page Number : 78

Advisor : Assoc. Prof. Dr. Aysun HACIŞEVKİ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim sürecinde destek ve deneyimleriyle yanımda olan sevgilitez danışmanım Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı ÖğretimÜyesi değerli hocam Doç. Dr. Aysun HACIŞEVKİ'ye, verdikleri derslerle eğitim hayatıma katkılarından dolayı enstitümüzün öğretim üyeleri değerli hocalarım Prof. Dr. Meral TORUN, Prof. Dr. Sevgi AKAYDIN, Prof. Dr. Aymelek GÖNENÇ ve Prof.Dr. Yeşim ÖZKAN'a,

Verilerin toplanmasında bilgi ve deneyimleriyle olumlu yönlendirmelerde bulunan Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Ebru GÖK OĞUZ ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı hekimlerinden Uzm. Dr. Sanem ÖZTEKİN ve Uzm. Dr. Mercan TAŞTEMUR'a,

İhtiyacım olduğu her anda güler yüzle yardımcı olan enstitümüzün araştırma görevlileri sevgili Tuba TAŞKIN ve Turgut KAYA'ya,

Bu günlere gelmemde büyük emek ve sevgileri olan değerli aileme,

Her ne koşulda olursa olsun hep yanımda olan eşim Ergin RUMANLI'ya teşekkürü borç bilirim. Kızlarım Ayşin ve Berrin'e... ki bu çalışma, birçok çabam gibi onların ömürlerine ilham olsun diye yapıldı...

“Renal Transplantasyon Sonrası Renal Fonksiyonları Stabil Giden Hastalarda Üremik Toksinler ve İnflamasyon İlişkisi” adlı tez çalışması Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından 02/2019-29 kodlu proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı ve Son Dönem Böbrek Yetmezliği	5
2.1.1. KBH'de görülen komplikasyonlar	7
2.2. Böbrek Nakli.....	10
2.3. Üremik Toksinler	13
2.3.1. Üremik toksinlerin sınıflandırılması.....	13
2.3.2. İnflamasyon ve üremi	15
2.3.3. Kronik böbrek hastalığı ile ilişkili üremik toksinler	16
2.3.4. Üremi ilişkiliinflamasyon belirteçleri	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Verilerin Toplanması ve Saklanması.....	27
3.2. Ölçümler ve Kullanılan Yöntemler	27
3.2.1. FGF-23	28
3.2.2. S100-B	29
3.2.3. Vitamin K	29
3.2.4. İndoksil sülfat.....	30

	Sayfa
3.2.5. TMAO	30
3.3. Verilerin Değerlendirilmesi	31
3.4. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR.....	57
EKLER.....	71
EK-1. Aydınlatılmış Onam ve Gönüllü Bilgilendirme Formu	72
EK-2. Katılımcı Anket Formu	74
EK-3. Biyokimyasal Parametrelere Ait Referans Değerler.....	76
EK-4. Etik Kurul Onay Formu	77
ÖZGEÇMİŞ	78

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. KBH evreleri	7
Çizelge 2.2. Gruplarına göre üremik toksinler	14
Çizelge 4.1. Bireylerin demografik özellikleri	33
Çizelge 4.2. Hasta ve kontrol grupları arasında biyokimyasal parametrelere ait ortalama karşılaştırma testi (Mann-Whitney) sonuçları.....	34
Çizelge 4.3. Hasta ve kontrol gruplarında üremik toksin ve inflamasyon belirteçlerine ait ortalama karşılaştırma testi (Mann-Whitney) sonuçları.....	36
Çizelge 4.4. Ölçülen parametreler için nakil sürelerine göre ortalama karşılaştırma testi (Kruskal-Wallis) sonuçları.....	36
Çizelge 4.5. Ölçülen parametreler için kontrol gruplarında cinsiyet gruplarına göre ortalama karşılaştırma testi (Mann-Whitney) sonuçları.....	38
Çizelge 4.6. Ölçülen parametreler için kontrol gruplarında cinsiyet gruplarına göre ortalama karşılaştırma testi (T-testi) sonuçları.....	38
Çizelge 4.7. Ölçülen parametreler için hasta gruplarında cinsiyet gruplarına göre ortalama karşılaştırma testi (Mann-Whitney) sonuçları	38
Çizelge 4.8. Ölçülen parametreler için hasta gruplarında cinsiyet gruplarına göre ortalama karşılaştırma testi (T-testi) sonuçları.....	39
Çizelge 4.9. Ölçülen parametreler için kontrol grubunda ailede kronik hastalık öyküsü gruplarına göre ortalama karşılaştırma testi (Kruskal-Wallis) sonuçları	40
Çizelge 4.10. Ölçülen parametreler için kontrol grubunda ailede kronik hastalık öyküsü gruplarına göre ortalama karşılaştırma testi (ANOVA) sonuçları.....	41
Çizelge 4.11. Ölçülen parametreler için hasta grubunda ailede kronik hastalık öyküsü gruplarına göre ortalama karşılaştırma testi (Kruskal-Wallis) sonuçları.....	41
Çizelge 4.12. Ölçülen parametreler için hasta grubunda ailede kronik hastalık öyküsü gruplarına göre ortalama karşılaştırma testi (ANOVA) sonuçları.....	42
Çizelge 4.13. Kontrolde üremik toksinler ve inflamasyon belirteçleri korelasyon analizi.....	42

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.14. Hastalarda üremik toksinler ve inflamasyon belirteçleri korelasyon analizi.....	42
Çizelge 4.15. Kontrol grubunda yaş ve BKİ ile üremik toksinler ve inflamasyon belirteçlerine yönelik korelasyon analizi sonuçları.....	43
Çizelge 4.16. Hasta grubunda yaş ve BKİ ile üremik toksinler ve inflamasyon belirteçlerine yönelik korelasyon analizi sonuçları.....	43
Çizelge 5.1. Bazı üremik toksinler ve renal nakil öncesi ve sonrası durumları	51



ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. α -KLOTTHO aracılığıyla FGF-23'ün FGFR'ye bağlanması.....	20
Şekil 3.1. FGF-23 standart grafiği.....	28
Şekil 3.2. S100-B standart grafiği	29
Şekil 3.3. Vitamin K standart grafiği.....	29
Şekil 3.4. İndoksil sülfat standart grafiği	30
Şekil 3.5. TMAO standart grafiği.....	31
Şekil 5.1. FGF-23, PTH ve serum fosfat düzeylerinin transplantasyon sonrasında gözlemlenen değerleri.....	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler Açıklamalar

μ l	Mikrolitre
μ g	Mikrogram
Da	Dalton
Dk	Dakika
dl	Desilitre
kDa	Kilodalton
kg	Kilogram
l	Litre
M	Molarite
m ²	Metrekare
mg	Miligram
ml	Mililitre
mm	Milimetre
ng	Nanogram
pg	Pikogram

Kısaltmalar Açıklamalar

ADMA	Asimetrik Dimetil Arginin
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Aminotransferaz
ASH	Antijen Salım Hücreleri
AST	Aspartat Aminotransferaz
BKİ	Beden Kitle İndeksi
CREDİT	Chronic Renal Disease In Turkey (Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması)
CRP	C-Reaktif Protein
DM	Diabetes Mellitus

Kısaltmalar	Açıklamalar
EDTA	Etilendiamin Tetraasetik Asit
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate (Eritrosit Sedimentasyon Hızı)
FGF23	Fibroblast Growth Factor 23 (Fibroblast Büyüme Faktörü)
FMO	Flavin-Containing Monooxygenase (Flavin İçeren Monooksijenazlar)
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GGT	Gama Glutamil Transferaz
GLA	Glutamik Asit
HbA1c	Glikolize Hemoglobin
HD	Hemodiyaliz
HDL	High Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)
HLA	Human Leukocyte Antigens (İnsan Lökosit Antijenleri)
HT	Hipertansiyon
İS	İndoksil Sülfat
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi)
KİMK	Karotis İntima Media Kalınlığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LDL	Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events (Başlıca Olumsuz Kardiyovasküler Olaylar)
MGP	Matriks Gla Proteini
PAI-1	Plazminojen Aktivatörü İnhibitörü-1
PD	Periton Diyalizi
PKS	p-Krezil Sülfat
PTH	Paratiroid Hormon
RAGE	Receptor for Advanced Glycation End Products) (İleri Glikasyon Son Ürünleri için Reseptör)
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği

Kısaltmalar	Açıklamalar
TMAO	Trimetilamin-N-Oksit
TND	Türk Nefroloji Derneği
USRDS	United States Renal Data System (Amerika Birleşik Devletleri Böbrek Veri Sistemi)
Vit. K	Vitamin K
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)



1. GİRİŞ

Böbrek, vücutta su, tuz ve asit dengesinin sağlanması, metabolizma atıklarının uzaklaştırılması, bazı hormon ve prostaglandinlerin sentez ve salınımı gibi çeşitli fonksiyonları bulunan bir organdır. Böbrek, yapısal olarak karmaşık olduğu gibi, hastalıkları da karmaşıktır. Bu karmaşıklık, hastalıkların incelenmesi üzerine dört birim üzerinden değerlendirilerek kolaylaştırılmıştır. Bunlar; glomerüler, tübüler, interstisyel alan ve vasküler yapılardır (Ülger-Öztürk ve Nergiz-Unal, 2018). Kronik böbrek hastalığı, herhangi bir böbrek hastalığının bu bölümlerdeki hasarıyla meydana gelmiş geri dönüşümsüz renal fonksiyon bozukluğudur (Felizardo, Castoldi, Andrade-Oliveira ve Câmara, 2016).

Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY), erken bulgular serum kreatinin düzeyinde yükselme ve proteinüri gibi spesifik olmayan belirtiler olabilir. İleriki safhalarda böbrek fonksiyonlarının bozulmasındaki artışla, hastalarda hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, elektrolit bozukluğuna bağlı hiponatremi, hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, hipermagnezemi gibi bulgular, metabolik asidoz, anemi, lökosit ve trombosit fonksiyonlarında anormallikler gözlenebilir. KBY için tam iyileşme olmamakla birlikte tedavi edilmeden bırakılırsa son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalığın kaçınılmaz sonudur ve gelinen tablo diyaliz ya da transplantasyon gerektiren KBY olarak da tanımlanmaktadır (Başlar, 2009). KBY, ülkemizde ve tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olup hastalarının SDBY gibi daha ağır vakaya gitmesi beklenir. Zira SDBY popülasyonu her 10 yılda bir 1-2 kat artmaktadır (Aksoy, 2015).

Böbrek transplantasyonu, son dönem böbrek yetmezliği hastalarında uygulanan renal replasman tedavileri arasında günümüzde en seçkin olanıdır (Oytun ve arkadaşları, 2017). Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliği hastalarında yaşam kalitesini arttırdığı gibi ayrıca mortalite ve morbiditeyi de azaltmaktadır (Oytun ve arkadaşları, 2017; Uysal ve arkadaşları, 2017). Her ne kadar transplantasyonla böbrek fonksiyonları nispeten iyi derecede düzeltilmiş olsa da, transplant yapılmış hastalar tamamen iyileşmiş sayılmamaktadır. Değişmiş böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda (transplante olsun veya olmasın) morbidite ve mortalite oranlarının normal böbrek fonksiyonuna sahip popülasyonlara göre daha

yüksek olduğu evrensel olarak kabul edilmektedir. Nakil alıcıları, 2 veya 3. evrede bir kronik böbrek hastası sayılmaktadır (Liabeuf ve arkadaşları, 2018) Kronik böbrek hastalığının bir özelliği de hastalarda idrarla toksik solütlerin (metabolik olarak aktif olanlarına üremik toksin denmektedir) atılımıdır. Bu üremik toksinler renal fibroz, anemi, kemik hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere çok sayıda patolojiye neden olabilmektedir (Mutsaers ve arkadaşları, 2013).

Son yıllarda, üremik solütlerin toksisitesi giderek daha fazla kabul görmüştür. Şimdiye kadar 150'den fazla molekül kataloglanmıştır. En çok araştırılan proteine bağlı üremik toksinlerden biri olan indoksil sülfat, bağımsız olarak kardiyovasküler olaylarla ilişkilidir. Diğer çalışmalar ayrıca indoksil sülfat'ın renal fibrozisin ilerlemesinde, kemik şekil değişiklikleri ve nörolojik bozulmada rol oynadığını göstermektedir (Hoyer ve Nahrendorf, 2019). Bir diğer toksin olan FGF23, kalsiyum ve fosfat metabolizmasında, kemiğin mineralizasyonunun regülasyonunda rol oynar. Ayrıca FGF23, renal fosfatın emilimini doğrudan inhibe eder ve böylece renal fosfat atılımını artırır. Bunun yanı sıra FGF23'ün antiinflamatuvar etkili 1,25-(OH)₂-vitamin D₃ oluşumunu inhibe ederek inflamasyona sebebiyet verdiği gözlenmiştir (Lang ve arkadaşları, 2018.). Trimetilamin-N-oksit (TMAO) ile ilgili yapılan bir çalışmada, kronik böbrek hastalığından dolayı dolaşımdaki TMAO seviyelerinin arttığı, bunun da vasküler oksidatif stres ve inflamasyonu artırarak, endotel disfonksiyonuna ve kardiyovasküler hastalığa katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Li ve arkadaşları, 2018).

Çalışmamızda sözü edilen üremik toksinler ile inflamasyon belirteçleri arasındaki bağlantı incelenmiştir. Bu belirteçlerden ekstraselüler S100 proteinleri inflamatuvar hücrelerde, nöronlarda, astrositlerde, mikrogliada, endotelial ve epitelyal hücrelerde regülatuar etkilidir ve bir hücre yüzey reseptörü olan RAGE (Receptor for Advanced Glycation End Products), S100B ve S100A12 proteinlerinin inflamatuvar hücrelerde ve nöronlardaki etkisini artırıcı potansiyel bir reseptör olarak tanımlanmıştır (Kelten, 2008; Donato, 2003).

Yapılan bazı çalışmalarda, gerek normal toplumda gerekse de KBH olanlarda inflamasyonun komorbidite gösterdiği ve bu durumun hem genel popülasyonda

hem de KBH'larında mortaliteyi arttırdığı gözlenmiş, inflamatuvar belirteçlerin de bu anlamda KBH'lı bireylerde mortalitenin öngörülebilmesi için en önemli etkenlerden biri olduğu belirtilmiştir (Qureshi ve arkadaşları, 2002; Pecoits-Filho ve arkadaşları, 2002; Başlar, 2009). Bu belirteçlerde C-reaktif protein (CRP) ile ilgili literatüre bakıldığında, CRP seviyelerinin, KBH'larının yaklaşık %60'ında, sağlıklı kontrol grubundaki bireylere kıyasla yüksek olduğu rapor edilmiştir (Stenvinkel ve arkadaşları, 1999, Zimmermann ve arkadaşları, 1999, İkizler ve arkadaşları, 1999). Renal fonksiyonlarla ilişkili olarak inflamatuvar belirteçlerin katabolize olamaması sonucu birikimi ve üremik ortamındaki meydana gelen değişikliklerin inflamasyonu tetiklemesi, görülen bu yüksekliğin en önemli sebeplerinden olduğu belirtilmiştir (Yao ve arkadaşları, 2004; Başlar, 2009).

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) da bir başka inflamasyon belirteci olup ESR düzeyini arttırdığı düşünülen hastalıklar 3 grupta sınıflandırılmaktadır. Bunlar infeksiyöz hastalıklar, inflamatuvar hastalıklar ve malignitedir (Akbaş, 2002). ESR düzeyinin renal yetmezlikte yükseldiğini raporlayan çalışmalar mevcuttur (Daniels ve arkadaşları, 2017; Calderon ve Wener, 2012). Bundan dolayı çalışmamızda incelenen inflamasyon belirteçleri arasında CRP ve ESR düzeylerine de yer verilmiştir.

K vitamini hem diyetle alınabilmekte hem de bağırsak bakterileri tarafından üretilabilmektedir. Üremi, bağırsak mikrobiyotasının bozulmasına, K vitamini üreten bakterilerin olumsuz etkilenmesine ve K vitamini üretim ve emiliminin azalmasına neden olabilmektedir. Bu durum da K vitamini eksikliği ile sonuçlanabilmektedir (Steiber, 2014). K vitamini kemik matriks gla proteinlerinin (MGP) karboksilasyonunda görev almaktadır. KBH'nin ileri evrelerinde K vitamini düzeyinde ciddi derecede azalma görülmekte ve bu durum, kemik hastalıklarının gelişmesine katkıda bulunabilmektedir (Steiber ve Kopple, 2011).

Ulusal ve uluslararası literatüre baktığımızda, üremik toksinler ve kronik böbrek hastalığı ile ilgili çalışmalar bulunmakta ise de bu çalışmalarda üremik toksin-inflamasyon ilişkisi bağlamında veriler ve incelemeler sınırlı sayıdadır. Yine aynı şekilde böbrek nakli sonrasındaki hastalarda da aynı konuyla ilgili literatür az sayıdadır. Her ne kadar nakil sonrasında erken ve geç döneme ait çeşitli

enfeksiyon türleri, kardiyovasküler ve benzeri hastalıklarla ilgili risk faktörleri vb ilişkiler implantlı hastalarda incelenmiş olsa da söz konusu hastalık ve risklerin inflamasyon ve inflamasyon-üremik toksin bağlamında ilişkisini inceleyen çalışmalar çok azdır. Böbrek nakli sonrasında greft sağkalımını etkileyen faktörlerden biri de inflamasyondur. Çalışmamızda inflamasyon ve üremik toksinler arasındaki bağlantının da nakil yapılan hastalarda incelenmesi, nakil sonrası yaşam kalitesinin iyileşmesi, morbidite ve mortalitenin azaltılması ilgili akademik çalışmalar için önemli katkı sağlayacaktır.

Bu çalışmada, renal transplantlı hastalarda böbrek fonksiyonları stabil olsa da morbidite açısından ciddi risk taşıyan inflamasyon ile ilgili belirteçler ve inflamasyonla ilişkilendirilen bazı üremik toksinler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmış ve çalışma bu amaç ışığında yürütülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı ve Son Dönem Böbrek Yetmezliği

Kronik böbrek hastalığı, glomerüler filtrasyon hızından bağımsız olmak üzere, 3 ay ya da daha fazla süren, böbrek yapı ve fonksiyonlarında görülen hasar olarak tanımlanmaktadır. Aşağıdaki durumların bir ya da daha fazlasının görülmesi, KBH'ye işaret etmektedir:

- GFH < 60 mL/dk/1.73 m² olması
- İdrarla atılan albumin düzeyinin günde 30 mg veya üstünde olması
- İdrarda lökosit, eritrosit ya da hücre silendir tespiti
- Elektrolit bozukluklar
- Görüntüleme ile saptanan yapısal anormallikler (KDIGO, 2013).

Hastalarda klinik bulgular ve açığa çıkan semptomlar böbrek hastalığının derecesi ve ilerleme hızı ile bağlantılıdır. KBH hemen hemen bütün organ ve sistemleri etkilemektedir. Hastalarda ilk gözlenen semptomlar noktüri ve anemiye bağlı olarak halsizliktir. GFH değeri 35-50 ml/dk altına inmeden semptomlar gözlenmeyebilir. GFH 20-25 ml/dk olunca üremik semptomlar gözlenmeye başlar. GFH<5-10 ml/dk olduğunda artık son dönem böbrek yetmezliğinden (SDBY) söz edilir. Bu durumda hasta diyaliz, renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyar (Çetin, 2015; Levey ve arkadaşları, 2002).

Yapılan farklı bir çalışma şöyle der: GFH'si azalmış hastaların çoğunda proteinüri, radyolojik anormallikler ya da belirli bir altta yatan nedeni öne süren diğer belirteçler yoktur. Özellikle, GFR'si azalmış yaşlı hastalarda genellikle proteinüri olmaz. Yaşlılarda böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi ve şiddetli böbrek boşaltım fonksiyonunun kaybının kronik hastalık olarak kabul edilip edilmemesi gerektiği konusunda tartışmalar vardır (Tomson ve Duffy, 2019).

KBY'de erken bulgular serum kreatinin düzeyinde yükselme ve proteinüri gibi spesifik olmayan belirtiler olabilir. İleriki safhalarda, böbrek fonksiyonlarının bozulmasındaki artışla, hastalarda hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği,

elektrolit bozukluğuna bağlı hiponatremi, hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, hipermagnezemi gibi bulgular, metabolik asidoz, anemi, lökosit ve trombosit fonksiyonlarında anormallikler gözlenebilir. KBY için tam iyileşme olmamakla birlikte tedavi edilmeden bırakılırsa son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalığının kaçınılmaz sonudur. SDBY, diyaliz ya da transplantasyon gerektiren KBY olarak bilinmektedir (Başlar, 2009).

Amerika Birleşik Devletleri Böbrek Veri Kayıt Sistemi (USRDS) ve Türk Nefroloji Derneği (TND) Ulusal Kayıt ve İstatistik Sistemi verileri ele alındığında KBH'nin başlıca etiyolojik nedenlerinin diabetes mellitus, hipertansiyon ve glomerülo nefrit olduğu görölmektedir. 2017 yılına ait verilere göre ölkemizde renal replasman tedavisi (RRT) gerektiren son dönem böbrek yetmezliği insidansı ve nokta prevalansı milyon nüfus başına sırasıyla 146,5 ve 956,7 olarak görölür (Odman, 2019, Ateş ve arkadaşları, 2018). Gelişmiş ölkelerde görölme sıklığı% 10 olarak tahmin edilmektedir, yıllık sağlık bakımı ile ilgili tüm giderlerin % 2'si ile ilişkilidir (Weigand ve arkadaşları, 2019).

Türk Nefroloji Derneği tarafından yapılan CREDİT çalışması verilerine göre ölkemizde her 6-7 yetişkinden biri böbrek hastası olup KBH prevalansı %15, 7'dir.(Süleymanlar ve arkadaşları, 2010). Bu hastaların çoğunluğunun da KBH evresi 1-3 arasında olup SDBY insidansı sabitken SDBY prevelansı sürekli artış göstermektedir (Beyler, 2018). Türk Nefroloji Derneği tarafından 2016 yılında hazırlanan bir raporda SDBY insidansı 933/1 milyon kişi olduğu belirtilmiştir (Süleymanlar ve arkadaşları, 2016).

KBH'de böbrek hasarı bulguları arasında proteinüri, idrar sedimentinde anormallikler, tübüler fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen elektrolit dengesizliği, böbrekte görölen anormal histolojiler, görüntölleme yöntemleri ile saptanan yapısal anomaliler ve böbrek nakli öyküsü sayılabilmektedir. Komplikasyonların öngöröllebilmesi ve tedavinin planlanabilmesi açısından KBH'nin evrenlenmesi önem taşımaktadır (Odman, 2019; Eknoyan ve arkadaşları, 2013). KBH evreleri Çizelge 2.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.1. KBH evreleri (Eknoyan ve arkadaşları, 2013)

Evre	Tanım	GFH (ml/dk/1,73 m ²)
1	GFH normal veya artmış, böbrek hasarı bulguları görülebilir	≥90
2	GFH'de hafif azalma ve beraberinde böbrek hasarı bulguları	60-89
3a	GFH'de hafif-orta derecede azalma	45-59
3b	GFH'de orta-ciddi derecede azalma	30-44
4	GFH'de ileri derecede azalma	15-29
5	SDBY ve Diyaliz	<15

2.1.1. KBH'de görülen komplikasyonlar

Kronik böbrek hastalığı, vücutta hemen hemen bütün sistemleri etkileyen komplikasyonlar meydana getirmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere, birçok metabolik hastalığa, asit-baz ve mineral ilişkili bozukluklara, bazı kemik hastalıklarına ve ayrıca gastrointestinal, hematolojik, endokrinolojik, komplikasyonlara neden olabilmektedir (Yazıcı ve Yıldız, 2007).

Kardiyovasküler komplikasyonlar

KBH'lı kişilerdeki en yaygın ölüm sebepleri arasında kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ilk sıraları tutmaktadır (Foley, 2005). GFH 10 ml/dak'ın altına indiğinde sodyum retansiyonu meydana gelebilmekte ve bu durum hipertansiyon, ödem ve kalp yetersizliği geliştirebilmektedir (Schieppati ve arkadaşları, 2005). Hipertansiyon, KBH'lı hastaların hemen hemen hepsinde olup ilerleyici özellik göstermektedir. Koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliği prevalansının KBH'lı hastalarda genel popülasyona göre 2-5 kat daha yüksek olduğu, koroner kalsifikasyondaki artışın, artan kardiyovasküler mortaliteyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (Papadakis ve Stephen, 2016; Yazıcı ve Yıldız, 2007).

Üremi gelişen hastalarda nadiren perikardit, perikardiyal efüzyon ve kronik konstriktif perikardit gelişebilmektedir. Perikardın parietal ve viseral membranlarının inflamasyonu sonucu olduğu kaydedilmiştir (Alpert ve Ravenscraft, 2003; Maisch ve arkadaşları, 2004).

