



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

**RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ ALTINDAKİ  
HASTALARDA KLOTHO GEN POLİMORFİZMİ İLE  
YAŞAM BEKLENTİSİ VE KARDİYOVASKÜLER  
OLAYLAR ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Şadan TURGUT**

**Antalya, 2020**



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ ALTINDAKİ  
HASTALARDA KLOTHO GEN POLİMORFİZMİ İLE  
YAŞAM BEKLENTİSİ VE KARDİYOVASKÜLER  
OLAYLAR ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Şadan TURGUT**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. F. Fevzi ERSOY**

*“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”*

**Antalya, 2020**

## TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında; tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİOĞLU olmak üzere bütün değerli öğretim üyelerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi ve klinik tecrübeleriyle bana ışık tutan, desteğini her zaman yanımda hissettiğim, çalışmalarımnda bana yol gösteren ve tez sürecinin her aşamasında sabırla ilgilenen saygıdeğer tez hocam Sayın Prof. Dr. F. Fevzi ERSOY'a teşekkür ederim.

Hayatım boyunca desteklerini benden esirgemeyen ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan annem, babam ve abime teşekkür ederim.

Varlığıyla hayatıma anlam katan hayat arkadaşım, sevgili eşim Gökçe TURGUT'a teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>Simgeler ve Kısaltmalar Dizini</b>	<b>v</b>
<b>Tablolar Dizini</b>	<b>vii</b>
<b>Resim Ve Şekiller Dizini</b>	<b>viii</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.1.1. Tanım ve Evreler	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Etiyoloji	5
2.1.4. Patogenez	6
2.1.5. Komplikasyonlar	7
2.1.5.1. Kardiyovasküler komplikasyonlar	9
2.1.5.2. Kronik böbrek hastalığı - Mineral kemik bozukluğu	13
2.1.6. Son Dönem Böbrek Hastalığının Tedavisi	17
2.1.6.1. Hemodiyaliz	17
2.1.6.2. Periton diyalizi	17
2.1.6.3. Renal transplantasyon	18
2.2. FGF23	18
2.2.1. FGF23'ün Yapısı	18
2.2.2. FGF23 Etki Mekanizması	20
2.2.3. KBH ile FGF23 İlişkisi	22
2.2.4. FGF23 ve Mortalite	24
2.3. Alfa Klotho	25
2.3.1. Alfa Klotho Yapısı	25
2.3.2. Alfa Klotho İşlevi	26
2.3.3. Alfa Klotho - Kronik Böbrek Hastalığı İlişkisi	30
2.3.4. Alfa Klotho ile Kardiyovasküler Hastalık ve Mortalite İlişkisi	31
2.3.5. Klotho Gen Polimorfizmi	34

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>36</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>38</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>53</b>
<b>6. SONUÇLAR</b>	<b>61</b>
<b>7. ÖZET</b>	<b>62</b>
<b>8. ABSTRACT</b>	<b>63</b>
<b>9. KAYNAKLAR</b>	<b>64</b>
<b>10. EKLER</b>	<b>79</b>
<b>Ek 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı</b>	<b>79</b>
<b>Ek 2. Tez Veri Formu</b>	<b>80</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AF</b>	Atriyal Fibrilasyon
<b>ALP</b>	Alkalen Fosfataz
<b>ALT</b>	Alanin Aminotransferaz
<b>AMI</b>	Akut Miyokard İnfarktüsü
<b>BUN</b>	Kan Üre Azotu
<b>CREDIT</b>	Chronic Renal Disease In Turkey
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DNA</b>	Deoksiribo Nükleik Asit
<b>EDTA</b>	Etilendiamin Tetraasetik Asit
<b>EPO</b>	Eritropoetin
<b>ET</b>	Endotelin
<b>FGF</b>	Fibroblast Büyüme Faktörü
<b>FGFR</b>	Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörleri
<b>FSGS</b>	Fokal Segmental Glomerüloskleroz
<b>GFH</b>	Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>Hb</b>	Hemoglobin
<b>HD</b>	Hemodiyaliz
<b>HDL</b>	Yüksek Dansite Lipoprotein
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>IGF</b>	Insulin-like growth factors İnsülin benzeri büyüme faktörü
<b>iPTH</b>	İntakt Paratiroid Hormon
<b>KAH</b>	Koroner Arter Hastalığı
<b>KBH</b>	Kronik Böbrek Hastalığı
<b>KGP</b>	Klotho Gen Polimorfizmi

<b>KKY</b>	Konjestif Kalp Yetmezliği
<b>Kr</b>	Kreatinin
<b>KV</b>	Kardiyovasküler
<b>KVH</b>	Kardiyovasküler Hastalık
<b>KVS</b>	Kardiyovasküler Sistem
<b>LDL</b>	Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>LURIC</b>	Ludwigshafen Kardiyovasküler Risk
<b>NF kB</b>	Nükleer Faktör kB
<b>NKF-KDOQI</b>	National Kidney Foundation
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
<b>PD</b>	Periton Diyalizi
<b>PTH</b>	Parathormon
<b>ROMK</b>	Renal Dış Medullar K Kanalı
<b>RtX</b>	Renal Transplant
<b>RXR</b>	Nükleer Retinoid X Reseptörü
<b>SDBY</b>	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
<b>SVO</b>	Serebrovasküler Olay
<b>TG</b>	Trigliserit
<b>TGF-β</b>	Transforming Growth Faktör β
<b>TRPC</b>	Transient Receptor Potential Canonical
<b>VDR</b>	Nükleer Vitamin D Reseptörü
<b>VKİ</b>	Vücut Kitle İndeksi

**TABLolar DİZİNİ**

<b><u>Tablo</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
2.1. Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri	3
2.2. Kronik böbrek hastalığında evreleme	4
2.3. Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri	11
2.4. Renal kemik hastalığı tipleri özellikleri	15
2.5. Renal replasman tedavi endikasyonları	17
4.1. Hastaların hasta ve kontrol gruplarına göre demografik ve klinik özellikleri	39
4.2. Hastaların çalışma gruplarına göre demografik ve klinik özellikleri	42
4.3. Hastaların diyalize girme durumlarına göre demografik ve klinik özellikleri	43
4.4. Hastaların çalışma gruplarına göre vaka sayıları ve mortalite oranları	46
4.5. Hastaların KGP'ye göre kan düzeyleri	47
4.6. Hastaların KGP'ye göre vaka sayıları ve mortalite oranları	49
4.7. Hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörler	52

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b><u>Sekil</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
2.1. Evrelere göre KBH komplikasyonları	7
2.2. İnsan FGF filogenetik ağacı	18
2.3. FGF23'ün yapısı	19
2.4. FGF23 ve alfa klotho kompleksinin FGFR ile ilişkisi	20
2.5. FGF23 ve alfa klotho aracılı kemik-böbrek-endokrin aksı	21
2.6. FGF23'ün etkileri	22
2.7. KBH ilerledikçe klotho proteini, PTH, FGF23, 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> ve fosfattaki değişiklikler	23
2.8. Klotho protein ailesi	26
2.9. Alfa Klotho – Vitamin D ilişkisi	28
2.10. Alfa-Klotho'nun membran ve çözünür formunun işlevleri	29
2.11. KBH'nın ilerlemesi boyunca FGF23, α-klotho, PTH, 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (D <sub>3</sub> vit) ve P düzeylerinin değişimi	31
2.12. Klotho eksikliğinin kardiyovasküler etkileri	33
2.13. Kromozom 13q12 üzerinde Klotho polimorfizm dizilerinin haritası	34
4.1. Hastaların KGP'ye göre sağkalım analizi	50
4.2. Diyaliz hastalarının KGP'ye göre sağkalım analizi	50

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. KBH çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen, kronik, ilerleyici ve geri dönüşümsüz nefron kaybı ile karakterize bir hastalıktır. Kreatinin klirensi 10-15 ml/dk değerine indiğinde hastalarda renal replasman tedavisi başlanması gerekebilir. KBH'da evre ilerledikçe prognoz kötüleşmekte son dönem böbrek yetmezliği (SDBY), kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişimi ve erken ölüm riski artmaktadır. KVH'ler renal replasman tedavisi altında olan hastalarda tüm ölümlerin yaklaşık %50'sinden ve toplam yatışların %20'sinden sorumludur. KBH'da erken ölümlere yol açan kardiyovasküler sistem (KVS) komplikasyonlarının başında konjestif kalp yetmezliği (%44), serebrovasküler olay (SVO)/trans iskemik atak (%26), akut miyokard infarktüsü (AMI) (%12,5) gelmektedir. Üremik hastalarda kalsiyum fosfor (Ca-P) metabolizma bozuklukları ve tedavilerinin vasküler kalsifikasyon ve ateroskleroz gelişimini hızlandırarak kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi arttırdığı öne sürülmektedir.

Fibroblast büyüme faktörü (FGF)23 KBH'da P dengesinin düzenlenmesinde önemli yeri olan fosfatürik bir hormondur. Son dönemlerde FGF23 ve koreseptörü alfa ( $\alpha$ )-klotho'nun KBH ve KBH ilişkili komplikasyonların fizyopatolojisindeki rolü tartışılmaktadır.

$\alpha$ -Klotho mRNA'sı ve protein sentezinin KBH hastalarının böbrek ve damarlarında sağlıklı bireylere göre ciddi şekilde azaldığı bildirilmiştir. Bu azalma sonucu böbrek, paratiroid bez ve vasküler hücreler FGF23'ün etkisine karşı dirençli hale gelmektedir. Yüksek plazma PTH, P, FGF23 ile düşük plazma D3 vit ve  $\alpha$ -klotho düzeyleri hep birlikte kardiyomiyopati, vasküler kalsifikasyon ve metabolik kemik hastalıklarının gelişimine katkıda bulunmaktadır. Kronik böbrek hastalarında FGF23 ve  $\alpha$ -klotho'nun çözünür formunun plazma düzeylerinin değişimini gösteren çalışmalar sınırlıdır. FGF23/ $\alpha$ -klotho aksındaki düzensizliklerin vasküler kalsifikasyona yol açtığı bilinmektedir. KVH'nin klinik bulguları ateroskleroz ilerlediğinde ortaya çıkmakta fakat arteriyel duvar değişiklikleri sessiz seyreden uzun bir süreçte gelişmektedir. Bu nedenle KVH

açısından riskli olan hastaları mümkün olduğu en kısa sürede saptamak büyük önem taşımaktadır.

FGF23 ve  $\alpha$ -klotho'nun etkilerinin anlaşılması, Ca-P metabolizmasının ve KBH'da kullanılan mevcut tedavilerin (D vitamini ve kalsiyum içeren fosfat bağlayıcıların) yol açtığı kardiyovasküler toksisitelerin önlenmesine fırsat verecek yeni tedavi hedeflerinin bulunmasına, KBH'da riskli grupların belirlenmesi ve kötü prognoz gelişiminin engellenmesine ön ayak olabilecektir. Klotho geninin ekspresyonu yaşlanma sürecinde azalmakta ve bu durumun kardiyovasküler hastalıklara katkıda bulunduğu düşünülmektedir. İnsan klotho geninde 10'dan fazla mutasyon ya da tek nükleotid polimorfizmleri rapor edilmiştir. Klotho gen polimorfizmleri çeşitli kardiyovasküler olaylarla birliktelik göstermektedir.

Çalışmamızda takipli renal replasman tedavisi altındaki seçilmiş hasta ve kontrol grubu sağlıklı kişilerde Klotho gen polimorfizmi ile yaşam beklentisi ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

#### 2.1.1. Tanım ve Evreler

Kronik böbrek hastalığı (KBH) en az 3 ay süregelen geri dönüşümsüz olan objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'nin altına düşmesi olarak tanımlanmaktadır (1). Böbrek hasarı bulguları ile KBH tanı kriterleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

GFH böbrek fonksiyonunun ölçülmesinde yararlanılan en önemli tanısal metottur. Total GFH fonksiyonel tüm nefronların filtrasyon hızlarının toplamına eşittir. Tahmini GFH hesaplamak için yararlanılan serum kreatinin (Kr) tabanlı formüller, GFH 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'nin altındaki düzeyleri belirlemede duyarlıdır.

**Tablo 2.1.** Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri

<b>Aşağıdaki 2 kriterden biri ya da her ikisinin 3 aydan daha uzun süre devam etmesi</b>	
<b>1-Böbrek hasarı bulguları (bir veya daha fazla)</b>	Albüminüri (AER: albümin ekskresyon hızı $\geq 30$ mg/gün) İdrar sediment anormallikleri Elektrolit ve diğer tübüler bozukluklara bağlı anormallikler Histopatolojik olarak saptanan anormallikler Görüntüleme ile saptanan yapısal anormallikler Renal transplantasyon öyküsü
<b>2-Azalmış GFH</b>	GFH $< 60$ ml/dk/1.73 m <sup>2</sup>

**AER:** Albümin Ekskresyon Hızı; **GFH:** Glomerüler Filtrasyon Hızı

National Kidney Foundation (NKF-KDOQI) KBH'da terminolojide bir standardizasyon sağlamak için KBH'nın tanımı ve evrelerine ilişkin kriterler oluşturmuştur. Bu kriterlerin oluşturulması KBH tanılı hastaların sınıflandırılmasını kolaylaştırmıştır. Hastalığın evresi, böbrek fonksiyonu korunmuş ancak böbrek hasarı gelişmiş (evre 1) düzeyinden renal replasman tedavisinin gerektiği (evre 5) düzeyine kadar değişmektedir (1). KBH'nın GFH ve böbrek hasarına göre evrelemesi Tablo 2.2'de şematize edilmiştir.

