



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ OLUP RUTİN
HEMODİYALİZ TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA SERUM
ÜRİK ASİT DÜZEYİ İLE KAROTİS İNTİMA MEDIA
KALINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hamza İNAN

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Ali Veysel KARA**

**ERZİNCAN
(2023)**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ OLUP RUTİN
HEMODİYALİZ TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA SERUM
ÜRİK ASİT DÜZEYİ İLE KAROTİS İNTİMA MEDİA
KALINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hamza İNAN

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Ali Veysel KARA**

**ERZİNCAN
(2023)**

ONAY

“SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ OLUP RUTİN HEMODİYALİZ TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA SERUM ÜRİK ASİT DÜZEYİ İLE KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli çalışmanın Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulu’nun “02.02.2021” tarih “01” sayılı oturumunun “02” sayılı kararı ve Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun “21.02.2022” tarih “15” sayılı oturumunun “15/09” sayılı kararı ile Doç. Dr. Ali Veysel KARA denetiminde, Arş. Gör. Dr. Hamza İNAN tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüştür.

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
TÜRKÇE ÖZET	1
ABSTRACT	3
1 GİRİŞ VE AMAÇ	4
2 GENEL BİLGİLER.....	5
2.1 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI	5
2.2 HEMODİYALİZ VE KARDİYOvASKÜLER HASTALIKLAR	17
2.3 KAROTİS İNTİMA MEDİA.....	19
2.4 ÜRİK ASİT	21
3 GEREÇ ve YÖNTEM.....	26
3.1 Biyokimyasal Değerlendirme.....	26
3.2 Karotis Arter Değerlendirmesi.....	27
3.3 İstatistiksel Analiz	27
4 BULGULAR	28
5 TARTIŞMA	36
6 SONUÇ ve ÖNERİLER.....	42
7 KAYNAKLAR.....	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABCG2:	ATP bağlayıcı alt ünite G2
AER:	Albumin atılım hızı
ACE:	Anjiotensin coverting enzim
AF:	Atrial fibrilasyon
APD:	Aletli periton diyalizi
ARB:	Anjiotensin reseptör blokeri
CIMK:	Karotis intima media kalınlığı
CRP:	C-reaktif protein
DM:	Diabetes mellitus
ESC:	Avrupa kardioloji derneği
GFH:	Glomerüler filtrasyon hızı
GLUT9:	Glukoz taşıyıcı 9
HD:	Hemodiyaliz
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
HGPRT:	Hipoksantin guanine fosforibozil-transferaz
HLA:	İnsan lökosit antijeni
HT:	Hipertansiyon
KDIGO:	Böbrek hastalıkları küresel sonuçların iyileştirilmesi vakfı
KBH:	Kronik böbrek hastalığı
KVH:	Kardiyovasküler hastalık
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
NKF:	Ulusal böbrek vakfı
MI:	Miyokard infarktüsü
PD:	Periton diyalizi
RAS:	Renin anjiotensin sistemi
RRT:	Renal replasman tedavisi
SAP:	Stabil angina pectoris
SAPD:	Sürekli ayaktan periton diyalizi
SDBH:	Son dönem böbrek hastalığı
URAT 1:	Ürat anyon taşıyıcı 1
USAP:	Unstabil angina pectoris

ÜA: Ürik asit
VKI: Vücut kitle indeksi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 CIMK ölçüm tekniği(64).....	20
Şekil 2.2 CIMK ölçümünün ultrasonografik görüntüsü	20
Şekil 2.3 Pürin metabolizması(73)	22
Şekil 4.1 CIMK ortalama değeri ile CRP değeri arasında saçılım grafiği	33
Şekil 4.2 CIMK ortalama değeri ile albumin değeri arasında saçılım grafiği.....	33
Şekil 4.3 CIMK ortalama değeri ile ürik asit değeri arasında saçılım grafiği	34



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1 KDIGO kılavuzu 2012 yılı KBH kriterleri	5
Tablo 2.2 KDIGO kılavuzu 2012 yılı kronik böbrek hastalığında GFH evreleri.....	6
Tablo 2.3 KDIGO kılavuzu 2012 yılı kronik böbrek hastalığında albüminüri sınıflaması.....	6
Tablo 2.4 2019 yılı içinde ilk RRT olarak HD'ye başlayan insidan hastaların SDBH etyolojisine göre dağılımı(12)	8
Tablo 2.5 KBH'deki konservatif tedaviler(23).....	11
Tablo 2.6 KBH'deki replasman tedavisi (26).....	12
Tablo 2.7 Acil hemodiyaliz endikasyonları.....	16
Tablo 4.1 Olguların sosyo-demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları.....	29
Tablo 4.2 Ürik asit <6,5 mg/dL ve Ürik asit >6,5 mg/dL gruplarında demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması	31
Tablo 4.3 Ürik asit ile diğer demografik değişkenlerin ilişkisi	32
Tablo 4.4 Nicel değişkenler ile sağ CIMK, sol CIMK ve ortalama CIMK değeri arasındaki ilişkiler.....	32
Tablo 4.5 Değişkenler ile CIMK ortalaması arasındaki çoklu lineer regresyon analizi.....	34

TÜRKÇE ÖZET

SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ OLUP RUTİN HEMODİYALİZ TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA SERUM ÜRİK ASİT DÜZEYİ İLE KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş ve Amaç: Hemodiyaliz tedavisi en önemli renal replasman tedavilerinden birisidir. Tüm toplumlarda ölümlerin en önde gelen sebeplerinden biri kardiyovasküler hastalıklar olup, hemodiyaliz hasta grubunda da kardiyovasküler olaylar ve ölümler çok sık görülmektedir. Biz de bu çalışmamızda, kardiyovasküler riskin ve aterosklerozun bilinen göstergesi olan karotis intima media kalınlığı ile antioksidan ve prooksidan özelliklerinden dolayı kardiyovasküler hastalıklar için kolay bakılan bir belirteç olabilecek ürik asit düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Çalışma kesitseldir. Çalışmamızda hemodiyaliz tedavisi alan 18 yaş üzeri ve 80 yaş altında 77 hastayı değerlendirdik. Bu hastalarımızın karotis intima media kalınlığı doppler ultrasonografi ile sağ karotis, sol karotis ve bu iki değerlerin ortalaması olarak ölçülüp kaydedildi. Hastalarımızda rutin hemodiyaliz tedavisi öncesi alınan kan değerleri kaydedildi.

Bulgular: Hastalarımızın ürik asit değerleriyle; sağ karotis intima media kalınlığı arasında orta düzeyde pozitif ($p=0,001$), sol karotis intima media kalınlığı arasında zayıf düzeyde pozitif ilişki ($p=0,046$) saptadık. Sağ karotis intima media ve sol karotis intima media kalınlık ortalamasının alınıp hesaplanan ortalama karotis intima media kalınlığı ile ürik asit değeri arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki ($p=0,002$) saptadık. Yapılan çoklu regresyon analizlerinde albumin ve CRP değerleriyle karotis intima media kalınlığı arasında negatif yönde ilişki saptadık ($p=0,015$ ve $p=0,009$).

Sonuç: Ürik asit, hemodiyaliz hastalarında ve normal popülasyonda kolay bakılabilen bir biyokimyasal parametredir. Çalışmamızda; kardiyovasküler olayları tahmin etmede kullanabileceğimiz karotis intima media kalınlığı ile her laboratuvarında bakılabilecek ürik asit düzeyi arasında ilişki saptadık. Bu ilişkiden yola çıkılarak ürik asit düzeyi ile kardiyovasküler riskler önceden belirlenebilir. Bu nedenle hem yaşam tarzı ve diyet düzenlenmesi ile ürik asit düzeyini düşürmek hem de ürik asit düşürücü medikal tedavilerle beraber ateroskleroz ve dolayısıyla kardiyovasküler olaylarda azalma olabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda geniş ölçekte çalışmalar yapılmasının gerekliliği de ortadadır.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, Ürik Asit, Karotis İntima-Media Kalınlığı, Kardiyovasküler Hastalık, Ateroskleroz



ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM URIC ACID LEVEL AND CAROTID INTIMA MEDIA THICKNESS IN PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASE RECEIVING ROUTINE HEMODIALYSIS TREATMENT

Intraduction and Aim: Hemodialysis treatment is one of the most important renal replacement therapies. Cardiovascular diseases are one of the leading causes of death in all societies, and cardiovascular events and deaths are also very common in the hemodialysis patient group. In this study; we aimed to evaluate the relationship between carotid intima media thickness, which is a known indicator of cardiovascular risk and atherosclerosis, and uric acid level which may be an easy marker for cardiovascular diseases due to its antioxidant and prooxidant properties.

Materials and Methods: The study is cross-sectional. In our study, we evaluated 77 patients over the age of 18 and under the age of 80 who were receiving hemodialysis treatment. The carotid intima media thickness of these patients was measured and recorded by doppler ultrasonography as the right carotid, left carotid and the average of these two values. Blood values taken before routine hemodialysis treatment were recorded in our patients.

Results: With the uric acid values of our patients; we found a moderately positive correlation ($p=0.001$) between right carotid intima-media thickness and a weak positive correlation ($p=0.046$) between left carotid intima-media thickness. Right carotid intima-media and left carotid intima-media thickness averaged and calculated average carotid intima-media thickness, we found a moderate positive correlation ($p=0.002$) between uric acid levels. In multiple regression analyses, we found a negative relationship between albumin and CRP values and carotid intima media thickness ($p=0.015$ and $p=0.009$).

Conclusion: Uric acid is a biochemical parameter that can be easily monitored in hemodialysis patients and in the normal population. In our study; we found a relationship between carotid intima media thickness, which we can use to predict cardiovascular events, and uric acid level, which can be controlled in every laboratory. Based on this relationship, uric acid level and cardiovascular risks can be determined in advance. That is why we think that lowering uric acid levels, both through lifestyle and dietary regulation, as well as uric acid-lowering medical treatments, can reduce atherosclerosis and thus cardiovascular events.

It is also obvious that there is a need to conduct large-scale studies on this issue.

Keywords: Hemodialysis, Uric Acid, Carotid Intima-Media Thickness, Cardiovascular Disease, Atherosclerosis

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), vücut yüzey alanına göre 3 ay veya daha uzunca zamandır süregelen glomerüllerdeki filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk'dan az olması durumu ya da glomerüllerdeki filtrasyon oranıyla ilişkisiz altta yatan neden ne olursa olsun 3 aydan uzunca zamandır süregelen böbrekte yapısal veya fonksiyonel bir anormallik olması şeklinde tanımlanır(1).

Bu süreç dinamik ve ilerleyen bir süreç olup, altta yatan durum ortadan kaldırılmadığı takdirde son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gelişir. SDBH diyaliz veya böbrek nakliyle tedavi edilebilen kronik bir hastalıktır. SDBH günümüzde gittikçe büyüyen bir halk sağlığı problemi olup, hastaların büyük çoğunluğu hemodiyaliz tedavisi almaktadır(2).

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) hemodiyaliz tedavisi alan SDBH olan hastalarda çok sık görülmekte ve bu hastalardaki ölüm sebepleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Bu popülasyonda KVH'lara bağlı mortalite riski genel popülasyona göre 20 kat daha fazladır ve hemodiyaliz hastalarının büyük çoğunluğunda KVH bulunmaktadır(3).

Arteriyel segmentlerdeki yapısal değişikliklerin girişimsel olmayan bir ölçümü olan karotis intima media kalınlığı (CIMK) aterosklerozun iyi tanımlanmış bir göstergesidir. CIMK; koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık gibi klinik sonlanım noktalarını göstermede yararlı bir göstergedir(4).

Serum ürik asit insanlardaki pürin katabolizmasının son yıkım ürünü olarak bilinmektedir. Çeşitli çalışmalarda serum ürik asit düzeyi ile aterosklerotik hastalıklar arasında kuvvetli ilişki olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar genel nüfusta serum ürik asit düzeyiyle kardiyovasküler mortalite arası ilişki açısından bir görüş birliği bulunsa da SDBH olan hastalarda bu ilişki hakkında net bir görüş birliği bulunmamaktadır(5).

Sonuç olarak bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında serum ürik asit düzeyi ile karotis intima media kalınlığı arasındaki ilişki incelemeyi ve bulacağımız sonuçlarla literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

TANIMI

National Kidney Foundation (NKF-Ulusal böbrek vakfı) kılavuzu renal hasarın en başından itibaren hastalığın bütün evrelerini tanımlayabilmek amacıyla kronik böbrek hastalığı(KBH) teriminin kullanılmasını önermektedir(6).

Kronik böbrek hastalığı; glomerular filtrasyon hızından bağımsız olarak idrar, kan ve görüntüleme tetkiklerinde böbrek hasarı göstergelerinin saptanması veya GFH'nin 60 ml/dk/1.73 m²'nin altında olması ve bununla alakalı göstergelerin en az 3 ay süresince devamı olarak tanımlanmaktadır. Kidney Disease Improving Global Outcomes-Böbrek hastalıkları küresel sonuçların iyileştirilmesi vakfı(KDIGO) 2012 senesinde yayınladığı Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirme ve Yönetim Kılavuzunda, KBH tanımlamasını ve evrelemesini yenilemiştir(1).

Tablo 2.1 KDIGO kılavuzu 2012 yılı KBH kriterleri

Kronik Böbrek Hastalığı Kriterleri (herhangi birinin >3 aydır mevcut)	
Böbrek hasarı göstergeleri	<ul style="list-style-type: none">• Albuminüri (AER* ≥ 30 mg/24 saat; ACR** ≥ 30 mg/gr)• İdrar sediment patolojileri• Tübüler hasar nedenli elektrolit bozuklukları ve diğer bozukluklar• Histolojik değişiklikler• Görüntüleme ile saptanan yapısal bozukluklar• Böbrek nakli hikâyesi
Azalmış GFH	<ul style="list-style-type: none">• GFH<60 ml/dk/1.73 m²

*Albumin Excretion Rate (Albumin atılım hızı) **Albumin-Creatinine Ratio (Albumin Kreatinin oranı)

EVRELEMESİ

Renal fonksiyonu ölçmek için genellikle glomerüler filtrasyon hızı (GFH) kullanılır. GFH ölçümü, serum kreatinin düzeyinden daha değerli ve güvenlidir. Normal nüfusta 40 yaşından sonra her yıl yaklaşık GFH'de 1 ml/dk azalma meydana gelmektedir. GFH, çeşitli yöntemlerle hesaplanabilir; bunlardan bazıları 24 saatlik idrar toplama, Cockcroft-Gault formülü ve CKD-EPI formülü olarak sayılabilir. 24 saat idrar toplama; idrar kreatinin düzeyi,

plazma kreatinin düzeyi ve 24 saatlik idrar miktarının dakikadaki idrar volümüne çevrilerek klirens formülüne uyarlanması ile hesaplanır. Cockcroft-Gault formülünde ise yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığının da hesaplamaaya alındığı plazma kreatinin düzeyleri kullanılarak GFH hesaplanır(7).

GFH, bununla beraber normal renal fonksiyonlardan böbrek yetmezliğine kadar geniş bir yelpazede birçok farklı böbrek fonksiyon seviyelerinin birbiri arasındaki sınıflandırmasını yapmak için de kullanılır. Fakat GFH bir başına hastalığın ilerlemesini iyi şekilde göstermeyebilir.

Kronik böbrek hastalığının; hemodiyalize, artmış kardiyak riske, normalden önce beklenen ölüme ve başka diğer komplikasyonlara yol açmasını optimum öngördüren testlerden bir diğeri de artmış albüminüri seviyeleridir(8).

GFH normal sınırlarda olup yüksek miktarda albuminüri olan hastalar böbrek ve kardiyovasküler sistem hastalıkları açısından yüksek riskli olabilmektedir(9). Bu nedenlerle GFH ve albuminüri düzeylerinin beraber değerlendirilmesi hastanın olası kronik böbrek yetmezliği durumunun ve bunun oluşturabileceği komplikasyonların öngörülmesinde, hastalıkların koruyucu hekimliğinde, erken tedavi edilmesinde ve sağlık sistemine olan maddi yükünün azaltılmasına katkı sağlayacaktır.

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 senesinde güncellenen kılavuzu, vakaların GFH kategorisine göre 6 ve albüminüri kategorizasyonuna göre 3 gruba gruplandırılmasını önermektedir(10).