Son yıllarda önemi giderek artan kardiyovasküler komplikasyonlardan biri de vasküler kalsifikasyondur. Yaş, diyaliz süresi, hiperfosfatemi, kullanılan oral fosfor

bağlayıcı olarak kalsiyum tuzunun miktarı bu komplikasyonun gelişiminde önemli risk faktörleridir. Ayrıca, kalsifikasyonu inhibe eden feutin gibi proteinlerde, üremi gelişen hastalarda eksiklik gözlenmiştir (Yazıcı ve Yıldız, 2007).

KBH'de KVH riskine katkıda bulunan etmenler arasında anemi, kalsiyum-fosfor metabolizma bozuklukları, hiperhomosisteinemi, inflamasyon, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu, vasküler reaktivitede artış gibi etmenleri saymak mümkündür (Papadakis ve Stephen, 2016).

Sıvı, elektrolit ve asit-baz bozuklukları

Asit-baz denge bozukluğu, KBH'nın 3. ve daha ileri evrelerinde, özellikle yapısında sülfür bulunan amino asitlerin metabolizmasından kaynaklanmakta olup hidrojen iyonlarının ekskresyonunun bozulmasıyla ilişkili olarak meydana gelmektedir (Santella, 2001). Son döneme yaklaşan hastalarda biriken hidrojen iyonları kemikten tamponlanmakta, bu nedenle kemikten kalsiyum ve fosfat salınımı oluşmakta ve bu durum, üremik kemik hastalığını kötüleştirmektedir (Schieppati ve arkadaşları, 2005).

Evre 4-5 KBH'de böbreğin idrarı konsantre veya dilüe etme yeteneğinin azalmasıyla ilişkili olarak hipo veya hipernatremi gözlenebilmekte, ekseriyetle hiponatremiye daha sık rastlanmaktadır (Yazıcı ve Yıldız, 2007; Schieppati ve arkadaşları, 2005).

KBH'de görülen metabolik asidozun temel nedeni böbrek kitlesinin kaybı olup distal tübüler defektler asidozun derinleşmesine neden olmaktadır. Kronik asidoz ise kaslarda protein metabolizmasını arttırmaktadır. Potasyum dengesinde bozulmalar KBH'da genelde evre 4-5'ten sonra başlamaktadır. Ancak, hastada diyabet de varsa bununla ilişkili olarak gözlenen renal tübüler asidoz, yüksek potasyum içeren diyet, potasyum sekresyonunu azaltan veya hücrel potasyum alımını bloke eden ilaçlar, daha erken evrelerde hiperkalemi görülme riskini arttırmaktadır (Papadakis ve Stephen, 2016).

Gastrointestinal komplikasyonlar

KBH ileri evrelerinde istahsızlık, bulantı ve kusma sık gözlenmektedir. Stomatit, gastrit ve enterit gelişebilmektedir. Gastrointestinal kanal boyunca gelişen mukozal ülserasyonlar ve buna bağlı olarak da kanamalar görülebilmektedir. Gastrointestinal komplikasyonlar genellikle diyalizle düzelmektedir (Schieppati ve arkadaşları, 2005).

Hematolojik komplikasyonlar

Üremide trombosit fonksiyon bozukluğu gözlenebilmektedir. Bu durum, kanama zamanında uzamaya yol açmaktadır. Kanama diyatezinin ana tedavi şekli diyalizdir. Ayrıca hematokritin %30'un üstünde tutulması, konjuge östrojen, sentetik vasopresin (desmopresin) ve kriyopresipat kullanılabilir. Üremide artan infeksiyonların sonucu olarak nötrofil, monosit ve lenfosit fonksiyon bozukluğu da gözlemlenen durumlar arasındadır (Yazıcı ve Yıldız, 2007; Himmelfarb, 2005).

KBH 3. evrede klinik olarak belirginleşmeye başlayan aneminin KBH'da gelişmesinin primer nedeni eritropoetin üretiminin azalması olarak görülmektedir. Ayrıca KBH'lı çoğu bireyde gastrointestinal demir emiliminin azalmasına bağlı olarak demir eksikliği gözlenmektedir. KBH'ya bağlı aneminin tedavisinde rekombinant eritropoetin ve darbepoetin kullanılmaktadır. KBH'da trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen uzamış kanama zamanı genelde diyalizle iyileştirilmektedir (Papadakis ve Stephen, 2016).

Nörolojik komplikasyonlar

Sinir sistemi bozuklukları böbrek yetersizliğinde sıklıkla görülmektedir. Uykusuzluk, konsantrasyon güçlüğü, uyku ritminde bozulma, anksiyete, depresyon, periferik nöropati ve üremik ensefalopati gelişebilmektedir. Üremik periferik nöropati ise genellikle polinöropati şeklinde olup ilk belirtiler kramp, parestezi, huzursuz ayak gibi durumlardır. Tedavide analjezik, antidepresan ve antikonvulzan etkili birçok ilaç denenmesine rağmen etkin bir tedavisi yoktur. Diyalizle nörolojik

komplikasyonlarda nispeten düzelme sağlansa da en etkili tedavi böbrek nakli olarak görülmektedir (Yazıcı ve Yıldız, 2007; Kovalık, 2005).

Diğer komplikasyonlar

İnsülin direnci KBH'da en çok araştırılan komplikasyonlardan biri olup GFH 50 ml/dak altında ortaya çıkabilmektedir (Rigalleau ve Gin, 2005). İleri evre KBH olanlarda insülin renal eliminasyonu azalmakta ve bunun sonucunda diyabetik bireylerde hipoglisemi riski meydana gelmektedir (Papadakis ve Stephen, 2016).

KBH'lı erkek bireylerde libido azalması ve impotansa sıklıkla rastlanmaktadır. Ayrıca testosteron salgılanmasında azalma gözlenmektedir. Kadın hastalarda ise anovulasyon sıklıkla gözlenebilmektedir. Hastalığın son dönemlerinde infertilite yüksek oranda gözlenmekle birlikte gebelikler de meydana gelebilmektedir. Ancak, fetal mortalite çok yüksek oranda gözlenmekte olup yaşayan bebeklerin çoğu prematüre olarak doğmaktadır (Goldman ve Bhasin, 2019).

KBH'de kalsiyum ve fosfor metabolizması bozulmakta ve bunun sonucunda sekonder hiperparatiroidizm, metabolik kemik hastalığı ve yumusak doku kalsifikasyonu gibi komplikasyonlar gözlenmektedir (Tanenbaum ve Quarles, 2005).

2.2. Böbrek Nakli

Böbrek hastaları, son dönem böbrek yetmezliği evresine ulaştığında hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) ve böbrek nakli gibi böbrek replasman tedavilerine ihtiyaç duyulmaktadır (Liyanage ve arkadaşları, 2015). Renal replasman tedavilerinin ana amacı yaşam süresini ve kalitesini artırmak olup bu yöntemler arasında en iyi seçenek böbrek nakli tedavisidir (Uysal ve arkadaşları, 2017). Böbrek nakli, SDBY olan hastalar için hastanın sağkalımı, yaşam kalitesi ve uzun süreli sağlık maliyetlerindeki iyileşmeleri sağlaması açısından olumlu olması nedeniyle tercih edilmektedir (Grafals ve arkadaşları, 2019). Nakil, hastanın aktif hayata dahil olması açısından da olumlu olup hasta nakil sonrası daha yüksek

oranda çalışma hayatına katılmakta, anksiyete ve depresyon oranlarında belirgin düşüş olmaktadır (Uslu, 2014).

Türk Nefroloji Derneği'nin 2017 yılına ait verilerine göre, Türkiye'de renal replasman tedavisi alan 77311 hasta bulunmaktadır. Bunlar sırasıyla hemodiyaliz (%75,8), böbrek nakli (%19,8) ve periton diyalizidir (%4,3) (Ateş ve arkadaşları, 2018). Türkiye'de ilk canlı vericiden böbrek nakli 1975 yılında, kadaverik böbrek nakli ise 1978 yılında gerçekleştirilmiştir (Güllülü-Boz, 2019). TND kayıtlarına göre 2017 yılında 3330 hastaya toplam 3342 böbrek nakli (12 hastaya 2017 yılı içinde 2. kez böbrek nakli) yapılmıştır. Toplam böbrek nakli sayısında geçen yıla göre az da olsa azalma gözlenmiştir. Kadavra vericiden nakil oranı %20,7'dir. 2016 yılında %34,6 olan pre-emptif nakil oranı 2017'de daha da artarak %38, 4'e çıkmıştır (Ateş ve arkadaşları, 2018). Halihazırda Amerika Birleşik Devletleri'nde 200.000'den fazla böbrek nakli alıcısı vardır ki bu sayı, 2000 yılındaki hasta sayısının iki katından fazladır (Gill ve arkadaşları, 2019).

Kadavradan ve canlıdan böbrek almak üzere nakil iki şekilde gerçekleşmektedir (Baker ve Watson, 2019; Uslu, 2014). Canlı donörden alınan böbrek kadavradan alınana göre daha kaliteli olup aşağıdaki koşulların sağlanması ile en başarılı nakil sonuçları elde edilmektedir (Baker ve Watson, 2019):

- Bağışçının genç ve sağlık durumunun iyi olması
- Nakil zamanının planlanabilmesi ve operasyonun hasta diyalize başlamadan önce gerçekleşmesi
- Gizli organ hasarının olmaması (Kadavra donörde beyin ölümü ve dolaşımın durması sonucu ortaya çıkan katekolamin ve sitokin fırtınası sonucu gizli organ hasarı gözlenebilir; canlı donörde bu risk söz konusu değildir.)
- Soğuk iskemi süresinin kısa olması (canlı donörde risk yoktur)
- Transplantasyon işleminin normal çalışma saatleri içinde ve profesyonel kişilerce gerçekleştirilmesi

Böbrek nakli alıcıları, bir allogreft alma işlemi ile birlikte bağışıklık sisteminin ek bir aktivasyonuna sahiptir (Abedini ve arkadaşları, 2009) ve greftte nakilden sonra immünolojik cevap beklenir (Özkılıç-Koçyiğit, 2015). Bu cevapların birincisi travma,

ikincisi ise hastanın T hücrelerine antijen sunumudur. Nakilden hemen sonra allogenik donör antijenleri hastanın T hücreleri tarafından direkt ve indirekt olmak üzere iki şekilde tanınır. Direkt tanımada donör antijen salım hücreleri (ASH) hastanın T hücrelerini aktive eder ve bu, nakilden sonraki erken evrede akut rejeksiyona sebep olmaktadır. Ancak indirekt tanımada donörün allopeptitleri işlenir ve hastanın ASH'leri tarafından eksprese edilen hastanın kendi HLA'ları (Human leukocyte antigens-İnsan lökosit antijenleri) ile sunulur ve T hücreleri uyarılır. Bu yol akut rejeksiyonun en büyük sebebidir ve aynı zamanda böbrek, kalp ve akciğer gibi organların kronik rejeksiyonuna sebep olan immünolojik olaylara sebep olur (Özkılıç-Koçyiğit, 2015).

Böbrek nakli konusundaki erken girişimler, immünolojik reddedilme ile kötü izlenim bıraktıysa da, güçlü immünosüpresif ajanların ortaya çıkışı 1 yıllık greft sağkalım oranlarını% 90'ın üzerine çıkarmıştır. Bu başarı aynı zamanda doku uyumluluk testi, organ temini, muhafaza yöntemleri ve perioperatif bakımdaki gelişmelere de atfedilir (Baker ve Watson, 2019). Ancak gerçek şu ki transplantasyonun başarısı, allogreft reddini önleyen ve uzun süreli tutulmaya izin veren güçlü immünoterapilerin kullanılması üzerine kuruludur (Grafals ve arkadaşları, 2019).

Renal transplantasyon sonucu kullanılan immünsüpresiflerin dezavantajları da vardır. Bunlar enfeksiyon ve malignite gelişimidir. Nakil sonrası ilk yıl greft sağ kalım oranları artmış; buna karşın uzun dönem greft sağkalım oranlarında artış gözlenmemiştir. Potent immünosüpresif ajanların kullanımı akut rejeksiyon riskini azaltsa da özellikle kalsinörin inhibitörlerine bağlı gelişen uzun dönem kronik allogreft nefropati riski halen daha önemli bir sorundur (Uysal, 2017).

Transplantasyondan önce böbrek yetmezliği sırasında meydana gelen karmaşık patofizyolojik değişiklikler, genellikle bağışıklık sisteminin baskılanması ile doğrudan ortaya çıkan komplikasyonlarla birleşmektedir (Grafals ve arkadaşları, 2019).

Greft fonksiyonunun kronik bozulması problem olmaya devam etmekte olup, uzun vadeli greft sağkalımındaki olumlu ilerleme, son yirmi yılda yalnızca ufak bir iyileşme göstermiştir (Baker ve Watson, 2019).

Kardiyovasküler hastalık, enfeksiyon ve malignite, böbrek nakli sonrası baskın ölüm nedenleridir (Grafals ve arkadaşları, 2019). Çoğunlukla da kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklı ölümler gerçekleşmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar da doğrudan ateroskleroz ile ilişkili inflamasyon kaynaklı olup bu durum greft kaybına da neden olabilmektedir. Yapılan bazı çalışmalar bazı inflamasyon belirteçlerinin akut greft reddi aşamasının oluşumu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Cueto-Manzano ve arkadaşları, 2005).

Böbrek nakli sonrası görülen komplikasyonlardan biri de hipofosfatemi olup özellikle başarılı böbrek nakli sonrası yaygındır ve hemen transplantasyon sonrası dönemde hastaların %90'ını etkilemektedir. Gerek kardiyovasküler etkiler gerekse hipofosfatemi ve bununla bağlantılı kemik mineral yoğunluğundaki düşüşler, üremik toksinlerle ilişkilendirilmiştir (Liabeuf ve arkadaşları, 2018).

2.3. Üremik Toksinler

Üremi araştırmasının tarihi ürenin keşfiyle başlamakta ve ürenin izolasyonu ve karakterize edilmesi ile devam etmektedir. Bunu in vitro sentezinin keşfi takip etmiş olup böbrek ile ilişkisini açıklayan çalışmalarla süreç devam etmiştir. 20. yüzyılın başlarında diyalizin ortaya çıkması ile de üremik toksinler araştırılmaya başlanmıştır (Eknoyan, 2017).

2.3.1. Üremik toksinlerin sınıflandırılması

Üremi, çeşitli üremik toksinlerin serum konsantrasyonlarındaki artış olarak tanımlanmaktadır. Üremik toksinler, serbest suda çözünür, düşük ağırlıklı, orta ağırlıklı veya proteine bağlı moleküller olarak sınıflandırılmaktadır (Pajek ve arkadaşları, 2018). Farklı kaynaklarda farklı sınıflandırmalar mevcutsa da genel olarak üç temel kategorinin ele alındığı görülmektedir:

- i. Düşük molekül ağırlıklı suda çözünenler, molekül ağırlıkları 500 Dalton'un (Da) altında olan moleküllerdir. Üre, ürik asit, kreatinin spesifik örnekleridir
- ii. Orta molekül ağırlıklı olanlar, ağırlıkları 500 Da ile on binlerce Da arasında değişen solütlerdir.

iii. Proteine bağılı olanlar ise genelde molekül ağırlıkları <500 Da olan, protein bağılı bulunan solütlerdir. Bu grup, albumin afinitesinden dolayı diyalizle temizlenmesi zayıf moleküllerdir (Ackley ve arkadaşları,2018).

Her üç gruba ait örnekler Çizelge 2.2’de gösterilmiştir.

Çizelge 2.2. Gruplarına göre üremik toksinler

Düşük molekül ağırlıklı suda çözünür	Orta molekül ağırlıklı	Proteine bağılı
Sodyum (23) Fosfor (31) Üre (60) Üridin (244) Ksantin (152) Kreatinin (113) Ürik asit (168) ADMA (Asimetrik dimetil arginin) (202) TMAO (Trimetilamin-N-Oksit) (75)	Endotelin (4238) PTH (9225) Leptin (16000) Sitokinler (15000-30000) IG LC (28000-56000) B ₂ -Mikroglobulin (11729) Hyaluranik asit (25000) İnterlökin-1 (32000) İnterlökin-6 (24500) Kolesistokinin (3866)	Homosistein (135) p-kresil sülfat(188) İndoksil sülfat (251) Kinürenin (208) Kinolinik asit (167) İndol-3-asetik asit (175)

Kronik böbrek hastalığı, glomerüler filtrasyon hızı ölçümü ile tanımlanır. Üremik sendrom, GFH’nin zamanla azalmasıyla oluşmaktadır. Üremi özellikle kardiyovasküler, nörolojik, endokrin ve iskelet başta olmak üzere birçok organ sistemini etkileyen üremik toksinlerin birikmesinden kaynaklanmaktadır. Üremik toksinler KBH sırasında yükselmekte ve son dönem böbrek hastalığı sırasında doruk noktasına ulaşmaktadır (Ackley ve arkadaşları, 2018).

Proteine bağılı üremik toksinlerin diyalizle uzaklaştırılması, küçük molekülü olanlara kıyasla çok iç açıcı seviyelerde değildir. İndoksil sülfat ve p-kresil sülfat gibi proteine bağılı üremik toksinlerde, KBH’ye mikrobiyaya bozukluğu da eşlik edince, prekürsörleri olan indol ve p-krezol oluşumu artmaktadır. Bu şekilde eliminasyonda azalma ve üretimde artmanın bir sonucu olarak, dolaşım seviyeleri sağlıklı bireylere kıyasla diyaliz hastalarında 30 kat daha yüksek olabilmektedir (Evenepole ve arkadaşları, 2017). Yıldırım tarafından yapılan çalışmada, hemodiyaliz, periton diyaliz hastalarında ve sağlıklı bireylerdeki indoksil sülfat düzeyleri ortalaması ele alınmış, sağlıklı bireylerde diyaliz hastalarına kıyasla daha düşük İS düzeyleri gözlenmiştir (Yıldırım, 2017)

Üreminin patofizyolojisi ile ilgili yapılan bir çalışmada, üreminin kronik böbrek hastalarında oksidatif stres ve inflamasyonun hem sebebi hem sonucu olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada, p-kresil sülfat ve indoksil sülfat gibi üremik toksinlerin, doku hasarı veya immün hücreleri uyararak anormal inflamasyon ve oksidatif stres oluşturabileceği bildirilmiştir (Abramowitz ve arkadaşları, 2019).

2.3.2. İnflamasyon ve üremi

Kronik böbrek hastalığına bağlı morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden birinin uzun süreli inflamasyon olduğu bilinmektedir (Munoz Mendoza ve arkadaşları, 2017; Hung ve arkadaşları, 2011; Eleftheriadis ve arkadaşları, 2007). Renal fonksiyonlarla ilişkili olarak inflamatuvar belirteçlerin katabolize olamaması sonucu birikimi ve üremik ortamda meydana gelen değişikliklerin inflamasyonu tetiklemesi sonucu KBH'lı hastalarda inflamatuvar belirteçler yüksektir (Yao ve arkadaşları, 2004; Başlar, 2009).

KBH'de, pro-inflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin sistemik dolaşımdaki konsantrasyonlarının çok yüksek olduğunu, bunun da azalmış böbrek klirensi gibi nedenlere bağlı olduğunu raporlayan çalışmalar mevcuttur. Bu yüksekliğin özellikle son evre böbrek yetmezliğinde daha belirgin olduğu belirtilmiştir (Munoz Mendoza ve arkadaşları, 2017; Hung ve arkadaşları, 2011). Yapılan bir çalışmada GFH düzeyi 15-60 mL/dak olan hastaların yarısının CRP düzeyinin >2.1 mg/L olduğu belirtilmiştir (Eustace ve arkadaşları, 2004).

KBH'lı hastalarda kronik inflamasyonun, ateroskleroz, Kardiyovasküler hastalık, kaşeksi ve anemi gibi komorbiditelerin gelişiminde rol oynayabileceğini raporlayan çalışmalardan söz etmek mümkündür (Pahl ve Vaziri, 2015; Kovesdy ve Kalantar-Zadeh, 2010).

Üremik toksinler özellikle KBH'de oluşan inflamasyona neden olan en önemli maddelerdir (Shankar ve arkadaşları, 2011; Carrero ve arkadaşları, 2008; Oberg ve arkadaşları, 2004). Yapılan bir çalışmada, kronik böbrek hastalığında bir üremik toksin olan TMAO seviyesinde artış gözlemlendiği, bunun da vasküler oksidatif stres

ve inflamasyonu artırarak endotel disfonksiyonuna ve kardiyovasküler hastalığa katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Li ve arkadaşları, 2018). Yapılan farklı bir çalışma da TMAO'nun aterojenik olduğunu destekleyen sonuçlar açıklamıştır (Nie ve arkadaşları, 2018). Bir başka üremik toksin FGF23'ün antienflamatuar etkili 1, 25-(OH)₂-vitamin D3 oluşumunu inhibe ederek inflamasyona sebebiyet verdiği belirtilmiştir (Lang ve arkadaşları, 2018). KBH'de KVVH'ye katkıda bulunan önemli bir faktör olan indoksil sülfatın bu hastalıklar arasında ana bağlantı olarak kabul edilebileceği fikrini destekleyen artan sayıda klinik çalışma vardır. İS, böbrek kaynaklı sistemik inflamasyon, bağışıklık sisteminde değişiklikler ve vücudun çeşitli dokularında oksidatif stres oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca İS, hipertansif sıçanlarda bazı hücresel yollarda modülatör roller oynamaktadır (Kaminski ve arkadaşları, 2019). İndoksil sülfatla ilgili farklı bir çalışmada İS'nin proinflamatuar tepkileri ve lökosit stimülasyonunu indüklemekte olduğu gözlenmiş ve interleükin-6 ve glutatyon peroksidaz gibi evre 3-4 kronik böbrek hastalarında artmış inflamatuvar belirteç seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (Lau ve arkadaşları, 2015).

2.3.3. Kronik böbrek hastalığı ile ilişkili üremik toksinler

İndoksil sülfat

Üremik toksinlerin kardiyovasküler hasarda önemli bir rolü vardır ve bu anlamda indoksil sülfatın en etkili üremik toksinlerden biri olduğu düşünülmektedir (Imazu ve arkadaşları, 2017).

İndoksil sülfat, diyetle alınan triptofan metabolizması sonucu ortaya çıkan bir üremik toksindir. İlk önce *Escherichia coli* gibi intestinal bakterilerin triptofanaz enzimi tarafından triptofan, indole çevrilir. Ardından intestinal emilim sonrası karaciğerde indoksil sülfata çevrilir ve böbreklerde proksimal tübüllerden salınır (Imazu ve arkadaşları, 2017; Yıldırım, 2017).

İS'in KBH'de KVVH'ye katkıda bulunan önemli bir faktör olduğu ve bu hastalıklar arasında ana bağlantı olarak kabul edilebileceği fikrini destekleyen artan sayıda klinik çalışma vardır. İS, böbrek kaynaklı sistemik inflamasyon, bağışıklık

sisteminde değişiklikler ve vücudun çeşitli dokularında oksidatif stres oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca İS, hipertansif sıçanlarda bazı hücresele yolaklarda modölatör roller oynamaktadır (Kaminski ve arkadaşları, 2019).

İndoksil sülfat, p-kresil sülfat gibi üremik toksinler, interlökin-6 ve glutatyon peroksidaz gibi evre 3-4 kronik böbrek hastalarında artmış inflamatuvar belirteç seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca bu toksinlerin, sistemik inflamasyon ve damar sertliği ile de bağlantılı olduğu belirtilmiştir (Lau ve arkadaşları, 2015). Kawashima ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise indoksil sülfatın, lenfoblast ve interlökin-2 süpresyonu ile bağlantılı olarak inflamatuvar etkili olabileceği bildirilmiştir (Baretto ve arkadaşları, 2009).

Serumda, indoksil sülfatın % 90'dan fazlası serum albuminine bağlanır. İS, albümine yüksek oranda bağlanması nedeniyle diyaliz ile vücuttan etkili şekilde uzaklaştırılmaz (Niwa ve Shimizu, 2012). 2006'da Yamamoto ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma sonucu indoksil sülfatın endotelde oksidatif stres artışına yol açarak ateroskleroz gelişim ve vasküler inflamasyonda önemli rol oynadığı belirtilmiştir (Yamamoto ve arkadaşları, 2006). Yine 2009 yılında 139 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada indoksil sülfat düzeylerinin kronik böbrek hastalığı olanlarda glomerüler filtrasyon hızı ile ters orantılı olarak arttığı gösterilmiş ve yine aynı hasta grubunda aortik kalsifikasyon ve mortalite ile direkt ilişkili bulunmuştur (Baretto ve arkadaşları, 2009). Farklı bir çalışmada ise peritoneal inflamasyonla indoksil sülfat yüksek oranda ilişkilendirilmiştir (Yıldırım, 2017).