**Tablo 2.2.** Kronik böbrek hastalığında evreleme

Evre	Tanım	GFH (ml/dk/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	≥90
2	Hafif azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3a	Hafif-orta azalmış GFH	45-59
3b	Orta-ciddi azalmış GFH	30-44
4	Ciddi azalmış GFH	15-29
5	Böbrek yetmezliği	<15

KBH olan hasta asemptomatik de olabilir, ciddi üremik semptomlarla da karşımıza gelebilir. KBH evrelemesinin yapılması, hastalığın ilerlemesinin takibi ve gelişebilecek komplikasyonların tahmini açısından fayda sağlar. Evreye göre riskli hastaların daha yakından takibi planlanabilir.

### 2.1.2. Epidemiyoloji

KBH, tüm dünyada yaygın bir sağlık sorunudur. Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de KBH prevalans ve insidansı artmaktadır (2). Yüksek morbidite, mortalite oranları ve giderek artan maliyet düşünüldüğünde KBH oldukça önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Erken tanı ve doğru tedavi yaklaşımı hastalığın mortalite ve morbiditesini azaltacağı için oldukça önemlidir (3). Türk Nefroloji Derneği 2018 yılı kayıt raporunun, Sağlık Bakanlığı verileri ile düzeltilmiş sonuçlarına göre ülkemizde 2018 Aralık ayı itibariyle 60.643’ü hemodiyaliz uygulanan, 3.192’si periton diyalizi uygulanan ve 17.220’si fonksiyone greftle izlenen renal transplantasyon yapılmış toplam 81.055 SDBY hastası bulunmaktadır (4).

2009 yılında yapılan Chronic Renal Disease In Turkey (CREDIT) çalışması KBH’nin ülkemiz açısından önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermiştir. Bu çalışma ülkemizde KBH prevalansının 18 yaşın üzerindeki yetişkin popülasyonda %15,7 olduğunu, evre 3-5 arasındaki olgu oranının ise yaklaşık %5,2 olduğunu ortaya koymuştur (5). Evre 4-5 KBH olanlarda mortalite hızı KBH olmayanlardan %76 daha yüksek saptanmıştır (6). Kardiyovasküler hastalıklar ve enfeksiyonlar KBH hastalarında mortalitenin en sık sebebidir (6,7). Evre 3 KBH hastalarının çoğu SDBY’e ilerleyemeden kardiyovasküler sebeplere bağlı kaybedilir (7).

### **2.1.3. Etiyoloji**

Geçmişte SDBY'e götüren en sık sebep glomerulonefrit iken günümüzde ise sıklıkla altta yatan etiyojiler diyabetik ve hipertansif nefropatilerdir:

#### **Kronik böbrek hastalığının başlıca sebepleri (8)**

Glomerülopatiler

#### **Primer glomerüler hastalıklar**

Fokal ve segmental glomerüloskleroz

Membranoproliferatif glomerulonefritler

IgA nefropatisi

Membranöz nefropati

#### **Sekonder glomerüler hastalıklar**

Diyabetik nefropati

Amiloidoz

Postinfeksiyöz glomerulonefritler

HIV'e bağlı nefropati

Kollajen-vasküler hastalıklar

Orak hücre nefropatisi

HIV'e bağlı membranoproliferatif glomerulonefritler

#### **Tubulointerstisyel nefritler**

İlaç hipersensitivitesi

Ağır metaller

Analjezik nefropatisi

Reflü/kronik pyelonefritler

İdiopatik

#### **Herediter hastalıklar**

Polikistik böbrek hastalığı

Medüller kistik hastalık

Alport sendromu

## **Obstrüktif nefropatiler**

- Prostatik hastalık
- Nefrolitiazis
- Retroperitoneal fibrozis/tümör
- Konjenital

## **Vasküler hastalıklar**

- Hipertansif nefroskleroz
- Renal arter stenozu

Türk Nefroloji Derneği 2018 yılı kayıt raporuna göre 2018 yılı sonu itibariyle HD tedavisi uygulanan hastalarda KBH etiyoloji oranları; %35,8'inde DM, %27,38'inde hipertansiyon, %6,21'inde glomerulonefrit, %4,28'inde polikistik böbrek hastalığı, %1,9'unda obstrüktif nefropati, %1,76'sında amiloidoz, %1,3'ünde tübülointerstisyel nefrit, %0,71'inde renal vasküler hastalık ve %13,76'sında nedeni bilinmeyen, %6,9'unda diğer nedenlere bağlı gelişen SDBY olguları olarak bildirilmiştir (4).

### **2.1.4. Patogenez**

Normal bir böbrekte, her biri GFH'ya katkısı olan yaklaşık 1 milyon nefron bulunmaktadır. Böbrek, ilerleyici nefron hasarına rağmen GFH'yı korumaya çalışır. Geriye kalan sağlıklı nefronlarda hiperfiltrasyon ve kompensatuvar hipertrofi ile GFH'nın stabil tutulması sağlanır. Böylece solütlerin normal plazma klerensi idame ettirilmiş olur. Genelde GFH'da yaklaşık %50 düşüş olmadan plazmadaki üre ve kreatinin gibi maddelerin plazmadaki seviyelerinde yükselme beklenmez. GFH'daki %50 düşme, kreatinin plazma seviyesinin yaklaşık olarak ikiye katlanmasına neden olur (9,10).

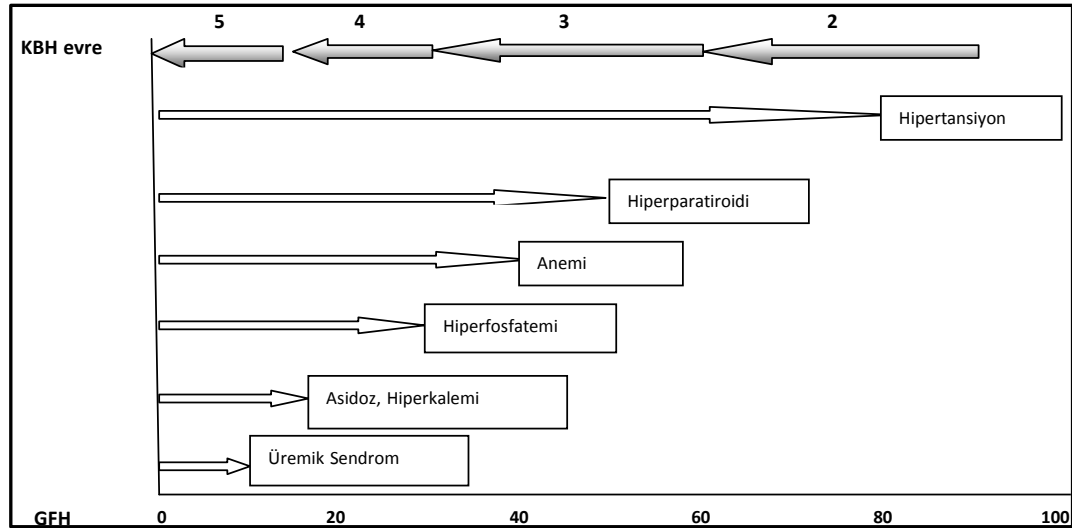
Geriye kalan sağlıklı nefronlarda meydana gelen değişiklikler, total GFH'yı idame ettirme açısından başlangıçta faydalı görünse de, ilerleyen zamanda böbrek hasarının majör bir sebebi olarak düşünülmektedir. Artmış glomerüler basınç, damar hasarı yaratarak fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) hatta global glomerüloskleroza neden olabilmektedir. Bu hipotez, nefrektomi yapılan 6 sıçandan 5'inin kalan böbreğinde KBH olan insanlarda gözlenen lezyonların

aynısının görülmesi ile desteklenmektedir (9,10). Nefron sayısında azalmaya cevap olarak sitokinler, vazoaktif hormonlar ve büyüme faktörleri salgılanmaktadır. Sonuç olarak adaptasyon olarak gelişen hipertrofi ve hiperfiltrasyon zamanla maladaptasyona neden olarak akım ve basınç artışına neden olmaktadır. Bu durum kalan nefronları skleroz ve yok olmaya sürüklemektedir. Artmış intrarenal renin-angiotensin aksı, başlangıçtaki adaptif hiperfiltrasyon ve sonrasında gelişen maladaptif hipertrofi ve sklerozun her ikisine birden katkıda bulunmaktadır. Sklerozun gelişimine ise transforming growth faktör  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) stimülasyonu neden olmaktadır (11).

Altta yatan etiyolojik neden ve glomerüler hipertansiyon dışında; sistemik hipertansiyon, sigara, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve intravenöz kontrast madde gibi nefrotoksinler, proteinüri, ciddi dehidratasyon ve şok gibi perfüzyonun azaldığı durumlar, hiperlipidemi, kalsiyum fosfat çökmesi ile beraber giden hiperfosfatemi, kontrolsüz diyabet ilerleyici böbrek hasarına neden olan faktörlerdir (9).

### 2.1.5. Komplikasyonlar

KBH'nın komplikasyonları Şekil 2.1'de gösterildiği gibi hastalığın evresi ile ilişkilidir (7).



**KBH:** Kronik böbrek hastalığı, **GFH:** Glomerüler filtrasyon hızı

**Şekil 2.1.** Evrelere göre KBH komplikasyonları

Kronik Böbrek Hastalığı, birçok komplikasyona yol açabilir. Hastalar komplikasyon gelişme riskine göre değerlendirilmelidir. Hastaların risk durumuna göre tedavileri planlanmalıdır (12).

Kronik böbrek hastalığı anemi, malnütrisyon, metabolik asidoz, hipervolemi, hipertansiyon ve nörolojik komplikasyonlarla seyredebilir. Kalsiyum metabolizmasının etkilenmesi renal osteodistrofiye yol açabilir. Bu mekanizma ile kemik, eklem, deri, göz, hematolojik, nörolojik sistemler etkilenebilir. Vasküler ve viseral kalsifikasyonlar oluşabilir (13).

Kronik Böbrek Hastalığı olan hastalarda kemik mineral metabolizmasında bozulmalar sık gözlenir. Bu durum, mortalite ve morbiditede artış ile ilişkilendirilmiştir. Kemik mineral metabolizmasında bozukluk olan hastalarda kemik ağrıları, kemik kırıkları, miyopati, kas ağrısı ve tendon rüptürleri gözlenebilir. Hiperfosfatemi de artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda artmış parathormon düzeyinin birçok yan etkisi olduğu gösterilmiştir (14). KBH olan hastalarda yumuşak dokularda kalsifikasyonlar gözlenmekte olup; bu kalsifikasyonlar uzun dönemde sorunlara yol açmaktadır. Akciğer kalsifikasyonları, azalmış pulmoner fonksiyon, pulmoner fibrozis, pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül hipertrofisi ve sağ kalp yetmezliğine neden olur (13).

Miyokard kalsifikasyonları, koroner arter ve kardiyak kapak tutulumları gelişebilir. Bu durumlara bağlı olarak kalp yetmezliği, kardiyak aritmi ve iskemik kalp hastalığı gelişebilir (13).

Vasküler kalsifikasyonların ciddi düzeyde olması iskemik lezyonlara kolaylık sağlamaktadır. İskemi sonrası yumuşak dokuda nekroz meydana gelebilir. Bu durum böbrek naklinde de sorunlara yol açabilmektedir (13).

Böbreklerden eritropoetin (EPO) salımının azalması anemiye yol açmaktadır. Aneminin GFH 60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> altına düşünce gelişmesi beklenir. Evre 5’de anemi prevalansı %53,4 olarak saptanmıştır (15). Hem GFH düzeyi hem de böbrek yetmezliğinin sebebi aneminin derecesini belirlemektedir (13). KBH’ya sekonder aneminin tedavisinde rekombinant eritropoetin ile darbepoetin kullanılmaktadır. EPO tedavisine yeterli yanıtın sağlanabilmesi için demir depoları doldurulmuş olmalıdır.

Metabolik asidoz evre 4 ve evre 5 KBH hastalarının yaklaşık yarısında görülmektedir. Metabolik asidozun tedavisinde genel amaç; metabolik asidoza bağlı oluşan yan etkileri azaltmaktır. Tedavide hedef bikarbonat düzeyi 22 mEq/L ve üzeridir (16). Kronik böbrek hastalığına sekonder gelişen metabolik asidoz tedavi edilmediğinde çeşitli komplikasyonlar gelişir. Bunlar; inflamasyon, kemik-kas kitlesi kaybı, protein katabolizması, insülin ve tiroid hormon metabolizmasında bozulmalar ve kardiyovasküler hastalık riskinde artıştır. Metabolik asidozun tedavisinde oral sodyum bikarbonat tedavisi önerilmektedir (17).