Tablo 2.2 KDIGO kılavuzu 2012 yılı kronik böbrek hastalığında GFH evreleri

GFH kategori	GFH (ml/dk/1.73 m ²)	Tanımlama
GFH1	≥90	Normal ya da yüksek
GFH2	60-89	Hafif seviyede azalmış
GFH3a	45-59	Hafif-orta seviyede azalmış
GFH3b	30-44	Orta-ağır seviyede azalmış
GFH4	15-29	Ağır seviyede azalmış
GFH5	<15	Son dönem böbrek yetmezliği

Tablo 2.3 KDIGO kılavuzu 2012 yılı kronik böbrek hastalığında albüminüri sınıflaması

Albuminüri evre	AER* (mg/gün)	Tanımlama
A1	<30	Normal/yüksek normal
A2	30-300	Yüksek
A3	>300	Çok yüksek

ETİYOLOJİSİ

KBH gelişimi için oldukça fazla sayıda risk faktörü mevcut olup, bu risk faktörleri ülkeden ülkeye, yaştan yaşa, ırktan ırka, cinsiyetten cinsiyete değişiklik gösterebilir(11).

Kronik böbrek hastalığı risk faktörleri:

- İleri yaş
- Etnik köken
- Kalıtsal faktörler-ailede böbrek hastalığı öyküsü
- Düşük doğum ağırlığı
- Hipertansiyon
- Diabetes mellitus
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Albüminüri
- Obezite- metabolik sendrom
- Hiperlipidemi-dislipidemi
- Hiperürisemi
- Sigara ve tütün kullanımı
- Düşük sosyal düzey
- Renal toksik ajanlar: analjezikler, steroid olmayan antiinflamatuvarlar, ağır metal maruziyeti, bitkisel ajanlar
- Maligniteler
- Hepatit C virüsü ve HIV enfeksiyonu

Kronik böbrek hastalığının geçmiş yıllarda en sık nedeni glomerulonefritler iken, korunmanın ve tedavisinin efektif yapılması üzerine şimdiki dönemde en sık sebepler diyabetik ve hipertansif nefropatilerdir. Hem tüm dünyada hem ülkemizde KBH'nin en sık 2 sebebi diabetes mellitus (DM) ve hipertansiyondur (HT)(12).

Tablo 2.4 2019 yılı içinde ilk RRT olarak HD'ye başlayan insidan hastaların SDBH etyolojisine göre dağılımı(12)

	n	%
Diabetes mellitus	505	39
Hipertansiyon	313	24.17
Glomerulonefrit	74	5.71
Polikistik böbrek hastalıkları	39	3.01
Amiloidoz	22	1.70
Tübüloinstertisyel nefrit	18	1.39
Obstruktif nefropati	14	1.08
Renal vasküler hastalık	7	0.54
Diğer	119	9.19
Etiyolojisi bilinmeyen	184	14.21
Toplam	1295	100.00

RRT; Renal replasman tedavisi

EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANSI

KBH, dünyada ve Türkiye’de çok sık gözlenen, yaygın bir toplum sağlığı problemidir. Prevelans ve insidansı ülkemizde git gide artış göstermektedir.

Dünyada KBH sıklığı % 13,4; renal replasman tedavisi alan kişi sayısının 4,9 - 7 milyon civarında olduğu düşünülmektedir. Dünya çapındaki insidans artışını ilerleyen yaş, obezite, hiperlipidemi ve diabetes mellitus prevelanslarının yükselmesinin indüklediği kuvvetle muhtemeldir(13).

Türk Nefroloji Derneği’nin 2019 verilerine göre hemodiyalize yeni başlayan hasta sayısı 9.630, toplam renal replasman tedavisi alan hasta sayısı 83.783’dür. 2019 itibariyle renal replasman tedavisi (RRT) tedavisi alan hastaların %57,32 erkek, %42,68 kadındır. Renal replasman tedavisi (RRT) alan hastaların % 73,21’i hemodiyaliz (HD) tedavisi almaktadır. Toplam hemodiyalize (HD) giren hasta sayısı 2019 verilerine göre 61.341 kişidir(12).

2019 senesinde ülkemizde renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı olan son dönem böbrek hastalığı nokta prevalansı milyonda 1007,6 olarak bulunmuştur (bu sayının içinde 18 yaş altı hastalar da mevcuttur).

2019 senesinde ülkemizde RRT insidansı milyonda 150,5 olarak hesaplanmıştır (bu sayının içinde 18 yaş altı hastalar da mevcuttur). Bunların içinde yeni transplant olan vakalardan sadece preemptif olanlar katılarak bu değerler bulunmuştur(12). Preemptif replasman tedavisi; son dönem böbrek yetmezliği oluşmadan ya da yeni oluşmuşken diyaliz tedavisi almadan ilk renal replasman tedavisi olarak renal transplantasyonun tercih edilmesi olarak tanımlanır(14).

PATOFİZYOLOJİSİ

Sağlık problemi olmayan insanların vücudunda her bir böbrekte 1 milyon olmak üzere 2 milyona yaklaşan sayıda nefron bulunur. Bu nefronlar ile günde yaklaşık 600 mOsm metabolizma sonucu açığa çıkan atıklar ürin olarak vücut dışına gönderilmektedir. Böbrek parankiminde hasar geliştiğinde skleroz olan nefronlar işleri yerine getiremez, bu fonksiyon kaybından dolayı etkilenmeyi daha yaşamayan nefronların işi çoğalacaktır. İş yükü artışı gerçekleşen patolojik olmayan nefronlarda en önce meydana gelen değişme hipertrofi ve oransal olarak nefron başına düşen kan akışının artmasıdır. Bu duruma hiperperfüzyon denir. Hiperperfüzyon ile nefronlardan her birinin glomerüler filtrasyonu çoğalır. Bunun adı ise hiperfiltrasyondur. Glomerüllerin her biri izole bir yapı olarak düşünülürse, glomerüllere ulaşan kan miktarı artışı glomerül içi hipertansiyona neden olur. İşte bu mekanizma sonucu glomerül kapiller yapılarında damar duvarı hasarı ve küçük anevrizmalar oluşur. Endoteldeki hasarlanmaya müteakip pıhtılaşma sistemi aktifleşir, glomerül içi trombüs, fibröz ve glomerüloskleroz meydana gelir. Glomerüller skleroze oldukça sağlıklı glomerüllerdeki iş yoğunlaşır ve fasit bir daire oluşur. Glomerüllerde oluşan hücre ve matriks artışı glomerüloskleroz gelişiminde rol oynar. Büyüme faktörleri, lipitler, sitokinler, hormonal yapılar ve vazoaktifler gibi elemanlar glomerüloskleroz gelişiminin öğeleridir.

KBH'da RAS aktifleşmesi sonrasında anjiotensin-2 seviyeleri de artmaktadır. Anjiotensin-2 önemli bir büyüme faktörü olup, artan anjiotensin-2 seviyesi glomerüllerdeki endotelial ve meningeal hücrelerin gelişmesine yol açmaktadır. Bununla beraber transforming büyüme faktörü beta salgısı için uyaran olup glomerüllerde skleroz meydana getirmenin nedenlerindedir. Gerçekleşen her şeyin neticesinde temel patolojiden ayrı olarak, sadece mekanik ve hormonsal olaylar ile böbrek yetersizliği progrese olabilmektedir(15).

KBH'm ilerleyişine yardım eden faktörlerden bazıları hipertansiyon, idrarla protein ekskresyonunda artma, hiperlipidemi, tübülointerstisyel nefrit mevcudiyeti, proteinli ve fosfor içeriği yüksek besinlerin tüketilmesi sayılabilir(16).

KLİNİK

KBH vücuttaki tüm organ ve sistemleri etkileyen, vücudun sıvı-elektrolit dengesinin ayarlanamaması, böbreklerin metabolik ve hormonal görevlerini sağlayamaması ile ilişkili bir dizi sonuç yaratmaktadır.

Hastaların kliniği ve ortaya çıkan belirti genellikle renal yetersizliğin düzeyi, oluşma hızı, hangi sebebin renal yetmezliğe yol açtığıyla ilgili olarak değişkenlik gösterebilir.

GFH değeri 35-50 ml/dk'nın altına düşmedikçe hastalarda belirti ve bulgular açığa çıkmayabilir. Hastalık asemptomatik seyredebilir, genellikle ortaya çıkan ilk belirtiler geceleri sık idrara çıkma ve halsizliktir. GFH 20-25 ml/dk düşünce üremik semptomlar belirebilir. GFH 10 ml/dk altına inince hastalara renal replasman tedavisi (RRT) başlanır(17). SBDY durumu farklı organlarda ve farklı sistemlerde birçok belirti ve bulgulara yol açar. Bu bulgular aşağıda sıralanmıştır(18, 19).

- **Gastrointestinal sistem:** Bulantı, kusma, gastrit, özofajit, stomatit, pankreatit, gastrointestinal sistem kanaması, asit, kronik hepatit, perforasyon, intestinal obstrüksiyon, motilite bozuklukları
- **Kardiyovasküler sistem:** Ödem, hipertansiyon, aritmi, kapak hastalıkları, kardiyomyopati, perikardit
- **Pulmoner sistem:** Akciğer ödemi, plevral mayi, üremik akciğer
- **Sinir sistemi:** Uyku bozukluğu, anlamsız konuşmalar, baş ağrısı, stupor, koma, konvülziyon, demans, baş ağrısı, yorgunluk, myoklonus, tremor, huzursuz bacak sendromu
- **Dermatolojik bulgular:** Deride pigment artışı, üremik döküntü, kaşıntı, gecikmiş yara iyileşmesi, üremik döküntü, ülserasyon, nekroz
- **Hematolojik-immünolojik bulgular:** Anemi, lenfopeni, trombositopeni, kanama, malignite
- **Kas-iskelet sistemi:** Artrit, amiloidoz, üremik kemik hastalığı, D vitamini metabolizmasında patolojiler,
- **Sıvı-elektrolit patolojileri:** Hipovolemi, hipervolemi, hiponatremi, hipernatremi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi, hipermagnezemi, hipokalsemi, metabolik asidoz
- **Metabolik-endokrin sistem:** Glukoz intoleransı, hiperparatiroidi, hiperlipidemi, hipogonadizm, libido azalması, hiperürisemi, hiperprolaktinemi
- **Diğer:** Susuzluk, kilo kaybı, üremik ağız kokusu, karpal tünel sendromu, yumuşak doku kalsifikasyonu, noktüri, akkiz renal kistik hastalık

Son dönem böbrek yetmezliği ve renal replasman tedavisi alan hastalarda kardiyovasküler hastalıklar en önde gelen mortalite nedenidir. Net neden belli olmasa bile diabetes mellitus gibi ortak risk faktörlerinin fazlalığı, hücre dışı volümdeki artmış değişiklikler, kronik inflamasyon nedenleri, hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda oluşan kardiyovasküler dinamik değişikliklerin buna yol açtığı varsayılmaktadır. Yapılan incelemeler sonucunda, diyaliz tedavisi alan hastaların mortalite oranının hasta olmayan nüfusa göre 10-30 kat daha fazla olduğu, bu hastaların ölüm sebeplerinin yüzdesel olarak yarıdan fazlasının kardiyovasküler sebeplere bağlı geliştiği gösterilmiştir(20).

Yapılan bir başka çalışmada genç yaş olarak nitelenen 24-35 yaş arası bir hemodiyaliz tedavisi alan hastanın kardiyovasküler olaylardan ötürü olacak mortalitesinin normal sağlıklı nüfustaki yaşlı olarak değerlendirilen 80 yaşındaki bireylerle eşdeğer çıktığı belirlenmiştir(21).

TEDAVİ

KBH tedavisi temel olarak konservatif tedavi ve renal replasman tedavisi olarak 2'ye ayrılır. Konservatif tedavideki bazı amaçlar; böbreklerin fonksiyonel rezervlerini en ideal şekilde belirlemek, fonksiyonel kapasitede azalmaya yol açan geri döndürülebilir sebepleri düzeltmek, böbrek fonksiyon bozukluğundaki progresyonun durdurulması, üremik komplikasyonların engellenmesi ve tedavi edilerek kişinin hayat refahını ve süresini uzatmak, KBH'a neden olan hastalığı tedavi etmek olarak nitelendirilebilir(22).

KBH'DEKİ KONSERVATİF TEDAVİ

Tablo 2.5 KBH'deki konservatif tedaviler(23)

a) Altta yatan sebeplerin tanımlanması ve ortadan kaldırılması
b) Son dönem böbrek hastalığına ilerlemenin yavaşlatılması
c) Üremik bulguların tedavisi

- a) Altta yatan sebeplerin tanımlanması ve ortadan kaldırılması: Nefrotoksik ajanlar (nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, aminoglikozid gurubu antiyotikler, kemoterapi için kullanılan ilaçlar, anestezi için kullanılan ilaçlar, diüretikler, ACE inhibitörleri),

enfeksiyonlar, postrenal sebepler (üriner sistemdeki taş, tümör, tıkanıklık vb.), renal arter stenozu, anemi, kalp yetmezliği gibi nedenlerin tedavisi hastalığın ilerlemesini durdurup böbrek fonksiyonlarını korumayı hedefler.

- b) Son dönem böbrek hastalığına ilerlemenin yavaşlatılması için yapılması gerekenler:
1. Albuminüri ve proteinürinin azaltılması: Bu doğrultuda ACE (anjiotensin converting enzim) inhibitörleri ve ARB ler (anjiotensin reseptör blokerleri) kullanılmaktadır(24, 25).
 2. Hiperlipidemi tedavisi: Diyet ve diyet tedavisi yetersiz kalıyorsa statin grubu lipid düşürücü ajanlar tedavide kullanılmaktadır(23).
 3. Sistemik ve glomerül içi kan basıncının düşürülmesi: KBH'li hastalarda tansiyon düşürücü tedavinin glomerül içi kan basıncını azalttığı ve nefron kaybının azaltılmasına fayda ettiği kanıtlanmıştır.
 4. Hiperfosfateminin tedavisi: Öncelikle fosfor kısıtlamasına gidilir. Eğer gerekirse şelatörde kullanılmalıdır. Bunun için aliminyum hidroksit veya kalsiyum asetat/karbonat kullanılır(23).
 5. Diyabetik böbrek patolojilerinin ilerlemesini engellemek: Diyabetik nefropati KBH etyolojisinde önemli derecede yer kaplamaktadır. Bundan dolayı diyabet ve yol açtığı patolojilerin engellenmesi, ideal kan şekeri düzenlenmesinin sağlanması KBH'de ilerleyici kötüleşmeyi azaltmaktadır.
 6. Diyet tedavisi: KBH'li hastalarda diyetle protein azaltılması ile beraber üremik semptomlarda düşüş, böbrek hastalığında progresyonun azaltıldığı kanıtlanmıştır. Diyetdeki protein hedefi 0,6-0,75 gr/kg olarak belirlenmiştir. Yeterli enerji alımı protein kalori malnutrisyonuna yol açmamak açısından değerlidir. Bundan dolayı günde 35 kcal/kg enerji alınmasının hedeflenmesi önerilmektedir. Diyetle en önemli noktalardan biri de tuz alımıdır. Dünya Sağlık Örgütü günde 5 gr tuz (2 gram sodyum) alımını aşmamanın hedeflenmesini önemli görmektedir.
- c) Üremik bulguların tedavisi: Üremiye bağlı semptomlar ölümcül olaylarda önemli yer tutmakta olup, üremik perikardit, üremik akciğer, üremik ensefalopati meydana gelebilir. Bu durumların usulüne uygun olarak tedavileri sağlanmalıdır.

KBH'DEKİ REPLASMAN TEDAVİSİ

Tablo 2.6 KBH'deki replasman tedavisi (26)

a)Böbrek transplantasyonu
b)Periton diyalizi
c)Hemodiyaliz

BÖBREK TRANSPLANTASYONU

Böbrek nakli son dönem böbrek yetersizliği olgularında en ideal ve en değerli olan hastalığı tedavi etme şeklidir. Bu olayın temelinde nakil olgularının hayatta kalma sürelerinin diyaliz tedavisi alan hastalarla kıyaslandığında daha yüz güldürücü olması yer alır(27).

Transplantasyon için gerekli denemeler ilk olarak 1900lü senelerin ilk yıllarında yapılmıştır. İnsanlık tarihinde kadavradan ilk renal nakil 1933 senesinde Rusya'da canlı vericiden, nakil ve başarıya ulaşan hali ise 1954 senesinde Joseph Murray adlı bilim insanı tarafından sağlıklı bir ikiz kardeşten böbrek yetmezliği olan diğer kardeşe yapılarak gerçekleştirilmiştir(28).