İS, kalpte gözlenen yeniden biçimlemeyi (remodeling) etkileyebilecek olan ERK (ekstraselüler regüle edilen kinaz), P38MAP kinaz (P38 mitojenle aktiveleştirilen protein kinazlar) ve NFkB'nin (NF-kappa B, tüm hücre tiplerinde bulunan bir transkripsiyon faktörü) ekspresyonunu ve aktivasyonunu artırır. Ayrıca İS, renin reseptörlerini ve böylece anjiyotensin reseptörlerini aktive eder. Bu zararlı etkilerden herhangi biri kardiyomiyositleri, kardiyak fibroblastları ve kardiyak endotel hücrelerini etkileyebilir ve kardiyovasküler disfonksiyona neden olabilir (Imazu ve arkadaşları, 2017).

İnsanlarla yapılan bazı çalışmalar, yüksek indoksil sülfat seviyeleri ve çeşitli olumsuz sonuçlar arasında klinik bir ilişki olduğunu göstermiştir. Özellikle KBH'nin erken evrelerinde, yüksek İS seviyelerinin sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, koroner ateroskleroz, koroner stent restenoz ve kalp ölümü ile ilişkileri olmuştur. Bununla birlikte daha ileri KBH ile (hemodiyaliz hastalarında olduğu gibi) yüksek IS seviyelerinin kardiyovasküler olaylar ve kardiyak ölüm ile olan ilişkileri karışıktır. Bir çalışmada özellikle yüksek IS düzeyleri ile kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasında ilişki olmadığı gösterilmektedir. Bu, gelişmiş KBH ile birlikte, zaten son organ hasarı olduğu ve bu nedenle üremik toksin seviyelerinin o kadar önemli olmadığı gerçeğiyle ilgili olabilir (Ackley ve arkadaşları, 2018).

İndoksil sülfat ve diğer bir protein bağlı üremik toksin olan p-kresil sülfat (PKS) ile ilişkili birçok çalışma, bu toksinlerin renal tübüler hücrelerde oksidatif stresi indükleyerek KBH'nin ilerlemesine katkılarını göstermiştir. İlaveten, İS ve PKS'nin, vasküler düz kas hücrelerinde ve endotel hücrelerinde oksidatif stresi indükleyerek, KBH ile ilişkili kardiyovasküler hastalıklara dahil oldukları düşünülmektedir. Kaydedilen bir çalışmada hem İS hem de PKS'nin, KBH ve KBH ile ilişkili komplikasyonların ilerlemesinde rol oynadığını göstermiştir (Asai ve arkadaşları, 2018).

Lekawanvijit ve arkadaşları, 2009'da indoksil sülfat ile ilgili bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışma, ilk kez İS'in sırasıyla NCF (rat neonatal kardiyak fibroblastları), NCM (rat neonatal kardiyak myositleri) ve THP-1 (insan monositik hücre hattı) hücreleri üzerinde pro-fibrotik, pro-hipertrofik ve pro-enflamatuvar etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Çalışmada İS'nin, KBH sırasındaki kardiyovasküler hastalıklara neden olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu nedenle, KBH sırasında görülen kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde yeni bir tedavi yaklaşımı olarak İS'nin veya aktif hale getirdiği yolların azalmasını hedeflemek önerilmiştir (Lekawanjit ve arkadaşları, 2009).

Yapılan bazı çalışmalar da, indoksil sülfatın, transforme büyüme faktörü- β 1 (TGF- β 1), metalloproteinaz-1 doku inhibitörü (TIMP-1) ve plazminojen aktivatörü inhibitörü-1'in (PAI-1) ekspresyonunu artırarak böbrek fonksiyonlarının bozulmasına, glomerüler skleroz ve tubulointerstisyel fibrozisin ilerlemesine yol

açtığı gösterilmiştir (Miyazaki ve arkadaşları, 1997; Motojima ve arkadaşları, 2003). İndoksil sülfatın ayrıca endotel ve düz kas hücre proliferasyonu üzerinde olumsuz etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Bazı ileriye dönük çalışmalar, indoksil sülfat seviyelerinin diyaliz ve KBH hastalarında ateroskleroz ve periferik arter hastalığı ile yakından ilişkili olduğunu öne sürmektedir (Lin ve arkadaşları, 2012).

Fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23)

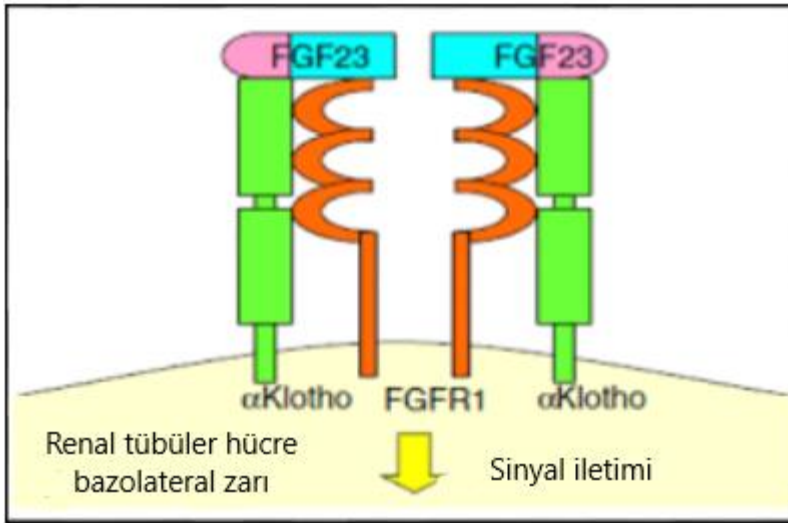
Sağlıklı bireylerde böbrekler, kalsiyum ve fosfor homeostazını farklı mekanizmalarla düzenlemede önemli bir rol oynar. KBH'de normal mineral homeostazı kontrol edilemez ve kalsiyum, fosfor, paratiroid hormonu (PTH), D vitamini ve FGF-23 serum seviyelerinde değişikliklere neden olur (Voinescu ve Martin, 2013).

FGF-23 esas olarak fosfat metabolizmasını düzenleyen osteositler tarafından üretilen bir hormondur. FGF-23, biyolojik etkilerini Klotho'ya bağlı bir şekilde FGF reseptörleri (FGFR) vasıtasıyla oluşturabilmektedir (Asicioglu ve arkadaşları, 2014; Jüppner, 2011). Daha açıklayıcı olursak, FGF-23 ün reseptörleri FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, FGFR-4 olmak üzere 4 tanedir. FGFR-1 distal tübülden, FGFR-3 proksimal tübülden sekrete edilir (Martin ve arkadaşları, 2012). FGF-23 ve FGF-19 alt grubu, otokrin ve parakrin etkileri olan klasik FGF ailesinin aksine, endokrin etkileri olan özel bir gruptur. Bu grubun üyeleri aktif heparan sülfat bağlama bölgelerine sahip olmadığından, heparan sülfat açısından zengin hücre dışı matris ile hidrojen bağları oluşturamazlar, böylece kan dolaşımında ve salgılanan dokudan uzaklaşabilirler. Endokrin FGF'lerin bu özelliği, FGFR'lere düşük bir afiniteye neden olur ve kofaktörün reseptörlere bağlanabilmesi için kofaktör ihtiyacı doğurur. Bu nedenle, FGF-23, FGFR'ye ve aktive edici reseptörlere bağlanma için bir kofaktör olarak α -klotho proteinine ihtiyaç duyar (Donate-Corrae ve arkadaşları, 2012; Kuro-o; 2010). Bağlanma, Şekil 2.1'de gösterilmiştir.

FGF23, birincil olarak kemikten, daha az dalaktan ve beyinden, çok az miktarda ve patofizyolojik koşullar altında böbrek dahil diğer organlardan salınır. FGF23 kalsiyum ve fosfat metabolizmasında, kemiğin mineralizasyonunun regülasyonunda rol oynar. Ayrıca FGF23, renal fosfatın emilimini doğrudan inhibe

eder ve böylece renal fosfat atılımını artırır. Bunun yanısıra FGF23'ün antienflamatuar etkili 1,25-(OH)₂-vitamin D₃ oluşumunu inhibe ederek inflamasyona sebebiyet verdiği gözlenmiştir (Lang ve arkadaşları, 2018) Kronik böbrek hastalığında vasküler inflamasyonu arttıran mekanizmalar, vasküler kalsifikasyona katkıda bulunan düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) veya FGF23 sinyalinin modifikasyonunu içerebilir, ancak kronik böbrek hastalığı olan hastalarda, aterosklerozun hızla ilerlemesinin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır (Hoyer ve Nahrendorf; 2018)

Böbrek nakli hastalarında Ca^{+2} düzeyi çoğunlukla yüksektir. Normal fonksiyon gören greftlerde 1.25-dihidroksivitamin D sentezi artar, FGF-23 etkisiyle üriner fosfor atılımı artar ve devam eden hiperparatiroidi etkisiyle çoğu zaman hiperkalsemi görülür (Işıktaş, 2015).



Şekil 2.1. α -KLOTHO aracılığıyla FGF-23'ün FGFR'ye bağlanması (Ito ve arkadaşları, 2014)

FGF-23'ün renal 1- α hidroksilazı inhibe ettiği, kalsitriol sentezini azalttığı ve renal fosfat tükenmesine neden olduğu gösterilmiştir. FGF-23, kalıtsal ve edinilmiş fosfor tükenmesi bozukluklarının patogeneğinde anahtar rol oynayan fosfatondur. Ayrıca normal fosfor homeostazında fizyolojik bir rol oynadığı gösterilmiştir (Han ve arkadaşları, 2011). Farklı bir çalışmada kalsitriol seviyelerini azalttığı, bunu da proksimal tübüllerde Na/P kotransportunu baskılamak suretiyle fosfatüriyi indükleyerek meydana getirdiği belirtilmiştir (Asicioglu ve arkadaşları, 2014).

Fosfat, vücutta kemik gelişimi, hücre zarı fosfolipid içeriği ve işlevi, hücre sinyalizasyonu ve enerji aktarma mekanizması dahil olmak üzere birçok biyolojik işlem için kritik olan önemli bir mineraldir. Toplam yetişkin bir insanda yaklaşık 700 g fosfor bulunmaktadır. Vücutta, fosfatın %85'i hidroksiapatit kristalleri oluşturmak üzere kalsiyumla bağlı olarak kemikte bulunmakta, geri kalanı büyük ölçüde yumuşak dokularda (%14) ve hücre dışı alanda (sadece %1) dağılmaktadır (Voinescu ve Martin, 2013).

KBH'de serum fosforundaki artış, serum iyonize kalsiyum ve kalsitriol seviyelerindeki azalma sonucunda sekonder hiperparatiroidi gelişmektedir. Bununla birlikte kemikten yüksek oranda salgılanan FGF-23, renal 1-25 hidroksilazı inhibe ederek kalsitriol eksikliğini derinleştirir ve sekonder hiperparatiroidizmi hızlandırarak paratiroid hiperpalazisi sürecini başlatır (Yılmaz, 2017; Voinescu ve Martin, 2013).

Son zamanlarda, çeşitli çalışmalar FGF-23 seviyelerinin hemodiyaliz hastalarında hem de sağlıklı deneklerde bozulmuş vazoreaktivite, artmış arteriyel sertlik, sol ventrikül hipertrofisi, kardiyovasküler mortalite ve ateroskleroz ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Asicioglu ve arkadaşları, 2014). FGF-23'ün, hayvan modellerinde uygulandığında doğrudan sol ventrikül hipertrofisine neden olduğu ve bunun bir FGF-23 inhibisyonu ile zayıflatılabileceği gösterilmiştir. Ek olarak, insan gözlem çalışmalarındaki FGF-23 seviyeleri, KBH hastalarını da etkileyen sol ventrikül hipertrofisi ile yakından ilişkilidir (Wolley ve Hutchison, 2018). Hemodiyaliz alıcılarında kardiyovasküler morbiditenin önemli bir nedeni olan aort kalsifikasyonu, plazma FGF-23 seviyeleri ile önceden öngörülebilmektedir (Jüppner, 2011).

KBH hastalarında renal fosfat homeostazını doğru şekilde tanımlamak zordur. Serum fosfat seviyeleri, erken veya orta evre KBH olan hastaların büyük çoğunluğunda normaldir. Evre 3 veya 4 KBH olan hastaların% 90'ına yakın normal serum fosfat seviyeleri vardır. Serum fosfat seviyeleri daha sonra SDBY'li hastalarda genellikle hiperfosfatemiyeye yol açan pozitif fosfat dengesi sonucunda artmaktadır (Liabeuf ve arkadaşları, 2018). KBH'lı 3879 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, Isakova ve arkadaşları (i) glomerüler filtrasyon hızı azaldıkça serum FGF23 seviyesinin arttığını ve (ii) serum FGF23 ve PTH seviyelerindeki artışın hiperfosfatemiden önce meydana

geldiğini gözlemlemiştir; farklı yerlerde de benzer sonuçlar açıklanmıştır (Isakowa ve arkadaşları, 2015; Liabeuf ve arkadaşları, 2018).

Böbrek nakli hastalarının %90'ında hipofosfatemi, nakil sonrası hiperfosfatüriye bağlı olarak gözlenmektedir. Hipofosfatemi, nakilden 1 yıl sonra hastaların çoğunda düzelmekte, buna karşın idrarla fosfat eliminasyonunda artış devam etmektedir. Nakil sonrası hipofosfateminin gelişiminden glomerüler filtrattan geçen fosforun %80'inin geri emildiği yer olan proksimal tübülde fosforun geri emiliminin bozulması sorumludur. Bu reabsorbsiyon bozukluğu, hiperparatiroidizme, kalsitriol eksikliğine, kortikosteroid tedavisine, bir fosfatonin olan FGF-23'e, hormonlara (örneğin insülin, glukagon, tiroid hormonları) ve metabolik asidoza bağlı gelişebilmektedir (Coşkun, 2013).

Trimetilamin-N-oksit (TMAO)

TMAO, diyetle alınan trimetilaminlerin (başlıca kolin ve karnitin) bağırsak mikrobiyotasına bağlı degradasyon ürünüdür. Metabolizması 3 adımdan oluşur:

- 1) diyet trimetilaminlerin bağırsak mikrobiyal bozunması,
- 2) trimetilaminin karaciğer enzimleri tarafından TMAO'ya dönüştürülmesi ve
- 3) TMAO'nun böbrek tarafından eliminasyon (Yu ve arkadaşları, 2019).

Trimetilamin ayrıca karaciğerde TMAO üretmek için FMO (flavin içeren monooksijenazlar), özellikle FMO3 tarafından oksitlenmektedir (Nieve arkadaşları, 2018).

Plazma TMAO artışı mikrobiyota içeriğine bağlı olarak değişmektedir. Steril farelerde L-karnitin ağırlıklı beslenme sonucu, plazmada TMAO seviyeleri saptanamayacak düzeyde azalmaktadır (Koeth ve arkadaşları, 2013).

Trimetilamin-N-oksit, vasküler inflamasyonu teşvik etmekte, trombosit fonksiyonunu modüle etmekte ve in vivo olarak bir protrombotik fenotip oluşumuna yol açmaktadır ki bunun kalp-damar hastalığının bir sebebi olduğu sanılmaktadır (Liabeuf ve arkadaşları, 2018). Yapılan bir çalışmada, kronik böbrek hastalığının dolaşımdaki TMAO seviyesini arttırdığı, bunun da vasküler oksidatif stres ve inflamasyonu

artırarak kronik böbrek hastalığı ile ilişkili endotel disfonksiyonuna ve kardiyovasküler hastalığa katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Li ve arkadaşları, 2018).

Yapılan bir çalışma, TMAO'nun farelerde ters kolesterol taşınmasını inhibe ederek, makrofajları aktive ederek ve trombosit aktivitesini ve trombozunu artırarak ateroskleroza desteklediğini, ilaveten TMAO üretimini inhibe etmenin aterosklerotik lezyonların oluşumunu azalttığını göstermiştir. Çalışmada ayrıca yüksek TMAO seviyelerinin, kardiyoloji hastalarında geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak daha kötü KVV ve ölüm habercisi olduğunu gözlemlenmiştir (Yu ve arkadaşları, 2019).

Li ve arkadaşları tarafından 2019'da yapılan çalışmada KBH'nin, dolaşımda vasküler oksidatif stres ve inflamasyonu destekleyen, KBH'deki endotel disfonksiyonuna katkıda bulunan TMAO'da artışlara yol açtığını ve bu bulguların, KBH ile ilişkili endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler hastalıktan sorumlu mekanizmalar hakkında yeni bilgiler sağlayabileceği belirtilmiştir (Li ve arkadaşları, 2019).

Açlık plazma TMAO seviyesindeki artış ve KVV öyküsü arasındaki ilişkiyi araştırmak için iki prospektif klinik çalışma yapılmıştır (Aksoyalp ve Nacitahran, 2018). İlk çalışma, antibiyotik veya probiyotik almamış sağlıklı gönüllülerde yapılmış, bir önceki ay içinde antibiyotik veya probiyotik almamış kişilere diyetle fosfatidilkolin verilmiştir. Daha sonra bir hafta antibiyotik (günde 2x500 mg metronidazol ve 1x500 mg siprofloksasin) tedavisinden hemen sonra ve antibiyotik tedavisinden bir ay/daha fazla süre geçtikten sonra diyet tekrarlanmıştır. Fosfatidilkolin verildikten sonra plazmada TMAO tespit edilmiştir. Ancak barsak mikrobiyotasının baskılanmasıyla bu durum değişmiştir. Antibakteriyel tedavinin tamamlanmasından bir ay sonra barsak mikrobiyotası yeniden oluşmuş ve fosfatidilkolin diyeti sonucu TMAO ve döteryum ile işaretlenmiş TMAO tespit edilmiştir (Wang ve arkadaşları, 2014) İkinci çalışma Wang ve ark. tarafından yapılmıştır ve çalışmada, insanlarda oral fosfatidilkolin alımı ile barsak mikrobiyotasında TMAO üretimi ilişkilendirilmiştir. Ayrıca açlık plazma TMAO seviyesi uzun dönemde ölüm, MI veya inme gibi major advers kardiyovasküler olay (major adverse cardiovascular events: MACE) riski ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek TMAO seviyesine sahip hastalarda, MACE riski iki kat artmıştır. Böylece bu çalışmalarda, diyetle alınan fosfatidilkolinden ve barsak mikrobiyotasından üretilen TMAO'nun aterojenik öncülü bir madde olduğu gösterilmiştir (Tang ve arkadaşları,

2014). Başka çalışmalarda da kalp yetmezliği olan hastalarda, TMAO düzeyleri ile KVVH riskinin öngörülebileceği belirtilmiştir (Aksoyalp ve Naci Tahran, 2018).

TMAO ayrıca lipid metabolizmasında ve hücre membranının yapısında yer almaktadır. Kolin ve TMAO artışına sebep olan bir diyet uygulanan farelerde ateroskleroz ile ilişkili multipl makrofaj süpürücü reseptörlerinde sayıca artış gözlenmiştir (Aksoyalp ve Nacitahran, 2018). TMAO'nun aterojenik olduğunu destekleyen birçok farklı çalışmaya da rastlanmaktadır (Nie ve arkadaşları, 2018). TMAO'nun ateroskleroza neden olması sonucu kan basıncını yükseltmesi de söz konusu olabilmektedir (Altuntaş ve Batman, 2017).

2.3.4. Üremi ilişkili inflamasyon belirteçleri

S100B

Kalsiyum iyonu (Ca^{+2}), hücrede birçok fonksiyonun (üreme, apoptozis vb) kontrolünde rolü olan önemli bir sekonder haberci moleküldür. Kalsiyumun salınmasıyla sitozolik serbest Ca^{+2} konsantrasyonundaki değişim, kalsiyum bağlayıcı proteinleri aktive etmekte ve akabinde ilişkili spesifik protein kinazlar fosforile olmaktadır. Bu kalsiyum bağlayıcı proteinlerin farklı alt sınıfları bulunmaktadır ve büyük bir bölümü EF-el motifi adı verilen ortak bir yapıya sahiptir. S100 ailesi de, bu motife sahip üyeleri bulunan bir protein ailesidir (Tandoğan ve Ulusu, 2005).

S100 ailesi, molekül ağırlıkları 3-13 kDa arasında değişen, kalsiyum bağlayıcı EF-el motifine sahip en az yirmi üyesi bulunan bir protein grubudur (Eckert ve arkadaşları, 2004) . S100 proteinleri farklı hedef proteinlerle etkileşerek protein fosforilasyonu, immün cevap, büyüme, farklılaşma, hücre iskeleti hareketi, enzim aktivitesi, Ca^{2+} homeostazisi gibi çeşitli fonksiyonlarda önemli rol oynamaktadır (Gelebart ve arkadaşları, 2005).

Ekstraselüler S100 proteinleri inflamatuvar hücrelerde, nöronlarda, astrositlerde, mikrogliada, endotelial ve epitelyal hücrelerde regülatuar etkilidir. Bir hücre yüzey reseptörü olan RAGE (Receptor for Advanced Glycation End Products), S100B ve S100A12 proteinlerinin inflamatuvar hücrelerde ve nöronlardaki etkisini artırıcı

potansiyel bir reseptör olarak tanımlanmıştır (Fereira ve arkadaşları, 2004). S100B ve RAGE arasındaki etkileşim, vasküler düz kas hücresinin proliferasyonunu düzenlenmektedir (Xiao ve arkadaşları, 2019).

S100 grubuyla ilgili bir çalışma, grupta yer alan proteinlerin ateroskleroz da bulunmak üzere birçok inflamasyonla ilişkili olduğunu açıklayan veriler paylaşmıştır (Xiao ve arkadaşları, 2019). Ancak S100B özelinde ele alındığında S100B'nin daha çok beyin hücre ölümüyle ilişkili olduğu (Sorci ve arkadaşları, 2010; Bianchi ve arkadaşları, 2011), nöroinflamasyonla yakın bir ilişkisi bulunduğu (Mori ve arkadaşları, 2010), Parkinson tanı ve tedavisinde faydalı olabileceği (Choundhury ve arkadaşları, 2011) konusunda bilgiler mevcuttur.

K vitamini

K Vitamini, proteinlerin kalsiyuma bağlanmasını ve diğer bileşiklerle etkileşime girmesini sağlayan proteinlerdeki (örneğin, kan pıhtılaşma proteinleri ve osteokalsin gibi) spesifik glutamik asit (Gla) kalıntılarının post-translasyonel karboksilasyonuna katılmaktadır. Bu, kanın pıhtılaşması ve kemik mineralizasyonu gibi kalsiyum etkileşimlerini içeren işlemler için gerekli bir adımdır (Steiber ve Kopple, 2011).

K vitamini doğada filokinon ve menakinon olmak üzere iki şekilde bulunmaktadır. K vitamininin diyet formu jejunum ve ileumda emilen ve öncelikle karaciğerde depolanan filokinondur. Bağırsaktaki bakteriler ayrıca, distal bağırsaktan emilen ve karaciğerde depolanan menakinon şeklinde de K vitamini üretir. K vitamini eksikliği oluşursa, vücut proteinleri karboksile edilemeyebilir (Steiber ve Kopple, 2011). Karboksile edilmemiş osteokalsin, kalça kırığı göstergesi olarak kullanılmıştır. Bu, K vitamini ile ilişkilidir ve osteoporoz hastalarında karboksile edilmemiş osteokalsin değerinin arttığı gözlenmiştir (Kim ve arkadaşları, 2010).

Matriks Gla proteini (MGP) öncelikle kondrositler ve düz vasküler kas hücreleri tarafından salgılanan ve güçlü bir vasküler kalsifikasyon lokal inhibitörü olarak görev yapan bir maddedir. Bununla birlikte, aktif olmak için MGP fosforile edilmeli ve karboksilatlanmalıdır; bu tür karboksilasyon, K vitaminine bağımlıdır ve MGP'nin salgılanması için fosforilasyon gereklidir. KBH olan hastaların % 72'sinde, K vitamini alımının önerilen seviyelerin altında olduğu görülmüştür (Wuyts ve Dhondt, 2016).

Li ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışma sonucunda K1 vitamini ile böbrekteki inflamasyon ve fibrozisin ilişkili olduğunu bildirmiş, edindikleri sonuçlar ile Vitamin K1 tedavisinin böbreği inflamasyon ve fibrozisten koruyabileceğini açıklamışlardır (Li ve arkadaşları, 2019).