Protein enerji malnütrisyonu ileri KBH olan hastalarda sık görülür. Yetersiz besin alınımı ve KBH sekonder gelişen katabolik cevap protein enerji malnütrisyonuna yol açmaktadır. Malnütrisyon; mortalite ve morbidite gelişimi açısından güçlü bir prediktif faktördür (18).

#### **2.1.5.1. Kardiyovasküler komplikasyonlar**

Kardiyak komplikasyonlar, KBH'nin önemli komplikasyonlarından biridir. Hastaların en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. KBH evresi arttıkça kardiyovasküler hastalık insidansı da artmaktadır (12). Hipertansiyon kardiyovasküler hastalık açısından büyük bir risk faktörüdür. KBH olan hastaların yaklaşık %90'ında hipertansiyon görülür. Kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm diyaliz tedavisi alan hastalardaki tüm ölümlerin %45'ini oluşturur. KBH olan hastaların çoğu diyaliz evresine gelmeden kardiyovasküler hastalık nedeniyle kaybedilmektedirler (6).

Hem kronik böbrek hastalığı, hem de kardiyovasküler hastalıkların sıklığı dünya genelinde artmaktadır. KBH olan hastalarda kardiyak patolojiler olabildiğince erken tespit edilmeli ve mümkün ise geri dönebilecek patolojiler hızla düzeltilmelidir. Diabetes mellitus (DM), hipertansiyon, sistemik vaskülit, inflamasyon gibi tedaviyi komplike hale getiren ek durumlar bu hastalarda sıklıkla bulunmaktadır (12).

Yapılan çalışmalarda aterosklerotik değişimlerin arteriel kalsifikasyonların ortaya çıkmasına zemin oluşturduğu gözlenmiştir. Arteriel kalsifikasyon sürecinde üremik plazmanın da etkisiyle damar düz kas hücrelerinin osteoblast benzeri hücrelere dönüştükleri ve üremiklerde eksikliği tanımlanmış olan kalsifikasyon

engelleyici moleküllerin yokluğunun da etkisi ile damarlarda bir çeşit “kemikleşme”nin ortaya çıktığı görülmüştür. Bu nedenle olay basit, kimyasal bir kalsiyum çökmesinden ziyade bir çeşit metastatik kemikleşmedir (19). Son kanıtlara göre bu hasta grubunda artmış olan kardiyovasküler hastalık riski, bu popülasyonun vasküler kalsifikasyon geliştirmeye yatkınlığı ile açıklanabilmektedir. Hiperfosfatemi ve artmış Ca x P iyon çarpımı, vasküler kalsifikasyonu hızlandırmakla kalmayıp, son dönem böbrek hastalıklı bireylerde bütün nedenlere ve kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite ile yakından ilişkilidir. Bir çalışmada, son dönem böbrek hastalıklı genç bireylerde vasküler kalsifikasyonun normal popülasyondan on yıllar önce ortaya çıktığı bildirilmiştir (20). Bu hastalarda, vasküler kalsifikasyonun progresyonu, serum P düzeyleri, Ca x P iyon çarpımı ve günlük Ca tüketimi ile pozitif korelasyon göstermiştir. Başka bir çalışmada koroner arter kalsifikasyonunun erişkin hemodiyaliz hastalarında yaygın ve ciddi düzeyde olduğu kanıtlanmıştır. Aynı zamanda koroner arter kalsifikasyonun iskemik kardiyovasküler hastalıkla anlamlı düzeyde korelasyon gösterdiği saptanmıştır (21).

Kardiyovasküler dokuların kalsifikasyonu 5. evre KBH hastalarında sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Miyokard, kalp kapakçıkları ve arterlerde kalsiyum fosfat depozisyonu meydana gelmektedir (22).

Arteriyel kalsifikasyon iki farklı bölgede meydana gelir: İntimal kalsifikasyon ve medial kalsifikasyon. İntimal kalsifikasyon aterosklerozla ilişkilidir, lipid birikimi ve fokal plak oluşumu görülür. Medial kalsifikasyon ise yine aterosklerozda görülebilmekle beraber diabetes ve böbrek yetmezliği ile de ilişkilidir. Her iki kalsifikasyon şeklinde de vasküler tonus artarken damar elastikiyeti ve kompliansı azalmaktadır (23).

Hipertansiyon (HT), KBH'nın en sık komplikasyonudur. Hipertansiyon ilerleyici ancak tuz kısıtlamasına duyarlı bir hastalıktır. HT'nin kontrolü için yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir. Gereğinde farmakolojik tedaviye başvurulmaktadır. Tuz kısıtlaması (2 gr/gün) kan basıncını kontrol altına almada oldukça önemlidir, aynı zamanda volüm yükünün azaltılmasına da yardımcı olur. Güncel kılavuzlar KBH olanlarda kan basıncı hedefinin 140/80 mmHg'nin altında

olması gerektiğini desteklemektedir. Kılavuzlar proteinüri varlığında ise kan basıncının 125/75 mmHg'nin altında tutulmasını önermiştir (7).

KBH olanlarda mortalite riski koroner arter hastalığı (KAH) sebebi ile normal popülasyona göre daha yüksektir. KBH olanlarda kardiyovasküler hastalık geleneksel değiştirilebilir risk faktörleri agresif bir şekilde tedavi edilmelidir (7).

**Tablo 2.3.** Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri (24)

Geleneksel Faktörler	Geleneksel Olmayan Faktörler
Yaş	Albuminüri
Erkek cinsiyet	Anemi
Hipertansiyon	Homosistein
LDL yüksekliği	İnflamasyon
HDL düşüklüğü	Oksidatif stres
Diyabet	Anormal Ca, P metabolizması
Sigara	Vasküler kalsifikasyon
Fiziksel inaktivite	Üremik kemik hastalığı
Menopoz	Malnütrisyon/ protein enerji kaybı
Kardiyovasküler aile öyküsü	Sempatik aktivasyon
Sol ventrikül hipertrofisi	Lipoprotein a
Kalp yetmezliği	Ekstrasellüler sıvı volüm yükü
	Koagülasyon bozukluğu
	NO/endotelin balansının bozulması
	İnsülin rezistansı
	Subklinik hipotiroidizm
	Üremik toksinler
	Yağ kitlesi: Adipokin imbalansı

Kardiyovasküler hastalık tanım olarak sol ventrikül hipertrofisi, konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı durumlarından birinin olması durumudur. KBH'nın her evresinde kardiyovasküler hastalık riski artar ve diyaliz başlangıç aşamasında olan hastalarda %75'e ulaşır. Kardiyovasküler hastalık gelişmesi durumunda GFH'nın daha hızlı düşmesi beklenir (12). KBH, kardiyovasküler

hastalık için hem genel popülasyonda, hem de yüksek riskli popülasyonda bir risk faktörüdür (25). Geleneksel risk faktörlerinin yanında, geleneksel olmayan risk faktörleri de KVH için önemli olup bu faktörlerden birisi renal osteodistrofidir (26).

Üremik hastalarda perikardit, perikardiyal efüzyon ve kronik konstriktif perikardit seyrek de olsa gelişebilir. Perikardın paryetal ve visseral membranlarının inflamasyonu sonucu oluşur. Bu durum üreminin seviyesi ile korelasyon göstermektedir. Serum kan üre nitrojen (BUN) seviyesi genellikle 60 mg/dl'nin üzerindedir (7,27). Üremik perikarditi olan hastalar hospitalize edilmeli ve hızla diyaliz tedavisine başlanmalıdır (7).

KBH hem santral hem de periferik sinir sistemini etkileyebilir. Periferik nöropati en sık görülen nörolojik komplikasyondur. Periferik nöropati diyaliz tedavisi almakta olan hastaların %90'ında görülmektedir. Duyu hissinde azalma, güç kaybı, ağrı ile karakterizedir. Serebrovasküler olay, otonom nöropati, kognitif disfonksiyon, ensefalit, demans ve deliryum KBH'da gözlenebilen diğer nörolojik komplikasyonlardandır (28).

Hipertansiyon serebrovasküler hastalık etiolojisinde %50 oranında rol oynamaktadır. KBH hastalarının %70'inde hipertansiyon gözleendiği hatta diyaliz evresinde %90 oranında eşlik ettiği saptanmıştır.

33 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde GFH <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>'nin altına inmesiyle inme için relatif riskin 1.43'e yükseldiği görülmüştür. GFH'nın 60 ml/dakikanın altında olması inme için %43 oranında bağımsız bir risk teşkil ettiği saptanmıştır (29). Ayrıca GFH değerleri normal seviyelerde olmasına rağmen yalnızca proteinürinin varlığı bile hastalarda inme için risk oluşturmaktadır.

Diyaliz tedavisi alan hastaların aylık %0.15-0.20 oranında inme riski taşıdığı saptanmıştır (30). Bu riskin diyaliz başlangıcından 3 ay önce artmaya başladığı ve diyalizden 1 ay önce aylık %0.50 oranında izlendiği ve diyaliz başladıktan sonraki ilk bir ayda ise %0.70 oranında artış olduğu gözlenmiştir. Diyaliz hastalarında inmeler %92 oranında iskemik inme olarak ortaya çıkmıştır. Aterosklerotik damar hastalığı ile HT diyaliz öncesindeki inme riskini arttırırken, yaş ve DM ise diyaliz sonrası inme risk artışına yol açmaktadır. Kadın cinsiyet her iki dönemde de anlamlı risk artışına neden olmaktadır.

Diyaliz tedavisi alan hastaların, böbrek hastalığı olmayanlara göre 8-10 kat daha fazla inme geçirdiği bildirilmiştir. ABD verilerine göre periton diyalizi ile hemodiyaliz arasında inme riski açısından anlamlı fark bulunmamaktadır. Japonya'daki bir çalışmada ise diyaliz hastalarındaki inmelerin yaklaşık %80'inin kanayıcı tipte olduğu saptanmış bunun da diyaliz esnasında uygulanan antikoagülan tedaviden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Başka bir çalışmada ise diyalize başlama dönemini takiben gelişen inmelerin üçte birinin, diyalizin ilk yarım saati içinde ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu sebeple diyalizin kendisi de ani inme nedeni olarak değerlendirilmiştir (31,32).

### **2.1.5.2. Kronik böbrek hastalığı - Mineral kemik bozukluğu**

KBH'nın mineral kemik metabolizması bozuklukları; kalsiyum ve fosfor metabolizması, parathormon (PTH), aktif vitamin D ve FGF23 homeostazındaki bozukluklara işaret eder.

Sağlıklı insanlarda kemik döngüsü aktif D vitamini, PTH düzeyleri ve Ca/P metabolizmasının katkıda bulunduğu bir denge içinde sürdürülür (33). KBH'da birçok nedenle bu denge bozulur. KBH sürecinde değişikliklerden ilki, böbrek yetmezliği sürecinde azalan nefron sayısına paralel olarak renal 1 $\alpha$  hidroksilaz enzim aktivitesinin azalmasıdır. Bu enzim aktivitesinde azalma sonucu aktif Vit D formu olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ye (kalsitriol) dönüşüm azalmaktadır. Sonuç olarak; düşen aktif D vitamini düzeylerine bağlı olarak intestinal kalsiyum emilimi azalmaktadır (34). Yükselmiş olan fosfat, PTH'nın salgılanmasını aktive ederken 1 $\alpha$ - hidroksilaz aktivitesini inhibe ederek D vitamini oluşumunu daha da bloke eder (34,35). Yüksek PTH düzeyleri sitozolik kalsiyum seviyelerini arttırmaktadır. Aynı zamanda yüksek PTH başka mekanizmalarla böbrek, beyin, kemik, kalp, aorta, iskelet kası, akciğer, testis gibi organların fonksiyonlarını da olumsuz yönde etkiler. Bu süreçte kemikteki kalsiyum ve fosfor serbest kalır, fosforun yüksekliği devam eder. Bu sırada dışarıdan tedavi amacıyla alınan aktif D vitamininin de etkisiyle kalsiyum düzeyleri de beraberce yükselir ise yumuşak dokulara kalsiyum çökmesi gibi ciddi bir komplikasyon riski ortaya çıkmış olur. Bu risk özellikle 55'in üzerinde seyreden CaXP çarpımı durumlarında daha belirgin hale gelmektedir (35).

Hiperfosfatemi, hipovitaminoz D, hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidizm tipik bulgular olarak evre 3 KBH'dan itibaren başlamaktadır. Bu değişiklikler, KBH'lı hastalarda artmış vasküler kalsifikasyon ve mortalite ile ilişkilidirler (7).