Böbrek transplantasyonunda canlı vericiden gerçekleştirilen naklin beklenen hayat yılı kadavradan yapılan nâkile göre daha fazladır(14).

Ülkemizdeki istatistiklere göre 2019 senesinde 3.842 vakaya toplam 3.858 böbrek nakil operasyonu yapılmıştır. Nakil yapılan toplam hasta sayısı bir önceki seneye (3.342) benzerdir. Kadavra vericisinden nakil yüzdesi % 20,6'dır. Bu oran önceki sene ise % 22,2 idi. Kadaverik nakil yüzdesinde hali hazırda önem arz eden yükselme gerçekleşmediği gözlenmektedir. Enfeksiyonlar ve kardiyovasküler olaylar bu hasta grubunda büyük ölçüde ölümlerden sorumludur(12).

Nakil işlemlerinde HLA (Human Leucocyte Antigen-İnsan lökosit antijeni) doku antijenleri uygunluk ve nakledilen böbreğin kabul edilmemesinde temel görev üstlenmektedir. Nakil alan ve nakil veren arasındaki HLA uyumu ilerleyen zamanlarda böbrek sağ kalımı durumunu gösterme açısından değerlidir. Rh uygunluk sistemi greft dokusunda yer almadığından nakilde Rh uygunluğu gerekmemektedir(29).

PERİTON DİYALİZİ

Periton karın boşluğunu ve iç organları saran yarı geçirgen nitelikte bir zar yüzeyi olup üzerindeki porlar sayesinde üremik maddeleri ve vücuttaki fazla sıvıyı, değişik oranlarda hipertonic olan diyaliz solüsyonlarının oluşturduğu ozmotik basınç durumuyla canlıdan vücut dışına yollamak temeline dayanmaktadır(30).

Periton içine koyulan bir kateter vasıtasıyla diyaliz sıvısı periton boşluğuna iletilmekte, sonrasında boşaltılmaktadır. Periton diyalizi, sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) ve aletli periton diyalizi (APD) olmak üzere çeşitlere sahiptir(31).

Periton diyalizi tarihte ilk olarak tıkayıcı üropatiye sahip bir kadın hastada 1923 senesinde Ganter tarafından yapılmıştır(32).1978 senesinde ise Dr. Popovich ve Dr. Moncrief ile Dr. Nolph'un ortak yaptığı çalışmalar ile "Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi" durumu ilk kez kayıtlara geçti. Rhoads ise 1983 senesinde aralıklı periton diyalizini tedavide kullanmıştır(33).

Türk nefroloji derneğinin 2019 senesi istatistiklerine göre ülkemiz 3292 periton diyalizi (PD) hastasına sahiptir. Bu hastaların %68,13 'ü SAPD , %31,87 'si APD olarak kayıtlarda yer almaktadır(12).

Periton diyalizi hemodiyaliz ve nâkile göre olumlu ve olumsuz olarak nitelendirilen bazı yönleri sahiptir. Periton diyalizinin kalan böbrek fonksiyonları daha efektif koruması, görülen anemi frekansının azalması, daha basit uygulanabilmesi ve transport kolaylığı sağlaması, hepatit bulaşının daha düşük riski olması, antikoagülan ilaç kullanım gerekliliğinin azaltılması, beslenme ve sıvı dengesi açısından esneyebilme durumunun olması gibi avantajları bulunmaktadır. Bununla beraber diyaliz yeterliliğinde azalma, görülen karın içi enfeksiyonlarda artış (özellikle peritonit), protein kayıpları ve malnutrisyon gelişmesi, dinamik kemik hastalığı gelişmesinin artması, trigliserid yükselmesi gibi dezavantajları da bulunmaktadır(34).

HEMODİYALİZ

HD'nin çalışma prensibi bir yarı geçirgen zar vasıtasıyla özel bileşime sahip diyaliz sıvısı ile hastanın kanı arasında vücut dışında diyaliz makinesiyle geçişin difüzyon yoluyla gerçekleşmesine dayanır. Bu mekanizma ile kanın içerdiği artık maddelerin ve artmış sıvı yükünün temizlenmesi meydana gelmektedir. Sonuç olarak HD ile renal metabolizma ürünleri olan üre ve kreatinin gibi maddeler ve çok sayıda üremik toksin maddeler vücuttan gönderilmekte böylece böbreğin fonksiyonları taklit edilerek elektrolit-sıvı dengesi, asit-baz dengesi düzenlenmektedir(35).

HD tarihçesinde önemli kırılma noktaları, 1943 senesinde Willem Kolff'un ilk çalışan diyalizör cihazını yapması ve 1945 senesinde kullanılması, 1960 senesinde Belding Scribner'in HD için kalıcı damar yolunu geliştirmesi sayılabilir. Bu gelişmeler sonucunda yaklaşık 60 senedir tüm dünyada milyonlarca son dönem böbrek hastasının hayatlarına devam etmeleri sağlanmıştır(36).

HD, diyaliz yöntemi olarak hemen hemen her ülkede en yaygın kullanılan yöntemdir. Dünyada sayısı 3 milyonu bulan SDBH'nin yaklaşık 2 milyonu HD tedavisi almaktadır. Tüm diyaliz hastalarının %89'u HD tedavisi altındadır. Dünyadaki HD hastalarının yaklaşık olarak %90'ından çoğu, diyaliz merkezlerinde bir haftada 3 kere olacak şekilde 3 veya 4 saatlik konvansiyonel HD tedavisi almaktadır, bunun dışında HD hastanın evinde de uygulanabilir.

HD ülkemizde sıklığı birinci sırada olan RRT yöntemidir. Türkiye'de 2019 yılında 9.630 hasta HD programına alınmıştır, toplamda 61.341 HD hastası bulunmaktadır. (RRT hastalarının %73,21'i). Bu hastaların % 57,32 si erkek, %42,68 i kadındır. En sık olarak HD tedavisi alan hastalar %37,19 ile 45-64 yaş grubu arasındaki hastalardır. Diyalize girme yılı olarak en çok 1-5 yıl HD tedavisi alanlar %48,80 oranı sağlamaktadır. Damar erişim yolu

olarak hastaların %76,51 i arteriyovenöz fistül ile HD tedavisi almaktadır. Hastaların HD'ye giriş sıklığı olarak en büyük yüzdesini %87,72 ile haftada 3 kez HD tedavisi alanlar oluşturmaktadır. 2019 yılında ölen HD tedavisi alan hastaların %56,3' ü erkek, toplamda %39,2'sini ise 75 yaş üzeri hastalar oluşturmaktadır. Ölüm nedenlerine göre sıralamada en sık olarak %46,42 ile kardiyovasküler hastalıklar gelmektedir. HD hastalarında hipertansiyon oranı %47 bulunmuştur. Bu hastaların 1/3'den fazlasında kan basıncı kontrol altında değildir(12).

HD işleminin yapılabilmesi için hemodiyalizatörler, damar erişimi yolu, koagülasyonun engellenmesi ve diyalizatlara ihtiyaç duyulmaktadır. Diyalizatörler birçok geçirgenliği olan birbirlerine paralel yerleşen tüplerden meydana gelir ve diyaliz solüsyonu ile kanın ters yönde akımını sağlar. Diyalizatlar kalsiyum, sodyum, potasyum, klor, magnezyum ihtiva ederler. Antikoagülasyon kullanımı tromboz riskini engellemek için gerekmektedir, fakat kanama ihtimali artmış olan hastalarda kullanılmayabilir. Hastaya HD işlemi yapılabilmesi için damar giriş yolu gerekmektedir. Bu yollar fistül, geçici veya kalıcı kateterler ve greftlerdir. Hastaların kontrendike durumlarına göre, damar yapılarına göre en uygun damar giriş yolu tercih edilmektedir.

KBH hastalarında genellikle SDBH geliştikten sonra GFH değeri 10 ml/dk/1,73 m²'nin altına indiğinde HD tedavisine başlanır. Semptomu olmayan ve ileri yaştaki hastalar GFH 6 ml/dk/1,73 m²'nin altına inmediği sürece daha yakın gözlenip diyaliz tedavisine alınmadan takip edilebilir. Tarihte yer alan bazı çalışmalar diyalize erken dönemde başlamanın hastanın hayat konforunu ve ileri dönemdeki yaşam süresinin artırdığını söylemiş olmasına rağmen diğer kanıt seviyesi yüksek araştırmalarda bu tedavinin erken ya da geç başlamasının hastalığın durumunu iyi anlamda etkilemediği gösterilmiştir(37).

KDIGO 2012 kılavuzu, tedaviye yanıtız serozit, elektrolit-asit/baz dengesizliği, kaşıntı, vücut sıvı durumunun veya tansiyonun kontrol edilememesi, bilinç bulanıklığı ya da beslenme şeklindeki diyet düzenlemelerine yanıt alınamayan bozulma gibi böbrek yetmezliği bulguları geliştiğinde, diyalizin başlatılmasını önermektedir(38).

Bunların dışında bazı hastaların acil HD'ye alınması gerekmektedir. Bu hasta grubu aşağıdaki Tablo2.7'de özetlenmiştir.

Tablo 2.7 Acil hemodiyaliz endikasyonları

Pulmoner ödem veya medikal tedaviye yanıt vermeyen vücutta sıvı birikmesi durumu
Sebebinin üremi olduğu düşünülen bulantı-kusma
Sebebinin üremi olduğu düşünülen perikardit ya da plörit
Sebebinin üremi olduğu düşünülen ensefalopati, bilinç düzeyi değişiklikleri ya da konvülziyon
Potasyum yüksekliği (>6,5 mmol/L) ya da potasyum seviyelerinin hızlı artışı
İlaç zehirlenmeleri veya etil alkol nedenli intoksikasyonlar
İleri derecede kan kalsiyum yüksekliği (>14 mg/dl)
İleri derecede metabolik asidoz ($ph < 7.15$ ya da serum bikarbonat değeri < 15 mmol/L)

HD'nin, yaşam kurtarıcı bir renal replasman tedavisi seçeneği olması hastalar açısından önemli ve değerli bir avantajdır fakat bu hastalarda HD'ye bağlı erken ve ilerleyen evrede çok sayıda komplike duruma sebebiyet verebileceği de bilinmelidir. Bu durumlar akut ve kronik olarak sınıflandırılmaktadır.

HD'nin akut komplikasyonları : (39, 40)

- Hipotansiyon
- Kanamalar
- Baş ağrısı
- Bulantı, kusma
- Konvülziyon
- Aritmi
- Hipoglisemi
- Hipoksi
- Eller ve ayaklarda, vücutta kramplar
- Titreme, ateş

- Diyaliz disequilibrium sendromu
- Ani kardiyak ölüm
- Hava embolisi

HD'nin kronik komplikasyonları: (41-43)

- Kardiyovasküler yan etkiler (Aritmi, iskemik kalp hastalıkları, endokardit, perikardit)
- Hematolojik yan etkiler (Anemi, kanama eğiliminde artış, enfeksiyona artmış eğilim)
- Gastrointestinal yan etkiler (Gastrit, gastrointestinal sistem kanaması)
- Metabolik ve endokrin sistem yan etkileri (Hipogonadizm, impotans, hiperlipidemi, özellikle diyabetik hastalarda artmış hipoglisemi riski)
- Nörolojik yan etkiler (Uyku bozuklukları, kronik yorgunluk, periferik nöropati, mononöropatiler, diyaliz demansı, wernicke akut ensefalopatisi)
- Pulmoner yan etkiler (Akciğer enfeksiyonları, pnömoni riskinde artma)
- Kemik bozuklukları ve kemik hastalıkları (Renal osteodistrofi, dinamik kemik hastalığı, osteitis fibrosa)
- İmmunolojik yan etkiler
- Protein-enerji malnutrisyonu
- Dermatolojik yan etkiler (kaşıntı, kutanöz kalsifikasyonlar)

2.2 HEMODİYALİZ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), KBH'a sahip bireylerde mortalite ve morbiditenin en önde gelen sebebidir(44-46). KVH görülme sıklığı, KBH'a sahip hastalarda normal nüfusla karşılaştırma yapıldığında 20 kata varan artış göstermiştir(3, 47). KVH riski böbrek fonksiyonlarının azalmasıyla yani SDBH'ye ilerlerken daha çok artış gösterir(48, 49). KVH, KBH'ı olan bireylerde ölümlerin yarısından fazlasından sorumludur. Bu durum diyaliz hastalarında da geçerlidir. KVH nedenli ölümlerin sıklığı normal nüfusla kıyaslandığında daha yüksektir. Böbrek hastası olmayan yaşıt olan genel popülasyonla yan yana koyulduğu zaman, kardiyak sebepli mortaliteler yaklaşık 3-5 katına çıkmaktadır(47). KBH hastalarının, son evre böbrek hastalığına ilerlemektense KVH'dan ölme olasılığı daha yüksektir(50). KBH'da MI (myokard infarktüsü), USAP (unstabil angina pectoris) ve SAP (stabil angina pectoris), AF (atrial fibrilasyon), ventriküler aritmiler, periferik arter hastalıkları, trombüs ve embolik olaylar, geçici iskemik olaylar normal nüfusa göre daha artmış oranda kendini göstermektedir(51). Bu nedenledir ki, KBH'nin bizzat kendisi bağımsız olan KVH risk faktörü sayılmakta ve koroner arter hastalığı (KAH) eşdeğeri olarak kabul görmektedir(48, 49).

KVH riskindeki yükselme, geleneksel olan ve geleneksel olmayan çok sayıda risk faktörünün yan yana bulunmasıyla ilişkilidir(52, 53).

Geleneksel risk faktörleri:

- Yaş artışı
- Erkek cinsiyet
- Diabetes mellitus
- Yüksek tansiyon
- Yüksek LDL kolesterol seviyesi
- Düşük HDL kolesterol seviyesi
- Yüksek total kolesterol seviyesi
- Sigara içicisi olmak
- Fiziksel inaktivite
- Aile geçmişi
- Menopoz

Geleneksel olmayan risk faktörleri:

- Hiperhomosisteinemi
- Proteinüri
- Normal olmayan kalsiyum-fosfor metabolizması
- Anemi
- Oksidatif stres
- Elektrolit bozuklukları
- Hücre dışı sıvı yüklenmesi
- İnflamasyon
- Malnutrisyon
- Trombojenik durumlar
- Uyku patolojileri
- Bozulmuş endotelin-nitrik oksid dengesi

SDBH olan HD tedavisi alan hastaların kardiyovasküler hastalıklarının özelliklere bakacak olursak, arterlerde endotel disfonksiyonu, CIMK artış, arteryal plak oluşumu ve plakların kireçlenmesi; kalp bulgularına bakacak olursak sol ventrikül hipertrofisi, myokardiyal fibroz, kireçlenen koroner arterler ve valvuler kireç oluşumu gösterilebilir.

HD hastalarında ve diğer KBH hastalarında KVH patogenezinde önemli yer tutan durum endotel fonksiyon bozukluğudur. Bu durum aterosklerozis gelişimine zemin hazırlar.

Endotel fonksiyonuyla birlikte lipid moleküllerin oksidasyonu düzenlenir, vasküler hücre hipertrofisi engellenir, seçici-geçirgen engel oluşturulur ve trombotik yanıt düzenlenir. NO (nitrik oksid) endotelden salınan bir molekül olup, NO azaldığı durumlarda endotel disfonksiyonu oluşur ve düz kas hücreleri vazokontrakte olurlar. KBH ilerlemesi ile birlikte inflamasyon ve oksidatif stres artışı görülür ve bu inflamasyon, KBH'ın tüm evrelerinde artış göstererek devamlılığını sürdürür(54).

KBH hastasında inflamatuvar sitokinler artar, bu hastalarda oluşan serbest oksijen radikallerinin detoksifikasyonundaki bozulma ve dengenin antioksidan mekanizmalardan oksidan mekanizmaya kayması sonucunda aterojenik lipitlerin peroksidasyonu oluşmakta ve KVH gelişimdeki artışı meydana getirmektedir(55).

Bunların yanında bu hastalarda ürik asit düzeyindeki artış, artmış ferritin düzeyi ve D vitamini seviyesi düşüklüğünün de aterosklerozla bağlantısı olan durumlar olduğu kanıtlanmıştır(56). Özetle KBH ya da HD hastalarında kardiyovasküler hastalıklar gözden geçirildiğinde tümünün sonucunda kronik bir inflamasyon ve beraberinde aterosklerotik dönem gözlenmektedir.