KBH'nin 3 ila 5. evresi arasında bulunan 172 hasta ile K vitamin eksikliğine dair bir çalışma yapılmıştır. Ölçü olarak serum filokinon kullanıldığında, bu popülasyonda % 6 eksiklik tespit edilmiştir. Karboksillenmemiş osteokalsin düzeylerine göre ölçüldüğü zaman ise, -ki bu daha hassas bir ölçümdür- hastaların % 60'ının K vitamini eksikliği olduğu tespit edilmiştir (Holden ve arkadaşları, 2010).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Verilerin Toplanması ve Saklanması

Ankara, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniğine başvuran 81 birey hasta ve 50 birey kontrol grubunu oluşturmak üzere çalışmaya dahil edildi. Çalışmada incelenen hasta grubu, böbrek nakli geçirmiş olup greft reddi yaşamamış, bu konuda durumu stabil olan, 18 yaş üstü kadın ve erkek hastalardan seçildi. Kontrol grubu da, böbrek nakli geçirmemiş, herhangi bir renal hastalığı olmayan, üre ve kreatinin düzeyleri normal sınırlar içinde olan, 18 yaş üstü erkek ve kadın bireylerden oluşturuldu. Çalışmaya katılan bireyler bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (EK-1) ile onayları alındı ve çalışma onayı alınan gönüllü bireylerle yürütüldü.

Bireylerin demografik bilgilerine anket uygulanarak ulaşıldı (EK-2). Bireylerin hastane laboratuvarında rutin olarak ölçülen biyokimyasal parametreleri dosyalarından temin edildi. Her iki gruptan sabah saatlerinde aç alınmak suretiyle plazma eldesi için mor kapaklı EDTA'lı tüplerle ve serum eldesi için sarı kapaklı jelli tüplerle kan numuneleri alındı. Numune alımı hastanede hemşire tarafından gerçekleştirildi. Bireylerden alınan kan örnekleri; serum alınmak üzere Sigma marka santrifüj cihazında 3000-3500 rpm hızda 10 dakika süreyle ve plazma alınmak üzere 3000 rpm hızda 10 dakika santrifüj edilerek ayrıştırıldı. Örneklerin hemoliz olmamasına özen gösterildi. Analizleri yapılana kadar Eppendorf tüplere alınarak birey kodları işaretlendi ve -80°C'lik derin dondurucudamuhafaza edildi.

3.2. Ölçümler ve Kullanılan Yöntemler

Rutin biyokimya parametreleri OlympusAU 5800 analizöründe, hormon parametreleri BeckmanCoulter DXI 800 cihazında, HbA1c değeri Tosoh G8 HPLC analizöründe çalışılmıştır. Sedimentasyon hızı Alifax marka ESR cihazı ile ölçülmüştür.

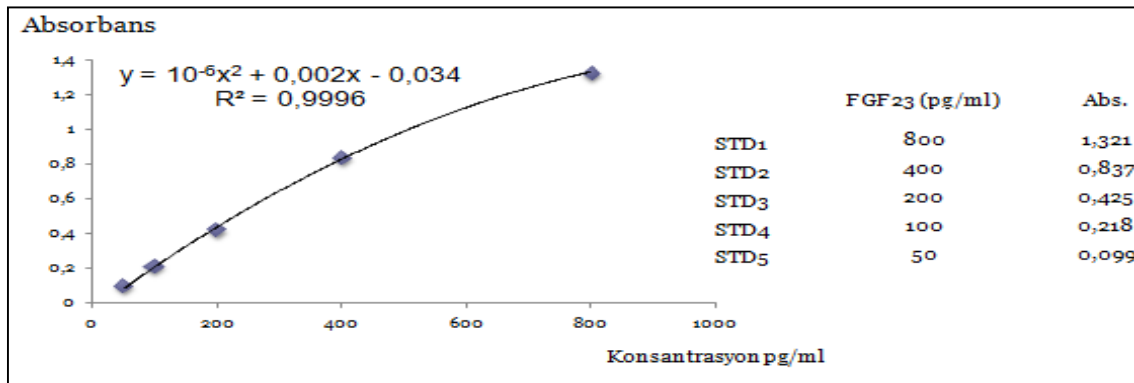
Bireylerin S100B, indoksil sülfat, FGF-23, K vitamini ve TMAO düzeylerinin ölçümleri, BT Lab (Bioassay Technology Laboratory) marka ELİSA kitleri ile Gazi

Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında kit prosedürleri çerçevesinde yapıldı.

3.2.1. FGF-23

FGF-23 düzeyleri, uygun kit prosedürüne uyularak ölçüldü. Bunun için, numune ve paket içerisindeki tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Prosedür direktifleriyle, paket içerisindeki standart ve standart dilüenti kullanılarak, en yoğun 1600 pg/ml ve en az yoğunluğa sahip olan 50 pg/ml olmak üzere 6 tüp standart solüsyonu oluşturuldu. Sadece dilüent, kör olarak kullanıldı. Standart kuyucuklarına standart solüsyonları eklendi. Örnek kuyucuklarına örnekler (40µl) ve örneklerle anti-FGF-23 antikor solüsyon (10 µl) eklendi. Standart kuyucuklarına antikor konulmadı. Ardından kör hariç tüm kuyucuklara Streptavidin-HRP (50µl) eklendi ve kit 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sırasında yıkama solüsyonu hazırlandı. Pakette bulunan konsantre yıkama solüsyonundan 20ml alındı ve distile su ile 500ml'e tamamlanarak yani 1:25 seyreltme yapılarak yıkama solüsyonu hazırlandı. İnkübasyon sonrasında plaka 5 kez yıkandı. Bunun için her kuyucuğa her yıkama sırasında 0, 35 ml solüsyon kullanıldı. Yıkamanın ardından bütün kuyucuklara sırasıyla Substran Solüsyonu A (50µl) ve Substrat solüsyonu B (50µl) eklendi ve kit 37 °C'de 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda bütün kuyucuklara Stop Solüsyonu (50µl) eklendi. Ardından 10 dakika içerisinde dalga boyu 450 nm olmak üzere optik dansite ölçümü gerçekleştirildi.

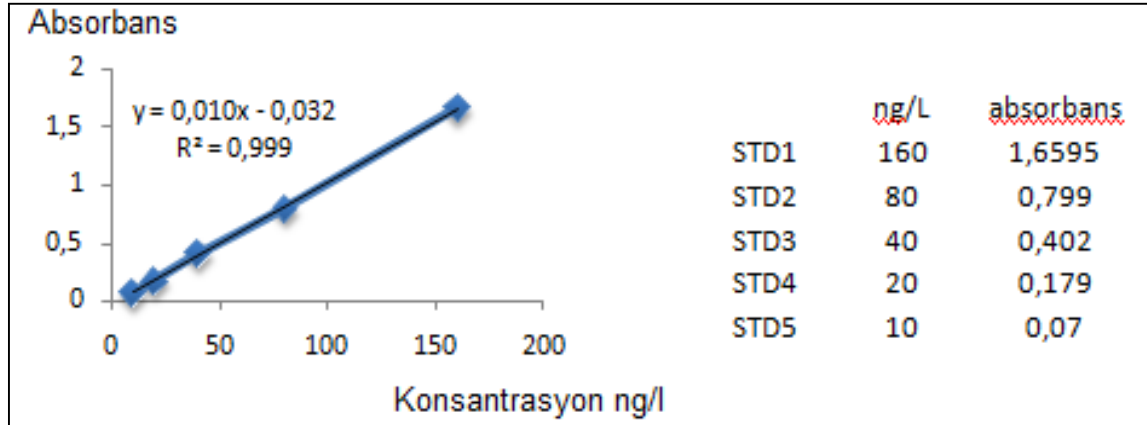
Ölçüm sonucunda FGF-23 için elde edilen standart grafiği Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. FGF-23 standart grafiği

3.2.2. S100-B

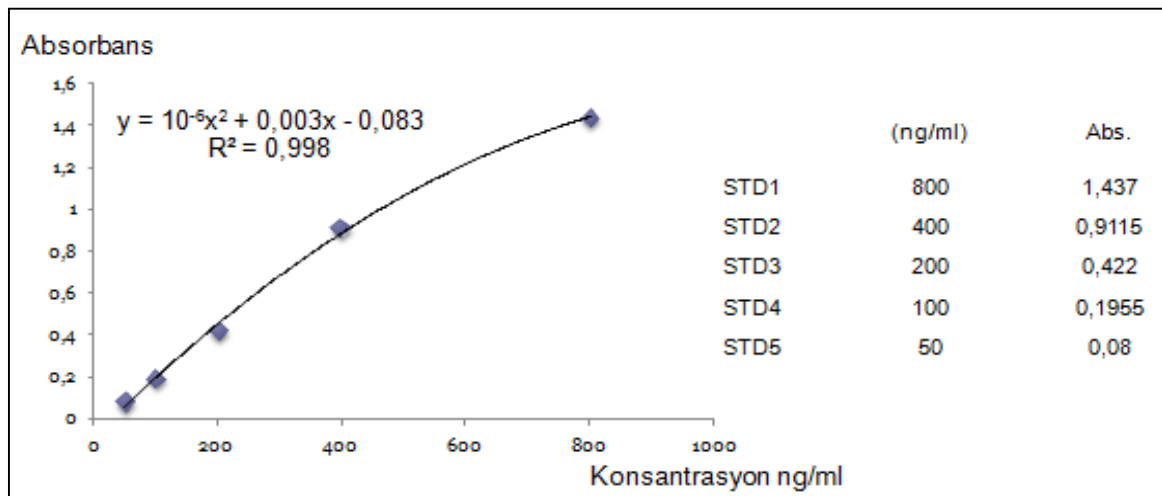
S100-B için uygulanan prosedür, kitte yer alan özel r ajanlar kullanılarak FGF-23 prosedürü gibi uygulandı. Ölçüm sonucunda S100-B için elde edilen standart grafiği Şekil 3.2'de gösterilmiştir.



Şekil 3.2. S100-B standart grafiği

3.2.3. Vitamin K

Vitamin K ölçümleri için uygulanan prosedür, kitte yer alan özel r ajanlar kullanılarak FGF-23 ve S100B prosedürü gibi uygulandı. Ölçüm sonucunda elde edilen standart grafiği Şekil 3.3'de gösterilmiştir.

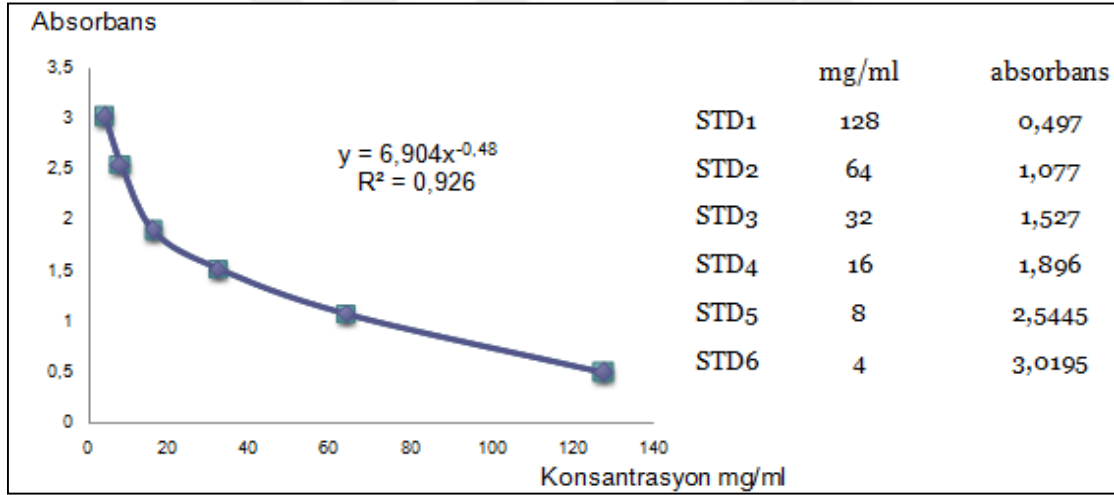


Şekil 3.3. Vitamin K standart grafiği

3.2.4. İndoksil sülfat

İndoksil sülfat ölçümü için uygulanan prosedür şu şekilde uygulandı: Numune ve reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Standart hazırlandı. Örnekler, standartlar ve biyotinlenmiş antijen kuyucuklara eklenerek (kör hariç) 30 dakika 37°C'de inkübe edildi. 5 kez yıkama yapıldı. Yıkamanın ardından standart ve örnek kuyucuklarına konsantre avidin-HRP eklendi ve 30 dakika 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında tekrar 5 kez yıkama yapıldı. Sonra bütün kuyucuklara sırasıyla Substrat Solüsyonu A ve Substrat solüsyonu B eklendi ve kit 37°C'de 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyondan sonra bütün kuyucuklara Stop Solüsyonu eklendi. Ardından 10 dakika içerisinde 450 nm'de absorbands ölçümü yapıldı.

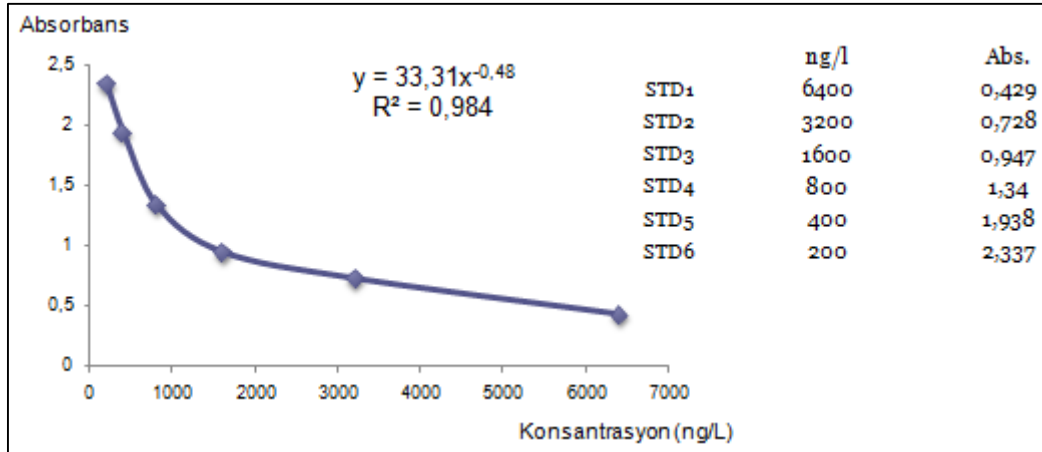
Elde edilen standart grafiği Şekil 3.4'te gösterilmiştir:



Şekil 3.4. İndoksil sülfat standart grafiği

3.2.5. TMAO

TMAO ölçümleri için uygulanan prosedür, kitte yer alan TMAO ölçümüne özel reaktifler kullanılarak indoksil sülfat prosedürü gibi uygulandı. Elde edilen standart grafiği Şekil 3.5'te gösterilmiştir.



Şekil 3.5. TMAO standart grafiği

3.3. Verilerin Değerlendirilmesi

Anket formunda bireylerin yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi (BKİ), ailede kronik hastalık öyküsü, ilaç kullanıp kullanmadıkları, sigara ve alkol kullanımları gibi bilgilere yer verildi. Hasta grubunda ayrıca transplantasyondan önce diyaliz süresi soruldu.

Hasta grubu, 1 yıl ve öncesinde transplant olanlar, operasyonun üzerinden 2 yıl geçmiş olanlar, 3-5 yıl geçmiş olanlar, 6 ve daha fazla yıl geçmiş olanlar olmak üzere, dört sınıfta değerlendirildi.

BKİ, vücut ağırlığı (kg)/boy uzunluğu (m^2) formülü kullanılarak hesaplandı (Pekcan, 2012)BKİ, WHO referans normlarına göre değerlendirildi ve bireyler;

BKİ $\leq$ 18.4 zayıf,

BKİ, 18.5-24.9 normal,

BKİ, 25-29.9 hafif kilolu ve

BKİ $\geq$ 30 obez olarak nitelendirildi (WHO, 2018).

Biyokimyasal olarak rutin ölçülen parametreler arasında açlık glukoz, açlık insülin, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid, total protein, albumin, kan üre azotu, total bilirubin, direkt bilirubin, ALT, AST, ALP, GGT, LDH, hemoglobin, HbA1c, ESR, CRP, PTH, TSH, sodyum, potasyum, kalsiyum ve fosfor değerleri bulunmakta değerlere ait referans aralıklar ekte sunulmuştur (EK-3).

Bu çalışma için gerekli olan etik kurul raporuSağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (EK-4).

3.4. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analiz tekniklerinden Spearman korelasyon analizi, Mann-Whitney ve Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. İlk aşamada kategorik değişkenlerin grupları ile nicel değişkenler arasındaki normallik durumları incelenmiştir. Normallik durumları için gözlem sayılarına göre Shapiro-Wilk (SW) ($n < 50$) ve Kolmogorov-Smirnov (KS) ($n \geq 50$) testine bakılmıştır (Shapiro ve Wilk, 1965, Lilliefors; 1967). Normal dağılıma uygun olmayan veriler için ilişki testleri aşamasında Spearman korelasyon analizi; iki gruplu ortalama karşılaştırmasında Mann-Whitney; ikiden fazla gruplu ortalama karşılaştırmasında ise Kruskal-Wallis testleri uygulanmıştır (McCrum-Gardner; 2008). Test sonuçlarında gözlem sayıları (n), serbestlik dereceleri (sd), aritmetik ortalama (Ort), standart hata (SH), sıra ortalamaları (Sıra Ort) ve anlamlılık değerleri (p) bir arada verilmiştir. İstatistiksel veri analizi bulguları IBM SPSS 21 yazılımı kullanılarak elde edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu araştırma, Ankara Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniğine başvuran hasta grubunu oluşturan 81 birey ve kontrol grubunu oluşturan 50 birey olmak üzere 131 kişi ile yürütülmüştür.

Çizelge 4.1. Bireylerin demografik özellikleri

		n	Hasta (n) n (%)	Kontrol (n) n (%)
Yaş	18-30	10	7 (%70)	3 (%30)
	31-49	79	41 (%51,9)	38 (%49,1)
	50 ve üzeri	42	33 (%78,6)	9 (%21,4)
Cinsiyet	Erkek	77	59 (%76,6)	18 (%23,3)
	Kadın	54	22 (40,7)	32 (%59,3)
BKİ	Zayıf ($\leq 18,4$)	2	0 (%0)	2 (%100)
	Normal (18,5-24,5)	73	59 (%80,8)	14 (%19,2)
	Hafif kilolu (25-29,9)	37	22 (%59,5)	15 (%40,5)
	Obez (≥ 30)	19	0 (%0)	19 (%100)
Sigara kullanımı	Hiç	93	60 (%64,5)	33 (%35,5)
	Halen	14	0 (%0)	14 (%100)
	Geçmişte	24	21 (%87,5)	3 (%22,5)
Alkol kullanımı	Evet	4	1 (%25)	3 (%75)
	Hayır	127	80 (%63)	47 (%27)
Ailede kronik hastalık öyküsü	Yok	53	42 (%79,2)	11 (%20,8)
	Sadece HT	32	27 (%84,3)	5 (%15,7)
	Sadece DM	16	5 (%31,3)	11 (% 68,7)
	HT+DM	9	0 (%0)	9 (%100)
	Diğer	20	7 (%35)	13 (%65)

Çalışmadaki tüm bireylere ait demografik veriler Çizelge 4.1'deki gibidir. Her iki grup ayrı ayrı ele alındığında ise: 50 kişilik kontrol grubu %36 erkek, %64ü kadın; hasta grubu ise %73 erkek ve %27 kadın bireyden oluşmaktadır. Hasta grubunda alkol kullanımı %1,2 iken kontrol grubunda bu oran %6 olarak kaydedilmiştir. Sigara kullanımı ise geçmişte kullananların oranı hastalarda %28, kontrolde %6'dır. Halen sigara kullanan hasta grubunda yokken kontrolde bu oran %28'dir. Hasta grubunda %71, kontrolde ise %66'lık kısım hiç sigara kullanmamış bireylerden oluşmaktadır. Hastalarda BKİ ortalaması $24,1 \pm 0,2$ iken kontrol grubunda BKİ ortalaması $28,05 \pm 0,8$ olarak ölçülmüştür.

Kontrol grubunda bireylerin ailelerinin %78'inde kronik hastalık bulunmakta olup bu hastalıkların büyük bir kısmı hipertansiyon (HT) ve diyabetes mellitus (DM) olarak kaydedilmiştir. Kronik hastalıkların %68'i 1. derece akrabalarda (anne, baba, kardeş) görülmektedir. Hasta grubunda ise bireylerin %48'inin akrabasında

özellikle HT ve DM görülmekte olup bu hastalıklar %44 oranında 1. dereceden akrabalarda gözlenmektedir.

Hasta ve kontrol gruplarına göre biyokimyasal parametrelere ait normallik testi yapılmış, sonuç olarak hasta ve kontrolde biyokimyasal parametrelerin normal dağılıma uygun olmadığı gözlenmiştir.

Çizelge 4.2. Hasta ve kontrol grupları arasında biyokimyasal parametrelere ait ortalama karşılaştırma testi (Mann-Whitney) sonuçları

Değişken	Grup	n	Ort	SH	Sıra Ort.	p
Açlık Kan Glukozu (mg/dl)	Kontrol	50	89.4	1.5	65.4	0.987
	Hasta	80	105.1	6.2	65.5	
Total kolesterol (mg/dl)	Kontrol	50	187.8	6.6	64.8	0.873
	Hasta	80	185.5	5.1	65.9	
HDL (mg/dl)	Kontrol	50	48.7	2.2	68.6	0.462
	Hasta	80	45.6	1.0	63.6	
LDL (mg/dl)	Kontrol	50	126.3	6.0	63.7	0.670
	Hasta	80	125.6	4.3	66.6	
Trigliserid (mg/dl)	Kontrol	50	140.2	22.4	49.5	0.000***
	Hasta	80	176.3	10.2	75.5	
Total Protein (g/l)	Kontrol	48	10.4	2.0	85.7	0.000***
	Hasta	80	8.5	1.2	51.8	
Albumin (g/l)	Kontrol	49	7.2	1.5	82.7	0.000***
	Hasta	80	5.1	0.6	54.2	
Kan üre azotu (BUN) (mg/dl)	Kontrol	49	25.8	0.9	31.4	0.000***
	Hasta	80	53.7	2.9	85.6	
Kreatinin (mg/dl)	Kontrol	49	0.8	0.0	28.7	0.000***
	Hasta	80	2.0	0.2	87.3	
Ürikasit (mg/dl)	Kontrol	50	4.8	0.2	43.1	0.000***
	Hasta	80	6.6	0.2	79.5	
Totalbilirubin (mg/dl)	Kontrol	49	0.5	0.0	57.6	0.077
	Hasta	80	0.6	0.0	69.6	
Direktbilirubin (mg/dl)	Kontrol	50	0.1	0.0	62.9	0.522
	Hasta	80	0.1	0.0	67.2	
ALT (U/l)	Kontrol	50	29.5	4.2	82.3	0.000***
	Hasta	80	15.6	0.8	55.0	
AST (U/l)	Kontrol	50	23.8	2.0	86.4	0.000***
	Hasta	80	16.8	0.9	52.4	
ALP (U/l)	Kontrol	50	74.6	3.4	59.5	0.222
	Hasta	78	89.6	9.4	67.7	
GGT (U/l)	Kontrol	50	36.9	9.8	56.6	0.067
	Hasta	77	43.2	8.9	68.8	
LDH (U/l)	Kontrol	50	195.6	6.9	60.5	0.272
	Hasta	79	199.8	4.4	67.9	
HMG (g/dl)	Kontrol	49	13.6	0.3	72.7	0.066
	Hasta	80	12.9	0.3	60.3	
HBA1C (% mmol/mol Hb)	Kontrol	48	5.6	0.1	55.3	0.048*
	Hasta	78	6.1	0.2	68.5	

Çizelge 4.2. (devam) Hasta ve kontrol grupları arasında biyokimyasal parametrelere ait ortalama karşılaştırma testi (Mann-Whitney) sonuçları

Değişken	Grup	n	Ort	SH	Sıra Ort.	p
ESR (Sedim.) (mm/saat)	Kontrol	50	12.6	1.3	56.9	0.065
	Hasta	78	17.8	1.6	69.3	
CRP (mg/L)	Kontrol	50	3.7	0.6	51.3	0.001**
	Hasta	80	10.8	1.8	74.4	
PTH (ng/l)	Kontrol	50	51.4	2.3	42.0	0.000***
	Hasta	78	122.8	10.4	78.9	
TSH (mIU/l)	Kontrol	50	2.3	0.2	69.5	0.225
	Hasta	78	4.5	2.5	61.3	
Sodyum (mEq/l)	Kontrol	50	141.1	0.9	71.0	0.185
	Hasta	80	138.2	1.6	62.1	
Potasyum (mEq/l)	Kontrol	50	4.4	0.1	68.2	0.515
	Hasta	80	4.3	0.1	63.8	
Kalsiyum (mg/dl)	Kontrol	50	9.4	0.1	64.9	0.880
	Hasta	80	9.4	0.1	65.9	
Fosfor (mg/dl)	Kontrol	49	3.3	0.1	67.9	0.488
	Hasta	80	3.3	0.1	63.2	

Anlamlılık düzeyleri: ***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05. SH: Standart hata. Biyokimyasal parametrelere ait referans değerler EK-3'te sunulmuştur.