KBH'da kalsitriol sentezinin supresyonu; Ca, P ve PTH seviyelerindeki değişiklikler başlamadan önce ortaya çıkar. KBH'nın erken dönemlerinde dolaşımdaki artmış PTH normal veya düşük P seviyelerini sağlarken ileri dönemlerde GFH'in düşmesiyle fosfor atılımı kısıtlanır ve hiperfosfatemi gelişir. Hiperfosfatemi de 1- $\alpha$  hidroksilaz aktivitesini baskılar ve PTH sentezini artırır. GFH düştükçe PTH rezistansı artar. Zaman ilerledikçe kronik hipokalsemi, hiperfosfatemi, düşük kalsitriol seviyeleri ve paratiroid bez hiperplazisi meydana gelir. Paratiroid hücrelerinin yarı ömrü 30 yıl olması sebebiyle hiperplazinin geri dönüşü zordur. Büyümüş paratiroidden bezden PTH salınımı kontrolsüz hale gelir. Paratiroid bezinin uzun süreli stimülasyonu kromozomal değişikliklere yol açabilir. Fosfatürik etkisi ile bilinen FGF23 de, sekonder hiperparatiroidizmin patogenezinde rol oynayabilir. FGF23 fosfat harcanmasına ve kalsitriol üretiminin baskılanmasına sebep olabilir. Renal yetmezlik arttıkça FGF23 de artar. FGF23 özellikle diyaliz hastalarında çok yüksektir (36).

Renal osteodistrofi SDBY olan hastalarda sık görülen bir komplikasyondur. Evre 3 KBH'dan itibaren renal osteodistrofi bulguları oluşmaya başlamaktadır.

Yüksek döngülü kemik hastalığı en çok ortaya çıkan kemik hastalığıdır (37). Diyalize başlandığı sırada SDBY olan hastaların çoğunda kemik hastalığına ait klinik bulguya rastlanmasa da asemptomatik kemik hastalığının laboratuvar bulguları sıklıkla mevcuttur. Eğer hiperfosfatemi ve hipokalsemi kontrol edilemezse hastalarda kemik ağrıları, patolojik kemik kırıkları, vasküler ve yumuşak doku kalsifikasyonları gibi renal osteodistrofi bulguları ortaya çıkabilir. Yapılan çalışmalar prediyaliz aşamasında klinik bulgular ortaya çıkmadan kemik hastalığına ait biyokimyasal parametrelerin oluştuğunu göstermiştir.

KBH seyri esnasında osteitis fibroza (hiperparatiroidi ilişkili kemik hastalığı), osteomalazi, adinamik kemik hastalığı ve miks tip renal kemik hastalığı olmak üzere dört ana kemik hastalığı tipi tanımlanmıştır (Tablo 2.4) (38).

**Tablo 2.4.** Renal kemik hastalığı tipleri özellikleri (38)

	<b>Döngü</b>	<b>Mineralizasyon</b>	<b>Volüm</b>
<b>Osteitis Fibroza</b>	Yüksek	Normal	Yüksek
<b>Osteomalazi</b>	Düşük	Anormal	Normal
<b>Miks Tip Kemik Hastalığı</b>	Yüksek	Anormal	Normal
<b>Adinamik Kemik Hastalığı</b>	Düşük	Normal	Düşük

### **Osteitis Fibroza**

Osteitis fibroza sekonder hiperparatroidi sonucu gelişir. Kemik yapım ve yıkımının arttığı yüksek kemik döngüsüne ilave olarak kemik iliği fibrozisi ile karakterizedir.

KBH seyri esnasında oluşan sekonder hiperparatiroidizme temelde katkıda bulunan faktörler; azalmış serbest kalsiyum düzeyi, fosfat retansiyonu, kalsitriol düzeyinde azalma, paratiroid bezinde D vitamini reseptörlerinin, kalsiyum algılayan reseptörlerin, FGF23 reseptörlerinin ve klotho reseptörlerinin azalmış ekspresyonudur. Sonuçta kronik hiperparatiroidizm kollajen birikimi yaparak kemik iliğinde fibroze, osteoblast ve osteoklast sayısında ve aktivitesinde artışa sebep olur. Osteoblast sayısında ve aktivitesinde artış yeni kemik yapımına ve kemik yüzeyinin genişlemesine yol açar. Osteoklast sayısında ve aktivitesinde artış kemikte rezorptif yüzeylerin artışına neden olmaktadır (39).

Yapılan çalışmalar diyaliz hastalarında PTH değerinin 450 pg/ml'nin üzerinde olmasının osteitis fibrosa için prediktif olduğunu ancak 150-450 mg/dl arası değerlerin ise kemik döngüsünü predikte etmediğini göstermiştir (40).

Klinik genellikle asemptomatiktir. Ancak klinikte güçsüzlük, kas ağrıları, kemik ağrıları, avasküler nekroz, kemik kırıkları, vasküler ve yumuşak doku kalsifikasyonları görülebilir (41).

### **Osteomalazi**

Osteoblast ve osteoklast sayısında ve aktivitesinde azalma, kemik döngüsünde azalmaya ilave olarak mineralize olmayan kemik dokusunda artış ile karakterizedir (42). Başlıca sorumlu tutulan faktördür D vitamini eksikliğidir (39). Ek olarak hipofosfatemi, florid ve stronsiyum gibi elementlerin birikimi de osteomalazi gelişimine yol açabilir (43).

### **Miks Tip Kemik Hastalığı**

Osteitis fibroza ve osteomalazinin bazı özelliklerinin birlikte görüldüğü bir durumdur. Hafif-orta düzeyde osteoblast ve osteoklast artışı, hafif-orta düzeyde kemik iliği fibrozisi görülür. Anormal mineralizasyon ve mineralize olmayan osteoid volüm artışı da diğer bulgularıdır (44).

### **Adinamik Kemik Hastalığı**

Osteoblast ve osteoklast hücrel aktivitesinin azalması sonucu kemik döngüsünün yavaşlaması ile karakterizedir. Osteomalazinin aksine kemikte mineralizasyon bozukluğu görülmez. Osteoid veya mineralize olmamış kemik dokusunda artış bulunmaz (39).

Adinamik kemik hastalığı gelişiminde birçok risk faktörü vardır (44). En başta gelen risk faktörleri yaş ve diyabet hastalığının bulunmasıdır (45). Alüminyum maruziyeti de adinamik kemik hastalığına yol açabilir (46).

PTH salınımının aşırı baskılanması, adinamik kemik hastalığı gelişiminde temel faktör olarak kabul edilmektedir. PTH salınımı baskılanmasının önde gelen nedenleri; yüksek doz D vitamini tedavisi, yüksek diyazilat kalsiyumu kullanımı, kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcı kullanımıdır (45). Günümüzde bu tedavilerin sık kullanımı, daha yaşlı diyaliz hasta popülasyonu, diyabetik hasta sayısında artış gibi nedenlerle adinamik kemik hastalığı görülme sıklığı artmıştır (47). Diyaliz hastalarında PTH değerinin 100-150 pg/ml'nin altında tutulması, adinamik kemik hastalığı gelişim riskini arttırmaktadır (48).

Hastalar genelde asemptomatiktir. Adinamik kemik hastalığı olanlarda fraktür görülme riski artmıştır (49). Hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada düşük kemik döngüsü vasküler kalsifikasyon ile ilişkili bulunmuştur (50). Başka bir çalışmada adinamik kemik hastalığı olanlarda, aktif kemik hastalığı olanlara göre kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcıların kullanımı ile gelişen kalsiyum yükünün aort kalsifikasyonu ve arteriyel sertliği anlamlı derecede arttırdığı saptanmıştır (51). Bu sebeple adinamik kemik hastalığı yönetiminde kalsiyum ve D vitamini yükünün mümkün olduğunca azaltılması gerekmektedir.

### 2.1.6. Son Dönem Böbrek Hastalığının Tedavisi

KBH ile takipli bir hastada GFH 15 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'nin altına düşünce renal replasman tedavisine başlanmalıdır. Bazı çalışmalarda üremik semptomları olmayan, iyi seçilmiş, yakın takiplere uyum gösterebilecek vakalarda GFH 7 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'ye kadar diyaliz tedavisine başlanmayıp beklenebileceği belirtilmiştir (7). Renal replasman tedavileri 3 tiptir; hemodiyaliz, periton diyalizi ve transplantasyon. Tablo 2.5.'de renal replasman tedavisi endikasyonları görülmektedir.

**Tablo 2.5.** Renal replasman tedavi endikasyonları

Endikasyonlar
Son dönem böbrek yetmezliği (GFR <15 ml/dk)
Diüretiklere dirençli volüm yüklenmesi
Tedaviye refrakter hiperkalemi
Üremik komplikasyonlar (Kanama, üremik perikardit, üremik akciğer, üremik nöropati)
Tedaviye dirençli metabolik asidoz

#### 2.1.6.1. Hemodiyaliz

Diyaliz; bir membranın iki tarafında yer alan iki sıvı arasındaki solüd ve sıvı alışverişidir. Bu yöntemde solütlerin hareketi difüzyon ve filtrasyon ile olmaktadır. Hemodiyaliz uygulamaları özellikle difüzyon prensibine dayanmaktadır. Solütler konsantrasyon gradiyenti farkı nedeniyle diyaliz filtresini oluşturan zara çarptıklarında uygun büyüklükteki porlardan geçmektedir. Difüzyon hızı ve gradiyentini belirleyen faktörler; iki taraf arasındaki konsantrasyon farkı, solütlerin molekül ağırlığı, kullanılan filtrenin membran direncidir (52).

#### 2.1.6.2. Periton diyalizi

Periton diyalizi, periton boşluğu ile periton membranından yararlanılarak gerçekleştirilen bir diyaliz yöntemidir. SDBY'li hastalarda sık kullanılan renal replasman tedavi yöntemlerinden biridir (53). Periton diyalizinde hedef, yeterli üremik toksin ve sıvı atılımının sağlanmasıdır (54).

### 2.1.6.3. Renal transplantasyon

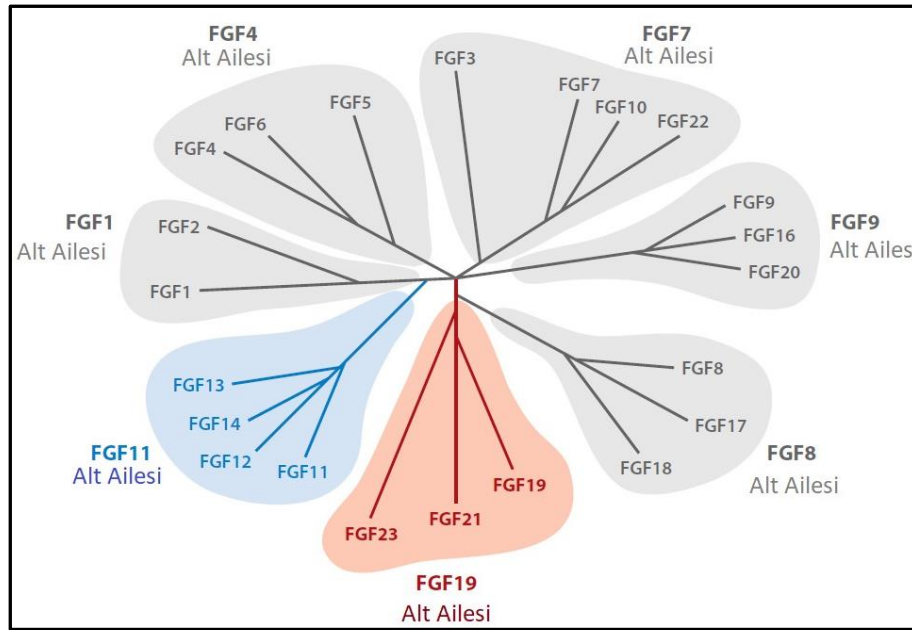
Böbrek transplantasyonu SDBY için en başta tercih edilen tedavi yöntemidir. Başarılı bir böbrek nakli, diyaliz tedavisine göre yaşam kalitesini belirgin olarak artırır. Mortalite riskini belirgin azaltır (55). Böbrek nakli için mutlak ve göreceli kontraendikasyonlar vardır (56).

Böbrek transplantasyonu kadavradan veya canlı vericili olarak yapılmaktadır. Donör değerlendirilmesinde temel amaç vericiden alıcıya geçecek enfeksiyon, malignensi veya renal hastalık olmamasıdır. Böbrek nakli canlı vericiden yapılacaksa vericinin bu durumdan zarar görmemesi amaçlanır. Greft sağkalımı kadavradan yapılan nakillerde ortalama 8-12 yıl arasındadır. Canlıdan yapılan nakillerde ise greft sağkalımı 14-20 yıl arasında değişir (57).