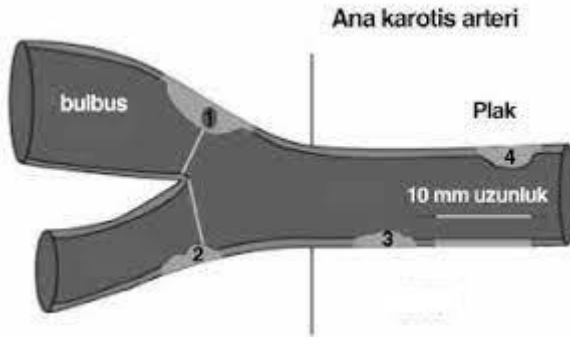
2.3 KAROTİS İNTİMA MEDIA

Arterlerin hepsinin duvarları üç katmandan oluşmaktadır, bu katmanlar en dıştan iç doğru sıralarsak adventisya tabakası, media tabakası ve intima tabakasıdır. Adventisya katmanı en dış tarafta yerleşmiş katman olup, yapısı çok miktarda elastik ve kollagen lifler ihtiva eder. Bu tabakanın yapısı daha çok dış etmenlerin maruziyetine olanak tanıdığı için değişkendir. Media katmanı düz kas, elastik lifler ve kollajen lifleri bulunduruken daha sıkı ve kompakt düzenlenmiştir. İntima katmanı ise tekli sıra halinde yerleşmiş endotel hücreleri barındırmaktadır, daha narin ve incelmış yapıdadır, ayrıca ateroskleroz olayının geliştiği yerdir (57, 58).

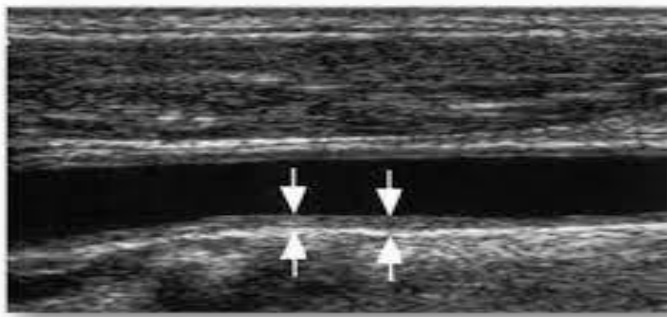
İntima-media kalınlığı, tam olarak intima-media bileşkesini yani endotel hücrelerini, düz kas hücrelerini, bağ dokuyu ve plak oluşturacak lipid miktarını ve yoğunluğunu tanımlamaktadır(59). Arteria karotisler konumları itibariyle yüzeyde bulunmaları, büyük olmaları, hareketleri kısıtlı olduğu için de görüntülemenin rahat olması nedeniyle intima-media kalınlığı ölçümü için ideal arterlerdir(60). CIMK 1986 senesinde ilk olarak Pignoli tarafından B-mod ultrason ile ölçülmüştür(61, 62). CIMK ölçülürken intima ve media katmanları ayırt edilememektedir. Bu sebepten CIMK'deki artma her iki katmandaki kalınlaşmanın bir sonucunu yansıtmaktadır(63).

CIMK ölçümün standartlaştırmak için yayımlanan bir Amerikan Ekokardiyografi Derneği protokolü bulunmaktadır. Ölçüm için 7 megahertz (MHz) frekansı olan veya daha büyük frekansa sahip lineer prob bulunması, hasta sırt üstü uzanmışken, boynunun öbür yana

20° civarında döndürülmesi ve ölçümün arteria karotis kommunisin 1 cm' lik dış arka kesiminden yapılması ideal olarak tanımlanmıştır(64).



Şekil 2.1 CIMK ölçüm tekniği(64)



Şekil 2.2 CIMK ölçümünün ultrasonografik görüntüsü

CIMK ölçümü; yaşa, cinsine, coğrafi farklılıklara, bölgesel kalıtsal varyasyonlara göre değiştiğinden tüm dünyada kabul gören bir sınıflandırma eşik değeri yoktur. 2018 de yayınlanan ESC (European Society of Cardiology-Avrupa kardiyoloji derneği) hipertansiyon kılavuzuna göre yüksek tansiyona sahip bireylerde hedef organ hasarı için 0,9 mm'den büyük değerlerin risk teşkil ettiğine değinilmiştir(65). Başka çalışmalarda ise genel nüfusta ortalama CIMK değerinin 0,4-1 mm arasında yer aldığı ve her sene 0,01-0,03 mm artış gösterdiği belirtilmiştir(66).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada sağlıklı nüfusta CIMK'in belirleyicisi olarak sadece yaş parametresinin olduğu sonucuna varılmıştır ve yetişkin insanlarda erken başlangıçlı ateroskleroz olayının CIMK ölçülerek tespit edilebileceği sonucu çıkarılmıştır(67).

CIMK'in ateroskleroz ile olan ilişkisini tespit etmek için geniş çapta yapılan çalışmalar literatürde yer almaktadır. Örneğin biri yabancı merkezli yapılan kardiyovasküler sağlık çalışmasıdır. KVH geçmişinde yer almayan yaşı 65ten büyük 4476 olgu yaklaşık 6 sene gözlemlenmiş ve CIMK artışında KAH yıllık görülme sayısının yükseldiği kayıtlara geçmiştir(68).Diğer örnek Rotterdam çalışması olup, çalışma için yaşı 55den büyük 8000 olgu yaklaşık 2,5 sene gözlemlenmiştir. CIMK'in; diabetes mellitus, total kolesterol, sistolik

tansiyon, beden kitle indeksi, erkek popülasyon, ileri yaş gibi parametrelerle pozitif ilişiği, HDL kolesterol ile negatif bir ilişiği bulunduğu belirlenmiştir(69).

Başka bir örnek ise, karotis intima media kalınlığı ve myokard infarktüsü arasındaki ilişkiye bakılan Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC) çalışmasıdır. Değerlendirmede eskiden koroner arter hastalığı bulunmayan 45-64 arasında yaşa sahip olan 15792 olgu 6 veya 9 sene süresinde takibe alınmıştır. Çalışma sonucunda, CIMK ile koroner arter hastalığının ilişkisinin bulunduğu gözlemlenmiştir. CIMK ayrıca yaş, beden kitle indeksi, sistolik ve diyastolik tansiyon ve LDL kolesterol değerleri ile ilişkili çıkmıştır(70).

Kardiyovasküler olaylar dünyada hala önde gelen mortalite sebeplerinden olup, bu hastalıkları erken evrede tanımak ve iyileştirebilmek temel hedef olmalıdır. Kardiyovasküler olay gelişiminin temelini oluşturan arteriyel duvardaki daralma kendini hızlı göstermez, sessiz ve sinsi ilerleyişle intimal kalınlaşmaya neden olur. Bu nedenle CIMK'in girişim gerektirmeden ve basit bir uygulama ile ölçülebilecek olması, artmış KVH ve inme riskini öngörebilmesi ve bu nedenle olabilecek ölümlülüğün azaltılması ačíısından takibi önem teşkil etmektedir(71).

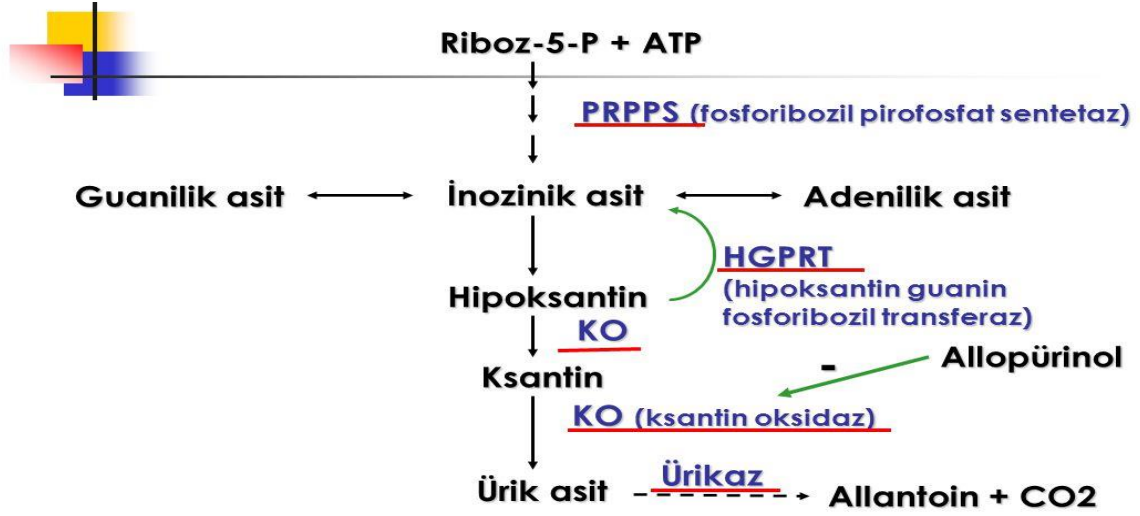
2.4 ÜRİK ASİT

Ürik asit (ÜA), vücudumuzdaki nükleer içeriğin yıkımı ile ačíđa çıkan adenozin ve guanozin nükleotidlerin yani pürinlerin metabolizmasının sonuncu ürünüdür. Ürik asit fizyolojik pH'de pKa değerini yaklaşık olarak 5,75 olan zayıf özellikte bir organik asittir. ÜA'yı sinoviyal sıvı ve plazma iyonlaşmış hali olan ürat şeklinde ihtiva eder. Optimal değerini 7,40 olan arteriyel pH'da ürik asit ürat anyonu ve hidrojen katyonuna dönüşerek dolaşım sisteminde yüksek oranda ürat anyonu olarak gezer(72).

Ürik asit oluşumu vücudumuzda endojen veya ekzojen mekanizmalar tarafından meydana gelir. Temel endojen kaynaklar, böbrek, kas, damar endoteli, karaciğer ve ince bağırsaklar olup; ekzojen kaynaklar çoğunlukla hayvansal besinler ve meyve fruktozudur (73).

Memelilerin çoğu ürat oksidaz enzimine sahiptir ve bu enzim ile ürik asit dışarı atılmak için allantoin ve karbondioksite dönüştürülür. Bu olay kalıtsal olarak insanlarda farklıdır, ürat oksidaz enzimini vücut ihtiva etmez. Bu yüzden pürin nükleotidlerinin yıkımı insanlarda ürik asit oluşumu ile son bulmaktadır(73, 74).

Pürin Metabolizması



Şekil 2.3 Pürin metabolizması(73)

ÜA'nın kandaki normal değeri cinsiyete göre değişmekte olup kadın cinsiyette 2,5-5,8 mg/dl erkek cinsiyette 3,5-7,0 mg/dl değerleri arasında kabul edilmektedir(75). Yapılan bir araştırmada ise ürik asitin normal referans aralığı; kadın cinsiyette 1,5 ila 6,0 mg/dL ve erkek cinsiyette 2,5 ila 7 mg/dL olarak gösterilmiştir. Bu araştırmaya göre ortalama olarak ürik asit doygunluk sınırı 6,4-6,8 mg/dL kabul edilmiştir(76). Serum ÜA seviyesi bu değerleri aştığında ürik asit çözünürlüğünü kaybeder kristalize olur ve damar duvarına, eklemlere veya böbreklere çökebilir. ÜA'nın çöktüğü yapıya göre de farklı patolojilere sebep olması gözlenmektedir. Erkek ve kadın cinsiyet arasındaki bu değer farklılığı ise östrojenik maddelerin tetiklemesi ile üreme döneminde kadın cinsiyette böbreklerden ÜA ekskresyonundaki artış gösterilmektedir(77).

Ürik asit dengesi vücuttan atılım ile sağlanır ve bu atılımı sağlayan organlar böbrek ve bağırsaklardır. Günlük atılan ürik asidin yaklaşık 3 biriminin 2 si böbrekler yoluyla, diğer 1 biriminin atılımı ise bağırsaklar tarafından üstlenilir(78). Kandaki ürik asit böbrek glomerüllerinde serbestçe süzülür, kolaylaştırılmış diffüzyon prensibiyle böbrekte proksimal tübül zarından geçiş yapar. Ürik asit böbreğe geldiği zaman ilk etapta süzülür ve bununla beraber salgılanır fakat çoğunluğu, yaklaşık olarak yüzde 90 kadar kısmı, reabsorbe edilir. Ürik asit döngüsü esnasında transport görevi olan glukoz taşıyıcı 9 (GLUT9), urat anyon taşıyıcı 1 (URAT 1), ATP bağlayıcı alt ünite G2(ABCG2) taşıyıcıları bulunur ve görev yapmadıkları zaman sonuç olarak ürik asit düzeyinde artış görüldüğü de bilinmektedir(79, 80).

Ürik asit düzeyinin normalden yüksek bulunması; azalmış ürik asit ekskresyonu, fazla ürik asit yapımı ya da her ikisinin beraberliğinde görülebilir. Ürik asit artması bunların

dışında lenfoma ve lösemi gibi malignitelerin tedavisi sırasında çoğalmış nükleotid yıkımı ile oluşan tümör lizis sendromu, yoğun pürin içeren besinleri tüketme, fruktoz tüketiminde artma, alkol tüketimi, hemoliz ve rbdomyoliz gibi hücresele yıkımların arttığı durumlarda, ilaç kullanımında özellikle diüretik ilaç kullanımında (öncelikle tiyazid grubu) sık izlenmektedir. Ayrıca bazen oluşan genetik mutasyonların sonucunda bozulan ürik asit metabolizması akabinde de hiperürisemi görülebilir. Hipoksantin guanin fosforibozil-transferaz(HGPRT) enzimi mutasyona uğramasıyla oluşan Lesch-Nyhan sendromunda ve glukoz-6-fosfataz enzimi mutasyonu ile görülen Von Gierke hastalığında erken çocukluktan beri hiperürisemi meydana gelebilir(73).

Ürik asit yapısında ihtiva ettiği çift bağlar sayesinde vücudumuzdaki önemli ve kuvvetli bir antioksidan olarak kabul edilmektedir(81). Bunun yanı sıra aynı zamanda proinflatuar bir maddedir. Normal seviyede büyüme faktörleri ve sitokin salgısını çoğaltır. Dokuların oksidatif strese yenilmemesine çabalar. Antioksidan yeteneğini serbest radikaller üzerinden uygular. Damar iç duvarının hasarlanmasını engeller. Lipitlerin perokside edilmesini önler. Yapıda çoğalan bakır, demir gibi maddeler karşısında bir şelatördür(82). Diğer antioksidan maddeler gibi ürik asit de belirli şartlarda prooksidan etki gösterir. Ürik asitin bu oksidan durumunu oluşturan mekanizmalar arterlerdeki endotellerde nitrik oksit yapımını düşürmesi ve buna sekonder damar dilatasyonunun engele uğraması(83), yağ dokusu hücrelerinde adiponektin üretimini baskılanması, trikarboksilik asit çemberi ile yağ asitlerinin β oksidasyonu sürecine negatif etkisi, RAS aktifleşmesi, damar düz kas hücresi çoğalması, gelişmesi ayrıca kronikleşmiş bir inflamasyon reaksiyonu yapması örnek gösterilebilir(84).

ÜA yüksekliğinin dokularda monosodyum urat birikimi sebebiyle gelişen gut ile yakın ilişkisi olması dışında; yüksek tansiyon, damar hastalıkları, metabolik sendrom, diabetes mellitus, böbrek hastalıkları ve kardiyak olaylarla yakın ilişkisi bilinmektedir.

Artmış serum ÜA düzeyinin ürik asit kristalleri birikmese bile renal patolojilere sebep olabileceği ihtimali klinik ve deneysel çalışmalar ile incelenmeye çalışılmaktadır. Yine fare deneylerinde, kan ÜA düzeyinin artışının böbrek hastalığına yol açabileceği veya olan hastalığın progresyonuna katkı sağlayabileceği gösterilmiştir(85). KBH'de ÜA yüksekliği görülebildiği gibi tek başına ÜA yüksekliği de renal hasar oluşturabilir. Artmış serum ürik asit düzeyleri renal kan akımını ve GFH'ı düşürür. ÜA aracılı renal vazokonstriksiyon nedenli akut renal hasar da görülebilmektedir(86). Ürik asit nefropatisinin temel oluşum mekanizmaları; trombositlerde artmış adezyon, RAS ve siklooksijenaz 2 sistemleri aktifleşmesi, damar yapısındaki düz kaslarda anjiotensin 1 reseptörlerinde artmış regülasyon, glomerüllerde hipertrofi, glomerüler afferent arteriyolda daralma ve glomerülerin kendi regülasyonlarının bozulması sayılabilir(87).