Çizelge 4.2'de hasta ve kontrol grupları bazında biyokimyasal parametreler arasındaki ortalama karşılaştırma testi sonuçları gösterilmektedir. Bu sonuçlara göre hasta ve kontrol grupları arasında trigliserit, totalprotein, albümin, BUN, kreatinin, ürikasit, ALT, AST, HBA1C, CRP ve PTH değişkenlerinin ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0.05).

Sıra ortalamaları baz alındığında; kontrol grubunun total protein, albümin, ALT ve AST değişkenlerinin ortalamaları hasta grubuna göre anlamlı ölçüde daha yüksektir. Ancak hasta grubunun trigliserid, BUN, kreatinin, ürik asit, HA1C, CRP ve PTH ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha yüksektir.

Hasta ve kontrol gruplarında üremik toksin ve inflamasyon belirteçlerine ait normallik testi yapılmış, test sonucunda hasta ve kontrol gruplarında tüm parametrelerin normal dağılıma uygun olmadığı görülmüştür.

Çizelge 4.3. Hasta ve kontrol gruplarında üremik toksin ve inflamasyon belirteçlerine ait ortalama karşılaştırma testi (Mann-Whitney) sonuçları

Değişken	Grup	n	Ort	SH	Sıra Ort	p
ESR (mm/saat)	Hasta	78	17.8	1.6	69.3	0.065
	Kontrol	50	12.6	1.3	56.9	
CRP (mg/l)	Hasta	80	10.8	1.8	74.5	0.001**
	Kontrol	50	3.7	0.6	51.2	
İndoksil Sülfat (µg/ml)	Hasta	81	2.0	0.0	72.0	0.020*
	Kontrol	50	2.0	0.0	56.2	
S100-B (ng/l)	Hasta	81	61.2	7.3	81.2	0.000***
	Kontrol	50	11.4	1.1	41.3	
VitK (ng/ml)	Hasta	73	2.8	0.0	45.2	0.000***
	Kontrol	50	3.3	0.1	78.8	
TMAO (µmol/l)	Hasta	78	4.1	0.2	64.6	0.765
	Kontrol	50	4.2	0.3	66.2	
FGF23 (pg/ml)	Hasta	73	214.3	33.1	74.9	0.000***
	Kontrol	49	41.9	4.4	41.6	
PTH (ng/l)	Hasta	78	122.8	10.4	78.9	0.000***
	Kontrol	50	51.4	2.3	42.0	

Anlamlılık düzeyleri: ***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05. SH: Standart hata. Biyokimyasal parametrelere ait referans değerler EK-3'te sunulmuştur.

Çizelge 4.3'de hasta ve kontrol grupları bazında ESR, CRP, İndoksil sülfat, S100-B, Vit. K, TMAO, FGF-23 ve PTH değişkenleri arasındaki ortalama karşılaştırma testi sonuçları gösterilmektedir. Bu sonuçlara göre hasta ve kontrol grupları arasında CRP, İndoksil sülfat, S100-B, Vit.K, FGF-23 ve PTH değişkenleri ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0.05). Sıra ortalamaları baz alındığında; hasta grubunun CRP, indoksil sülfat, S100-B, FGF-23 ve PTH değişkenleri ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha yüksektir. Vit. K ise, kontrol grubunda anlamlı ölçüde daha yüksektir. Hasta ve kontrol grupları arasında TMAO ortalamaları için anlamlı fark yoktur (p>0,05).

Hastaların nakil süresi gruplarına göre normallik testi yapılmış, analiz sonucuna göre, nakil süresi grupları arasında tüm ölçüm parametrelerin normal dağılıma uygun olmadığı görülmüştür.

Çizelge 4.4. Ölçülen parametreler için nakil sürelerine göre ortalama karşılaştırma testi (Kruskal-Wallis) sonuçları

Değişken	Grup	n	Ort	SH	Sıra Ort	p
ESR (mm/saat)	1 yıl ve öncesi	6	19.2	8.3	37.4	0.201
	2 yıl	5	7.0	2.4	18.9	
	3-5 yıl	32	18.3	2.5	40.6	
	6 yıl ve sonrası	35	18.7	2.4	41.8	
CRP (mg/l)	1 yıl ve öncesi	6	13.0	6.4	41.8	0.897
	2 yıl	5	11.0	8.0	37.9	
	3-5 yıl	32	11.1	3.2	38.4	
	6 yıl ve sonrası	37	10.2	2.6	42.4	

Çizelge 4.4. (devam) Ölçülen parametreler için nakil sürelerine göre ortalama karşılaştırma testi (Kruskal-Wallis) sonuçları

Değişken	Grup	n	Ort	SH	Sıra Ort	p
İndoksil sülfat (µg/ml)	1 yıl ve öncesi	6	1.9	0.1	20.8	0.153
	2 yıl	6	2.1	0.1	41.2	
	3-5 yıl	32	2.1	0.0	44.9	
	6 yıl ve sonrası	37	2.0	0.0	40.9	
S100-B (ng/l)	1 yıl ve öncesi	6	100.4	32.3	55.8	0.140
	2 yıl	6	17.0	5.1	24.3	
	3-5 yıl	32	58.2	10.2	41.8	
	6 yıl ve sonrası	37	64.6	12.0	40.6	
VitK (ng/ml)	1 yıl ve öncesi	6	3.2	0.3	39.0	0.068
	2 yıl	6	3.2	0.2	43.6	
	3-5 yıl	32	3.1	0.1	32.9	
	6 yıl ve sonrası	37	3.4	0.1	47.9	
TMAO (µmol/l)	1 yıl ve öncesi	6	3.8	0.7	36.0	0.168
	2 yıl	5	5.3	1.0	52.5	
	3-5 yıl	30	4.7	0.4	44.4	
	6 yıl ve sonrası	37	3.7	0.2	35.0	
FGF-23 (pg/ml)	1 yıl ve öncesi	6	372.5	178.6	47.1	0.582
	2 yıl	5	119.0	48.8	34.3	
	3-5 yıl	30	216.8	50.3	38.1	
	6 yıl ve sonrası	32	197.3	48.7	34.5	
PTH (ng/l)	1 yıl ve öncesi	6	142.1	15.0	52.5	0.372
	2 yıl	5	86.8	28.1	29.6	
	3-5 yıl	30	113.7	14.9	37.8	
	6 yıl ve sonrası	37	131.9	17.8	40.1	

Anlamlılık düzeyleri: ***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05. SH: Standart hata. Biyokimyasal parametrelere ait referans değerler EK-3'te sunulmuştur.

Çizelge 4.4'de nakil süresi grupları bazında ESR, CRP, İndoksil sülfat, S100-B, Vit. K, TMAO, FGF-23 ve PTH değişkenleri arasındaki ortalama karşılaştırma testi sonuçları gösterilmektedir. Bu sonuçlara göre nakil süresi grupları arasında tüm değişkenlerin ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p>0.05).

Kontrol grubunda cinsiyet baz alındığında, erkek ve kadın grupları arasında FGF-23, İndoksil sülfat, TMAO, S100B, Vitamin K, CRP, ESR, PTH belirteçleri için normallik testi yapılmış, sonuç olarak İS ve PTH parametrelerinin normal dağılıma uygun olduğu, diğer parametrelerin normal dağılıma uygun olmadığı gözlenmiştir. Aynı analiz hasta grubunda da cinsiyet bazında yapılmış, sonuç olarak TMAO belirtecinin cinsiyet gruplarına göre hastada normal dağılıma uygun olduğu, diğer parametrelerin normal dağılıma uygun olmadığı görülmüştür. Bu çerçevede uygun testler kullanılarak ortalama karşılaştırma analizleri yapılmış, sonuçlar Çizelge 4.5, Çizelge 4.6, Çizelge 4.7 ve Çizelge 4.8'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.5. Ölçülen parametreler için kontrol gruplarında cinsiyet gruplarına göre ortalama karşılaştırma testi (Mann-Whitney) sonuçları

Değişken	Grup	n	Ort	SH	Sıra Ort	p
FGF23 (pg/ml)	Erkek	18	45.2	8.9	26.3	0.633
	Kadın	31	40.0	4.7	24.3	
TMAO (μ mol/l)	Erkek	18	3.6	0.0	31.6	0.026
	Kadın	32	3.5	0.0	22.0	
S100B (ng/l)	Erkek	18	12.1	1.9	27.3	0.505
	Kadın	32	11.0	1.4	24.5	
VitK (ng/ml)	Erkek	18	2.9	0.0	26.7	0.671
	Kadın	32	2.8	0.0	24.8	
CRP (mg/l)	Erkek	18	5.4	1.5	29.4	0.145
	Kadın	32	2.7	0.4	23.3	
ESR (mm/saat)	Erkek	18	7.0	1.4	16.0	0.001**
	Kadın	32	15.8	1.7	30.9	

Anlamlılık düzeyleri: ***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05 SH: Standart hata

Çizelge 4.5’de kontrol grubunda cinsiyet grupları bazında FGF-23, TMAO, S100B, VitK, CRP ve ESR değişkenleri arasındaki ortalama karşılaştırma testi sonuçları gösterilmektedir. Bu sonuçlara göre, kontrol gruplarında cinsiyet grupları arasında yalnızca TMAO ve ESR ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0.05). Kontrol grubunda erkeklerin ESR ortalamaları kadınlara göre anlamlı ölçüde daha düşük; TMAO ortalamaları ise daha yüksektir.

Çizelge 4.6. Ölçülen parametreler için kontrol gruplarında cinsiyet gruplarına göre ortalama karşılaştırma testi (T-testi) sonuçları

Değişken	Grup	n	Ort	SH	p
İndoksil sülfat (μ g/ml)	Erkek	18	2.0	0.0	0.751
	Kadın	31	2.0	0.0	
PTH (ng/l)	Erkek	18	48.7	4.1	0.717
	Kadın	32	53.0	2.8	

Çizelge 4.6’da kontrol grubunda cinsiyet bazında indoksil sülfat ve PTH değişkenleri arasındaki ortalama karşılaştırma testi sonuçları gösterilmektedir. Bu sonuçlara göre, kontrolde cinsiyet grupları arasında indoksil sülfat ve PTH için istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p>0.05).

Çizelge 4.7. Ölçülen parametreler için hasta gruplarında cinsiyet gruplarına göre ortalama karşılaştırma testi (Mann-Whitney) sonuçları

Değişken	Grup	n	Ort	SH	Sıra Ort	p
FGF23 (pg/ml)	Erkek	52	184.5	37.0	34.2	0.078
	Kadın	21	288.2	68.6	43.9	
İndoksil sülfat (μ g/ml)	Erkek	59	2.0	0.0	40.6	0.778
	Kadın	22	2.1	0.0	42.2	
S100B (ng/l)	Erkek	59	58.1	9.0	38.9	0.192
	Kadın	22	69.6	12.1	46.6	

Çizelge 4.7. (devam) Ölçülen parametreler için hasta gruplarında cinsiyet gruplarına göre ortalama karşılaştırma testi (Mann-Whitney) sonuçları

Değişken	Grup	n	Ort	SH	Sıra Ort	p
VitK (ng/ml)	Erkek	59	3.2	0.1	41.5	0.738
	Kadın	22	3.3	0.2	39.6	
CRP (mg/l)	Erkek	58	9.0	1.8	38.8	0.293
	Kadın	22	15.6	4.8	44.9	
ESR (mm/saat)	Erkek	56	15.4	2.0	34.3	0.001**
	Kadın	22	24.1	2.5	52.7	
PTH (ng/l)	Erkek	56	125.2	13.2	39.3	0.881
	Kadın	22	116.7	15.4	40.1	

Anlamlılık düzeyleri: ***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05 SH: Standart hata

Çizelge 4.7’de hasta gruplarında cinsiyet grupları bazında FGF-23, indoksil sülfat, S100B, VitK, CRP, ESR ve PTH değişkenleri arasındaki ortalama karşılaştırma testi sonuçları gösterilmektedir. Bu sonuçlara göre, hastada cinsiyet grupları arasında yalnızca ESR ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0.05). Hasta grubunda erkeklerin ESR ortalamaları kadınlara göre anlamlı ölçüde daha düşüktür.

Çizelge 4.8. Ölçülen parametreler için hasta gruplarında cinsiyet gruplarına göre ortalama karşılaştırma testi (T-testi) sonuçları

Değişken	Grup	n	Ort	SH	p
TMAO (μ mol/l)	Erkek	59	3.6	0.0	0.871
	Kadın	22	3.6	0.0	

Anlamlılık düzeyleri: ***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05 SH: Standart hata

Çizelge 4.8de hasta grubunda cinsiyet grupları bazında TMAO değişkeni için ortalama karşılaştırma testi sonuçları gösterilmektedir. Hasta grubunda cinsiyet grupları arasında TMAO ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p>0.05).

Hasta ve kontrol grupları, ailede kronik hastalık öyküsüne göre gruplara ayrılmıştır. Kontrol grubunda ailede görülen kronik hastalık öyküsü gruplarına göre normallik testi yapılmış, kontrol grubunda ailede kronik hastalık öyküsü gruplarına göre İndoksil sülfat parametresinin normal dağılıma uygun olduğu, ancak diğer parametrelerin normal dağılıma uygun olmadığı gözlenmiştir. Hasta grubunda ise aynı test sonucunda İndoksil sülfat ve TMAO’nun normal dağılıma uygun olduğu, diğer parametrelerin normal dağılıma uygun olmadığı görülmüştür. Bu çerçevede

uygun testler kullanılarak ortalama karşılaştırma analizleri yapılmış, sonuçlar Çizelge 4.9, Çizelge 4.10, Çizelge 4.11 ve Çizelge 4.12’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.9. Ölçülen parametreler için kontrol grubunda ailede kronik hastalık öyküsü gruplarına göre ortalama karşılaştırma testi (Kruskal-Wallis) sonuçları

Değişken	Grup	n	Ort	SH	Sıra Ort	p
FGF23 (pg/ml)	Yok	11	44.5	13.2	23.4	0.942
	Hipertansiyon	5	36.6	7.6	22.6	
	Diyabet	11	40.7	6.9	23.9	
	Diğer	13	48.4	10.6	26.3	
	HT+DM	9	33.9	4.0	27.7	
TMAO (μ mol/l)	Yok	11	3.5	0.0	20.5	0.079
	Hipertansiyon	6	3.8	0.1	40.8	
	Diyabet	11	3.6	0.1	24.9	
	Diğer	13	3.5	0.1	25.5	
	HT+DM	9	3.5	0.1	22.2	
S100B (ng/l)	Yok	11	10.0	2.5	19.6	0.529
	Hipertansiyon	6	10.1	2.1	24.8	
	Diyabet	11	13.1	2.2	30.4	
	Diğer	13	13.3	2.9	26.9	
	HT+DM	9	9.2	1.1	25.1	
Vit K (ng/ml)	Yok	11	2.9	0.1	25.5	0.260
	Hipertansiyon	6	2.8	0.0	31.6	
	Diyabet	11	2.8	0.0	30.5	
	Diğer	13	2.8	0.0	24.5	
	HT+DM	9	2.8	0.0	16.8	
CRP (mg/l)	Yok	11	4.1	1.5	24.6	0.352
	Hipertansiyon	6	7.7	3.6	32.8	
	Diyabet	11	3.5	0.9	26.9	
	Diğer	13	3.0	0.5	27.0	
	HT+DM	9	1.8	0.5	17.8	
ESR (mm/saat)	Yok	11	9.6	1.9	21.4	0.443
	Hipertansiyon	6	20.8	5.7	34.7	
	Diyabet	11	11.5	3.1	22.8	
	Diğer	13	12.3	2.3	26.0	
	HT+DM	9	12.6	2.9	26.9	
PTH (ng/l)	Yok	11	59.0	5.0	31.7	0.560
	Hipertansiyon	6	53.3	9.3	25.7	
	Diyabet	11	46.5	4.1	21.7	
	Diğer	13	48.6	3.9	23.6	
	HT+DM	9	51.1	6.1	25.2	

Anlamlılık düzeyleri: *** $p < 0.001$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$ SH: Standart hata

Çizelge 4.13’te kontrol grubunda ailede kronik hastalık öyküsü grupları bazında FGF-23, TMAO, S100B, VitK, CRP, ESR ve PTH değişkenleri arasındaki ortalama karşılaştırma testi sonuçları gösterilmektedir. Bu sonuçlara göre, kontrol grubunda ailede görülen kronik hastalık öyküsü grupları arasında tüm parametrelerin ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0.05$).

Çizelge 4.10. Ölçülen parametreler için kontrol grubunda ailede kronik hastalık öyküsü gruplarına göre ortalama karşılaştırma testi (ANOVA) sonuçları

Değişken	Grup	n	Ort	SH	p
İndoksil sülfat (µg/ml)	Yok	11	2.0	0.0	0.214
	Hipertansiyon	5	1.9	0.0	
	Diyabet	11	1.9	0.0	
	Diğer	13	2.0	0.0	
	HT+DM	9	2.0	0.0	

Anlamlılık düzeyleri: ***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05 SH: Standart hata

Çizelge 4.10'da kontrol gruplarında ailede görülen kronik hastalık grupları bazında indoksil sülfat değişkeni arasındaki ortalama karşılaştırma sonucunda kontrol grubunda ailede görülen kronik hastalık öyküsü grupları arasında indoksil sülfat ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p>0.05).

Çizelge 4.11. Ölçülen parametreler için hasta grubunda ailede kronik hastalık öyküsü gruplarına göre ortalama karşılaştırma testi (Kruskal-Wallis) sonuçları

Değişken	Grup	n	Ort	SH	Sıra Ort	p
FGF23 (pg/ml)	Yok	38	255.9	52.7	38.6	0.298
	Hipertansiyon	25	187.1	50.0	35.8	
	Diyabet	4	39.0	6.4	19.3	
	Diğer	6	181.3	68.3	43.7	
S100B (ng/l)	Yok	42	64.2	10.2	40.7	0.968
	Hipertansiyon	27	63.5	13.8	42.5	
	Diyabet	5	60.4	35.7	39.4	
	Diğer	7	34.8	10.0	38.1	
Vit K (ng/ml)	Yok	42	3.2	0.1	37.8	0.502
	Hipertansiyon	27	3.4	0.1	44.5	
	Diyabet	5	3.4	0.3	51.2	
	Diğer	7	3.2	0.2	39.0	
CRP (mg/l)	Yok	42	13.5	3.2	42.4	0.870
	Hipertansiyon	26	7.2	1.7	38.3	
	Diyabet	5	6.8	3.1	41.5	
	Diğer	7	10.9	5.8	36.6	
ESR (mm/saat)	Yok	40	18.2	2.4	39.7	0.395
	Hipertansiyon	26	19.0	2.8	42.2	
	Diyabet	5	20.6	7.7	42.8	
	Diğer	7	9.7	2.5	26.0	
PTH (ng/l)	Yok	40	122.5	14.7	40.0	0.043*
	Hipertansiyon	26	98.6	15.3	32.6	
	Diyabet	5	223.0	46.6	62.6	
	Diğer	7	143.0	34.5	45.6	

Anlamlılık düzeyleri: ***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05

Çizelge 4.11'de hasta grubunda ailede görülen kronik hastalık öyküsü grupları bazında FGF-23, S100B, VitK, CRP, ESR ve PTH değişkenleri arasındaki ortalama karşılaştırma testi sonuçları gösterilmektedir. Bu sonuçlara göre, hasta grubunda ailede görülen kronik hastalık öyküsü grupları arasında yalnızca PTH ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0.05). Çoklu

karşılaştırma testi sonuçlarına göre; yakınlarında diyabet hastalığı görülen bireylerin PTH ortalamalarının diğer gruplara göre anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Çizelge 4.12. Ölçülen parametreler için hasta grubunda ailede kronik hastalık öyküsü gruplarına göre ortalama karşılaştırma testi (ANOVA) sonuçları

Değişken	Grup	n	Ort	SH	p
İndoksil sülfat (µg/ml)	Yok	42	2.1	0.0	0.298
	Hipertansiyon	27	2.0	0.0	
	Diyabet	5	1.9	0.1	
	Diğer	7	2.1	0.1	
TMAO (µmol/l)	Yok	42	3.6	0.0	0.968
	Hipertansiyon	27	3.6	0.0	
	Diyabet	5	3.7	0.1	
	Diğer	7	3.7	0.1	

Anlamlılık düzeyleri: ***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05 SH: Standart hata

Çizelge 4.12’de hasta grubunda ailede kronik hastalık öyküsü bazında indoksil sülfat ve TMAO değişkenleri arasındaki ortalama karşılaştırma testi sonuçları gösterilmektedir. Bu sonuçlara göre, hasta grubunda ailede görülen kronik hastalık öyküsü grupları arasında indoksil sülfat ve TMAO ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p<0.05).

Çizelge 4.13. Kontrolde üremik toksinler ve inflamasyon belirteçleri korelasyon analizi

Değişken	İndoksil sülfat		FGF-23		S100-B	
	r	p	r	p	r	p
ESR	-0.038	0.794	0.088	0.546	0.100	0.489
CRP	-0.273	0.055	0.048	0.742	0.122	0.398
Vit. K	-0.095	0.401	-0.137	0.248	0.040	0.721
TMAO	0.068	0.640	-0.145	0.322	0.112	0.438
PTH	-0.048	0.744	-0.178	0.222	-0.205	0.153

Anlamlılık düzeyleri: ***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05.

Çizelge 4.14. Hastalarda üremik toksinler ve inflamasyon belirteçleri korelasyon analizi

Değişken	İndoksil sülfat		FGF-23		S100-B	
	r	p	r	p	r	p
ESR	-0.034	0.768	0.190	0.116	0.049	0.670
CRP	-0.104	0.358	-0.020	0.867	-0.037	0.747
VitK	-0.118	0.413	0.384	0.006***	0.283	0.000***
TMAO	0.406	0.000***	-0.100	0.406	-0.026	0.817
PTH	-0.071	0.559	-0.060	0.612	-0.102	0.373

Anlamlılık düzeyleri: ***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05.

Çizelge 4.13 ve Çizelge 4.14’te hasta ve kontrol grupları bazında indoksil sülfat, FGF23 ve S100-B değişkenleri ile ESR, CRP, Vitamin K, TMAO ve PTH

değişkenleri arasındaki ilişkileri betimleyen Spearman korelasyon analizi sonuçları gösterilmektedir. Bu sonuçlara göre hasta grubunda indoksil sülfat ile TMAO arasında; FGF23 ile Vit. K arasında; S100-B ile Vit. K arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubunda ise ölçülen parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p<0.05$). İstatistiksel olarak anlamlı ilişkiye sahip olan Spearman korelasyon katsayıları ilişkilerin gücüne göre yorumlanmıştır (Akoglu; 2018).

Bu ilişkilere göre; hasta grubunda indoksil sülfat ile TMAO arasında aynı yönlü ve düşük; FGF-23 ile VitK arasında aynı yönlü ve düşük; S100-B ile Vitamin K arasında aynı yönlü ve düşük düzeyde ilişki mevcuttur.

Çizelge 4.15. Kontrol grubunda yaş ve BKİ ile üremik toksinler ve inflamasyon belirteçlerine yönelik korelasyon analizi sonuçları

Değişken	Yaş		BKİ	
	r	p	r	p
FGF23	0.047	0.749	0.055	0.707
İndoksil sülfat	0.117	0.418	0.014	0.923
TMAO	-0.165	0.253	0.123	0.396
S100B	0.041	0.778	0.108	0.457
Vit-K	-0.253	0.077	-0.002	0.990
CRP	0.098	0.497	0.475	0.000***
ESR	0.466**	0.001	0.171	0.234
PTH	-0.124	0.391	0.096	0.509

Anlamlılık düzeyleri: *** $p<0.001$; ** $p<0.01$; * $p<0.05$.

Çizelge 4.16. Hasta grubunda yaş ve BKİ ile üremik toksinler ve inflamasyon belirteçlerine yönelik korelasyon analizi sonuçları

Değişken	Yaş		BKİ	
	r	p	r	p
FGF23	0.171	0.151	-0.106	0.379
İndoksil sülfat	0.067	0.556	0.235*	0.037
TMAO	-0.221*	0.049	0.149	0.191
S100B	0.055	0.626	-0.106	0.352
Vit-K	-0.196	0.082	0.125	0.271
CRP	0.083	0.462	-0.133	0.247
ESR	0.146	0.202	-0.260*	0.022
PTH	-0.181	0.114	0.142	0.221

Anlamlılık düzeyleri: *** $p<0.001$; ** $p<0.01$; * $p<0.05$.