## 2.2. FGF23

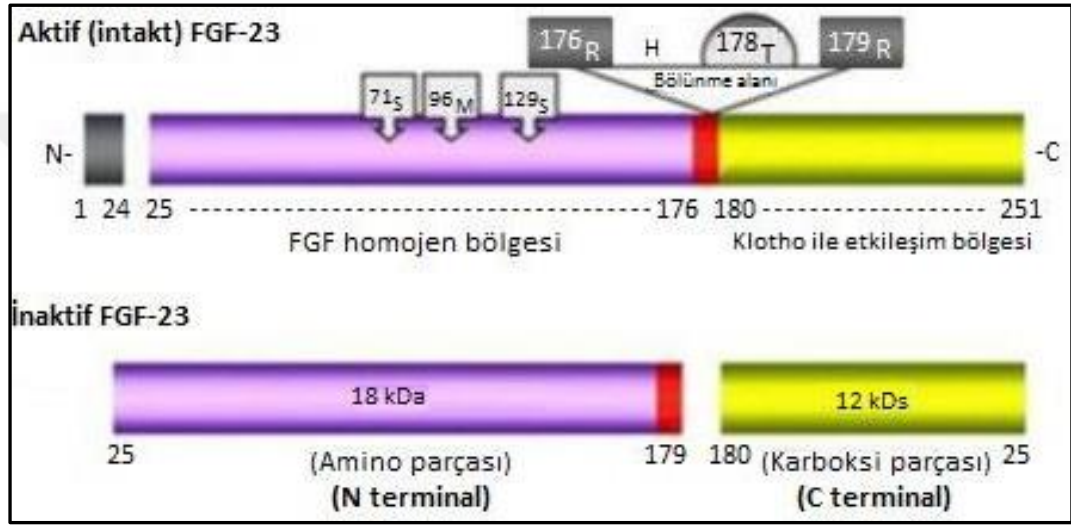
### 2.2.1. FGF23'ün Yapısı

FGF23 fosfor geri emilimini ve böbrekte  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  üretimini inhibe eden, kemikte üretilen bir fosfatondur. İlk olarak fare beyninde, ventrolateral talamik nükleusta tespit edilmiştir. FGF ailesinin FGF19 subgrubunda yer alır.



Şekil 2.2. İnsan FGF filogenetik ağacı

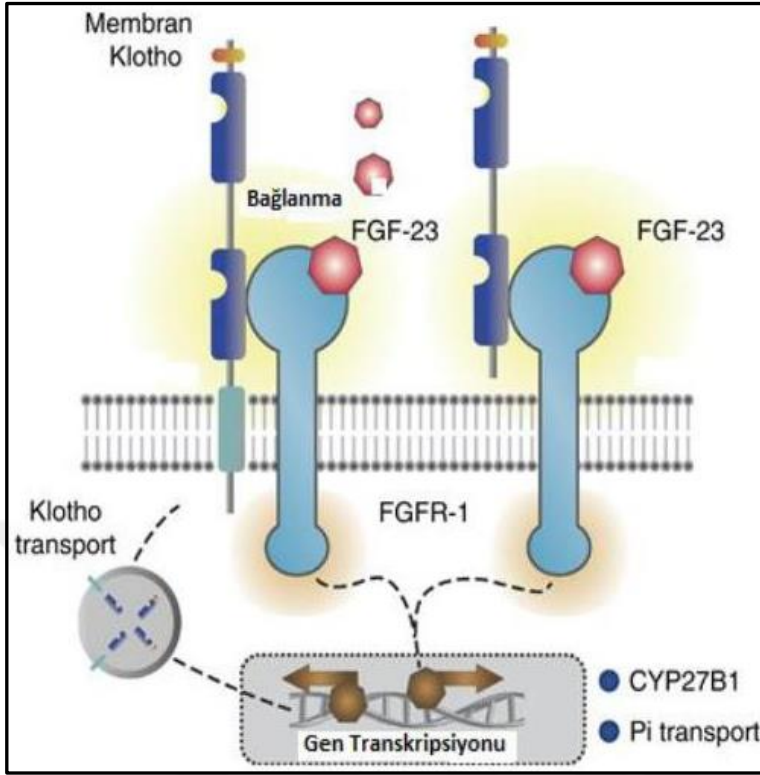
FGF23 geni 12p13.3 lokusundadır. Translasyon sonrası glikolize edilmiş 24-aminoasit sinyal serisi ile birlikte 251-aminoasitten oluşur. Yaklaşık 32 kDa olan bu protein N-terminal sinyal peptid parçası (18 kDa) ile C-terminal parçasından (12 kDa) oluşur. Başlıca osteoblast ve osteositler tarafından üretilir. Aynı zamanda tükürük bezi, meme glandı, beyin, kas, karaciğer ve kalp olmak üzere daha birçok dokuda üretilebilmektedir (58,59).



Şekil 2.3. FGF23'ün yapısı

Otokrin ve parakrin etki gösteren FGF ailesinin diğer üyelerinin aksine sistemik dolaşıma katılarak endokrin etkiler oluşturur. Reseptörüne bağlanmak için kofaktör olarak alfa klotho proteinine ihtiyaç duymaktadır (60).

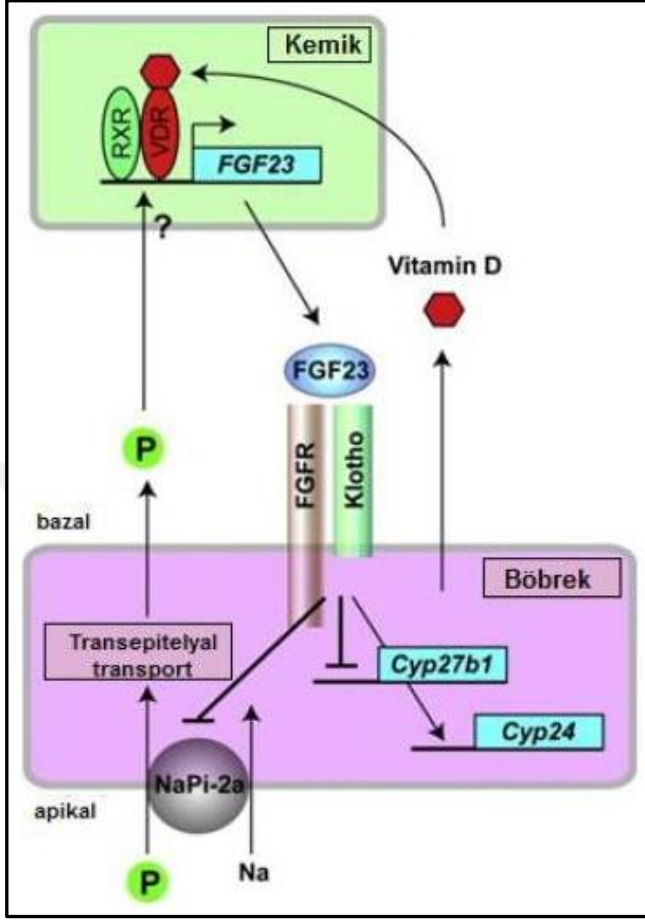
FGF23 resptörleri FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4 olmak üzere dört tanedir. FGFR1 distal tübülden, FGFR3 ise proximal tübülden salgılanır. FGF23 N-terminal bölgesi ile FGFR'lerine, C-terminal bölgesi ile kofaktörü olan alfa klothoya bağlanır (61,62).



**Şekil 2.4.** FGF23 ve alfa klotho kompleksinin FGFR ile ilişkisi

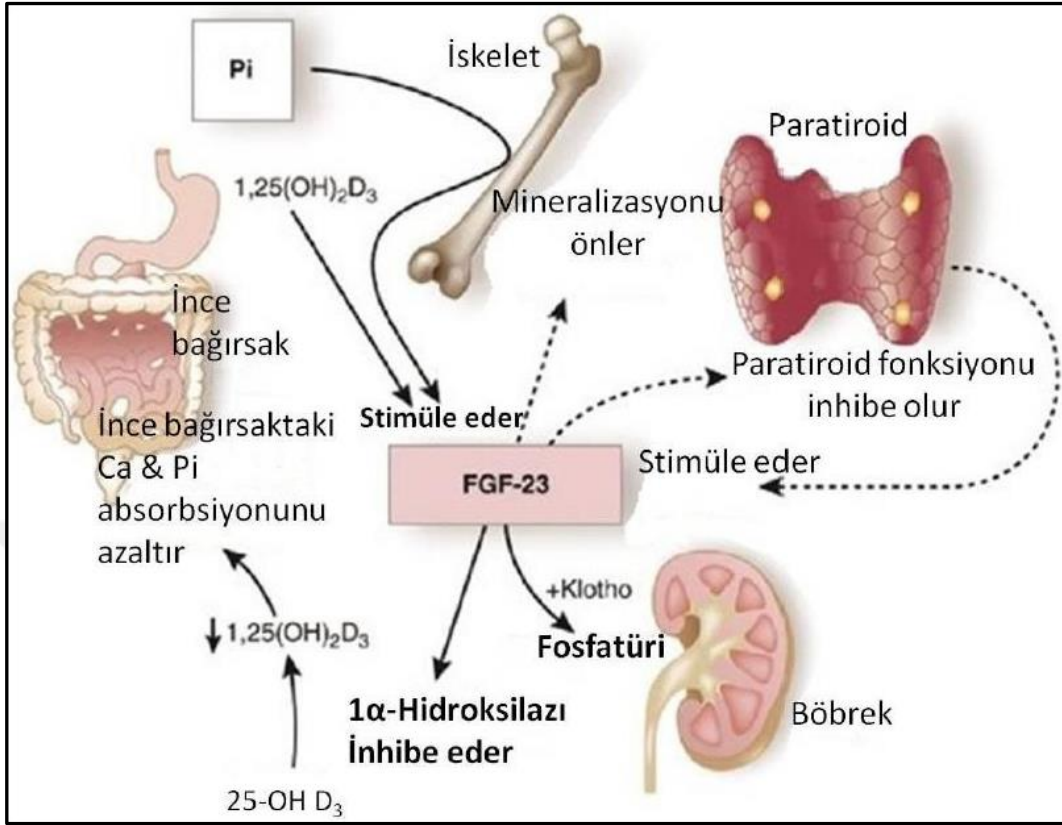
### 2.2.2. FGF23 Etki Mekanizması

FGF23, D vitamini ve fosfor homeostazında önemli bir rol oynar. Serum fosfat düzeyleri artınca PTH ve FGF23 sekresyonu da artar. FGF23 artışıyla, böbrek proksimal tübül hücrelerinin apikal membranında fosfor geri emiliminden sorumlu NaPi-2a ve NaPi-2c kotransporter salgılanması azalır. Bunun sonucu olarak fosfatın geri emilimi azalır ve üriner atılımı artar. PTH, 1-alfa hidroksilazı indükler ve  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  üretimini arttırır. PTH aynı zamanda FGF23 üretim ve salınımını arttırır. FGF23 ise PTH sentezini inhibe eden  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  üretimini azaltır. D vitamini üzerine etkilerini, 1-alfa hidroksilazı kodlayan Cyp27b1 geninin ekspresyonunu baskılayıp,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ü inaktive eden 24-hidroksilaz enzimini kodlayan Cyp24 geninin ekspresyonunu artırarak gösterir (63). D vitaminin yüksek seviyelerinde, RXR (nükleer retinoid X reseptörü) ve VDR (nükleer vitamin D reseptörü)'ne bağlanarak kemikte FGF23 gen ekspresyonunu indükler (64).



Şekil 2.5. FGF23 ve alfa klotho aracılı kemik-böbrek-endokrin aksı

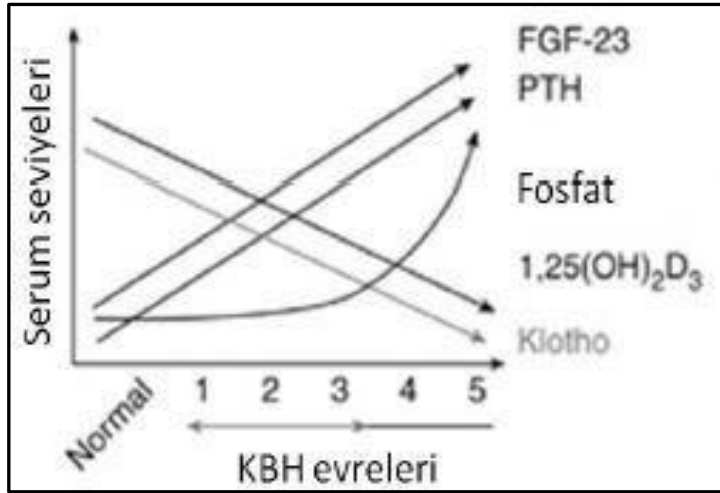
FGF23, paratiroid bezlerinden PTH üretimini baskılar. Sonuçta PTH ve D vitamini düzeyleri azaldığından, fosforun barsaktan emilimi ve kemikten de rezorbsiyonu azalır.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ve PTH ise böbrek, kemik ve paratiroid bezleri arasındaki feedback döngüyle FGF23 sekresyonunu arttırmaktadır. Paratiroidektomili farelerde yapılan bir çalışmada, artmış fosfor düzeyleri ile FGF23 düzeyinde ve alfa klotho salgılanmasında önemli ölçüde azalma görülmüştür. Farelere PTH replasmanı yapıldıktan sonra ise düzeylerin yeniden yükseldiği görülmüştür. Bu çalışma FGF23'un sekresyonunda PTH'un önemli bir rol oynadığını desteklemektedir (59,65).