Damar düz kasındaki hücrelerde görülen proliferasyon, ateroskleroz, vazodilatatör etkili nitrik oksidin miktar düşüşü gibi çeşitli nedenlerden dolayı ÜA artışı hipertansiyon gelişmesinde de yer tutabilmektedir(88). Literatürde farelerle yapılan bazı çalışmalarda, ürikaz enzimi inhibisyonu ile ÜA yüksekliği oluşturulmuş kısa zaman gözleme sonucunda farelerde hipertansiyon oluştuğu görülmüştür. Bu inceleme ile kan basıncı ve kandaki ÜA seviyesi arası ilişki saptanmıştır. Tansiyon düşüşünü göstermek için de kan ÜA düzeyi düşürülmesi hedeflenerek, ksantin oksidaz inhibitörü ya da ürik asit atımını yol açacak bir tedavi verilmiş ve amaca ulaşılmıştır. Böylece hipertansiyona, RAS aktivitesi ve damar nitrik düzeylerindeki düşüşten oluşan ÜA aracılı renal vazokonstriksiyondan kaynaklanabildiği kanıt gösterilmiştir(89).

Ürik asit adipoz dokuda da etkisi gözden kaçırılmaması gereken bir maddedir. İnsülin direnci artışı yapar ve son olarak metabolik sendrom gelişiminde aktif rol oynayabileceğini göstermiş çalışmalar literatürde mevcuttur(90). Bu çalışmada ürik asitin adenozin monofosfat aktive protein kinazı engellediği ve glukoz üretimini indüklediği, yağ dokusu hücrelerinde oksidatif strese sebep olarak adinopektin üretimini azalttığı ve böylece insülin direnci ve tip 2 diabetes mellitus oluşumunda rol oynadığı belirtilmiştir. Ayrıca pankreas adacık hücrelerinde oksidatif strese yol açma ve beta hücrelerinde hücre fonksiyonlarını durdurucu veya öldürücü etkileri olabileceği zannedilmektedir(91).

Ürik asit non alkolik yağlı karaciğer hastalığının oluşumunu; mitokondrideki oksidatif stresin indüklenmesiyle beraber karaciğerde lipogeneze sebep olarak gerçekleştirir. Bununla beraber karaciğer hücrelerinde yağ birikimi ve yağ üretimine, böylece santral obeziteye ve insülin direnci gelişimine de yol açar(92).

Bu çalışmalardan birinde ürik asit seviyesindeki artmaların, ateroskleroz oluşmasıyla yakın ilişki içinde bulunduğu gözlenmiştir(93). 2015 yılında yapılan bir çalışmada; asemptomatik ÜA yüksekliği mevcut 176 olgunun, ÜA düşürücü tedavi olan allopürinol olarak ÜA düzeylerinin efektif düşürülmesiyle beraber tip 2 diabetes mellitusa sahip hastalarda insülin direncinin azaldığı, CRP düzeyinin düştüğü, CIMK'in azaldığı ve bu hastalarda ateroskleroz oluşmasını yavaşlattığı gözlemlenmiştir(90, 94).

Ishizaka ve arkadaşlarının 8144 kişilik Japon hasta grubunda yaptığı ürik asit, metabolik sendrom ve karotis aterosklerozu arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmada serum ürik asit artışıyla beraber metabolik sendrom kadın ve erkek cinsiyette artmakta, metabolik sendrom olmayan erkek olgularda, ürik asitin karotis plak insidansı açısından bağımsız bir risk oluşturduğu bulunmuştur(95).

Sağlıklı erişkinlerde yapılan ürik asitin endotel fonksiyonu ve ateroskleroz ölçümleriyle ilişkisinin incelendiği bir çalışmada normal fizyolojik aralıkta bile serum ürik asit artışının;

metabolik hastalık ve kardiyovasküler risklerle bağlantısız olarak artmış CIMK ve artmış aort sertliği için risk faktörü olduğu saptanmıştır(96).

Büyük ölçekli bir metaanalizde 172.123 katılımcı değerlendirilmiş, yüksek serum ürik asit düzeyinin, artmış kardiyovasküler ve diğer sebeplere bağlı ölüm riski ile ilişki barındırdığı gözlemlenmiştir(97).

Yapılan bir diğer çalışma olan Brisighella kalp çalışmasında serum ürik asit ile yüksek tansiyon, damar sertliği ve subklinik ateroskleroz arasındaki ilişki incelenmiş, birçok parametre ile düzeltme yapıldıktan sonra serum ürik asitin, CIMK ve hipertansiyon ile önemli düzeyde ilişkisi olduğu saptanmıştır(98).

Ürik asit yüksekliğinin kardiyovasküler hastalıkların sebep olduğu mortaliteyi artırdığı bilinmektedir. Bununla beraber artmış ürik asit düzeyinin konjestif kalp yetmezliği tanısı olan vakalarda artmış ölümler ile belirgin derecede ilişkisi olduğu belirlenmiştir(99).

3 GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma izni Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 21/02/2022 tarihinde, 15 sayılı toplantıda alınan 15/09 numaralı kararla onaylanmıştır.

Çalışmamıza Erzincan ilinde bulunan Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, özel bir diyaliz merkezi ve Erzincan ilindeki ilçelerde hemodiyaliz tedavisi alan, 18 yaş üzeri ve 80 yaş altı olan kadın ve erkek cinsiyette gönüllü 77 hasta dâhil edilmiştir. Aktif malignitesi ve malignite öyküsü olan, aktif enfeksiyon bulguları olan, aktif inflamatuvar hastalığı olan, ürik asit düşürücü medikal tedavi alan, akut koroner sendromu ve evre 3-4 kalp yetmezliği olan, 18 yaş altında ve 80 yaşın üzerinde olan hastalar ile çalışmaya katılmak için gönüllü olmayan hastalar dahil edilmemiştir. Çalışmamız kesitsel olarak planlanmıştır.

Demografik özellikler için hastaların boy ve kilo ölçümleri diyalize girdiği merkezde yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKI), vücut ağırlığının(kilogram), boyun karesine (metrekare) bölünmesiyle bulundu. Hastaların sigara kullanımı öyküsü ve medeni durumları kendilerine sorularak kaydedildi. Diyalize giriş yöntemi olarak kullanılan yöntemler hastaların bilgilerinin kayıt altına alındığı hemodiyaliz dosyalarından elde edildi. HD hastalarında hiperürisemi için dünya literatüründe kesin bir tanımlayıcı değer olmamakla beraber birçok farklı çalışmada da alınan değer olarak hastalarımız ürik asit düzeyine göre 6,5 mg/dl'nin üzeri ve 6,5 mg/dl'nin altında olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında demografik özellikler ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırma yapıldı. Nicel değişkenlerin CIMK kalınlığı ile ilişkisi incelendi. CIMK kalınlığı ile ilişkili bulunan değişkenler için basit ve çoklu lineer regresyon analizleri yapıldı.

3.1 Biyokimyasal Değerlendirme

Hastalarımızın biyokimyasal ölçümleri 01.04.2022-08.04.2022 tarihleri arasında ayın ilk haftasının ortasında diyaliz seansından hemen önce yapılan ölçümlerde değerlendirilmiştir. Bu parametreler hemogram (Lazer optik okuma, XN-2000, Sysmex Corporation, Japonya), açlık kan glukozu (Spektrofotometrik analiz, Beckman Coulter Inc. Kitleri ile LH2000 analizör, Lismeehan, O'Callaghan' s Mills, İrlanda), glikozile hemoglobin (yüksek performanslı sıvı kromatografisi, Adams A1c HA-8160, Arkray, Japonya), serum üre, kreatinin ürik asit düzeyi, alanin transaminaz, aspartat transaminaz, albumin, lipid profili (Oksidasyon bazlı teknik, Beckman Coulter AU 2700 plus, Missima, Japonya), C reaktif protein (Nefelometrik yöntem, BN II, Siemens Healthcare, Almanya) olup hastanemiz merkez

laboratuvarında ve hemodiyalize ilçelerde giren hastalar için bulunduğu ilçedeki hastanenin merkez laboratuvarında çalışılmıştır.

3.2 Karotis Arter Değerlendirmesi

Karotis arterlerdeki değerlendirme renkli Doppler ultrasonografi ile yapılmış olup, 7.5 MHz prob kullanılmıştır. Ölçüm için hastalar supin pozisyonunda ve baş diğer yöne 20 derece açı oluşturacak şekilde hastaların konumu ayarlanmıştır. Sol ve sağ ortak karotis arterlerin birleşme noktasından ve 1 cm uzaklıktaki plaksız bölge seçilerek bu bölgenin arka duvarından ardışık 3 ölçüm yapılarak ortalaması alınmıştır. Ölçümler aynı operatör olan radyolog tarafından yapılmıştır. Damar lümeni ve intima arası ve media-adventisya arasında kalan alan intima-media kalınlığı olarak kabul edilmiştir. Sol karotis ve sağ karotis değerleri ayrı ayrı alınıp ortalamaları ölçülerek ölçümler oluşturulmuştur.

3.3 İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro wilk testi ile incelenmiştir. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. Normal dağılıma sahip özelliklerin iki bağımsız grupta karşılaştırılmasında Student t testi kullanılmıştır. Ayrıca sayısal verilerin ikiden fazla bağımsız grupta karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren özellikler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve LSD çoklu karşılaştırma testleri, normal dağılmayan özellikler için ise Kruskal Wallis testi ve Dunn ikili karşılaştırma testi kullanılmıştır. CIMK'in ürik asit düzeyi ile ilişkisi için basit ve çoklu lineer regresyon analizleri yapılmıştır. Model anlamlılık değerleri ve çoklu bağlantı problemleri (VIF) incelenmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) Windows version 23.0 paket programı kullanılıp $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4 BULGULAR

Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri tablo 4.1’de verilmiş olup, çalışmamıza 44 kadın (%57,1) ve 33 erkek (%42,9) olmak üzere 77 hasta alındı. Hastaların yaş ortalamaları $60,2 \pm 12,9$ yıldır. Boy ortalamaları $166,6 \pm 7,4$, kilo ortalamaları $68,8 \pm 12,9$ olup, VKI ortalamalarının $24,8 \pm 4,3$ olduğu görülmüştür. Hastalardan 17 tanesinin (%22,1) sigara kullandığı, 22 tanesinin (%28,6) sigarayı daha önce kullanıp bırakmış olduğu gözlenmiştir. Hastaların 63 tanesinin (%81,8) evli olduğu gözlenmiştir. Diyalize giriş şekilleri incelendiğinde toplam hastaların %75,3’ünün fistül, %23,4’ünün kateter geri kalan %1,3’ünün greft aracılığıyla olduğu gözlenmiştir. Olguların glukoz ortalamalarının $132,1 \pm 64,4$, CRP ortalamalarının $10,7 \pm 9,0$, LDL ortalamalarının $100,2 \pm 33,9$, albumin ortalamalarının $3,63 \pm 0,42$ ve ürik asit ortalamalarının $6,62 \pm 1,31$ olduğu tespit edilmiştir. Hastaların sağ CIMK ortalaması $0,99 \pm 0,19$ mm, sol CIMK ortalaması $1,03 \pm 0,18$ mm, sağ CIMK ve sol CIMK değerlerinin ortalamasının da $1,01 \pm 0,16$ mm olduğu gözlenmiştir. Olguların diğer özellikleri tablo 4.1’de gösterilmektedir.

Hastalarımız ürik asit değerine göre 2 gruba ayırdığımızda ürik asit $>6,5$ mg/dL olan hastaların ortalama CIMK $1,07$ mm; ürik asit $<6,5$ mg/dL olan hastaların ortalama CIMK değeri $0,95$ mm’di. Ürik asit değerlerine göre gruplandığımız hastalarımızın verileri tablo 4.2’de görülmektedir.

Tablo 4.1 Olguların sosyo-demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları

Değişkenler	Ort±SS / n (%)
Yaş (yıl)	60,2±12,9
Cinsiyet	
Kadın	44 (57,1)
Erkek	33 (42,9)
Boy (cm)	166,6±7,4
Kilo (kg)	68,8±12,9
VKI (kg/m ²)	24,8±4,3
Sigara	
İçiyor	17 (22,1)
İçmiyor	38 (49,4)
Bırakmış	22 (28,6)
Medeni Durum	
Evli	63 (81,8)
Bekâr	14 (19,2)
Diyalize Giriş Şekli	
Fistül	58 (75,3)
Kateter	18 (23,4)
Greft	1 (1,3)
Glukoz (mg/dL)	132,1±64,4
CRP (mg/dL)	10,72±9,03
Üre (mg/dL)	156,9±47,3
Kreatinin (mg/L)	8,95±2,92
Sodyum (mmol/L)	136,4±3,1
Potasyum (mmol/L)	4,99±0,6
Kalsiyum (mg/dL)	8,49±0,79
Fosfor (mg/dL)	5,44±1,64
Albumin (g/L)	3,63±0,42
Total protein (g/L)	6,5±0,67
Magnezyum (mg/dL)	2,25±0,37
Parathormon (pg/mL)	556,0±491,6
Ferritin (ng/mL)	313,8±324,3
Demir (µg/dL)	43,7±17,4
Demir bağlama kapasitesi (ug/dL)	185,0±56,5
Total kolesterol (mg/dL)	154,2±43,5
LDL (mg/dL)	100,2±33,9
HDL (mg/dL)	36,7±10,6
Trigliserid (mg/dL)	172,5±105,9
ALT (U/L)	11,1±12,0
AST (U/L)	12,4±8,8
HbA1C (%)	5,7±1,1
Hemoglobin (g/dL)	10,6±1,2
Hematokrit (%)	33,6±8,3
Beyaz Küre Sayısı (x10 ³ /µL)	6,4±2,5

Tablo 4.1 Olguların sosyo-demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları(Devamı)

Trombosit sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	183,2 \pm 62,4
Ürik asit (mg/dL)	6,62 \pm 1,31
Sağ CIMK (mm)	0,99 \pm 0,19
Sol CIMK (mm)	1,03 \pm 0,18
Ortalama CIMK (mm)	1,01 \pm 0,16
Kt/v	1,59 \pm 0,28

VKI; Beden Kitle İndeksi, CRP; C-Reaktif Protein, LDL; Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL; Yüksek Dansiteli Lipoprotein, ALT; Alanin Transaminaz, AST; Aspartat Transaminaz, HbA1C; Glikozile Hemoglobin, CIMK; Karotis İntima Media Kalınlığı

Tablo 4.2 Ürik asit <6,5 mg/dL ve Ürik asit >6,5 mg/dL gruplarında demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

	Ürik asit <6,5 mg/dL (n=38)		Ürik asit >6,5 mg/dL (n=39)		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Yaş (yıl)	62,1	12,5	58,3	13,1	0,196
Ortalama CIMK (mm)	0,95	0,15	1,07	0,15	0,001
VKI (kg/m ²)	24,9	4,9	24,6	3,7	0,749
Glukoz (mg/dL)	137,8	70,0	126,5	58,8	0,445
CRP (mg/dL)	10,4	9,5	11,0	8,5	0,776
Üre (mg/dL)	151,2	53,2	162,5	40,6	0,301
Albumin (g/L)	3,55	0,50	3,71	0,31	0,100
Total protein (g/L)	6,46	0,63	6,54	0,72	0,623
Magnezyum (mg/dL)	2,29	0,38	2,22	0,36	0,385
Parathormon (pg/mL)	549,5	541,3	562,3	444,9	0,909
Ferritin (ng/mL)	319,8	417,4	307,9	201,5	0,874
Total kolesterol (mg/dL)	154,7	38,3	153,7	48,5	0,917
LDL (mg/dL)	101,5	29,4	99,0	38,2	0,754
HDL (mg/dL)	37,9	11,6	35,6	9,4	0,348
Trigliserid (mg/dL)	151,5	63,6	193,0	132,7	0,086
HbA1C (%)	5,74	0,87	5,75	1,30	0,973
Hemoglobin (g/dL)	10,6	1,0	10,7	1,4	0,679
Beyaz Küre Sayısı (x10 ³ /µL)	6,42	2,24	6,57	2,83	0,792
Trombosit Sayısı (x10 ³ /µL)	185	66,1	181,6	59,4	0,815
Kt/v	1,57	0,26	1,61	0,29	0,484

P değerleri Student t testinden elde edildi. SS: standart sapma

VKI; Beden Kitle İndeksi, CRP; C-Reaktif Protein, LDL; Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL; Yüksek Dansiteli Lipoprotein, HbA1C; Glikozile Hemoglobin, CIMK; Karotis İntima Media Kalınlığı

Ürik asit değeri 6,5 mg/dL değeri üzerinde görülen olguların ortalama CIMK değerinin ürik asit değeri 6,5 mg/dL altında olanlara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek değerlere sahip olduğu gözlenmiştir.(p=0,001).