Çizelge 4.15 ve Çizelge 4.16'da hasta ve kontrol grupları bazında yaş değişkeni ve BKİ ile FGF-23, indoksil sülfat, TMAO, S100B, Vit-K, CRP, ESR ve PTH değişkenleri arasındaki ilişkileri betimleyen Spearman korelasyon analizi sonuçları gösterilmektedir. Bu sonuçlara göre kontrol grubunda yaş değişkeni ile ESR, BKİ

ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p<0.05$). Hasta grubunda ise yaş değişkeni ile TMAO, BKİ ile indoksil sülfat ve ESR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p<0.05$).

Bu ilişkilere göre; kontrol grubunda yaş değişkeni ile ESR arasında aynı yönlü ve düşük düzeyde; BKİ ile CRP arasında da aynı yönlü ve düşük düzeyde ilişki mevcuttur. Benzer şekilde hasta grubunda yaş değişkeni ile TMAO arasında ters yönlü ve düşük düzeyde; BKİ ile indoksil sülfat arasında aynı yönlü ve düşük düzeyde; BKİ ile ESR arasında ters yönlü ve düşük düzeyde ilişki mevcuttur.



5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığının bir özelliği de hastalarda idrarla toksik solütlerin (metabolik olarak aktif olanlarına üremik toksin denmektedir) atılımıdır. Bu üremik toksinler renal fibroz, anemi, kemik hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere çok sayıda patolojiye neden olabilmektedir (Mutsaers ve arkadaşları, 2013). Üreminin patofizyolojisi incelendiğinde, üreminin kronik böbrek hastalarında oksidatif stres ve inflamasyonun hem sebebi hem sonucu olduğu gözlenmektedir (Abramowitz ve arkadaşları, 2019).

Çalışmamızdaki üremik toksinlerden FGF23, kalsiyum ve fosfat metabolizmasında, kemiğin mineralizasyonunun regülasyonunda rol oynamakta, renal fosfatın emilimini doğrudan inhibe etmekte ve böylece renal fosfat atılımını arttırmaktadır. Bunun yanı sıra FGF23'ün antienflamatuvar etkili 1, 25 (OH) 2D3 oluşumunu inhibe ederek inflamasyona dolaylı şekilde yol açtığı gözlenmiştir (Lang ve arkadaşları, 2018). İndoksil sülfatın endotelde oksidatif stres artışına yol açarak ateroskleroz gelişim ve vasküler inflamasyonda etkin olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada indoksil sülfat düzeylerinin kronik böbrek hastalığı olanlarda glomerüler filtrasyon hızı ile ters orantılı olarak arttığı gösterilmiş ve aynı çalışmada aortik kalsifikasyon ve mortalite ile direkt ilişkili bulunmuştur (Yıldırım, 2017). Diğer bir üremik toksin TMAO vasküler inflamasyonu teşvik eder, trombosit fonksiyonunu modüle eder ve in vivo olarak bir protrombotik fenotip oluşumuna yol açar ki bunun kalp-damar hastalığının bir sebebi olduğu sanılmaktadır (Liabeuf ve arkadaşları, 2018). Yapılan bir çalışmada, kronik böbrek hastalığının dolaşımdaki TMAO seviyesini arttırdığını, bunun da vasküler oksidatif stres ve inflamasyonu artırarak, kronik böbrek hastalığı ile ilişkili endotel disfonksiyonuna ve kardiyovasküler hastalığa katkıda bulunduğunu göstermektedir (Li ve arkadaşları, 2018).

S100 proteinleri farklı hedef proteinlerle etkileşimlere girerek, protein fosforilasyonu, immün cevap, büyüme, farklılaşma, hücre iskeleti hareketi, enzim aktivitesi, Ca^{2+} homeostazisi gibi çeşitli fonksiyonlarda önemli rol oynamakta, önemli bir nöroinflamasyon belirteci sayılmaktadır. K vitamini de, vasküler

kalsifikasyon ve kemik hastalıkları mekanizmasıyla ilişkilendirilen önemli bir belirteçtir (Wuyts ve Dhondt, 2016).

2018 yılında yapılan bir çalışmada, indoksil sülfat seviyelerinin KBH ve SDBY için yüksek olduğu, buna karşın renal transplantasyonun ilk evresinde (1 ay) düşüş gösterdiği ve ilerleyen zamanlarda tekrar artmadan mevcut seviyede kalabileceği gösterilmiştir (Liabeuf ve arkadaşları, 2018). Bu çalışmada nakil süresi grupları baz alınarak indoksil sülfat ortalama karşılaştırma testi ele alındığında, nakil süresi grupları arasında İndoksil sülfat ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Bkz. Çizelge 4.4).

2017'de yapılan bir çalışmada ise indoksil sülfat düzeylerinin, diyaliz hastalarına oranla sağlıklı bireylerde daha düşük olduğu gösterilmiştir. (Yıldırım, 2017). Öte yandan Huang ve arkadaşları, 2012'de yaptıkları bir çalışmayla, renal transplantlı hastalarda kötü beslenme sonucu indoksil sülfat seviyesinin arttığı, bunun sonucunda da renal fonksiyon bozukluğunda artışın mümkün olduğunu belirtmişlerdir (Huang ve arkadaşları, 2012).

Liabeuf ve arkadaşları tarafından renal transplantlı hastalarda indoksil sülfat düzeylerine ilişkin bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada 311 böbrek nakli hastasında, nakilden hemen önce ve daha sonra 1 ay ve 12 ay sonunda İS seviyeleri ölçülmüştür. Böbrek transplantasyonundan sonra İS seviyelerinde hızlı bir anlamlı azalma (normal değer in altında veya yakınında) gözlemlenmiştir. 12. aydaki İS seviyeleri, benzer GFH düzeylerine sahip olmasına rağmen, nakil yapılmayan hastalarda nakil hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek ölçülmüştür (Liabeuf ve arkadaşları, 2016).

Çalışmamızda ise hasta ve kontrol grupları arasında indoksil sülfat ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0.05$). Sıra ortalamaları baz alındığında; hasta grubunun İndoksil sülfat ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha yüksektir (Bkz. Çizelge 4.3). Nakil süresi grupları bazında indoksil sülfat ortalama karşılaştırma testi ele alındığında, nakil süresi grupları arasında İndoksil sülfat ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Bkz. Çizelge 4.4). Bu sonuçlar, yukarıda bahsedilen ve

indoksil sülfat seviyelerinin transplantlı hastalarda düştüğü sonucunu desteklemektedir. Ancak Liabeuf ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan çalışmayla, nakil süresi üzerinden geçen zamanla İS seviyelerinde artış gözlenmesi sonucuyla uyuşmamaktadır. Elimizde, hasta grubuna ait beslenme verileri bulunmamaktadır. Bundan dolayı bu çalışmayla net bir çelişki söz konusu değildir. Ayrıca çalışmamız sonucunda hasta grubunda İS ile BKİ seviyeleri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir.

İyi bir greft fonksiyonu elde edildiğinde, hipofosfatemi böbrek naklinden sonra genelde gözlenmektedir ve birkaç ay sürmektedir. Öyle ki hipofosfatemi düzeyi genellikle oral ve bazen parenteral fosfor takviyesini gerektirecek ciddiyettir (Grafals ve arkadaşları, 2019). Bunun sebebinin inatçı hiperparatiroidizm olduğu düşünülmekte, bununla birlikte, hipofosfatemi düşük PTH seviyelerine rağmen ortaya çıkabilmekte ve yüksek PTH seviyeleri normalleştikten sonra da devam edebilmektedir. FGF-23 transplantasyondan sonra hipofosfateminin baskın bir nedeni olarak gösterilmiştir (Evenepoel ve arkadaşları, 2007; Bhan ve arkadaşları, 2006; Larsson ve arkadaşları, 2003). Böbrek nakli hastalarıyla yapılan farklı bir çalışmada, FGF-23 düzeyleriyle hipofosfatemi arasında bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir. Çalışma sonucunda, nakil sonrası FGF-23 seviyeleri önemli ölçüde azalma gözlenmiştir. Erken nakil sonrası döneminde, fosfatın hızla azaldığı, bunun da FGF-23'ün böbrek tarafından temizlendiğinin göstergesi olduğu, ancak arta kalan FGF-23'ün hipofosfatemiye katkıda bulunabileceğini belirtilmiştir. Çalışmada ayrıca bu ilişki paratiroid hormon açısından da değerlendirilmiş, ancak ilişki gözlenmemiştir (Han ve arkadaşları, 2012).

Yaptığımız çalışmada hasta grubunda PTH ortalaması $122,8 \pm 10,4$ ng/L, kontrol grubunda $51,4 \pm 2,3$ ng/L ölçülmüş olup, kontrol grubu ortalaması hastane ölçüm sonuçlarında verilen referans değerler içerisinde ve hasta grubu ortalaması referans değerinin üzerindedir ($12-88$ ng/L). Serum fosfor düzeyleri ise hasta ve kontrol için de $3,3 \pm 0,1$ mg/dl olup referans sınırlar ($2,5-4,5$ mg/dl) içerisinde (Bkz. Çizelge 4.2, EK-3). Bu sonuçlar, her iki grupta da ortalama olarak hipofosfatemi gözlenmediğini göstermektedir. FGF-23 ve PTH ortalamaları çalışmamız sonucunda hasta grubunda kontrole kıyasla daha yüksekken (Bkz. Çizelge 4.3) iki grupta da hipofosfatemi gözlenmemiştir. Bu anlam da yukarıdaki

çalışmalardaki verilerle uyumluluk göstermemektedir. Ancak bu çalışmadaki hastaların nakil üzerinden geçen sürelerinin yukarıda bahsedilen çalışmadaki hastalardan uzun olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

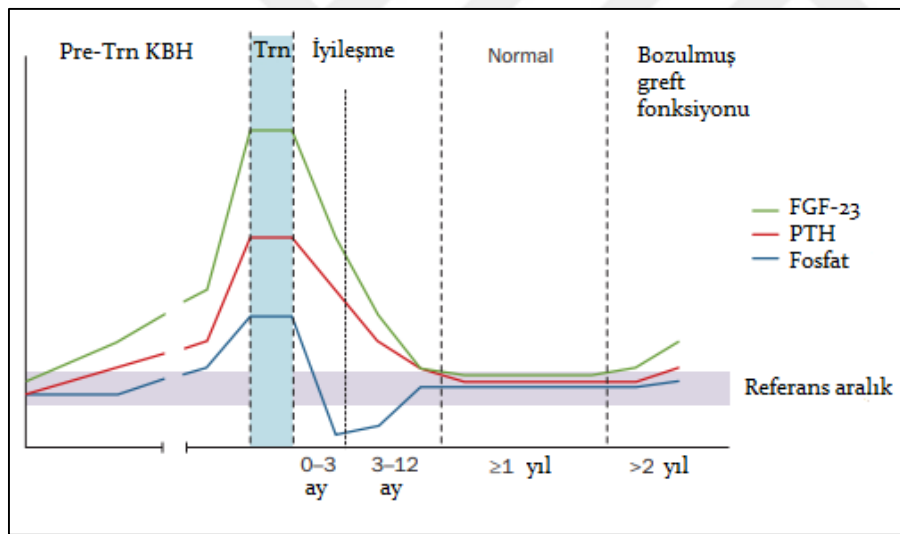
David ve arkadaşları, FGF-23 ve inflamasyon ilişkisini araştırmak üzere bir çalışma yapmışlardır (David ve arkadaşları, 2016). Çalışmada; yabani farelerde *Brucella abortus* veya interlekin-1 β (IL-1 β) tek enjeksiyonları sayesinde inflamasyon oluşturulmuş ve FGF-23 düzeyleri incelenmiştir. Çalışma sonucunda kronik inflamasyonun, biyolojik olarak aktif FGF-23'ün dolaşımdaki seviyelerini arttırdığı, akut inflamasyon ise fonksiyonel demir eksikliğini indüklediği ve FGF-23 üretimini arttırdığı belirtilmiştir. Ayrıca renal FGF-23 mRNA ekspresyonunun IL-1 β 'ya yanıt olarak önemli ölçüde arttığı, ancak etkinin kemikteki dramatik artışa kıyasla daha az olduğu öne sürülmüştür (David ve arkadaşları, 2016).

Asicioglu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, renal transplantlı hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında FGF-23 düzeyleri ve karotis intima media kalınlığı (KİMK) gözlenmiştir. Çalışma sonucunda hasta grubunda FGF-23 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek olmasına rağmen, KİMK değerleri her iki grupta da benzer olduğu açıklanmıştır (Asicioglu ve arkadaşları, 2014).

Evenepoel ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise başarılı böbrek nakli geçirmiş hastalarda, operasyondan 1 yıl sonrasında FGF-23, PTH, kalsiyum ve fosfor düzeyleri gözlemlenmiştir. Sonuç olarak transplantasyondan 1 yıl sonra FGF-23 düzeylerinin KBH hastalarındakilere benzer olduğu belirtilmiştir. Kalsiyum ve PTH düzeyleri anlamlı derecede yüksekken, nakil sonrası fosfor düzeylerinin KBH hastalarına göre anlamlı olarak daha düşük olduğu belirtilmiştir (Evenepoel ve arkadaşları, 2008).

Renal transplantasyonla ilişkili olarak, FGF-23, PTH ve serum fosfat düzeylerinin gözlemlendiği bir çalışma yapılmıştır (Wolf ve arkadaşları, 2016). Transplantasyondan önce, her üç parametrenin de dolaşım seviyelerinin böbrek fonksiyon düşüşüne paralel olarak arttığı görülmüştür. Transplantasyon sırasında, hastaların aşırı derecede yüksek FGF-23 ve PTH seviyelerine sahip olabileceği ve transplantasyondan sonra, iyileşme sürecinde FGF-23 ve PTH'nin restore edilmiş

böbrek fonksiyonuna rağmen aylarca yüksek kalabileceği; bu etkinin nakil sonrası hipofosfateminin gelişmesine katkıda bulunabileceği açıklanmıştır. İyileşme döneminden sonra ise, üçüncül hiperparatiroidizm durumunda PTH'nin yüksek kalabileceği, ancak tüm parametrelerin normal aralığa dönebileceğinin de üzerinde durulmuştur. Bozulmuş greft fonksiyonundan dolayı nakil öncesi KBH düzeyinde olduğu gibi FGF-23 başta olmak üzere her üç parametrenin de seviyelerinde tekrar artış gözlemlenebileceği de belirtilmiştir. Gözlenen bu durumlar Şekil 5.1'de gösterilmiştir (Baia ve arkadaşları, 2015, Wolf ve arkadaşları, 2016). Yaptığımız çalışmada FGF-23 ve PTH düzeyleri sağlıklı kontrol grubuyla transplantlı hastalar arasında kıyaslanmış ve hastalarda her iki düzey de daha yüksek bulunmuştur. Bu da FGF-23 ve PTH düzeylerinin transplantasyondan sonra aylarca yüksek kalabileceğini belirten yukarıdaki çalışmaları desteklemektedir. Buna karşılık her iki grupta da fosfor düzeyleri normal olup hipofosfatemi gözlenmemiştir.



Şekil 5.1. FGF-23, PTH ve serum fosfat düzeylerinin transplantasyon sonrasında gözlemlenen değerleri (Baia ve arkadaşları, 2015; Wolf ve arkadaşları, 2016)

Çalışmamızda hastalarda ölçülen FGF-23 düzeyi ortalaması $214,3 \pm 33,1$ pg/ml ve kontrol grubunda $41,9 \pm 4,4$ pg/ml olarak ölçülmüştür. Bu ölçümler kontrol grubunda gözlenen FGF-23 ortalamasının normal sınırlar içinde bulunduğunu; buna karşın hasta grubundaki ortalamaların normal sınırların çok üzerinde ve KBH düzeyinde olduğunu göstermiştir. Referans aldığımız çalışmaya göre normal serum FGF-23 konsantrasyonları 5-50 pg/mL arasında değişirken, böbrek hastalarında seviyelerin normalin 100 ila 10.000 katı arasında değiştiği bildirilmiştir

(Shalhoub ve arkadaşları, 2011). Yaptığımız çalışma neticesinde, FGF-23 seviyelerinin, nakil üzerinden geçen süreler baz alınarak yapılan bütün hasta gruplarında referans değerlerin üzerinde bulunduğu gözlenmiştir ve bu, Liabeuf ve arkadaşları tarafından 2018'de yapılan çalışmada belirtilen FGF-23 ile ilgili transplantlı hastalarda gözlenen verilerle uyumluluk göstermektedir (Bkz. Şekil 5.1).

Stubbs ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada TMAO düzeyleri sağlıklı kontrol grubunda, hastalığın 3., 4., 5. evrelerinde bulunan KBH'lı bireylerde, SDBY hastalarında ve transplantasyonlu hastalarda ölçülmüştür. Çalışma sonucunda TMAO seviyelerinin sağlıklı bireylerde normal olup KBH evreleri ilerledikçe artış gösterdiği gözlemlenmiştir. SDBY hastalarında konsantrasyon ortalamasının, normal böbrek fonksiyonuna sahip kontrol grubumu ortalamalarından yaklaşık 30 kat daha yüksek olduğu raporlanmıştır. Ayrıca başarılı renal transplantasyon geçiren 6 bireyde nakilden önce ve üç ay sonra TMAO konsantrasyonları ölçülmüş, agresif bir düşüşle karşılaştığı belirtilmiştir (Stubbs ve arkadaşları, 2016). Benzer şekilde Missailidis ve ark. TMAO düzeylerinin böbrek naklinden sonra hızla düştüğünü ve takip eden en az iki yıl boyunca artış göstermediğini bildirmişlerdir (Missailidis ve arkadaşları, 2016).

Yapılan prospektif bir çalışmada, 51 böbrek alıcısında transplantasyon sırasında ve daha sonra 7 gün, 3 ay ve 12 ay sonra çeşitli üremik toksinlerin seviyeleri izlenmiştir. Analiz edilen tüm üremik toksinlerin düzeyleri nakilden sonraki ilk yedi gün içinde hızla düştüğü belirtilmiştir. KBH'lı hastalar sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, serum TMAO düzeyi 7. günde anlamlı olarak daha düşük olduğu, ancak 3. ayda veya 12. ay sonrasında anlamlılığın önemli ölçüde azalmış olduğu belirtilmiştir (Poesen ve arkadaşları, 2016).

Liabeuf ve arkadaşları, yaptıkları inceleme sonucu, bazı üremik toksinlerin böbrek nakli öncesinde ve sonrasındaki seviyelerini Çizelge 5.1'deki gibi göstermişlerdir (Liabeuf ve arkadaşları, 2018).

Çizelge 5.1. Bazı üremik toksinler ve renal nakil öncesi ve sonrası durumları

	Erken KBH evreleri	Geç KBH Evreleri	Erken Transplant (<1 ay)	Erken Transplant (<1 yıl)	Geç Transplant
Düşük molekül ağırlıklı üremik toksinler	→	↗	↘↘	↘	→
Fosfat	→	↗	↘→	→	→
TMAO					
Orta büyüklükte üremik toksinler					
FGF-23	↗	↗↗↗	↗↗↗	↗↗	↗
Proteine bağlı üremik toksinler					
p-kresil sülfat	↗	↗↗	↘→	→	→
İndoksil sülfat	↗	↗↗	↘→	→	→

Bu çalışmada hasta ve kontrol gruplarında plazma TMAO düzeyleri ölçülmüş; hastalarda ortalamanın $4,1 \pm 0,2 \mu\text{M}$ ve kontrol grubunda ise $4,2 \pm 0,3 \mu\text{M}$ olduğu gözlenmiştir. Normal plazma TMAO düzeyleri $2,5$ ve $6,5 \mu\text{M}$ arasındadır (Senthong ve arkadaşları, 2016). Ölçümlere göre her iki grup için de TMAO seviyeleri normal sınırlar içerisindedir. Sıra ortalamaları baz alındığında; kontrol grubunun TMAO ortalamasında hasta grubuna göre anlamlılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.3). Ayrıca Çizelge 4.4'de nakil süresi grupları bazında, TMAO düzeyleri arasındaki ortalama karşılaştırma testi sonuçları ele alındığında, nakil süresi grupları arasında TMAO ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$). TMAO seviyelerinin kontrol grubuyla benzerlik göstermesi nakil sonrası TMAO seviyelerinde düşüş raporlayan yukarıdaki çalışmalarla uyumludur. Çalışmamızda nakil süresi grupları arasında TMAO düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamaması Liabeuf ve arkadaşları tarafından 2018'de yapılan çalışmayı (Liabeuf ve arkadaşları, 2018) destekler niteliktedir (Bkz. Çizelge 5.1).

Çalışmamızda ayrıca hasta ve kontrol gruplarında demografik verilerle TMAO arasındaki ilişkiye bakıldığında, hasta grubunda TMAO ile bireylerin yaşı arasında negatif korelasyon, kontrolde ise cinsiyet bazında ele alınmış testte erkeklerin TMAO düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Bkz. Çizelge 4.5, Çizelge 4.12)

İnflamatuvar hücrelerde, nöronlarda, astrositlerde, mikroglia, endotelial ve epitelyal hücrelerde bulunan S100 proteinleri bu hücrelerde etkili olup (Ferreira ve

arkadaşları, 2004) bu proteinler, ateroskleroz dahil birçok inflamasyonla ilişkilidir (Xiao ve arkadaşları, 2019). Bu protein ailesinin önemli bir üyesi olan S100B ise daha çok nöroinflamasyonla ilişkilendirilmiştir (Mori ve arkadaşları, 2010).

Beer ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada akut iskemik inmeli hastalarda S100B ve sistemik inflamasyon (yüksek hassasiyetli CRP) ilişkisi gözlenmiştir. 57 hastanın katıldığı çalışmada, iskemik inme geçiren hastalarda S100B ve yüksek hassasiyetli CRP düzeyleri, inmeyi takip eden 96 saat içinde ölçülmüştür. Sonuç olarak, iskemik inme gözlenen hastalarda yüksek hassasiyetli CRP ve S100B arasında anlamlı ilişki bulunduğu bildirilmiştir (Beer ve arkadaşları, 2010). Akut inmeli hastalarda S100B ve CRP düzeyleri arasında pozitif ilişki bulunduğunu raporlayan farklı çalışmalar da mevcuttur (Worthmann ve arkadaşları, 2010; Sienkiewicz-Jarosz ve arkadaşları, 2009).

Bizim çalışmamız sonucunda hasta grubunda da kontrol grubunda da S100-B ve CRP arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.14 ve Çizelge 4.13). S100B ve CRP düzeyleri hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında her iki parametrenin de hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.3). Elimizde her iki gruba ait nöroinflamasyona dair veri bulunmamaktadır. Ama ilgili çalışmalar için analiz sonuçlarımız öngörü açısından faydalı olabilir. Çalışma sonucumuz S100B ve CRP arasında transplantlı hastalarda anlamlılık bulunmadığını rapor eden farklı bir çalışmayla da uyumludur (Gross, 2010).

Gross ve arkadaşları, aşıları tarafından 2010 yılında, böbrek nakli alıcılarında beden kitle indeksi ve S100B, kreatinin klirensi ve S100B ilişkisini inceleyen bir araştırma yapılmıştır. Çalışmaya greft fonksiyonları 1 yıldan fazladır stabil olan 580 renal nakil alıcısı dahil edilmiştir. S100B düzeylerinin, BKİ ve kreatinin klirensi değerleri ile ilişkisi araştırılmış ve sonuç olarak nakil alıcılarında serum S100B düzeylerinin hasta yaşı, BKİ ve kreatinin klirensi ile korelasyon gösterdiği kaydedilmiştir. Ayrıca izlem sırasında 95 hasta (% 16.4) ölmüş ve 41 hastada (% 7.1) greft yetmezliği gelişmiştir. Bu veri de dikkate alınmış, sonuçta S100B'nin, renal transplant alıcılarında greft yetmezliğinde ve mortalitede önemli role sahip olmadığı belirtilmiştir (Gross, 2010).

Yapılan bazı çalışmalarda da S100B seviyelerinin, KBH'lı bireylerde, sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Alpdemir ve arkadaşları, 2019; Molina ve arkadaşları, 2002).