Şekil 2.6. FGF23'ün etkileri

### 2.2.3. KBH ile FGF23 İlişkisi

KBH'da azalan GFH ile birlikte nefron başına düşen fosfat yükü artar. GFH düştükçe tübüler fosfat reabsorpsiyonu %10-20'ye düşer. Filtre edilen yükün %80-90'ı ekskresyona uğrar. Ancak toplam nefron sayısının azalması nedeniyle serum fosfatı yükselmektedir (66). KBH'nın erken dönemlerinde (serum fosfat düzeyleri normal aralıkta iken) FGF23 düzeylerinin arttığı saptanmıştır (67). FGF23'teki artışın böbrek yetmezliği ilerledikçe ivme kazandığı, hatta SDBY'de çok aşikar hale geldiği saptanmıştır (68). FGF23'teki artış, serum fosfat düzeylerinin normal aralıkta tutulabilmesi için fizyolojik bir cevap olarak görülmektedir. Bununla beraber FGF23'teki bu artış kalsitriol düzeyinde azalmaya da neden olmaktadır.



**Şekil 2.7.** KBH ilerledikçe klotho proteini, PTH, FGF23, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve fosfattaki değişiklikler. İlk olarak renal hasar sonucu klotho ekspresyonu azalmaya başlar. İdrarda fosfat atılımının azalması ile kan fosfatı artar. Kan fosfatındaki artışa bağlı FGF23 artar. Serum fosfatı başlangıçta kompensatuar mekanizmalara bağlı olarak sabit kalır. FGF23'teki artışın dolaşımdaki kalsitriolu düşürmesi sonucunda Ca emilimi azalır. Hiperfosfatemi ve hipokalsemi sonucu PTH üretimi artar. Bu siklus KBH'nın son evrelerinde hiperfosfatemi ile sonuçlanmaktadır (69).

Çeşitli çalışmalarda KBH'da FGF23, PTH ve kalsitriol düzeyleri incelendi. Bir çalışmada (32'si erkek, 30'u kadın) yaş ortalaması 51,3±14,0 olan 62 prediyaliz hastası GFH seviyelerine göre üç gruba ayrıldı. GFH >80, GFH 30-80, GFH <30 ml/dk olarak 3 grup oluşturuldu. FGF23 serum seviyelerinin GFH azalımıyla katlanarak arttığı bulundu. Ama bu artış sadece GFH <30 ml/dk olan grupta önemliydi. FGF23 ve kalsitriol serum derişimleri arasında negatif bir korelasyon saptandı. PTH düzeyi FGF23 ile sıkı bir şekilde ilişkili bulundu. Maksimum tübüler fosfat reabsorpsiyon oranı ile FGF23 düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı (70). Başka bir araştırmada, KBH'lı 80 hasta üzerinde çalışıldı. Hastalar MDRD ile eGFH'ye göre sınıflandırıldı. FGF23, PTH, kalsitriol, kalsiyum, fosfat ve fraksiyonel fosfat atılımı ölçüldü. Çeşitli hipotezlerde FGF23 ve azalmış kalsitriol seviyesi arasındaki ilişki, böbrek işlevi, hiperfosfatemi ve 25(OH)D seviyelerine bakmaksızın çoklu çizgisel regresyon kullanılarak değerlendirilmeye alındı. Çalışma sonucunda eGFH'nın, FGF23 ve PTH ile ters, kalsitriol ile doğru orantılı olduğu saptandı. Hiperfosfatemi 12 hastada ve hipokalsemi ise hastaların %6'sında mevcuttu ve bu hastaların hepsi eGFH<30 grubundaydı. FGF23'teki artış ile

25(OH)D'deki azalma kalsitriol azalımının bağımsız öngörücüleriydiler. Araştırmacılar, KBH'da gelişen kalsitriol eksikliğinde fosfatın normal seviyelerini devam ettirmeye FGF23'teki artışın katkı sağlayabildiği sonucuna vardılar (71).

KBH'da artan FGF23 üretimi, nefron başına fosfat atılımını artırır ve normofosfatemiye sağlamaya çalışır. Buna karşın FGF23'ün  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ü azaltması hipokalsemiye, hipokalsemi de PTH'nın artmasına neden olur (72). Ayrıca fosfat retansiyonu ve düşük  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  konsantrasyonu, iyonize kalsiyum seviyelerinden bağımsız olarak PTH sentezini arttırmaktadır (73). PTH'daki artış ile  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ve FGF23 üretimi artar (74). VDR, CaSR ve Klotho-FGFR1 reseptör kompleksinde azalma sekonder hiperparatiroidizmi şiddetlendirir (73).

PTH sekresyonunun devamlı stimülasyonu, paratiroid hücre proliferasyonu ve paratiroid bez hiperplazisine yol açmaktadır. Aslında artmış FGF23'ün direkt olarak PTH sekresyonunu azaltması beklenir. Ancak yukarıda anlatılan FGF23, kalsitriol ve PTH arasındaki bu etkileşimler yanında, paratiroid bezde Klotho-FGFR ekspresyonunda azalma saptanması, paratiroid bezde FGF23 direncini düşürmüştür (75).

#### **2.2.4. FGF23 ve Mortalite**

Yapılan çalışmalarda FGF23 gen mutasyonu olan farelerde yaşam süresi kısalmıştır. Bu farelerde büyüme geriliği, cilt atrofisi, kemik dansitesinde azalma, ektopik ve vasküler kalsifikasyonlar görülmüştür. Aynı zamanda hiperfosfatemi, hiperkalsemi ve  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  seviyelerinde artış saptanmıştır. FGF23 overekspresyonunda ise hipofosfatemik rikets benzeri tablolar oluşmuştur. Artmış fosfatüri ve hiperparatiroidi sonucu hipofosfatemi görülmüştür. Serum kalsiyum ve kalsitriol düzeyleri ile böbrek fonksiyonları ise normal sınırlarda izlenmiştir (59).

Hemodiyalize giren hastalarda artmış FGF23 düzeylerinin bağımsız olarak mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (76).

KBH'da mineral metabolizma bozukluklarının artmış kardiyovasküler risk ile birlikte olmasında FGF23'ün de rolü olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada hemodiyalize başlayan hastalarda FGF23'ün yüksek olması, artmış 1 yıllık mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur. Yine aynı çalışmada fosfor düzeyine göre, FGF23'ün mortaliteyi öngörme açısından daha iyi bir gösterge olduğu

saptanmıştır (76). Başka bir çalışmada yüksek FGF23 düzeyi yüksek ateroskleroz skoru ile ilişkilendirilmiştir (77). Yine KBH'da önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olan sol ventrikül hipertrofinin FGF23 ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Bir çalışmada FGF23 düzeyi ile sol ventrikül kitle indeksi arasında pozitif ilişki saptanmıştır. FGF23 düzeyi yüksek olan hastalarda sol ventrikül hipertrofisi gelişme riskinin artmış olduğu bulunmuştur (76).

Çeşitli çalışmalarda artmış FGF23 düzeyi, KBH ilerlemesinde hızlanma, tedaviye dirençli sekonder hiperparatiroidi, sol ventrikül hipertrofisi gelişimi ve artmış kardiyovasküler nedenli mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bu sebeple FGF23'e karşı tedavi stratejileri planlanması, KBH'daki kötü prognozu iyileştirecektir.

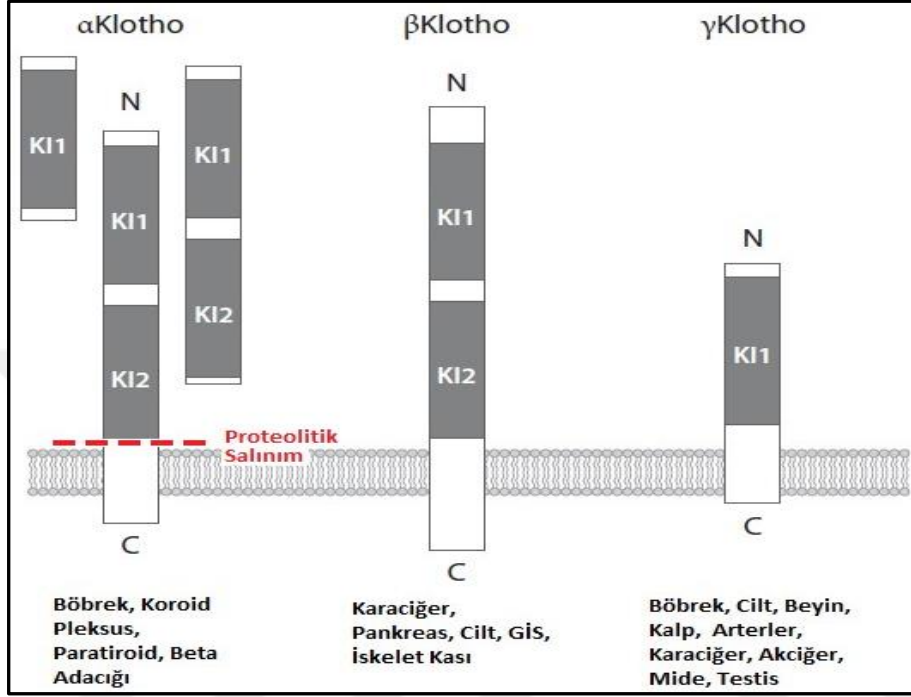
## **2.3. Alfa Klotho**

### **2.3.1. Alfa Klotho Yapısı**

Alfa klotho proteini ağırlıklı olarak böbrek distal tübül hücrelerinde üretilir. Vücutta birçok dokuda üretilebilmektedir. 130 kDa ağırlığında 1014 amino asit uzunluğunda transmembran bir proteindir (78). İnsan klotho geni 5 ekzon ve 4 introndan oluşmaktadır. 13q12 numaralı kromozomda yaklaşık 50 kb bir yer işgal etmektedir. 1997 yılında bulunmuştur. İnsan ömrünü uzatan birçok fonksiyonu olan, bir anti-aging protein olarak tanımlanmıştır. Klotho gen defekti olan farelerde yapılan çalışmalarda endotelial disfonksiyon, vasküler kalsifikasyon, ateroskleroz geliştiği görülmüştür. Bu sebeplere bağlı olarak erken yaşlanma meydana gelmektedir. Klotho gen defekti yaşam süresinde kısalma ile ilişkilendirilmiştir (79).

Klotho protein ailesi  $\alpha$ Klotho,  $\beta$ Klotho ve  $\gamma$ Klotho olarak üç üyeden oluşur.  $\alpha$ Klotho plazma, idrar ve beyin omurilik sıvısında çözünür formda tespit edilebilir.  $\beta$ Klotho ve  $\gamma$ Klotho'nun çözünür formu bulunmamaktadır (Şekil 2.8).  $\alpha$ Klotho özellikle böbrek ve paratiroid bezinden salgılanmaktadır. FGFR1c, FGFR3c ve FGFR4 ile kompleksler oluşturarak, FGF23 için ko-reseptör görevini üstlenmektedir.  $\beta$ Klotho karaciğer ve yağ dokudan salgılanır ve FGFR1c, FGFR4 ile kompleksler oluşturarak FGF15/19 ve FGF21'in hücre içi etkisine aracılık eder.  $\gamma$ Klotho göz, böbrek ve yağ dokudan salgılanmaktadır. FGFR1b, FGFR1c,

FGFR2c, FGFR4 ile kompleksler oluşturarak FGF19'un hücre içi etkisine aracılık etmektedir.  $\beta$ Klotho enerji metabolizmasının düzenlenmesinde görev almaktadır.  $\gamma$ Klotho'nun fonksiyonu ise henüz tam olarak anlaşılamamıştır (80).



**Şekil 2.8.** Klotho protein ailesi (80)

Alfa klothonun membrana bağlı ve solubl olmak üzere iki formu saptanmıştır. Membrana bağlı alfa klotho, fibroblast büyüme faktörü reseptörleri (FGFR) ile kompleks oluşturur, FGF23 için ko- reseptör görevi yapar. Alfa klothonun membran yüzeyindeki parçası proteazlar tarafından dolaşıma salınmaktadır. Bu da alfa klothonun vücut sıvılarında saptanabilen solubl formunu oluşturur (81).

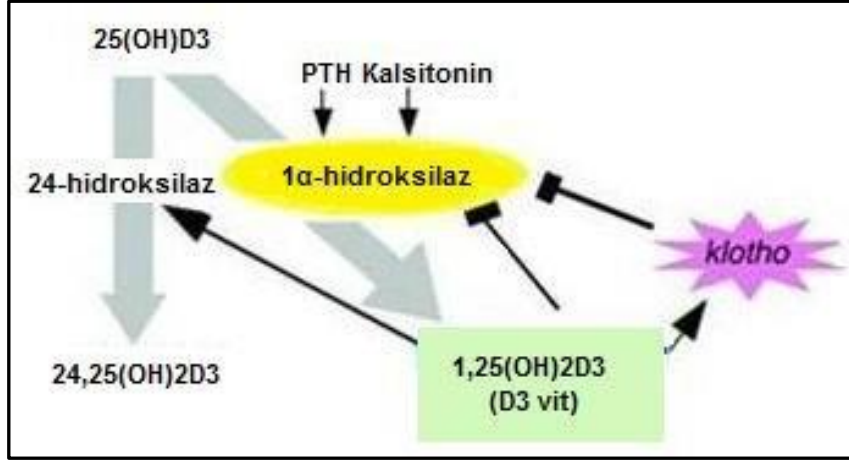
### 2.3.2. Alfa Klotho İşlevi

Membrana bağlı alfa klotho temel olarak böbrek tübül hücrelerinde üretilir ve FGF23'ün biyolojik aktivitesi için gereklidir. Alfa klotho FGFR'lerine bağlanarak FGF23'ün reseptörlerine özellikle de FGFR1c'ye affinitesini arttırmaktadır. FGFR/ $\alpha$ -Klotho kompleksi, yalnız FGFR veya yalnız  $\alpha$ -klotho'ya göre FGF23'ü çok daha yüksek affinite ile bağlamaktadır (82). Bu nedenle alfa klotho eksikliğinde, FGF23'ün çok yüksek düzeylerine bile reseptör düzeyinde

yanıtsızlık mevcuttur (83). Alfa klotho esas olarak böbrekte, FGF23 ise kemik hücrelerinde üretilmektedir. Fizyolojik ve patolojik süreçlerle ilişkili bu aksa kemik-böbrek aksı denilmektedir. Bu aks, alfa klotho ile birlikte kalsiyum dengesi üzerinde hakim gibi görünse de çok daha özgün ve doğrudan olan etkisini FGF23 ile birlikte fosfor dengesi üzerinde göstermektedir.