Diğer parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

Tablo 4.3 Ürik asit ile diğer demografik değişkenlerin ilişkisi

		Ürik asit<6,5 mg/dL		Ürik asit>6,5 mg/dL		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	20	52,6	24	61,5	0,430
	Kadın	18	47,4	15	38,5	
Diyalize Giriş Şekli	Fistül	27	71,1	31	79,5	0,476
	Kateter	10	26,3	8	20,5	
	Greft	1	2,6	0	0,0	
Sigara	İçiyor	9	23,7	8	20,5	0,349
	İçmiyor	21	55,3	17	43,6	
	Bırakmış	8	21,1	14	35,9	
Medeni Durum	Evli	31	81,6	32	82,1	0,916
	Bekâr	7	18,4	7	17,9	

P değerleri ki kare testinden elde edildi

İki grup karşılaştırıldığında cinsiyet, diyalize giriş şekli, sigara ve medeni durumunun dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.4 Nicel değişkenler ile sağ CIMK, sol CIMK ve ortalama CIMK değeri arasındaki ilişkiler

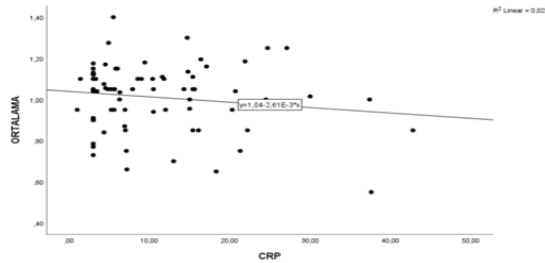
		SAĞ CIMK	SOL CIMK	ORTALAMA CIMK
Yaş (yıl)	r	0,093	-0,012	0,049
	p	0,419	0,919	0,672
Glukoz (mg/dL)	r	0,017	-0,050	-0,019
	p	0,885	0,663	0,871
CRP (mg/dL)	r	-0,092	-0,161	-0,147
	p	0,428	0,161	0,202
Üre (mg/dL)	r	-0,012	-0,008	-0,012
	p	0,918	0,944	0,919
Albumin (g/L)	r	-0,136	-0,123	-0,152
	p	0,238	0,288	0,188
Total protein (g/L)	r	-0,017	-0,078	-0,054
	p	0,885	0,502	0,638
Magnezyum (mg/dL)	r	-0,091	0,034	-0,035
	p	0,430	0,768	0,762
Parathormon (pg/mL)	r	-0,049	-0,106	-0,090
	p	0,675	0,360	0,438
Ferritin (ng/mL)	r	0,003	-0,152	-0,085
	p	0,977	0,186	0,462
Total kolesterol (mg/dL)	r	-0,003	-0,029	-0,019
	p	0,977	0,801	0,872
LDL (mg/dL)	r	0,007	-0,004	0,002
	p	0,949	0,971	0,986

Tablo 4.4 Nicel değişkenler ile sağ CIMK, sol CIMK ve ortalama CIMK değeri arasındaki ilişkiler(Devamı)

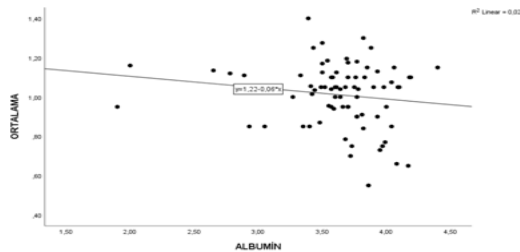
HDL (mg/dL)	r	-0,030	-0,051	-0,048
	p	0,794	0,657	0,681
Trigliserid (mg/dL)	r	0,048	-0,013	0,021
	p	0,679	0,910	0,855
HbA1C (%)	r	-0,004	-0,024	-0,016
	p	0,977	0,843	0,897
Hemoglobin (g/dL)	r	-0,136	-0,027	-0,097
	p	0,237	0,815	0,401
Beyaz Küre Sayısı($\times 10^3/\mu\text{L}$)	r	0,030	-0,139	-0,062
	p	0,796	0,228	0,594
VKI (kg/m^2)	r	-0,052	-0,067	-0,069
	p	0,651	0,565	0,549
Kt/v	r	-0,097	-0,048	-0,086
	p	0,403	0,676	0,459
Trombosit sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	r	-0,173	-0,030	-0,121
	p	0,132	0,794	0,295
Ürik asit (mg/dL)	r	0,406	0,242	0,402
	p	0,001	0,046	0,002

r:Pearson korelasyon katsayısı, (n=77)

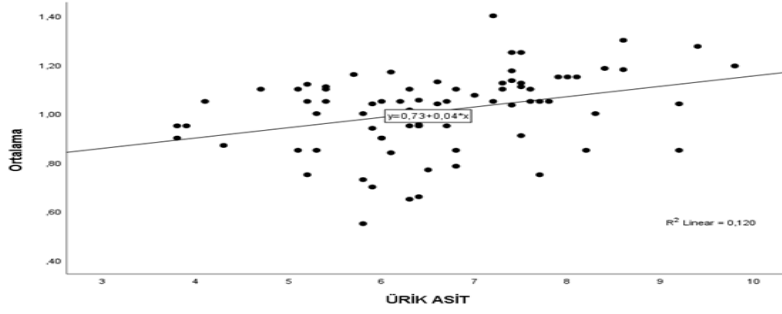
CRP; C-Reaktif Protein, LDL; Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL; Yüksek Dansiteli Lipoprotein, HbA1C; Glikozile Hemoglobin, VKI; Beden Kitle İndeksi, CIMK; Karotis İntima Media Kalınlığı



Şekil 4.1 CIMK ortalama değeri ile CRP değeri arasında saçılım grafiği



Şekil 4.2 CIMK ortalama değeri ile albumin değeri arasında saçılım grafiği



Şekil 4.3 CIMK ortalama değeri ile ürik asit değeri arasında saçılım grafiği

Nicel değişkenlerin CIMK ile ilişkisine bakmak için yaptığımız analizde Pearson korelasyon katsayısına göre ürik asit değerleri ile sağ CIMK, sol CIMK ve ortalama CIMK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyonlara rastlanmıştır ($p < 0,05$). Bu sonuçlara göre ürik asit ile sağ CIMK değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki gözlenmiştir ($r = 0,406; p = 0,001$). Ürik asit ile sol CIMK değerleri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki gözlenmiştir ($r = 0,242; p = 0,046$). Ürik asit ile ortalama CIMK değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki gözlenmiştir ($r = 0,402; p = 0,002$).

CIMK değerini bağımsız olarak etkileyebilecek değişkenlerin tespiti için univariate ve multivariate lineer regresyon analizleri yapıldı. Bu yapılmış analizin sonuçları Tablo 4.5’de sunulmuştur.

Tablo 4.5 Değişkenler ile CIMK ortalaması arasındaki çoklu lineer regresyon analizi

	Univariate			Multivariate		
	$\beta \pm \text{Std. Hata}$	β (%95 GA)	p	$\beta \pm \text{Std. Hata}$	(%95 GA)	p
Ürik asit	0,042 \pm 0,013	(0,016 0,069)	0,002	0,056 \pm 0,014	(0,028 0,084)	<0,001
Yaş	0,001 \pm 0,001	(-0,002 0,003)	0,672	0,001 \pm 0,001	(-0,002 0,004)	0,486
Cinsiyet	-0,068 \pm 0,036	(-0,14 0,005)	0,066	-0,033 \pm 0,034	(-0,101 0,036)	0,344
CRP	-0,003 \pm 0,002	(-0,007 0,001)	0,202	-0,005 \pm 0,002	(-0,009 -0,001)	0,009
Albumin	-0,058 \pm 0,044	(-0,145 0,029)	0,188	-0,105 \pm 0,042	(-0,189 -0,021)	0,015

Bağımlı değişken CIMK ortalaması olmak üzere; β değerleri Basit ve Çoklu Lineer Regresyon Analizlerinden elde edilmiştir. GA: Güven Aralığı
CRP; C-Reaktif Protein

Bağımsız değişkenlerin, bağımlı değişkende ana etkilerinin araştırıldığı univariate modelde ürik asit değişkeninin CIMK ortalaması üzerinde anlamlı düzeyde etkisine

rastlanmıştır. Buna göre ürik asit değerindeki bir birimlik artışın CIMK ortalamasında 0,042 birim artışa neden olacağı tahmin edilmektedir.

Yaş, cinsiyet, CRP, albumin ve ürik asit değişkenleri ile CIMK arasında yapılan multivariate model incelendiğinde modelin anlamlılığı tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Bu sonuçlara göre ürik asit değerindeki bir birimlik artışın CIMK ortalamasında 0,056 birim artışa, CRP'de bir birim artışın CIMK ortalamasında 0,005 birim azalışa neden olacağı, albüminde de bir birim artışın CIMK ortalamasında 0,105 birim azalışa neden olacağı tahmin edilmektedir.



5 TARTIŞMA

Yaklaşık yarım asırdır ürik asit düzeyinin kardiyovasküler hastalıklarla arasında bağlantı olup olmadığını göstermek için çalışılmaktadır. Miyokard infarktüsü ya da kronik koroner arter hastalığı mevcut olan çok sayıda hastada serum ürik asit düzeyinin yüksekliği görülebilirken bununla beraber ürik asit düzeyinin normal olduğu hastalar da mevcuttur. Ürik asitin pürin metabolizmasının suda çözünen nihai ürünü olması ve prooksidan ve antioksidan özellik göstermesinden dolayı kardiyovasküler hastalıklar için öngürücü belirteç olması tartışılmaya devam etmektedir. Bu konu literatürde tartışılmakta ve hala çalışılmaktadır(100).

HD, en önemli renal replasman tedavilerinden biri olup, günümüzde birçok hastanın hayatını kurtarmakta ve yaşama devam etmesini sağlamaktadır. Bu hasta grubunda en sık görülen ve en sık ölüm nedeni olan hastalıklar KVH'dır. Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya, Yeni Zelanda gibi ülkelerde diyaliz hastalarının %40 a yaklaşan kısmında primer mortalite sebebi KVH olarak gösterilmektedir. Birçok kardiyoloji kılavuzunda da koroner arter hastalığı eş değeri olarak SDBH gösterilmektedir(101).

Bu nedenlerden dolayı yapmış olduğumuz çalışmada önemli bir renal replasman tedavisi olan HD hastalarında serum ürik asit düzeyi ile kardiyovasküler olayların bir öngörücüsü olan karotis intima media kalınlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

Çalışmamızdaki temel bulgumuz olarak, değerlendirdiğimiz hastaların serum ürik asit düzeyi ile karotis intima media kalınlığı arasında istatistiksel düzeyde anlamlı ilişki saptadık. Sağ CIMK ile ürik asit düzeyi arasında orta düzeyde pozitif, sol CIMK ile ürik asit düzeyi arasında zayıf düzeyde pozitif ve sağ ve sol CIMK ortalaması alınarak yapılan ölçümle ürik asit düzeyi arasında da orta düzeyde pozitif bir ilişki mevcuttu. Yaptığımız çoklu regresyon analizi ile beraber yine ürik asit düzeyi ile CIMK ortalaması arasındaki pozitif ilişki devam etmekteydi. Serum ürik asit düzeyi ile CIMK arasındaki ilişkiyi inceleyen literatürdeki çalışmalara bakacak olursak; Irribarren ve arkadaşlarının 6552 kadın ve 4966 erkek üzerinden yaptığı bir çalışmada beyaz ve siyah Amerikalı bireyler değerlendirilmiş ve bu bireylerdeki serum ürik asit düzeylerinin cinsiyetten bağımsız olarak CIMK ile ilişkili olduğu saptanmıştı. Bununla beraber ateroskleroz için bilinen risk faktörleriyle beraber fazla sayıda değişkenle analize edildiğinde bu ilişki kadınlarda önemini yitirip, erkeklerde azalmıştı(102).

Literatürdeki bir diğer çalışmada Ma ve arkadaşları 15843 olgu üzerinden serum ürik asit düzeyi ile CIMK arasındaki yaş ve cinsiyet ilişkisini araştırmış ve hem erkeklerde hem kadınlarda artmış serum ürik asit düzeyi ile CIMK arasında yakın ilişki saptamışlardır. Kadınlarda bu ilişkinin görülme yaşının erkeklerden daha düşük olması, premenapoz ve

postmenapoz dönemindeki hormonal değişikliklerden kaynaklanmış olabileceğini önümüzdeki yıllardaki çalışmalarda araştırılması gerektiğini belirtmişlerdi(103).

Li ve arkadaşlarının 395 erkek ve 631 kadınla yaptığı Çin merkezli bir çalışmada serum ürik asit düzeyinin Tip 2 diabetes mellitus hastalarında karotis aterosklerozu için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve metabolik sendromla ilişkili olduğu gösterilmişti(104). Singh ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada Tip 2 diabetes mellitusa sahip hastalarda serum ürik asit konsantrasyonu ile CIMK arasında pozitif korelasyon saptanmıştı. Ürik asit yüksekliği olan diyabetik hastalardaki CIMK artışının mekanizmasında; hiperürisemiye sekonder bozulmuş endotel disfonksiyonu ve nitrik oksid salınımının azalması, damar yapısındaki bozulmuş vazodilatasyon, ürik asitin trombosit adezyonu ve agregasyonu ile oksidatif süreç üzerindeki negatif etkisi bundan dolayı proinflamuar etkili urat kristallerinin komplemanları aktive edişi, nötrofil ve makrofajları uyarması, trombositleri ve pıhtılaşma kaskadını harekete yer alır. Bununla beraber CIMK artış mekanizmasında ürik asitin hipertansiyona neden olma ve ateroskleroza katkıda bulunma rolünün de bulunduğu düşünülmekteydi(105).

Tavil ve arkadaşlarının çalışmasında hem hipertansiyon hem hiperürisemisi olan vakalarla normal ürik asit seviyelerine sahip olan vakalar karşılaştırmış ve ilk grupta artmış CIMK saptamıştır. Ayrıca CIMK ölçümü ile ürik asit ve diğer major aterosklerotik risk faktörleri arasında anlamlı ilişkiler vardı. Bu çalışmada hiperüriseminin hipertansiyondan bağımsız bir şekilde ateroskleroz ile ilişkisi saptanmıştı(106).

Hannawi ve arkadaşlarının romatoid artrit hastaları üzerinde yaptığı bir diğer çalışmada ürik asit ile CIMK arasında önemli ilişki saptanmış ve ürik asidin bu hasta grubunda da kardiyovasküler olaylar açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmişti(107).

Kumral ve arkadaşlarının 406 olguluk çalışmasında iskemik inme hastalarında serum ürik düzeyinin CIMK ile ilişkisini saptamışlar ve yüksek ürik asit düzeyinin diğer değişkenlerle beraber serebral damarlarda hasara neden olabileceğini, karotid arterosklerozuyla yakın ilişkisini belirtmişlerdir(108).

Bütün bu çalışmalardan yola çıkılarak serum ürik asit düzeyindeki artmanın karotis arterosklerozu, akut myokard infarktüsü, inme, vasküler periferik hastalık, kardiyak yetmezlik gibi patolojiler için potansiyel risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Metabolik sendromu, diyabeti, yüksek tansiyonu olan hasta gruplarında ürik asit yüksekliği kardiyovasküler hastalığa bağlı ölümler için bağımsız risk faktörü olarak literatürde yerini almıştır. Strasak ve arkadaşlarının çalışmasında 28.613 postmenapozal yaşlı kadın hasta alınmış ortalama 15 yıl takip edilmiştir ve sonuç olarak serum ürik asit değerinin tüm önemli kardiyovasküler ölüm nedenlerinin bağımsız bir göstergesi olduğu belirtilmiştir(109).