Sağlıklı bireylerde serum S100B değerleri 0.02 ila 0.15 µg/L arasında değişmekte olduğu bildirilmiştir (Ben Abdesselam, 2003). Yaptığımız çalışmada hasta grubunda S100B ortalaması $0,06 \pm 0,0073$ µg/L ve kontrol grubunda ise $0,0114 \pm 0,0011$ µg/L olarak ölçülmüş olup hasta grubunda normal sınırlar içinde bulunduğu; kontrol grubunda ise normal sınırlardan düşük olduğu gözlenmiştir (Bkz. Çizelge 4.3). S100B hasta grubunda, BKİ ise kontrol grubunda daha yüksek olmakla birlikte, ayrı ayrı hasta ve kontrol grupları bazında S100B değişkeni ile BKİ ve kreatinin değişkenleri arasındaki ilişkileri betimleyen korelasyon analizi sonuçlarına göre S100B değişkeni ile BKİ ve kreatinin değişkenleri arasında hasta grubunda da kontrol grubunda da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Vasküler mineralizasyon, mineralin kan damarlarında, özellikle aort, koronerler ve karotis ve periferik arterlerde patolojik olarak biriktiği bir süreçtir. Genel popülasyonda vasküler kalsifikasyon, vasküler komplikasyonlar ve miyokard enfarktüsünün önemli bir göstergesidir. Kronik böbrek hastalığı KBH olan hastalarda hem kardiyovasküler mortalite hem de vasküler kalsifikasyon prevalansı genel popülasyona göre çok daha yüksektir. KBH hastalarında gözlenen ilk kardiyovasküler değişiklikler arteriyel sertleşme ve kalsifikasyon, değişen sol ventrikül diyastolik fonksiyonu ve sol ventrikül hipertrofisi ile karakterize olan aterosklerozdur. Aterosklerotik plak oluşumu sıklıkla KBH tarafından şiddetlenen ilk kardiyovasküler değişikliklere paralel olarak veya daha sonrasında ortaya çıkar (Cuzzolino ve arkadaşları, 2019; Youn ve McDonough; 2009).

K vitamini, vasküler kalsifikasyon dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerde yer alan K vitaminine bağımlı proteinlerin karboksilasyonu için bir enzim kofaktörü olarak işlev görür. Vasküler dokuda birkaç K vitaminine bağımlı protein tanımlanmış ve arteriyel kalsifikasyon ve CVD (37-39) ile ilişkili olmasına rağmen, en çok çalışılan matris gla proteinidir (MGP). Tüm K vitaminine bağımlı proteinler

gibi MGP de karboksillenmemiş formunda (ucMGP) sentezlenir ve K vitamini varlığında, posttranslasyonel olarak karboksillenir (cMGP). (Teschfamiar, 2019; Shea ve Sarah, 2019).

Yapılan çalışmalar, KBH'lı kişilerde karboksillenmemiş MGP düzeyleriyle aortik kalsifikasyon arasında pozitif korelasyon olduğunu rapor etmiştir (Nigwekar ve arkadaşları, 2017; Schurgers ve arkadaşları, 2010).

Çok az çalışma, çelişkili sonuçlarla, böbrek naklinin K vitamini durumu üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Yapılan bir çalışmada böbrek nakli hastalarında, diyaliz hastalarına kıyasla karboksillenmemiş MGP düzeylerinin oldukça düşük olduğu belirtilmiştir (Jansz ve ark, 2018). Aksine farklı bir çalışmada renal nakilli hastaların %80'inden fazlasında karboksillenmemiş MGP düzeyini yüksek rapor etmiştir. Bu durum, farklı beslenme şekilleriyle ilişkilendirilmektedir (Keyzer ve arkadaşları, 2015).

Böbrek transplantasyonunun üzerinden geçen süre ortalama 75 ay olan hastalarda K vitamini ve MGP düzeylerinin gözlemleyen bir çalışma yapılmış, sonuç olarak, böbrek nakli alıcılarında vasküler K vitamini yetersizliğini yansıtan karboksillenmemiş MGP düzeylerinin yaygın yüksek olduğu rapor edilmiştir (Boxma, 2012). Bu çalışmada Vitamin K ortalamaları baz alındığında hasta ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırma testi sonucunda kontrol grubunda Vitamin K ortalamasının daha yüksek olduğu gözlemlendi. Kontrol grubunda üremik toksinlerle K vitamini arasında korelasyon gözlenmezken hasta grubunda Vitamin K ile FGF-23 arasında ve Vitamin K ile S100-B arasında pozitif korelasyon bulundu. Sonuçlarımız renal transplantlı hastalarda K vitamininin yüksek gözlemlendiği bazı çalışmalarla benzerlik göstermemekte; ancak Keyzer ve arkadaşları (2015) ve Boxma (2012) tarafından yapılan çalışmayı desteklemektedir. Gözlenen sonuçların nedenlerinin açığa kavuşturulabilmesi için, bireylerin beslenme alışkanlıkları ve buna bağlı olarak K vitamini alımları hakkında veriye sahip olmak gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Her geçen gün insidansı artan bir sağlık sorunu olan kronik böbrek hastalığında, inflamasyon hem hastalık nedeni olabilmekte, hem de hastalığın progresyonu sonucunda oluşarak vücutta organ dejenerasyonlarına neden olabilmektedir. Bu komplikasyonların kökeninde üremik toksinlerin payı büyüktür. Her ne kadar transplantasyonla böbrek fonksiyonları nispeten iyi derecede düzeltilmiş olsa da, hastalar tamamen iyileşmiş sayılmamakta, böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda morbidite ve mortalite oranlarının normal böbrek fonksiyonuna sahip popülasyonlara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir.

Çalışmamıza 81 böbrek nakilli ve 50 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. İnflamasyonda etkinliği önemli üremik toksinlerden FGF-23, İndoksil sülfat, TMAO solütleri ile S100B, K vitamini, ESR, CRP gibi inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişki araştırıldı. Elde ettiğimiz bulgular TMAO hariç tüm belirteçlerin ortalamalarının kontrol grubuna göre hasta grubunda anlamlı ölçüde yüksek olduğu görüldü. Hasta ve kontrol arasında TMAO ortalamaları bazında anlamlılık gözlenmedi. Vitamin K ortalamaları ise hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla düşük görüldü. Bu belirteçler arasında hasta grubunda indoksil sülfat ile TMAO arasında; FGF-23 ile Vitamin K; S100B ile Vitamin K arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir.

Çalışmamızda ilgili belirteçler ile hasta ve kontrol grubunda bireylerin demografik verileri arasındaki ilişki ele alınmıştır. Araştırma sonucunda kontrol grubunda bireylerin yaşı ile ESR arasında ve BKİ ile CRP seviyeleri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir. Hasta grubunda ise bireylerin yaşı ile TMAO düzeyleri arasında negatif; BKİ değerleri ile ESR seviyeleri arasında negatif; BKİ ile İS seviyeleri arasında pozitif korelasyon kaydedilmiştir. Cinsiyet bazında ele alındığında hasta ve kontrolde ESR düzeyleri kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek; kontrolde erkeklerde TMAO düzeyleri daha yüksek görülmüştür. Ailede kronik hastalık öyküsüne göre gruplar arasında ele alınan korelasyon analizi sonucunda hasta grubunda ailesinde diyabet gözlenen bireylerin PTH seviyelerinin diğerlerinden daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Renal transplantlı hastalarda üremik toksinlerle inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkiyi ele alan literatür sınırlıdır. Çalışmamız, üremik toksinler ve bazı inflamasyon belirteçlerinin transplantlı bireylerde daha yüksek rapor edildiği çalışmaları desteklemiştir. Ayrıca S100B, FGF23 ve kalsifikasyonda önemli rolü olan K vitamini arasındaki pozitif korelasyonlar, kardiyovasküler hastalıklarla ilgili çalışmalara veri sağlaması açısından önemlidir. Klinikte böbrek hastalıkları tanısında sıklıkla üre, kreatinin ve benzeri testlere yer verilmektedir. Üremik toksinler, klinikte sık kullanılan belirteçlerden değildir. Çalışmamızda üremik toksinlerin çoğu, hasta grubunda kontrole kıyasla yüksek bulunmuştur. Kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere birçok inflamatuvar durumla sıklıkla ilişkilendirilen bu belirteçlerin klinikte kullanımı, özellikle böbrek hastalarında kardiyovasküler hastalıkların öngörülmesine ve aydınlatılmasına katkı sağlaması açısından önemlidir.

Üremik toksinler ve inflamasyon belirteçlerinin transplantlı hastalardaki ilişkinin aydınlatılmasına beslenme şekli, nakil öncesi biyobelirteç düzeyleri gibi spesifik faktörleri de içine alan, daha geniş popülasyonda yapılacak olan bilimsel çalışmalar büyük katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Abedini, S., Holme, I., Marz, W., Weihrauch, G., Fellstrom, B., Jardine, A., Cole, E., Maes, B., Neumayer, H.H., Grønhaugen-Riska, C., Ambühl, P., and Holdaas, H. (2009). Inflammation in renal transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(7), 1246-1254.
- Abramowitz, M. K., Meyer, T. W., and Hostetter, T. H. (2010). The pathophysiology of uremia. In: *Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation*. USA: Elsevier, 251-264.
- Ackley, W., Soiefer, L., Etinger, A., and Lowenstein, J. (2018). Uremic retention solutes. Ed. A. Karkar, In: *Aspects in Dialysis*. USA: Baxter AG, 9-27.
- Akbaş, T. (2002). *Kronik hemodiyaliz programında olan hastalarda CRP, ESR, fibrinojen, albumin ve hemoglobin düzeyleri arasındaki ilişki*. Uzmanlık Tezi, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, 13-17.
- Akoglu, H. (2018). User's guide to correlation coefficients. *Turkish Journal of Emergency Medicine*, 18(3), 91–93.
- Aksoy, A. (2015). *Diyaliz öncesi dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda nütrisyonel durum ve inflamasyonun değerlendirilmesi*. İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, 9-24.
- Aksoyalp, Z. Ş., ve Nacitarhan, C. (2018). Kardiyovasküler hastalıklarda barsak mikrobiyotasının rolü. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 75(2), 213-224.
- Alpdemir, M., Özcan, O., Alpdemir, M. F., Şeneş, M., Azak, A., Duranay, M., & Yücel, D. (2019). Serum Neuron Specific Enolase and S-100B Levels in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients. *Eur Arch Med Res*, 35 (2), 83-7.
- Alpert, M. A., and Ravenscraft, M. D. (2013). Pericardial involvement in end-stage renal disease. *American Journal of Medical Sciences*, 325(4), 228-236.
- Altuntaş, Y. ve Batman, A. (2017). Mikrobiyota ve metabolik sendrom. *Türk Kardiyol Dern Ars*, 45(3), 286-296.
- Asai, H., Hirata, J., and Watanabe-Akanuma, M. (2018). Indoxyl glucuronide, a protein-bound uremic toxin, inhibits hypoxia-inducible factor–dependent erythropoietin expression through activation of aryl hydrocarbon receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 504(2), 538-544.
- Asicioglu, E., Kahveci, A., Arikan, H., Koc, M., Tuglular, S., and Ozener, C. (2014). Fibroblast growth factor–23 levels are associated with uric acid but not carotid intima media thickness in renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings*, 46(1), 180–183.

- Ateş, K., Süleymanlar, G., ve Seyahi, N. (2018). *Türkiye’de nefroloji, diyaliz ve transplantasyon 2017 – T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu*. Ankara: Miki Matbaacılık, 1-131.
- Baia, L. C., Heilberg, I. P., Navis, G., and de Borst, M. H. (2015). Phosphate and FGF-23 homeostasis after kidney transplantation. *Nature Reviews Nephrology*, 11(11), 656–666.
- Baker, R. J., and Watson, C. J. (2019). Renal transplantation. *Medicine*, 47(10), 625-635.
- Barreto, F. C., Barreto, D. V., Liabeuf, S., Meert, N., Glorieux, G., Temmar, M., Choukroun, G., Vanholder, R., and Massy, Z. A. (2009). European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(10), 1551-1558.
- Başlar, S. (2009). *Böbrek yetersizliği olan hastalarda intestinal permeabilitenin inflamatuvar parametrelerle ilişkisi*. İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, 7-16.
- Beer, C., Blacker, D., Bynevelt, M., Hankey, G. J., and Puddey, I. B. (2010). Systemic markers of inflammation are independently associated with S100B concentration: results of an observational study in subjects with acute ischaemic stroke. *Journal of Neuroinflammation*, 7(1), 71.
- Ben Abdesselam, O. (2003). Reference Values for Serum S-100B Protein Depend on the Race of Individuals. *Clinical Chemistry*, 49(5), 836–837.
- Bianchi, R., Kastrisianaki, E., Giambanco, I., and Donato, R. (2011). S100B protein stimulates microglia migration via RAGE-dependent up-regulation of chemokine expression and release. *Journal of Biological Chemistry*, 286(9), 7214–7226.
- Boxma, P. Y., van den Berg, E., Geleijnse, J. M., Laverman, G. D., Schurgers, L. J., Vermeer, C. and de Borst, M. H. (2012). Vitamin k intake and plasma desphospho-uncarboxylated matrix Gla-protein levels in kidney transplant recipients. *Plos one*, 7(10), 1-7, e47991.
- Calderon, A. J., and Wener, M. H. (2012). Erythrocyte sedimentation rate and c-reactive protein. *Hospital Medicine Clinics*, 1(3), 313–337.
- Carrero, J. J., Yilmaz, M. I., Lindholm, B., and Stenvinkel, P. (2008). Cytokine dysregulation in chronic kidney disease: How can we treat it?. *Blood Purification*, 26, 291-299.
- Çetin, H. (2015). *Böbrek nakli uygulanmış hastalarda görülen idrar yolu enfeksiyonları ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi*. Uzmanlık Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun, 2-30.

- Choudhury, M. E., Moritoyo, T., Kubo, M., Kyaw, W. T., Yabe, H., Nishikawa, N., Nagai, M., Matsuda, S., and Nomoto, M. (2011). Zonisamide-induced long-lasting recovery of dopaminergic neurons from MPTP-toxicity. *Brain Research*, 1384, 170–178.
- Coşkun, Y. (2013). *Renal transplant alıcılarında FGF-23 düzeyi ile vitamin D, PTH, kalsiyum, fosfor, lipid ve kemik hastalığı arasındaki ilişki*. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, 13-15.
- Cozzolino, M., Fusaro, M., Ciceri, P., Gasperoni, L., Cianciolo, G. (2019). *The Role of Vitamin K in Vascular Calcification*. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 26(6), 437–444.
- Cueto-Manzano, A. M., Morales-Buenrostro, L. E., Gonzalez-Espinoza, L., Gonzalez-Tableros, N., Martin-del-Campo, F., Correa-Rotter, R., Valera, I., and Alberu, J. (2005). Markers of inflammation before and after renal transplantation. *Transplantation*, 80(1), 47–51.
- Daniels, L. M., Tosh, P. K., Fiala, J. A., Schleck, C. D., Mandrekar, J. N., and Beckman, T. J. (2017). Extremely elevated erythrocyte sedimentation rates: Associations with patients' diagnoses, demographic characteristics, and comorbidities. *Mayo Clinic Proceedings*, 92(11), 1636–1643.
- David, V., Martin, A., Isakova, T., Spaulding, C., Qi, L., Ramirez, V., Zumbrennen-Bullough, K. B., Sun, C. C., Lin, H. Y., Babitt, J. L., and Wolf, M. (2016). Inflammation and functional iron deficiency regulate fibroblast growth factor 23 production. *Kidney International*, 89(1), 135–146.
- Donate-Corrae, C., Muros de Fuentes M., Mora Fernandez, C., and Navarro Gonzalez, J. F. (2012). FGF23/Klotho axis: phosphorus, mineral metabolism and beyond. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 23(1-2), 37-46.
- Donato, R. (2003). Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microscopy Research and Technique*, 60(6), 540–551.
- Eckert, R. L., Broome, A. M., Ruse, M., Robinson, N., Ryan, D., and Lee, K. (2004). S100 proteins in the epidermis. *Journal of Investigative Dermatology*, 123(1), 23–33.
- Eknayan, G., Lameire, N., and Eckardt, K. (2013). KDIGO clinical practise guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*, 3(1), 5-14.
- Eleftheriadis, T., Antoniadi, G., Liakopoulos, V., Kartsios, C., and Stefanidis, I. (2007). Disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients. *Seminars In Dialysis*, 20, 440-451.
- Eustace, J. A., Astor, B., Muntner, P. M., Ikizler, T. A., and Coresh, J. (2004). Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney International*, 65(3), 1031-1040.

- Evenepoel, P., Glorieux, G., and Meijers, B. (2017). *P-cresol sulfate and indoxyl sulfate: Some clouds are gathering in the uremic toxin sky. Kidney International*, 92(6), 1323–1324.
- Evenepoel, P., Meijers, B. K. I., de Jonge, H., Naesens, M., Bammens, B., Claes, K., Kuypers, D., and Vanrenterghem, Y. (2008). Recovery of hyperphosphatemia and renal phosphorus wasting one year after successful renal transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3(6), 1829–1836.
- Felizardo, R. J. F., Castoldi, A., Andrade-Oliveira, V., and Câmara, N. O. S. (2016). The microbiota and chronic kidney diseases: A double-edged sword. *Clinical and Translational Immunology*, 5(6), 86.
- Ferreira, V., Molina, M. C., Valck, C., Rojas, A., Aguilar, L., Ramirez, G., and Schwaebler, W. (2004) Role of calreticulin from parasites in its interaction with vertebrate hosts. *Molecular Immunology*, 40(17), 1279–1291.
- Foley, R. N. (2005). Cardiac function and cardiac disease in endstage renal disease. Eds. A. Greenberg and A. K. Cheung, In: *Primer on Kidney Diseases*. (4th Edition). Philadelphia: Elsevier Saunders, 513-518.
- Gelebart, P., Opas, M., and Michalak, M. (2005). Calreticulin, a Ca²⁺ binding chaperone of the endoplasmic reticulum. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 37(2), 260–266.
- Gill, J. S., Mawad, H. and Johnston, O. (2019). Chronic Kidney Disease in the Kidney Transplant Recipient. *Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation*, 44, 676–682.
- Goldman, A. L. and Bhasin, S. (2019). Testosterone Deficiency and Other Testicular Disorders in Kidney Disease. *Endocrine Disorders in Kidney Disease*, 113–125.
- Grafals, M., Vella, P. J., Chandraker, A. (2010). Noninfectious complications after kidney transplantation. *Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation*, 3, 568-579.
- Gross, S., van der Heide, J. J. H., van Son, W. J., Gans, R. O., Foell, D., Navis, G., and Bakker, S. J. (2010). Body mass index and creatinine clearance are associated with steady-state serum concentrations of the cell damage marker S100B in renal transplant recipients. *Medical Science Monitor*, 16(7), 318-324.
- Güllülü-Boz, S. E. (2019). *Böbrek nakli öncesi immünsupresif tedavinin nakil sonrası medikal komplikasyonlara etkisinin retrospektif değerlendirilmesi*. Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa, 1-12.
- Han, S. Y., Hwang, E. A., Park, S. B., Kim, H. C., and Kim, H. T. (2012). Elevated fibroblast growth factor 23 levels as a cause of early post-renal transplantation hypophosphatemia. *Transplantation Proceedings*, 44(3), 657–660.

- Himmelfarb, J. (2005). Hematologic manifestations of chronic kidney disease. Eds. A. Greenberg and A. K. Cheung, In: *Primer on Kidney Diseases*. (4th Edition). Philadelphia: Elsevier Saunders, 519-526.
- Holden, R. M., Morton, A. R., Garland, J. S., Pavlov, A., Day, A. G., and Booth, S. L. (2010). Vitamins K and D status in stages 3-5 chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(4), 590–597.
- Hoyer, F. F. and Nahrendorf, M. (2018). Uremic toxins activate macrophages. *Circulation*, 139, 97–100.
- Huang, S.T., Shu, K.H., Cheng, C.H., Wu, M.J., Yu, T.M., Chuang, Y.W., and Chen, C.H. (2012). Serum total p-cresol and indoxyl sulfate correlated with stage of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings*, 44(3), 621–624.
- Hung, K. C., Wu, C. C., Chen, H. S., Ma, W. Y., Tseng, C. F., Yang, L. K., Hsieh, H. L., and Lu, K. C. (2011). Serum IL-6, albumin and co-morbidities are closely correlated with symptoms of depression in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26, 658-664.
- Ikizler, T. A., Wingard, R. L., Harvell, J., Shyr, Y., and Hakim, R. M. (1999). Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney International*, 55, 1945-1951.
- Imazu, M., Asakura, M., Takahama, H., Asanuma, H., Funada, A., Sugano, Y., Ohara, T., Hasegawa, T., Kanzaki, H., Anzai, T., and Kitakaze, M. (2014). Relationship between indoxyl sulfate and fibroblast growth factor 23 in heart failure patients with preserved renal function. *Journal of Cardiac Failure*, 20(10), 207.
- Imazu, M., Takahama, H., Shindo, K., Hasegawa, T., Kanzaki, H., Anzai, T., and Kitakaze, M. (2017). A pathophysiological role of plasma indoxyl sulfate in patients with heart failure. *International Journal of Gerontology*, 11(2), 62–66.
- İnternet: Süleymanlar, G., Ateş, K. ve Seyahi, N. (2016). Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon 2016 – T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu. Web: http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/2016_REGISTRY.pdf, Son Erişim Tarihi: 05.10.2018.
- İnternet: Türk Nefroloji Derneği (2016). Web: http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/32_ulusal_nefroloji_sunumlar. Son Erişim Tarihi: 08.12.2018.
- İnternet: World Health Organization (2018). Global database on body mass index. Web: http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fapps.who.int%2Fbmi%2Findex.jsp%3FintroPage%3Dintro_3.html&date=2018-06-16, Son Erişim Tarihi: 18.04.2018.

- Isakova, T., Wahl, P., Vargas, G. S., Gutiérrez, O. M., Scialla, J., Xie, H., Appleby, D., Nessel, L., Bellovich, K., Chen, J., Hamm, L., Gadegbeku, C., Horwitz, E., Townsend, R. R., Anderson, C. A., Lash, J. P., Hsu, C. Y., Leonard, M. B., and Wolf, M. (2011). Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney International*, 79(12), 1370–1378.
- Işıktaş-Sayılar, E. (2015). *Böbrek nakli hastalarında kalsinörin inhibitörlerinin kardiyovasküler risk faktörleri ve kardiyovasküler olaylar üzerine etkilerinin değerlendirilmesi*. Yan Dal Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa, 39-40.
- Ito, N., Findlay, D. M., and Atkins, G. J. (2014). Osteocyte communication with the kidney via the production of FGF23: remote control of phosphate homeostasis. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*, 12(1), 44-58.
- Jansz, T.T., Neradova, A., and van Ballegooijen, A. J. (2018). *The role of kidney transplantation and phosphate binder use in vitamin K status*. PLoS One, 13(8), e0203157.
- Jüppner, H. (2011). Phosphate and FGF-23. *Kidney International*, 79, 24–27.
- Kaminski, T. W., Pawlak, K., Karbowska, M., Znorko, B., Mor, A. L., Mysliwiec, M., and Pawlak, D. (2019). The impact of antihypertensive pharmacotherapy on interplay between protein-bound uremic toxin (indoxyl sulfate) and markers of inflammation in patients with chronic kidney disease. *International Urology and Nephrology*, 51(3), 491-502.
- Kelten, B (2008). *İnmeli hastalarda serum S100B protein düzeylerinin lezyonun tipi, büyüklüğü ve lokalizasyonu ile ilişkisi*. Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 20-23.
- Keyzer, C.A., Vermeer, C., and Joosten, M.M. (2015). Vitamin K status and mortality after kidney transplantation: a cohort study. *American Journal Kidney Disease*, 65(3), 474-483.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. (2013). KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney International Supplementation*, 3, 259-305.
- Kim, S.M., Kim, K.M., Kim, B.T., Joo, N.S., Kim, K.N., and Lee, D.J. (2010). Correlation of undercarboxylated osteocalcin (ucoc) concentration and bone density with age in healthy korean women. *Journal of Korean Medical Science*, 25(8), 1171.
- Koeth, R. A., Wang, Z., Levison, B. S., Buffa, J. A., Org, E., Sheehy, B. T., Britt, E. B., Fu, X., Wu, Y., Li, L., Smith, J. D., DiDonato, J. A., Chen, J., Li, H., Wu, G. D., Lewis, J. D., Warriar, M., Brown, J. M., Krauss, R. M., Tang, W. H., Bushman, F. D., Lusi, A. J., and Hazen, S. L. (2013). Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature Medicine*, 19(5), 576–585.