Günümüzde FGF23/ $\alpha$ -Klotho sisteminin doğrudan ve dolaylı olarak fosfor dengesinde anahtar rol oynadığı belirlenmiştir (84). FGF23/ $\alpha$ -Klotho aksı serum fosfor düzeylerini böbrek proksimal tübüldeki fosfor geri emilimini sağlayan ko-taşıyıcı sistem yoluyla düzenlemektedir. İlginç olan  $\alpha$ -klotho salınımı ve aynı zamanda FGF23'ün bağlanma ve başlangıç sinyalinin üretildiği yerin hemen hemen distal tübül ile sınırlı olmasına rağmen böbrekte fosfor emiliminin başlıca proksimal tübülde gerçekleşiyor olmasıdır. Distal tübülden başlayan sinyalin proksimal tübüldeki fosfor emilimini azaltması ile ilgili 2 mekanizma üzerinde durulmaktadır. İlk mekanizma; proksimal tübülde üretilen düşük düzeydeki  $\alpha$ -klotho FGF23'ün bu bölgedeki etkilerine aracılık ederken, distal tübülde saptanan yüksek düzeylerin diğer işlevlerinden sorumlu olduğudur. İkinci mekanizma ise distal tübüle etki eden FGF23'ün bilinmeyen bir parakrin sinyal ile proksimal tübülü etkilediğidir (85).

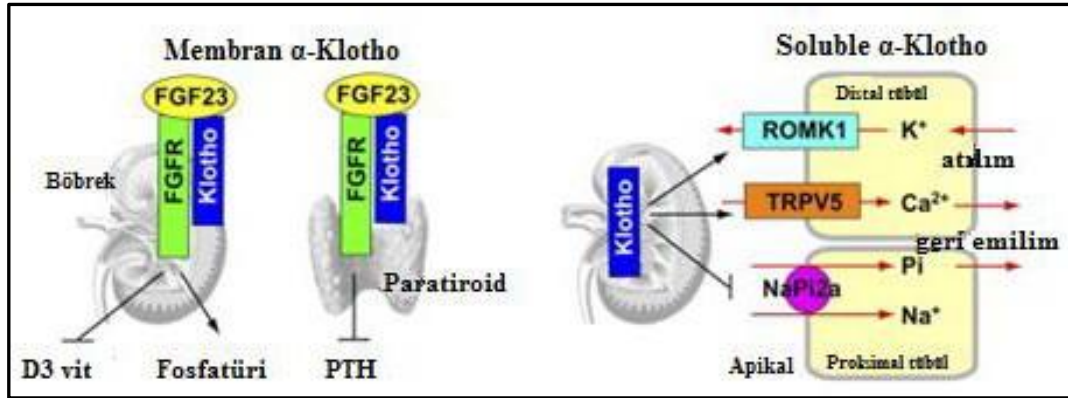
$\alpha$ -Klotho ve vitamin D arasında kompleks bir ilişki vardır. D vitamininin böbrekten  $\alpha$ -klotho üretimini arttırdığı gösterilmiştir. Vitamin D,  $\alpha$ -klotho'nun üretimini arttırarak  $\alpha$ -klotho aktivitesini pozitif yönde etkilemektedir. Alfa klotho ise  $1\alpha$ -hidroksilaz genini baskılayarak kalsitriol sentezini azaltmaktadır (86) (Şekil 2.9). Ayrıca KBH'da, D<sub>3</sub> Vit'in düşük düzeyleri böbrek renin üretiminin artmasına ve renin anjiyotensin aldesteron sisteminin aktivasyonuna neden olmaktadır. Renin anjiyotensin aldesteron sisteminin ise  $\alpha$ -klothonun böbrekten salınımını azaltan bir etmen olduğu düşünülmektedir. Bu hipotez, kalsitriol uygulamasının böbrekte  $\alpha$ -klotho ekspresyonunu arttırdığı, anjiyotensin II uygulamasının ise  $\alpha$ -klotho ekspresyonunu azalttığı gösterilerek çeşitli çalışmalarla desteklenmiştir (85).



**Şekil 2.9.** Alfa Klotho – Vitamin D ilişkisi

Ekstrasellüler Ca düzeyindeki değişikliklere, membrandaki Na-K ATPaz'ın hızlı yanıtında  $\alpha$ -Klotho önemli bir bileşendir. Membraner  $\alpha$ -klotho ekstrasellüler Ca düzeylerindeki azalmaya yanıt olarak Na-K ATPaz'ın  $\alpha$ -1 altbirimine bağlanıp hücre yüzeyindeki miktarını arttırmaktadır.  $\alpha$ -Klotho eksik olan sıçanlarda koroid pleksus hücre yüzeyinde Na-K ATPaz'ın önemli düzeyde düşük olduğu görülmüştür (86). Paratiroid hücrelerde hücre içi kalsiyum düşüncü,  $\alpha$ -klotho'nun lokal salınımı artmaktadır. Artmış alfa klotho, Na-K ATPaz enzim aktivitesini uyarmaktadır. Sonuç olarak PTH sentezi arttırılarak hipokalsemi düzeltilmektedir (86).

$\alpha$ -Klotho'nun dolaşımdaki çözünür formu, iyon kanal aktivitesini düzenleyerek mineral metabolizmasında rol almaktadır.  $\alpha$ -Klotho başlıca böbrek tübül hücreleri ve duodenum epitel hücrelerinde üretilen TRPV5 ve TRPV6 Ca kanallarının oligosakkarit zincirlerini değiştiren bir enzim olarak çalışmaktadır. Böylece Ca kanalının inaktivasyonunu önleyerek kalsiyumun intestinal ve böbrekten emilimini arttırmaktadır.  $\alpha$ -Klotho, benzer enzimatik aktivitesini renal dış medullar K kanalı (ROMK)-1 üzerinde de göstermektedir, distal nefronlardan K atılımını arttırmaktadır. Alfa klotho, proksimal tübüldeki P transportunu doğrudan enzimatik aktivite ile düzenlemektedir. NaPi-2a proteininin deglikozilasyonu proteinin proksimal tübül fırçamsı kenardaki proteazlara karşı daha dayanıksız hale gelmesine, sayısında ve aktivitesinde azalmaya yol açmaktadır. Böylece alfa klotho FGF23'ten bağımsız olarak fosfatüriye yol açmaktadır (87) (Şekil 2.10).



**Şekil 2.10.** Alfa-Klotho'nun membran ve çözümlü formunun işlevleri

$\alpha$ -Klotho'nun soluble formunun insülin/insülin büyüme faktörü sinyal yolağını oligosakkarit zincir yapısını değiştirerek inhibe ettiği öne sürülmüştür. Hücre kültüründe,  $\alpha$ -klotho'nun insülin/insülin büyüme faktörü tarafından uyarılan reseptörlerin otofosforilasyonunu inhibe ettiği saptanmıştır. Bu inhibisyon dolaylı olarak katalaz ve süperoksit dismutaz gibi antioksidanların artışına ve hücrelerin oksidatif strese korunmasına yardımcı olmaktadır. Alfa klotho'nun yaşlanma karşıtı etkilerinden bu mekanizmaların sorumlu olduğu düşünülmektedir. Alfa klotho oksidatif stres, inflamasyon ve iskemi patogeneğinde de rol almaktadır. Bu nedenle alfa klotho, dokuları iskemi ve inflamasyondan koruyabilmektedir.  $\alpha$ -Klotho eksikliği böbrekte deneysel iskemik reperfüzyon hasarına yol açmaktadır (88).

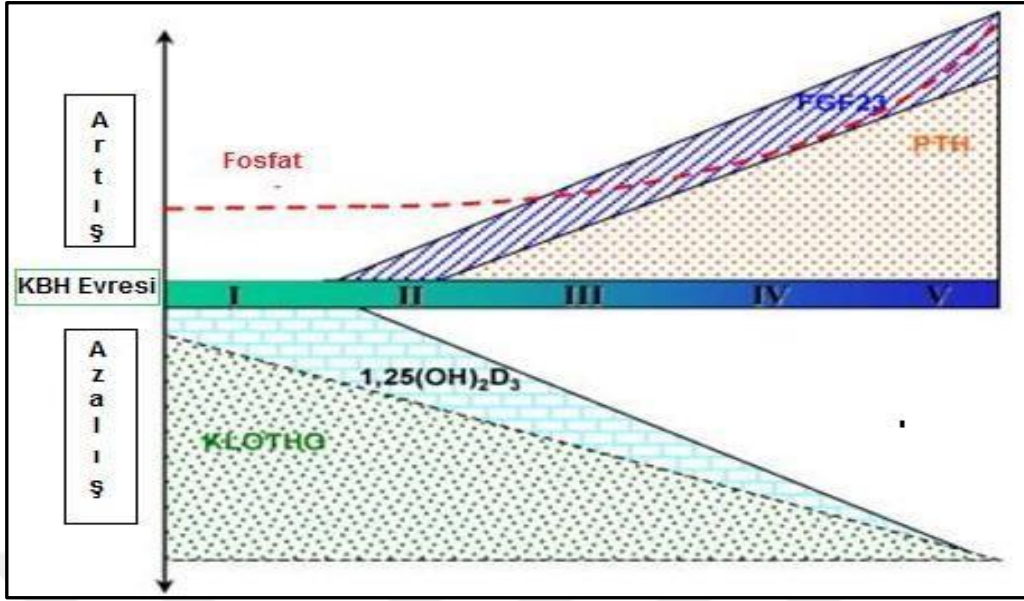
$\alpha$ -Klotho eksikliği nedeniyle vasküler endotel hücrelerinde nitrik oksit sentezi azalınca vasküler hasar gelişebilmektedir.  $\alpha$ -Klotho genindeki bir mutasyon düşük HDL kolesterol, yüksek sistolik kan basıncı, koroner arter hastalığı ve inme ile ilişkili bulunmuştur (88).

İnsanlarda  $\alpha$ -klotho polimorfizminin kemik mineral dansitesi, beklenen yaşam süresi, kardiyovasküler olaylar (inme, karotis aterosklerozu), metabolik sendrom ve bilişsel yetenekleri negatif yönde etkilediği saptanmıştır. Alfa klothonun aşırı salgılanması, beklenen yaşam süresinde artışa yol açmıştır (89).

### 2.3.3. Alfa Klotho - Kronik Böbrek Hastalığı İlişkisi

KBH, sistemik bir alfa klotho eksikliği olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle  $\alpha$ -klotho'nun böbrek hasarının sensitif bir biyobelirteci olabileceği düşünülmektedir. Alfa klotho eksikliğinin kendisi de KBH fizyopatolojisine katkıda bulunabilmektedir. Glomerülo nefriti olan sıçanlarda alfa klothonun artmış salınımı ilerleyici böbrek hasarını düzeltmektedir. KBH evresi ilerledikçe böbrek işlevlerindeki azalmaya bağlı FGF23 düzeyinde artış,  $\alpha$ -klotho düzeylerinde ise azalma meydana gelir (85). KBH hastalarından alınan böbrek biyopsi örneklerinde  $\alpha$ -klotho mRNA ekspresyonlarının önemli derecede düşük olduğu görülmüştür (90).