Literatürdeki bir diğer çalışmada Liskanen ve arkadaşları 1423 orta yaşlı Finli erkek olguyu yaklaşık 12 sene takip etmiş ve serum ürik asit düzeyi bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık mortalitesi açısından kuvvetli bir belirteç olarak açığa çıkmıştı(110). Yine 4385 geçirilmiş serebrovasküler olay ve koroner arter hastalığı bulunmayan olgu ile yapılan Rotterdam çalışmasında olgular ortalama olarak 8,4 yıl takip edilmiş ve yüksek ürik asit seviyesinin myokard infarktüsü ve inme için bir risk faktörü olduğu belirlenmişti(111). Nhanes I çalışmasında 5926 kişi ortalama 16,4 sene takibe alınmış ve her iki cinsiyette de artan ürik asit seviyeleri kardiyak ölüm ile anlamlı ve bağımsız bir ilişki içerisinde olduğu gözlenmiştir(112).

ÜA yüksekliği KBH'da sık görülen bir durum olup bu yüksek riskli hasta grubunda değiştirilebilir faktörlerden biri olarak öne çıkmaktadır. Literatürdeki KBH'li hastalarla yapılan çalışmalara bakacak olursak Madero ve arkadaşlarının 838 hastada yaptığı bir çalışmada KBH hastalarında ürik asit artışı, kardiyak risk ve kardiyak nedenli ölümlerle bağımsız olarak ilişkilendirilmişti(113). Evre 3 ve Evre 4 KBH hastası 1678 hastada yapılan geleneksel olmayan kardiyak risk faktörlerinin kardiyak hastalık üzerine etkilerini araştıran bir diğer çalışmada ürik asidin; kalp krizi, felç ve tüm nedenlere bağlı ölümlerle ilişkili olduğu gösterilmişti(114). Yine KBH hastalarıyla ülkemizde yapılan Özkayar ve arkadaşlarının çalışmasında serum ürik asit düzeyi ile CIMK arasında pozitif bir ilişki saptanmıştı(115). Bu çalışmalar literatürde çalışmamıza bu yönden benzerlik göstermektedir.

Literatürde HD hastalarında ÜA yüksekliği ile CIMK arasındaki ilişkiyi gösterebilecek az çalışma bulunmakla beraber, bu popülasyonda CIMK normal aralığının dünya çapında kabul edilmiş belirli bir değeri bulunmamaktadır. Bu konuda az yapılan çalışmalardan biri 88 HD ve 50 sağlıklı kontrol grubu hastasının alındığı Patel ve arkadaşlarının çalışmasıydı. Bu çalışmada hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda CIMK ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve prognoz açısından önemini araştırmak planlanmıştı. Bu çalışmada CIMK ile ürik asit arasında çalışmamıza benzer olarak pozitif korelasyon saptanmıştı(116). Bununla birlikte HD tedavisi alan hastalarda ürik asit ile KVH arasında ilişkiyi inceleyen bazı çalışmalar mevcuttur. Suliman ve arkadaşlarının 294 HD hastasıyla yaptığı çalışmada olgular ürik asit düzeylerine göre 3 dilime bölünmüş olup ürik asit ile tüm sebeplere bağlı mortalite arasında "J şeklinde" bir ilişki saptanmıştı(117). Buna göre 3 dilimin yüksek ve düşük olan grupları, orta ürik asit seviyesine sahip gruba göre kardiyovasküler sebeplere ve diğer sebeplere bağlı mortalitesi daha yüksek gruplardı. Hsu ve arkadaşlarının 146 HD hastasıyla yaptığı bir diğer çalışmada da benzer sonuç çıkmıştı. Hastaları ürik asit düzeyine göre 5 gruba ayırmışlardı ve bu gruplardan en yüksek ürik asit düzeyine sahip grup ile en düşük ürik asit düzeyine sahip grubun mortalitesi fazla gözlenmişti. Mortalite

sebeplerine bakıldığında kardiyovasküler ölümlerde diğer sebeplere göre ürik asit düzeyinin yüksek olduğunu göstermişlerdi. Yüksek serum ürik asidin neden olduğu mekanizmayı bizim çalışmamızla aynı doğrultuda düşünmekle ve daha önce açıklamakla beraber, düşük ürik asit düzeyi için de aynı durumun gözlenmesinin birkaç nedeni olabilir. Ürik asidin aynı zamanda antioksidan molekül olması ve düşük ürik asit düzeyinde vücuttaki serbest radikallerin temizlenmesinin azalması, düşük ürik asit düzeyinin zayıf protein alımı ve yetersiz beslenmeyle alakalı olabileceği, temel besin maddeleri olan pürinlerin alımındaki azlığı gösterebileceği sayılabilir (118).

İnflamasyon belirteçleri ve arteriyel ateroskleroz göstergeleri arasındaki paralellik literatürde yapılan bazı çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda negatif yönde saptanmıştır. Güçlü'nün yaptığı çalışmada KBH olan örneklerde CIMK ile visseral yağ dokusu ve inflamatuvar sitokinler arası ilişki araştırılmış olup CIMK ile visseral yağ dokusu ve CRP arasında pozitif korelasyon saptanmıştır(119). Ülkemizde yapılan Kiykim ve arkadaşlarının çalışmasında semptomatik kardiyovasküler hastalığı olmayan 92 HD hastası ve sağlıklı gönüllülerle çalışılmış ve HD hastalarında CIMK daha fazla bulunmuş, ayrıca CIMK ile yaş, CRP, sedimentasyon, sol ventrikül kitlesi arasında pozitif anlamlı ilişki, albumin ile negatif anlamlı ilişki saptanmıştır(120). Kiykim ve arkadaşlarının çalışması albumin açısından çalışmamızla benzer özellik göstermektedir. Yine Zoccali ve arkadaşlarının yaptığı 92 HD ve 46 SAPD hastasındaki kesitsel bir çalışmada CRP bağımsız olarak karotis aterosklerozu ile ilişki içerisindeydi(121). Literatürde bunlardan farklı olarak yapılan bir diğer çalışmada Wang ve arkadaşları 1918 olguyu 2 yıl kadar takibe almış ve CRP seviyeleri ile CIMK ilerlemesi arasında bir ilişki saptanmamıştı. Bundan yola çıkarak CRP'nin karotis aterosklerozunun erken değişiklikleri için belirleyici olmadığını söylemişlerdi. CRP artışının aterosklerozun erken evrelerinde kendi başına hastalığın gelişimi ile ilişkisinden ziyade buna atıf yapılan hasarın epifenomeni olabileceğini belirtmişlerdi(122). Lorenz ve arkadaşlarının 3122 olguyu 3 yıl takip ederek yaptığı çalışmada başlangıçta CRP karotis aterosklerozu ile ilişkili iken; yaş, cinsiyet, kardiyak risk faktörleri kontrol edildikten sonra artık anlamlı bulunmamıştı ve CRP bireysel olarak CIMK ilerlemesiyle ilişki içerisinde değildi(123). CRP, kısa etkili ve dalgalanabilen bir inflamatuvar belirteç olup, kandaki seviyesinin bir kez ölçülmesi de bizim hasta popülasyonumuzda bu duruma yol açmış olabilir. İleride yapılacak çalışmalarda CRP değerlerinin tekrarlayan ölçümlerine bakıp ortalamalarını almak kronik inflamasyon göstergesi olabileceğinden dolayı daha doğru sonuçlar verebilir diye düşünmekteyiz.

Çalışmamızda Folsom ve arkadaşlarının yaptığı ARIC çalışmasından farklı olarak serum albumin düzeyiyle CIMK arasında negatif ilişki saptadık. Folsom ve arkadaşlarının çalışmasında hipoalbuminemi kronik hastalıklar veya böbrekten albumin kaybının bir belirtici

olabilecekken ateroskleroz için önemli bir neden olarak ortaya çıkmamıştı, ayrıca serum albumin düzeyi ve CIMK arasında ilişki mevcut değildi(124). Bizim çalışmamıza albumin açısından benzer olarak Mutluay ve arkadaşlarının çalışmasında ise 52 HD hastası ve 17 sağlıklı kontrol grubu ile troponin I, CRP, serum ürik asit ve CIMK arasında pozitif anlamlı ilişkiyle beraber, serum albumini ile CIMK arasında negatif ilişki yer almaktaydı. Mutluay ve arkadaşlarının çalışmasında yetersiz beslenme veya malnutrisyon durumu ve negatif akut faz reaktanı olarak bir belirteç olan hipoalbuminemi HD hastalarında kardiyovasküler olaylar ve ölüm ile ilişkilendirilmişti(125). Biz de çalışmamızda çıkan sonucun bununla alakalı olabileceğini düşünmekteyiz. Literatürdeki bir diğer çalışmada da Duran ve arkadaşları uzun süreli HD tedavisi sonrası hastaların CIMK kalınlığını ölçmüş ve CIMK azalmasını saptamışlardı. CIMK düşüşünü efektif HD sonrası albumin artışı, hemoglobinin ve kalsiyumdaki artış, fosfor ve kalsiyum-fosfor ürününün azalışı, ürik asit azalışı gibi sebeplere dayandırmışlardı(126).

ÜA yüksekliği, artan sağlıksız beslenme düzeni ile beraber insidansı artmaktadır ve hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperlipidemiden sonra 4. en yüksek konuma gelmektedir. Hao ve arkadaşlarının çalışmasına göre Çin yaklaşık 170 milyon(127), Singh ve arkadaşlarının çalışmasına göre de Amerika Birleşik Devletlerinde 32.5 milyon hiperürisemik olgu bulunmaktadır(128). Yapılan son dönemdeki çalışmalarda da hiperüriseminin diabetes mellitus, hipertansiyon, KBH, ateroskleroz ve KVH gelişmesinde rol oynadığı bilinmektedir(129, 130). Serum ÜA düzeyinin hangi noktadan sonra kardiyovasküler olaylarla yakın ilişkide olduğu ile alakalı yeterince çalışma bulunmamakla beraber kardiyovasküler açıdan sağlıklı 457.915 olguyu inceleyen bir prospektif bir çalışmada, ürik asit düzeyinin 7,0 mg/dL'yi aşması durumunda kardiyovasküler riskleri artırdığını göstermiştir(131). Li ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde de ürik asit yüksekliği artmış koroner kalp hastalığı ile ilişkiliydi. Serum ürik asit düzeyindeki her 1 mg/dL artış için koroner kalp hastalığı ölüm oranı erkeklerde 1,02 kadınlarda 2,44 olarak hesaplanmıştı(132). Wang ve arkadaşlarının çalışmasında da serum ürik asit düzeyindeki her 1 mg/dL artış için kardiyovasküler olay ve tüm sebeplere bağlı ölüm riski sırayla yüzde 12 ve yüzde 20 olarak artmış olarak saptanmıştı(133). Bütün bunları düşünerek toplumdaki beslenme düzeni değişiklikleri, yaşam tarzı değişiklikleri ve ürik asit düşürücü tedavi şemaları ile ÜA yüksekliğini toplum sağlığı açısından tehdit olmaktan çıkarmanın, temel amaçlarımızdan biri olması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlar yaşadığımız toplumda HD tedavisi alan nüfusun azlığından dolayı hasta sayımızın azlığı ve çalışmamızın kesitsel olması temel nedenler olarak sayılabilir. Bu sebepten serum ürik asit düzeyi ve CIMK arasındaki ilişkiyi herhangi bir nedensel sonuç çıkartamamaktayız. Ayrıca diyalize giriş süresi gibi bazı

parametrelerin CIMK’i etkileyebilecek olması fakat tarafımızca değerlendirilmemesi, seçilen hasta örnekleminin diabetes mellitus, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi kronik diğer hastalıklarını çalışmamızda hesaba katmamak, glukoz ve LDL parametleri açısından hastaların glukoz düşürücü tedavi ve lipid düşürücü tedavi almasının sorgulanmaması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Önümüzdeki dönemlerde daha fazla hasta grubuyla ve ürik asit düşürücü tedavi algoritmalarıyla hastaları takip etmek literatüre yenilikler de kazandırabilir.



6 SONUÇ ve ÖNERİLER

Hemodiyaliz hastalarında serum ürik asit düzeyi ile karotis intima media kalınlığı arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladığımız çalışmamızda serum ürik asit düzeyi ile karotis aterosklerozunu gösteren karotis intima media kalınlığı arasında ilişki saptadık. Serum ürik asit düzeyi hemodiyaliz hasta grubunda da önemli, hemen her laboratuvarında ve rutin hemodiyaliz seansları öncesinde alınabilecek bir biyokimyasal parametredir. Birçok kılavuzda koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak gösterilen kronik böbrek yetmezliği ve hemodiyaliz hasta grubunda da serum ürik asit değerinin periyodik kontrolleriyle karotis ateroskleroz riski yüksek hastaları önceden belirlemek ve önlem almak değerli olabilir. Bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.



7 KAYNAKLAR

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
2. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. Lancet (London, England). 2015;385(9981):1975-82.
3. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Cardiovascular disease in dialysis patients. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2018;33(suppl_3):iii28-iii34.
4. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, Pieniazek P, Sokolowski A, Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. Heart. 2004;90(11):1286-90.
5. Zawada AM, Carrero JJ, Wolf M, Feuersenger A, Stuard S, Gaulty A, et al. Serum Uric Acid and Mortality Risk Among Hemodialysis Patients. Kidney international reports. 2020;5(8):1196-206.
6. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Annals of internal medicine. 2003;139(2):137-47.
7. Kdigo A. Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl. 2012;2(1):1-138.
8. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular Filtration Rate and Albuminuria for Detection and Staging of Acute and Chronic Kidney Disease in Adults: A Systematic Review. JAMA. 2015;313(8):837-46.
9. Gansevoort RT, de Jong PE. The case for using albuminuria in staging chronic kidney disease. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2009;20(3):465-8.
10. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. Kidney international. 2014;85(1):49-61.
11. Kazancıoğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. Kidney international supplements. 2013;3(4):368-71.
12. Ates K, Süleymanlar G, Nurhan S. Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2018. TC Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu. 2019.
13. Lv JC, Zhang LX. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. Advances in experimental medicine and biology. 2019;1165:3-15.

14. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *The New England journal of medicine*. 1999;341(23):1725-30.
15. Fauci AS. *Harrison's principles of internal medicine*: McGraw-Hill Education; 2015.
16. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. *Nefroloji El Kitabı*. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2007:283-323.
17. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. *Nefroloji el kitabı*: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000.
18. Lerma EV, Nissenson AR. *Current essentials: nephrology and hypertension*: McGraw-Hill; 2012.
19. Prasher PK, Varma PP. CHRONIC RENAL FAILURE - PITFALLS IN DIAGNOSIS. *Medical journal, Armed Forces India*. 1997;53(4):295-7.
20. Bethesda M. *URDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. 2013.
21. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1998;32(5 Suppl 3):S112-9.
22. Sever MŞ. Kronik Böbrek Hastalıklarında Son Döneme Progresyon ve Konservatif Tedavi. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*. 2007;2(3):101-6.
23. Tanrıverdi MH. Kronik böbrek yetmezliği. *Konuralp Medical Journal*. 2010;2(2):27-32.
24. Gold RS, Bowman S. The codes for chronic kidney disease. Help in distinguishing between renal failure and renal insufficiency. *Journal of AHIMA*. 2006;77(1):76-8.
25. O'Hare O, 'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE, Landefeld CS, Sen S, Mehta K, Steinman MA, Borzecki A, Walter LC: Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17:846-53.
26. Turner NN, Lameire N, Goldsmith DJ, Winearls CG, Himmelfarb J, Remuzzi G. *Oxford textbook of clinical nephrology*: Oxford University Press; 2015.
27. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney international*. 2010;77(4):299-311.
28. Tan SY, Merchant J. Joseph Murray (1919-2012): First transplant surgeon. *Singapore medical journal*. 2019;60(4):162-3.
29. Kramer CS, Roelen DL, Heidt S, Claas FH. Defining the immunogenicity and antigenicity of HLA epitopes is crucial for optimal epitope matching in clinical renal transplantation. *Hla*. 2017;90(1):5-16.
30. Dell'Aquila R, Rodighiero MP, Spano' E, Pierluigi Di L, Kohn CO, Cruz D, et al. Advances in the technology of automated, tidal, and continuous flow peritoneal dialysis. *Peritoneal dialysis international*. 2007;27(2_suppl):130-7.