- Kovalik, E. C. (2005). Endocrine and neurologic manifestations of kidney failure. Eds. A. Greenberg and A. K. Cheung, In: *Primer on Kidney Diseases*. (4th Edition). Philadelphia: Elsevier Saunders, 527-536.
- Kovesdy, C. P., and Kalantar-Zadeh, K. (2010). Inflammation in chronic kidney disease. Ed. M. H. Sayegh, In: *Chronic kidney disease, dialysis, and transplantation*. (3rd Edition). Philadelphia: WB Saunders, 183-197.
- Kuro-o, M. (2010). Overview of the FGF23-Klotho axis. *Pediatric Nephrology*, 25, 583-590.
- Lang, F., Leibrock, C., Pandya, A. A., Stournaras, C., Wagner C. A., and Föller, M. (2018). Phosphate homeostasis, inflammation and the regulation of FGF-23. *Kidney and Blood Pressure Research*, 43, 1742-1748.
- Lau, W. L., Kalantar-Zadeh, K., and Vaziri, N. D. (2015). The gut as a source of inflammation in chronic kidney disease. *Nephron*, 130, 92-98.
- Lekawanvijit, S. and Krum, H. (2015). Cardiorenal syndrome: Role of protein-bound uremic toxins. *Journal of Renal Nutrition*, 25(2), 149–154.
- Lekawanvijit, S., Adrahtas, A., Kelly, D. J., Kompa, A. R., Krum, H., and Wang, B. (2009). Does indoxyl sulfate, a uremic toxin, have direct effects on cardiac fibroblasts & myocytes?. *Heart, Lung and Circulation*, 18, 174.
- Levey, A. S., Coresh, J., Bolton, K., Culeton, B., Harvey, K. S., Ikizler, T. A., Levin, A. (2002). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases*, 39(2),
- Li, T., Gua, C., Wu, B., and Chen, Y. (2018). Increased circulating trimethylamine N-oxide contributes to endothelial dysfunction in a rat model of chronic kidney disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 495, 2071-2077.
- Liabeuf, S., Cheddani, L., and Massy, A. Z. (2018). Uremic toxins and clinical outcomes: The impact of kidney transplantation. *Toxis*, 10, 229.
- Liabeuf, S., Desjardins, L., Massy, Z. A., Brazier, F., Westeel, P. F., Mazouz, H., Titeca-Beauport, D, Diouf, M., Glorieux, G., Vanholder, R., Jaureguy, M., and Choukroun, G. (2016). Levels of indoxyl sulfate in kidney transplant patients, and the relationship with hard outcomes. *Circulation Journal*, 80(3), 722–730.
- Lilliefors, H. W. (1967). On the Kolmogorov-Smirnov test for normality with mean and variance unknown. *Journal of the American Statistical Association*, 62(318), 399-402.
- Liu, W. C., Zheng, C. M., Lu, C. L., Lin, Y. F., Shyu, J. F., Wu, C. C., and Lu, K. C. (2015). Vitamin D and immune function in chronic kidney disease. *Clinica Chimica Acta*, 450, 135-144.

- Liyanage, T., Ninomiya, T., Jha, V., Okpechi, I., Zhao, M. H., Lv, J., Garg, A. X., Knight, J., Rodgers, A., Gallagher, M., Kotwal, S., Cass, A., and Perkovic, V. (2015). Worldwide Access to treatment for end stage kidney disease: A systematic review. *Lancet*, 385, 1975-1982.
- Maisch, B., Seferović, P. M., Ristić, A. D., Erbel, R., Rienmüller, R., Adler, Y., Tomkowski, W. Z., Thiene, G., Yacoub, M. H., and Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. (2004). Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. *European Heart Journal*, 25(7), 587-610.
- Martin, A., David, V., and Quarles, L. D. (2012). Regulation and function of the fgf23/klotho endocrine pathways. *Physiological Reviews*, 92(1), 131–155.
- McCrum-Gardner, E. (2008). Which is the correct statistical test to use?. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46(1), 38-41.
- Missailidis, C., Hällqvist, J., Qureshi, A. R., Barany, P., Heimbürger, O., Lindholm, B., Stenvinkel, P., and Bergman, P. (2016). Serum trimethylamine-n-oxide is strongly related to renal function and predicts outcome in chronic kidney disease. *Plos One*, 11(1), e0141738.
- Miyazaki, T., Ise, M., Hirata, M., Endo, K., Ito, Y., Seo, H., and Niwa, T. (1997). Indoxyl sulfate stimulates renal synthesis of transforming growth factor- β 1 and progression of renal failure. *Kidney International Supplementation*, 63, 211-214.
- Miyazaki, T., Ise, M., Seo, H., and Niwa, T. (1997). Indoxyl sulfate increases the gene expressions of TGF- β 1, TIMP-1 and pro α 1(I) collagen in kidneys of uremic rats. *Kidney International Supplementation*, 62, 15-22.
- Molina R., Navarro J., Filella X., Castel T., Ballesta A.M. (2002). S-100 protein serum levels in patients with benign and malignant diseases: false-positive results related to liver and renal function. *Tumour Biol.* 23, 39–44.
- Mori, T., Koyama, N., Arendash, G. W., Horikoshi-Sakuraba, Y., Tan, J., and Town, T. (2010). Overexpression of human S100B exacerbates cerebral amyloidosis and gliosis in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Glia*, 58(3), 300–314.
- Motojima, M., Hosokawa, A., Yamato, H., Muraki, T., and Yoshioka, T. (2003). Uremic toxins of organic anions up-regulate PAI-1 expression by induction of NF- κ B and free radical in proximal tubular cells. *Kidney International*, 63(5), 1671-1680.

- Munoz-Mendoza, J., Isakova, T., Cai, X., Bayes, L. Y., Faul, C., Scialla, J. J., Lash, J. P., Chen, J., He, J., Navaneethan, S., Negrea, L., Rosas, S. E., Kretzler, M., Nessel, L., Xie, D., Anderson, A. H., Raj, D. S., Wolf, M., Appel, L. J., Feldman, H. I., Go, A. S., He, J., Kusek, J. W., Lash, J. P., Ojo, A., and Townsend, R. R. (2017). Inflammation and elevated levels of fibroblast growth factor 23 are independent risk factors for death in chronic kidney disease. *Kidney International*, 91, 711-719.
- Mutsaers, H. A., Wilmer, M. J., Reijnders, D., Jansen, J., van den Broek, P. H., Forkink, M., Schepers, E., Glorieux, G., Vanholder, R., van den Heuvel, L. P., Hoenderop, J. G., and Masereeuw, R. (2013). Uremic toxins inhibit renal metabolic capacity through interference with glucuronidation and mitochondrial respiration. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1832(1), 142-150.
- Nie, J., Xie, L., Zhao, B., Li, Y., Qiu, B., Zhu, F., and Qin, X. (2018). Serum trimethylamine n-oxide concentration is positively associated with first stroke in hypertensive patients. *Stroke*, 49(9), 2021–2028.
- Nigwekar, S.U., Bloch, D.B., and Nazarian, R.M. (2017) Vitamin K-dependent carboxylation of matrix Gla protein influences the risk of calciphylaxis. *Journal of American Society of Nephrology*, 28(6), 1717-1722.
- Niwa, T. (2010). Indoxyl sulfate is a nephro-vascular toxin. *Journal of Renal Nutrition*, 20(5), 2-6.
- Niwa, T., and Shimizu, H. (2012). Indoxyl sulfate induces nephrovascular senescence. *Journal of Renal Nutrition*, 22(1), 102–106.
- Oberg, B. P., McMenamin, E., Lucas, F. L., McMonagle, E., Morrow, J., Ikizler, T. A., and Himmelfarb, J. (2004). Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney International*, 65, 1009-1016.
- Odman, H. U. (2019). *Böbrek nakli alıcılarında diyaliz giriş yolunun graft fonksiyonları üzerine etkisinin retrospektif incelenmesi*. Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa, 1-7.
- Oytun, M. G., Güneç, D., Aşçı, G., Yılmaz, M., ve Bozkurt, D. (2017). Böbrek naklinde terapötik plazmaferez kullanımı. *FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi*, 2(1), 30-33.
- Özkılıç-Koçyiğit, A. (2015). *Böbrek nakli olan hastalarda nakil sonrasında oluşan anti-hla antikorlarının saptanması*. Yüksek Lisans Tezi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 1-20.
- Pahl, M. V., and Vaziri, N. D. (2015). Immune function in chronic kidney disease. In: *Chronic renal disease*. San Diego: Academic Press, 285-297.
- Pajek, M., Jerman, A., Osredkar, J., Ponikvar, J., and Pajek, J. (2018). Association of uremic toxins and inflammatory markers with physical performance in dialysis patients. *Toxins*, 10(10), 403.

- Papadakis, M. A., and McPhee, S. J. (2016). *Lange güncel tıbbi tanı ve tedavi*. Ankara: McGraw-Hill, 900-909.
- Pecoits-Filho, R., Barany, P., Lindholm, B., Heimbürger, O., and Stenvinkel, P. (2002). Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17, 1684-1688.
- Pekcan, G. (2012). *Beslenme durumunun saptanması*. (2. Baskı). Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, 16-17.
- Poesen, R., Evenepoel, P., de Loor, H., Bammens, B., Claes, K., Sprangers, B., Naesens, M., Kuypers, D., Augustijns, P., and Meijers, B. (2016). *The influence of renal transplantation on retained microbial–human co-metabolites*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31(10), 1721–1729.
- Qureshi, A.R., Alvestrand, A., Divino-Filho, J.C., Gutierrez, A., Heimbürger, O., Lindholm, B., and Bergstrom, J. (2002). Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 13(1), 28-36.
- Rigalleau, V., and Gin, H. (2005). Carbohydrate metabolism in uraemia. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 8, 463-469.
- Santella, R. N. (2001). Chronic renal insufficiency. Eds. F. J. Gennari, In: *Medical management of kidney and electrolyte disorders*. New York: Marcel Dekker, 269-292.
- Schieppati, A., Pisoni, R., and Remuzzi, G. (2005). *Pathophysiology and management of chronic kidney disease*. Eds. A. Greenberg and A. K. Cheung, In: *Primer on Kidney Diseases*. (4th Edition). Philadelphia: Elsevier Saunders, 444-454.
- Schurgers, L. J., Barreto, D.V., and Barreto, F.C. (2010). *The circulating inactive form of matrix gla protein is a surrogate marker for vascular calcification in chronic kidney disease: a preliminary report*. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(4), 568-575.
- Senthong, V., Wang, Z., Li, X. S., Fan, Y., Wu, Y., Tang, W. H.W., and Hazen, S. L. (2016). Intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-n-oxide and 5-year mortality risk in stable coronary artery disease: the contributory role of intestinal microbiota in a courage-like patient cohort. *Journal of the American Heart Association*, 5, e002816.
- Shalhoub, V., Ward, S. C., Sun, B., Stevens, J., Renshaw, L., Hawkins, N., and Richards, W. G. (2011). Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) and Alpha-Klotho Stimulate Osteoblastic MC3T3.E1 Cell Proliferation and Inhibit Mineralization. *Calcified Tissue International*, 89(2), 140–150.

- Shankar, A., Sun, L., Klein, B. E., Lee, K. E., Muntner, P., Nieto, F. J., Tsai, M. Y., Cruickshanks, K. J., Schubert, C. R., Brazy, P. C., Coresh, J., and Klein, R. (2011). Markers of inflammation predict the long-term risk of developing chronic kidney disease: A population-based cohort study. *Kidney International*, 80, 1231-1238.
- Shapiro, S. S., and Wilk, M. B. (1965). An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*, 52(3/4), 591-611.
- Shea, M. K., and Booth, S. L. (2019). *Vitamin K, Vascular Calcification, and Chronic Kidney Disease: Current Evidence and Unanswered Questions*. Current Developments in Nutrition, 3(9), 1-8.
- Sienkiewicz-Jarosz, H., Galecka-Wolska, M., Bidzinski, A., Turzynska, D., Sobolewska, A., Lipska, B., Plaznik, A., and Ryglewicz, D. (2009). Predictive value of selected biochemical markers of brain damage for functional outcome in ischaemic stroke patients. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 43, 126-133.
- Sorci, G., Bianchi, R., Riuzzi, F., Tubaro, C., Arcuri, C., Giambanco, I., and Donato, R. (2010). S100B protein, a damage-associated molecular pattern protein in the brain and heart, and beyond. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*, 656481.
- Steiber, A. L. (2014). Chronic kidney disease: considerations for nutrition interventions. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 38(4), 418-426.
- Steiber, A. L., and Kopple, J. D. (2011). Vitamin status and needs for people with stages 3-5 chronic kidney disease. *Journal of Renal Nutrition*, 21(5), 355-368.
- Stenvinkel, P., Heimbürger, O., Paultre, F., Diczfalussy, U., Wang, T., Berglund, L., and Jogestrand, T. (1999). Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney International*, 55, 1899-1911.
- Stubbs, J. R., House, J. A., Ocque, A. J., Zhang, S., Johnson, C., Kimber, C., Schmidt, K., Gupta, A., Wetmore, J. B., Nolin, T. D., Spertus, J. A., and Yu, A. S. (2015). Serum trimethylamine-n-oxide is elevated in ckd and correlates with coronary atherosclerosis burden. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(1), 305-313.
- Tandoğan, B., ve Ulusu, N. N. (2005). Kalsiyum bağlayıcı proteinler. *Türk Biyokimya Dergisi*, 31(1), 36-40.
- Tanenbaum, N. D., and Quarles, L. D. (2005). *Bone disorders in chronic kidney disease*. Eds. A. Greenberg and A. K. Cheung, In: *Primer on Kidney Diseases*. (4th Edition). Philadelphia: Elsevier Saunders, 502-512.

- Tang, W.H., Wang, Z., Fan, Y., Levison, B., Hazen, J.E., and Donahue, L.M. (2014). Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(18), 1908-14.
- Tesfamariam, B. (2019). Involvement of vitamin K-dependent proteins in vascular calcification. *Journal Cardiovasc Pharmacol Ther*, 24(4), 323–33.
- Tomson, C. and Duffy, S. (2019). Management of chronic kidney disease. *Medicine*, 39(7), 407-413.
- Ülger-Öztürk, N., ve Nergiz-Ünal, R. (2018). Kronik böbrek hastalığında renal inflamasyon ve bazı güncel diyet bileşenleri ilişkisi. *Turkish Nephrology, Dialysis and Transplantation Journal*, 27(1), 14-25.
- Uslu, B. H. (2014). *Böbrek transplant alıcılarında ortaya çıkan metabolik sorunlar ve bu sorunların hasta ve greft sağkalımı üzerine etkileri*. Yan Dal Uzmanlık Tezi. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya, 2-12.
- Uysal, A., Günenç D., Oytun, M.G., Aşçı, G., Yılmaz, M., ve Bozkurt, D. (2017). Böbrek nakillerinde sağkalımı etkileyen faktörler. *FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi*, 2(1), 24-29.
- Voinescu, A., and Martin, K. J. (2013). Calcium, phosphate, pth, vitamin d and fgf-23 in chronic kidney disease. *Nutritional Management of Renal Disease*, 263–283.
- Wang, Z., Tang, W. H., Buffa, J. A., Fu, X., Britt, E. B., Koeth, R. A., Levison, B. S., Fan, Y., Wu, Y., and Hazen, S. L. (2014). Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota generated metabolite trimethylamine-N-oxide. *European Heart Journal*, 35(14), 904-910.
- Weigand, K., Friedersdorff, F., Apel, H., Stöckle, M., Putz, J., Dreikorn, K., and Fornara, P. (2019). 27. Jahrestagung des Arbeitskreises Nierentransplantation der Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. *Der Urologe*, 59(1), 84-86.
- Wolf, M., Weir, M. R., Kopyt, N., Mannon, R. B., Von Visger, J., Deng, H., Yue, S., and Vincenti, F. (2016). A prospective cohort study of mineral metabolism after kidney transplantation. *Transplantation*, 100(1), 184–193.
- Wolley, M. J., and Hutchison, C. A. (2018). Large uremic toxins: an unsolved problem in end-stage kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 33(3), 6–11.
- Worthmann, H., Tryc, A.B., Goldbecker, A., Ma, Y.T., Tountopoulou, A., Hahn, A., Dengler, R., Lichtinghagen, R., and Weissenborn, K. (2010). The temporal profile of inflammatory markers and mediators in blood after acute ischemic stroke differs depending on stroke outcome. *Cerebrovascular Disfunction*, 30, 85-92.

- Wuyts, J. and Dhondt, A. (2016). The role of vitamin K in Vascular calcification of patients with chronic kidney disease. *Acta Clinica Belgica*, 71, 462–467.
- Xiao, X., Yang, C., Qu, S.L., Shao, Y.D., Zhou, C.Y., Chao, R., and Zhang, C. (2019). S100 proteins in atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta*, 502, 293-304.
- Yamamoto, H., Tsuruoka, S., Ioka, T., Ando, H., Ito, C., Akimoto, T., and Kusano, E. (2006). Indoxyl sulfate stimulates proliferation of rat vascular smooth muscle cells. *Kidney International*, 69(10), 1780–1785.
- Yao, Q., Axelsson, J., Heimbürger, O., Stenvinkel, P., and Lindholm, B. (2004). Systemic inflammation in dialysis patients with end-stage renal disease: causes and consequences. *Minerva Urologica e Nefrologica*, 56, 237-248.
- Yazıcı, H., ve Yıldız, A. (2007). Kronik böbrek hastalığı: Komplikasyonlar ve önlenmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 3(38), 88-93.
- Yıldırım, M. (2017). *FGF-23, sclerositin, soluble a klotho, osteokalsin, beta crosslaps ve prokollajen 1 moleküllerinin hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarındaki düzeyi*. Uzmanlık Tezi. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya.
- Youn, J.H., and McDonough, A.A. (2009). Recent advances in understanding integrative control of potassium homeostasis. *Annu Rev Physiol*, 71,381–401.
- Yu, D., Shu, X., Rivera, E. S., Zhang, X., Cai, Q., Calcutt, M. W., Xiang, Y. B., Li, H., Gao, Y. T., Wang, T. J., and Zheng, W. (2019). Urinary levels of trimethylamine-n-oxide and incident coronary heart disease: a prospective investigation among urban chinese adults. *Journal of the American Heart Association*, 8(1), e010606.
- Zimmermann, J., Herrlinger, S., Pruy, A., Metzger, T., and Wanner, C. (1999). Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney International*, 55, 648-658.





EK-1. Aydınlatılmış Onam ve Gönüllü Bilgilendirme Formu

(Hekimin Açıklaması)

Böbrek nakil hastalarında (alıcı) inflamasyon hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “**Renal transplantasyon sonrası renal fonksiyonları stabil giden hastalarda üremik toksinler ve inflamasyon ilişkisi**”dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, böbrek nakli alıcısı olan hastalarda inflamasyon ve üremik toksinler ilişkisine bakıp bu konudaki akademik literature katkı sağlamaktır. Dışkapı Yıldırım Beyazıt E.A.H Nefroloji Kliniklerinin ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Ebru Gök Oğuzveya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 ml (1-2 tüp) kadarkan almamız gerekmektedir. **Alınan kanda FGF-23, TMAO, İndoksil sülfat, S100 proteinleri gibi maddelerin miktarı ölçülecektir. Ayrıca hasta dosyanızdan inflamasyon değerleriniz konusunda bilgi alınacaktır.**

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:

- 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz.
- 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.
- 3-) Yine az bir ihtimalle yanak içinden aldığımız sürüntü sonrası enfeksiyon gözlenebilir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın **Dr. Ebru Gök Oğuz** tarafından Dışkapı Yıldırım Beyazıt E.A.H **Nefroloji** Kliniği’nde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

EK-1. (devam) Aydınlatılmış Onam ve Gönüllü Bilgilendirme Formu

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Ebru Gök Oğuz'u (cep) no'lu telefonlardan ve Dışkapı Yıldırım Beyazıt E.A.H Nefroloji Kliniği adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

EK-2. Katılımcı Anket Formu

Adı Soyadı:.....

Katılımcı No:.....

GENEL BİLGİLER

1. Yaş:.....

2. Boy (cm):

3. Vücut Ağırlığı(kg):.....

4. BMI:.....

5. Cinsiyet:

a)Erkek ()

b) Kadın ()

Premenapoz ()

Postmenapoz ()

Başlangıç yılı:

6. Kullandığınız ilaç var mı?a) Var ()

b) Yok ()

Var ise ne kullanıyorsunuz?.....

7. Ailede kronik hastalık öyküsü var mı?

a) Var()

b)Yok()

8. Var ise, ailede hangi kronik hastalık öyküsü var?

9. Ailede kronik hastalık öyküsü varsa kimde?.....

10. Alkol tüketiyor musunuz?Sıklığı nedir?

Evet ()

Hayır ()

Sıklığı:

11. Sigara kullanıyormusunuz? Sıklığı nedir?

Geçmişte ()

Halen ()

Hiç ()

Sıklığı:

12. Diyaliz süresi ve periyodu:

EK-2. (devam) Katılımcı Anket Formu

BİYOKİMYASAL BULGULAR

Aşağıdaki bulgulardan , hastadan rutin istenen değerleri arasında olanlar varsa temin edilecektir.Olmaması halinde araştırma için özel istenmeyecektir.

Açlık kan glukozu :

Açlık İnsülin:

HOMA-IR:

Total kolesterol:

HDL-C :

LDL-C :

LDL/HDL-C:

VLDL-C:

Trigliserid:

Total Protein:

Albumin:

Kan üre azotu (BUN) :

Kreatinin:

Ürik asit:

T. Bilirubin:

D. Bilirubin:

Total Protein:

ALT:

AST:

ALP:

GGT:

LDH:

Hemoglobin:

Hb_{A1C}:

Eritrosit Sedimantasyon Hızı (ESR):

CRP:

Paratiroid Hormon (PTH):

TSH:

Sodyum:

Potasyum:

Kalsiyum:

Fosfor:

EK-3. Biyokimyasal Parametrelere Ait Referans Değerler

Belirteç	Referans Değer	Birim
Açlık Kan Glukozu	74-106	mg/dL
Total Protein	66-83	g/L
Albumin	3,5-5,2	g/dL
ALT	3-50	U/L
AST	3-50	U/L
ALP	30-120	U/L
GGT	0-55	U/L
LDH	135-125	U/L
TSH	0,38-5,33	mIU/L
HMG	13,2-17,3	g/dL
HBA1C	20-42	% mmol/mol hb
ESR(SEDİM.)	0-15	mm/saat
CRP	<5	mg/L
PTH	12-88	ng/L
Sodyum	136-146	mEq/L
Potasyum	3,5-5,1	mEq/L
Kalsiyum	8,8-10,6	mg/dL
Fosfor	2,5-4,5	mg/dL
Kan Üre Azotu (BUN)	17-43	mg/dL
Kreatinin	0,84-1,25	mg/dL
Ürik asit	3,5-7,2	mg/dL
Total bilirubin	0,3-1,2	mg/dL
Direkt bilirubin	0-0,2	mg/dL
HDL	40-60 (<40 KVH riski)	mg/dL
LDL	0-100 (>130 KVH riski)	mg/dL
Trigliserid	0-150 (>15 KVH riski)	mg/dL
Total kolesterol	0-200 (>200 KVH riski)	mg/dL

EK-4. Etik Kurul Onay Formu



T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Eğitim ve Araştırma Hastanesi



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR TARİHİ: 05.08.2019

KARAR NO : 69/12

Hastanemiz Nefroloji Kliniği ile Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Laboratuvarları tarafından ortaklaşa yapılması planlan sorumlu yürütücüsü **Doç.Dr. Aysun HACİŞEVKİ** ye ait “**Renal Transplantasyon Sonrası Renal Fonksiyonları Stabil Giden Hastalarda Üremik Toksinler ve İnflamasyon İlişkisi**” konulu çalışma amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına, bütçenin Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Destekleme (BAP) komisyonu tarafından karşılanması şartı ile toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Güleser SAYLAM
Başkan

Prof. Dr. S.İbrahim AKDAĞ
Başkan Yard.

Uz. Dr. S. Dinçer YETİŞ
Üye

Prof. Dr. Fatih YALCINKAYA
Üye

Doç. Dr. Huriye Hayat GÜVEN
Üye

Dr. Öğretim Üyesi Burcu KÜÇÜK BİÇER
Üye

Prof. Dr. Sibel ÖRSEL
Üye

Doç. Dr. Jülide ERGİL
Üye

Prof. Dr. E. Pelin KELİCEN UĞUR
Üye

Av. Harun KOZAN
Üye

B.M.M. Burcu DEMİR
Üye

Hülya BALTA

Üye

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : RUMANLI, Zeliha
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 08.10.1985/Suruç
 Medeni hali : Evli
 Telefon : 0 5053587897
 e-posta : zeliha.rumanli@gmail.com



Eğitim Derecesi

Okul/Program

Mezuniyet yılı

Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi/ Enstitüsü Biyokimya (Ecz) ABD	Devam Ediyor
Lisans	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2011
Lise	Gaziantep A.K. Alınal Anadolu Lisesi	2004

İş Deneyimi, Yıl

Çalıştığı Yer

Görev

2018-devam ediyor	Çeşitli Kozmetik Firmaları	Sorumlu Teknik Eleman
2016-2017	Serbest Vereseli Eczane	Mesul Müdürlük
2011-2014	Gaziantep ve Ankara'da Serbetst Eczacılık	Sahip ve Mesul Müdürlük

Yabancı Dili

İngilizce, Farsça

Hobiler

Farsça ve Osmanlıca Metinleri Amatör Olarak Çevirmek, Şiirleri Türkçeleştirmek,
 Şiir ve Deneme Yazmak, Sulu Boya Resim Yapmak.



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..