31. Teitelbaum I, Burkart J. Peritoneal dialysis. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2003;42(5):1082-96.
32. Mehrotra R, Boeschoten E. Current status of peritoneal dialysis. Nolph and Gokal's Textbook of Peritoneal Dialysis: Springer; 2009. p. 19-37.
33. Popovich RP, Moncrief JW, Nolph KD, Ghods AJ, Twardowski ZJ, Pyle W. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. Annals of internal medicine. 1978;88(4):449-56.
34. Bakewell AB, Higgins RM, Edmunds ME. Quality of life in peritoneal dialysis patients: decline over time and association with clinical outcomes. Kidney international. 2002;61(1):239-48.
35. Himmelfarb J, Ikizler TA. Hemodialysis. New England Journal of Medicine. 2010;363(19):1833-45.
36. Gottschalk CW, Fellner SK. History of the science of dialysis. American journal of nephrology. 1997;17(3-4):289-98.
37. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. The New England journal of medicine. 2010;363(7):609-19.
38. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2014;63(5):713-35.
39. Ahsen A. Hemodiyaliz akut komplikasyonları. Kocatepe Tıp Dergisi. 2011;12(1):54-60.
40. Tuna D, Ovayolu N, Duygu K. Hemodiyaliz hastalarında sık karşılaşılan problemler ve çözüm önerileri. Nefroloji Hemşireliği Dergisi. 2018;13(1):17-25.
41. ÇAYDAM ÖD, PAKYÜZ SÇ. Hemodiyaliz kronik komplikasyonları ve bakım. Nefroloji Hemşireliği Dergisi. 2016;11(1):60-72.
42. Checheriță I, Turcu F, Dragomirescu R, Ciocâlțeu A. Chronic complications in hemodialysis: correlations with primary renal disease. Rom J Morphol Embryol. 2010;51(1):21-6.
43. Himmelfarb J. Hemodialysis complications. American Journal of Kidney Diseases. 2005;45(6):1122-31.
44. Foley RN, Parfrey PS. Cardiovascular disease and mortality in ESRD. Journal of nephrology. 1998;11(5):239-45.
45. Cerasola G, Nardi E, Palermo A, Mulè G, Cottone S. Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: a review. Journal of nephrology. 2011;24(1):1-10.
46. Shastri S, Sarnak MJ. Cardiovascular disease and CKD: core curriculum 2010. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2010;56(2):399-417.
47. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 1998;9(12 Suppl):S16-23.

48. Briasoulis A, Bakris GL. Chronic kidney disease as a coronary artery disease risk equivalent. *Current cardiology reports*. 2013;15(3):1-6.
49. Vallianou NG, Mitesh S, Gkogkou A, Geladari E. Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Is there Any Relationship? *Current cardiology reviews*. 2019;15(1):55-63.
50. Sud M, Tangri N, Pintilie M, Levey AS, Naimark D. Risk of end-stage renal disease and death after cardiovascular events in chronic kidney disease. *Circulation*. 2014;130(6):458-65.
51. Olesen JB, Lip GY, Kamper A-L, Hommel K, Køber L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(7):625-35.
52. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2005;20(6):1048-56.
53. Wheeler DC. Cardiovascular complications of chronic kidney disease. *Medicine*. 2007;35(8):453-6.
54. Mihai S, Codrici E, Popescu ID. Inflammation-Related Mechanisms in Chronic Kidney Disease Prediction, Progression, and Outcome. 2018;2018:2180373.
55. Tetta C, Biasioli S, Schiavon R, Inguaggiato P, David S, Panichi V, et al. An overview of haemodialysis and oxidant stress. *Blood purification*. 1999;17(2-3):118-26.
56. Valdivielso JM, Rodríguez-Puyol D, Pascual J, Barrios C, Bermúdez-López M, Sánchez-Niño MD, et al. Atherosclerosis in Chronic Kidney Disease: More, Less, or Just Different? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(10):1938-66.
57. Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien J-L, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *Journal of hypertension*. 2002;20(2):159-69.
58. Wikstrand J. Methodological considerations of ultrasound measurement of carotid artery intima-media thickness and lumen diameter. *Clinical physiology and functional imaging*. 2007;27(6):341-5.
59. Hennerici M, Meairs S. Ultrasound imaging of early Atherosclerosis. Touboul PJ, Hennerici M editors. *Intima-Media Thickness. Drugs and Stroke*. 2002;1:83-9.
60. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *The American journal of cardiology*. 2002;90(10c):18I-21I.
61. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74(6):1399-406.
62. Salonen R, Haapanen A, Salonen JT. Measurement of intima-media thickness of common carotid arteries with high-resolution B-mode ultrasonography: Inter- and intra-observer variability. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 1991;17(3):225-30.

63. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Völzke H, Tuomainen T-P, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *The Lancet*. 2012;379(9831):2053-62.
64. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *The American journal of cardiology*. 1986;57(6):450-8.
65. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cífková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):507-32.
66. Tada H, Nakagawa T, Okada H, Nakahashi T, Mori M, Sakata K, et al. Clinical Impact of Carotid Plaque Score rather than Carotid Intima-Media Thickness on Recurrence of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2020;27(1):38-46.
67. Besir FH, Yazgan S, Celbek G, Aydin M, Yazgan O, Erkan ME, et al. Normal values correlates' of carotid intima-media thickness and affecting parameters in healthy adults/Saglikli eriskinlerde karotis intima-media kalinaliginin normal degerleri ve etkileyen parametreler. *The Anatolian Journal of Cardiology (Anadolu Kardiyoloji Dergisi)*. 2012;12(5):427-34.
68. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. The New England journal of medicine*. 1999;340(1):14-22.
69. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96(5):1432-7.
70. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *American journal of epidemiology*. 1997;146(6):483-94.
71. Simova I. Intima-media thickness: appropriate evaluation and proper measurement. *J Cardiol Pract*. 2015;13(21):1-14.
72. Price CP, James DR. Analytical reviews in clinical biochemistry: the measurement of urate. *Annals of clinical biochemistry*. 1988;25 (Pt 5):484-98.
73. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *International journal of cardiology*. 2016;213:8-14.

74. Wu XW, Muzny DM, Lee CC, Caskey CT. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *Journal of molecular evolution*. 1992;34(1):78-84.
75. Kutzing MK, Firestein BL. Altered uric acid levels and disease states. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2008;324(1):1-7.
76. Park JH, Jo YI, Lee JH. Renal effects of uric acid: hyperuricemia and hypouricemia. *The Korean journal of internal medicine*. 2020;35(6):1291-304.
77. Mumford SL, Dasharathy SS, Pollack AZ, Perkins NJ, Mattison DR, Cole SR, et al. Serum uric acid in relation to endogenous reproductive hormones during the menstrual cycle: findings from the BioCycle study. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2013;28(7):1853-62.
78. Bobulescu IA, Moe OW. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. *Advances in chronic kidney disease*. 2012;19(6):358-71.
79. Petreski T, Ekart R, Hojs R, Bevc S. Hyperuricemia, the heart, and the kidneys - to treat or not to treat? *Renal failure*. 2020;42(1):978-86.
80. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology (Bethesda, Md)*. 2005;20:125-33.
81. KUMAR AN, ARUNA P, NAIDU JN, KUMAR R, SRIVASTAVA AK. Review of concepts and controversies of uric acid as antioxidant and pro-oxidant. *Arşiv kaynak tarama dergisi*. 2015;24(1):19-40.
82. Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, Witkowska K, Charchar FJ, Doblado M, et al. SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans. *PLoS medicine*. 2008;5(10):e197.
83. Papežíková I, Pekarová M, Kolářová H, Klinke A, Lau D, Baldus S, et al. Uric acid modulates vascular endothelial function through the down regulation of nitric oxide production. *Free radical research*. 2013;47(2):82-8.
84. Inaba S, Sautin Y, Garcia GE, Johnson RJ. What can asymptomatic hyperuricaemia and systemic inflammation in the absence of gout tell us? *Rheumatology (Oxford, England)*. 2013;52(6):963-5.
85. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002;13(12):2888-97.
86. Prasad Sah OS, Qing YX. Associations Between Hyperuricemia and Chronic Kidney Disease: A Review. *Nephro-urology monthly*. 2015;7(3):e27233.
87. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2003;41(6):1183-90.
88. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, Sparrow D, Vokonas PS, Gaziano M, et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2006;48(6):1031-6.

89. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2001;38(5):1101-6.
90. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *American journal of physiology Renal physiology*. 2006;290(3):F625-31.
91. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, Le M, Roncal-Jimenez C, Rivard C, et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *European journal of internal medicine*. 2016;29:3-8.
92. Anothaisintawee T, Lertrattananon D, Thamakaisorn S, Reutrakul S, Ongphiphadhanakul B. Direct and Indirect Effects of Serum Uric Acid on Blood Sugar Levels in Patients with Prediabetes: A Mediation Analysis. 2017;2017:6830671.
93. Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, Chonchol MB, Feldman D, Lanasa MA, et al. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2018;71(6):851-65.
94. Liu P, Wang H, Zhang F, Chen Y, Wang D, Wang Y. The Effects of Allopurinol on the Carotid Intima-media Thickness in Patients with Type 2 Diabetes and Asymptomatic Hyperuricemia: A Three-year Randomized Parallel-controlled Study. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2015;54(17):2129-37.
95. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Nagai R, Yamakado M. Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(5):1038-44.
96. Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, Yildirim E, Bilgi M, Ulus T, et al. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. *International journal of clinical practice*. 2005;59(11):1276-82.
97. Zhao G, Huang L, Song M, Song Y. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis*. 2013;231(1):61-8.
98. Cicero AF, Salvi P, D'Addato S, Rosticci M, Borghi C, group BHS. Association between serum uric acid, hypertension, vascular stiffness and subclinical atherosclerosis: data from the Brisighella Heart Study. *Journal of hypertension*. 2014;32(1):57-64.
99. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation*. 2003;107(15):1991-7.
100. Siemińska E, Sobczak P, Skibińska N, Sikora J. The differential role of uric acid—The purpose or cause of cardiovascular diseases? *Medical Hypotheses*. 2020;142:109791.

101. Dev J, Wenling Y, Rathika K, Carmel MH, David WJ. Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. In: Ayman K, editor. *Aspects in Dialysis*. Rijeka: IntechOpen; 2017. p. Ch. 4.
102. Iribarren C, Folsom AR, Eckfeldt JH, McGovern PG, Nieto FJ. Correlates of uric acid and its association with asymptomatic carotid atherosclerosis: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities*. *Annals of epidemiology*. 1996;6(4):331-40.
103. Ma M, Wang L, Zhong X, Zhong L, Chen R, Li L, et al. Age and Gender Differences Between Carotid Intima-Media Thickness and Serum Uric Acid. *The American journal of cardiology*. 2022;172:137-43.
104. Li Q, Yang Z, Lu B, Wen J, Ye Z, Chen L, et al. Serum uric acid level and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2011;10(1):72.
105. Singh K, Kumar P, Joshi A, Shivhare DK, Mahto SK, Singh A, et al. Study of association of serum uric acid with albuminuria and carotid atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients. *Journal of family medicine and primary care*. 2019;8(12):4027-31.
106. Tavit Y, Kaya MG, Oktar SO, Sen N, Okyay K, Yazici HU, et al. Uric acid level and its association with carotid intima-media thickness in patients with hypertension. *Atherosclerosis*. 2008;197(1):159-63.
107. Hannawi S, AlSalmi I, Moller I, Naredo E. Uric acid is independent cardiovascular risk factor, as manifested by increased carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis patients. *Clinical Rheumatology*. 2017;36(8):1897-902.
108. Kumral E, Karaman B, Orman M, Kabaroglu C. Association of uric acid and carotid artery disease in patients with ischemic stroke. *Acta neurologica Scandinavica*. 2014;130(1):11-7.
109. Strasak AM, Kelleher CC, Brant LJ, Rapp K, Ruttman E, Concin H, et al. Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28,613 elderly women: a prospective 21-year follow-up study. *International journal of cardiology*. 2008;125(2):232-9.
110. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyysönen K, Alfthan G, Lakka HM, Lakka TA, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Archives of internal medicine*. 2004;164(14):1546-51.
111. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke*. 2006;37(6):1503-7.
112. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *National Health and Nutrition Examination Survey*. *Jama*. 2000;283(18):2404-10.
113. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009;53(5):796-803.

114. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. The relationship between nontraditional risk factors and outcomes in individuals with stage 3 to 4 CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2008;51(2):212-23.
115. Ozkayar N, Arca A, Kyel F, Urgut D, EnigÜN E, Turhan T, et al. The relationship between the serum uric acid level, neutrophil-lymphocyte ratio, and carotid intima media thickness in chronic kidney disease. *Acta Medica Mediterranea*. 2014;30:1239.
116. Patel ML, Radheyshyam, Verma A, Sachan R, Kamal R. Impact of Carotid Intima-Media Thickness on Long-term Outcome in Hemodialysis Patients. *North American journal of medical sciences*. 2015;7(6):281-7.
117. Suliman ME, Johnson RJ, García-López E, Qureshi AR, Molinaei H, Carrero JJ, et al. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2006;48(5):761-71.
118. Hsu SP, Pai MF, Peng YS, Chiang CK, Ho TI, Hung KY. Serum uric acid levels show a 'J-shaped' association with all-cause mortality in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2004;19(2):457-62.
119. Güçlü A. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında karotis intima media kalınlığının visseral yağ dokusu ve inflamatuvar sitokinlerle ilişkisi. 2012.
120. Kiykim AA, Camsarı A, Kahraman S, Arici M, Altun B, Cicek D, et al. Increased Incidence of Carotid Artery Wall Changes and Associated Variables in Hemodialysis Patients without Symptomatic Cardiovascular Disease. *ymj*. 2009;45(2):247-54.
121. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Fermo I, Focà A, et al. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. *Creed Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. J Hypertens*. 2000;18(9):1207-13.
122. Wang A, Huang X, Liu X, Su Z, Wu J, Chen S, et al. No Association Between High-Sensitivity C-Reactive Protein and Carotid Intima-Media Progression: The APAC Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017;26(2):252-9.
123. Lorenz MW, Karbstein P, Markus HS, Sitzer M. High-sensitivity C-reactive protein is not associated with carotid intima-media progression: the carotid atherosclerosis progression study. *Stroke*. 2007;38(6):1774-9.
124. Folsom AR, Ma J, Eckfeldt JH, Nieto FJ, Metcalf PA, Barnes RW. Low serum albumin. Association with diabetes mellitus and other cardiovascular risk factors but not with prevalent cardiovascular disease or carotid artery intima-media thickness. *The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Annals of epidemiology*. 1995;5(3):186-91.
125. Mutluay R, Konca C, Erten Y, Paşaoğlu H, Değer SM, Ağirgün Ç, et al. Predictive markers of asymptomatic atherosclerosis in end-stage renal disease patients. *Renal failure*. 2010;32(4):448-54.

126. Duran M, Unal A, Inanc MT, Kaya MG, Kalay N, Ocak A, et al. Changes in carotid intima-media thickness over two years in patients on haemodialysis. *Age (year)*. 2012;55:13.
127. Hao Y, Li H, Cao Y, Chen Y, Lei M, Zhang T, et al. Uricase and horseradish peroxidase hybrid CaHPO₄ nanoflower integrated with transcutaneous patches for treatment of hyperuricemia. *Journal of biomedical nanotechnology*. 2019;15(5):951-65.
128. Singh G, Lingala B, Mithal A. Gout and hyperuricaemia in the USA: prevalence and trends. *Rheumatology*. 2019;58(12):2177-80.
129. Kuwabara M, Kuwabara R, Hisatome I, Niwa K, Roncal-Jimenez CA, Bjornstad P, et al. "Metabolically Healthy" obesity and hyperuricemia increase risk for hypertension and diabetes: 5-year Japanese Cohort Study. *Obesity*. 2017;25(11):1997-2008.
130. Maruhashi T, Hisatome I, Kihara Y, Higashi Y. Hyperuricemia and endothelial function: from molecular background to clinical perspectives. *Atherosclerosis*. 2018;278:226-31.
131. Braga F, Pasqualetti S, Ferraro S, Panteghini M. Hyperuricemia as risk factor for coronary heart disease incidence and mortality in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2016;54(1):7-15.
132. Li M, Hu X, Fan Y, Li K, Zhang X, Hou W, et al. Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality a systematic review and dose-response meta-analysis. *Scientific reports*. 2016;6(1):1-11.
133. Wang R, Song Y, Yan Y, Ding Z. Elevated serum uric acid and risk of cardiovascular or all-cause mortality in people with suspected or definite coronary artery disease: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016;254:193-9.