KBH'da  $\alpha$ -klotho'nun böbrekten salınımındaki azalmayı takiben plazma  $\alpha$ -klotho düzeyleri düşmeye başlamaktadır. KBH'nin erken evrelerinde P metabolizmasındaki değişikliklere yanıt olarak meydana gelen en erken değişikliklerden birinin alfa klothonun azalması olabileceği düşünülmektedir. Alfa Klotho düzeylerinin azalması, FGF23 üretiminde artışa neden olmaktadır (91). FGF23 düzeyleri KBH'nin erken evrelerinden itibaren (henüz serum P düzeylerinde saptanabilecek bir değişim yokken) yükselmeye başlamaktadır. FGF23 düzeyleri GFH'daki düşmeye paralel olarak progresif bir şekilde yükselmektedir. Serum FGF23 düzeylerindeki artışın böbrekten  $\alpha$ -klotho salınımının azalması sonucu FGF23'e karşı direnç artışına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Yüksek FGF23 düzeyleri böbrekten kalsitriol üretimini azaltmaktadır.  $\alpha$ -Klotho'nun düşük plazma düzeyleri ve üremik paratiroid bezde FGFR1/3 ve  $\alpha$ -klotho ekspresyonunda azalma sonucu paratiroid hücreleri FGF23'ün baskılayıcı etkisine karşı dirençli hale getirmektedir. Bu gelişmeler sonucu sekonder hiperparatiroidi gelişimi tetiklenmektedir. KBH'da hiperfosfatemi plazmadaki yüksek FGF23 ve PTH ile düşük  $\alpha$ -klotho düzeylerine katkıda bulunmaktadır (Şekil 2.11) (85). Yüksek plazma PTH, P, FGF23 ile düşük kalsitriol ve  $\alpha$ -klotho düzeyleri birlikte sekonder hiperparatiroidi, kardiyomiyopati, vasküler kalsifikasyon ve metabolik kemik hastalıklarının gelişimine zemin hazırlamaktadır.



**Şekil 2.11.** KBH'nin ilerlemesi boyunca FGF23,  $\alpha$ -klotho, PTH,  $1,25(OH)_2D_3$  ( $D_3$  vit) ve P düzeylerinin değişimi. KBH'nin erken evrelerinde ilk olarak alfa klotho ekspresyonu azalmakta sonrasında ise FGF23 düzeyleri artmaktadır. Yüksek FGF23 böbrekte aktif D vitamini üretimini baskılamakta ve düşük  $\alpha$ -klotho ile birlikte PTH salınımının artmasına sebep olmaktadır. Sonuç olarak KBH'nin ileri evreleri hiperfosfatemi, düşük kalsitriol ve yüksek PTH düzeyleri ile karakterizedir (85).

$\alpha$ -Klotho'nun böbrekteki transmembran formunun ekspresyonunu ölçmek oldukça zordur. Membrandan dökülerek dolaşıma katılan soluble formunu ölçmek daha kolaydır. Dolaşımdaki çözünür  $\alpha$ -klotho düzeyleri membran  $\alpha$ -klotho ekspresyonunda olması muhtemel değişiklikleri yansıtılabilmektedir (92). Bu nedenle membran formu yerine kanda ve idrarda sekrete edilen  $\alpha$ -klotho proteinini ölçmek daha pratiktir (85).

#### 2.3.4. Alfa Klotho ile Kardiyovasküler Hastalık ve Mortalite İlişkisi

Yaşlanma fizyolojik fonksiyonların progresif olarak gerilediği multifaktöryel bir süreçtir. Yaşlanmayla birlikte hipertansiyon, diyabet ve kronik böbrek hastalığı gibi kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi arttıran risk faktörleri artış göstermektedir. Klotho geninin ekspresyonu yaşlanma sürecinde azalmaktadır. Bu azalmanın kardiyovasküler hastalıklara katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Yaşlanma dışında diyabet ve hipertansiyon gibi faktörlerin kendileri de alfa klothoyu azaltmaktadır.

Özellikle solubl klotho vasküler yapıların korunmasında önemli rol oynar. Klotho eksikliğinde nitrik oksit sentezi azalır, endotelin (ET-1) artar, insülin/IGF1 sinyalizasyonu bozulur. Bunların sonucu olarak oksidatif stres artmakta ve endotelial disfonksiyon meydana gelmektedir. Endotelial disfonksiyona ilave olarak klothonun azalmasına eşlik eden FGF 23 düzeylerinde artış, aktif vitamin D eksikliği, vasküler düz kas hücrelerinde Pit-1 ve 2 supresyonunun azalmasına bağlı hiperfosfatemi ile WNT aracılı osteojenik konversiyona karşı koruyucu etkinin ortadan kalkması ve hiperkalsemi vasküler kalsifikasyonu tetiklemektedir.

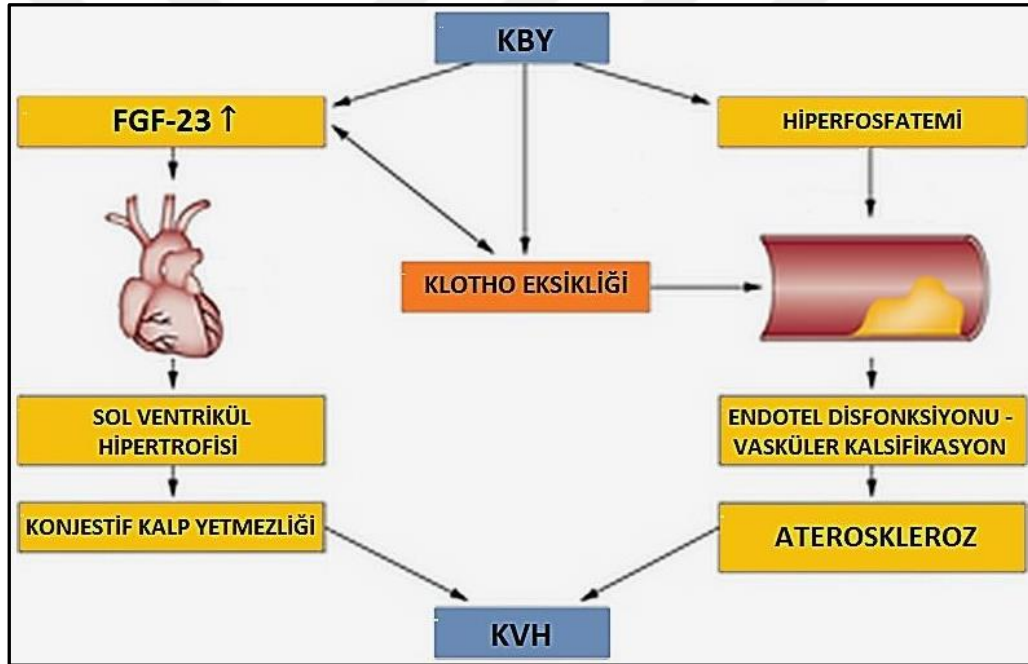
Tip 1 DM'li hastalarda klothonun ateroskleroza karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (93). InCHIANTI çalışmasında düşük plazma klotho düzeyinin, kardiyovasküler risk faktörlerinin ve kardiyovasküler olayların artmış insidansı ile birlikte olduğu görülmüştür. Koroner anjiyografileriyle değerlendirilen 2948 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışma olan Ludwigshafen Kardiyovasküler Risk (LURIC) çalışmasında ise yüksek solubl klotho düzeylerinin uzun dönemli mortalite riski ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmada alfa klothonun kardiyovasküler risk biyomarkeri olamayacağı sonucuna varılmıştır (94). Bir çalışmada klotho, hipertansif sıçanlarda hipertansiyon ve kalp hasarı progresyonunu azaltmıştır. Klotho, kardiyak hipertrofi ve remodelinge karşı koruyucu etkilere sahiptir. Patolojik kardiyak hipertrofi ve remodeling sürecinde anahtar bir basamak, anormal kalsiyum sinyalizasyonu nedeniyle kalmodulin bağımlı kalsinörin aktivasyonudur. Kalbi de içeren birçok dokuda eksprese edilen TRPC (Transient Receptor Potential Canonical) kalsiyum kanal ailesi, kalsinörin sinyal yolağı ile birlikte hücre içine kalsiyum akışına yol açarak kardiyak hipertrofiye önemli rol oynar (95). Solubl Klotho kardiyak TRPC-6 kanallarını durdurarak hipertrofi ve remodelinge karşı kardiyak koruma sağlamaktadır (96).

Yakın zamanda klotho proteininin damar koruyucu etkisi üzerine oksidatif stres azaltması, inflamasyonun düzenlenmesi ve vasküler kalsifikasyonun inhibisyonu gibi farklı mekanizmalar tariflenmiştir (79). Yapılan çalışmalar klotho proteininin vasküler düz kas proliferasyonunu ve vasküler kalsifikasyonu önlediğini ortaya koymuştur. Klotho proteininin endotelial nitrik oksit sentezi ve endotel fonksiyonlarının düzenlenmesi, vasküler endotel ve düz kas hücrelerinde inflamasyonun önlenmesi gibi fonksiyonları vardır (97).

Klotho gen heterozigot mutant farelerde yapılan çalışmada endotel kaynaklı vazodilatasyon fonksiyonunun bozulduğu görülmüştür (97). Yine endotel hücre kültürlerine klotho proteininin eklenmesi ile mitojen aktive protein kinaz yolu ile endotel hücre apoptozisinde azalma ve TNF- $\alpha$  ile indüklenen adezyon molekülleri olan ICAM-1, VCAM-1 ve nükleer faktör kB (NF kB) ekspresyonunda azalma tespit edilmiştir (97).

Vasküler düz kas kültürlerine klotho proteininin eklenmesi ise hücre içi süperoksid oluşumunda ve oksidatif streste azalmaya yol açmaktadır (97).

Klotho eksikliğinin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkisinin şematik görünümü Şekil 2.12'deki gibidir (98).



Şekil 2.12. Klotho eksikliğinin kardiyovasküler etkileri

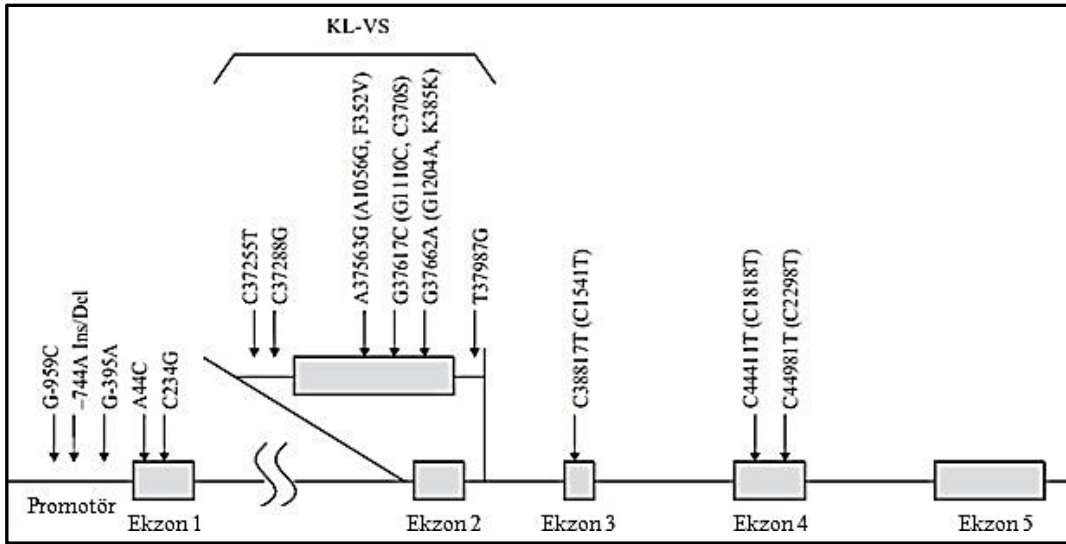
$\alpha$ -Klotho mutasyonunun diğer etmenlerden bağımsız olarak beklenen yaşam süresini kısalttığı görülmüştür. Aynı zamanda koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (85).

Sonuç olarak  $\alpha$ -klotho eksikliğinin GFH'da azalmaya yol açtığı, alfa klotho yüksekliğinin ise böbrek işlevlerini koruduğu ve kardiyovasküler prognozu iyileştirdiği öne sürülmektedir (99).

### 2.3.5. Klotho Gen Polimorfizmi

İnsan KLOTHO geninde 10'dan fazla mutasyon ya da tek nükleotid polimorfizmleri bildirilmiştir (Şekil 2.13). Promotörde lokalize olan G395A'nın kemik mineral dansite (100,101), osteoartrit (102), sistolik kan basıncı (103), aterosklerotik koroner arter hastalığı (104,105), erken damar yolu disfonksiyonu (106) ve kardiyembolik atak (107) ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Ekson 4'te lokalize olan diğer tek nükleotid polimorfizmi C1818T'nin ise, kemik mineral dansite (100), açlık glukoz, aterosklerotik koroner arter hastalığı (103) ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. KL-VS olarak bilinen 6 tek nükleotid polimorfizmi ise gizli koroner arter hastalığı (108), yüksek dansite lipoprotein (HDL) kolesterol (109) ve insan yaşam süresi (110) ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (107,108).

KLOTHO geni polimorfizmlerinin, KBH olan hastalar arasında çarpıcı bir bağlantı oluşturması beklenmesine rağmen, diyalizli hastalarda bu iki polimorfizm ile ilişki seyrek olarak bildirilmiştir. Japon diyaliz hastalarında C1818T ve G395A polimorfizmleri LDL kolesterol ve ürik asit ile ilişkili bulunmuştur ancak mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (111).



Şekil 2.13. Kromozom 13q12 üzerinde Klotho polimorfizm dizilerinin haritası

Klotho gen polimorfizmleri çeşitli kardiyovasküler olaylarla birliktelik göstermektedir (112). Hipertansiyonlu bir hasta grubunda belli klotho gen polimorfizmleri karotid ateroskleroza ile ilişkili saptanmıştır (113). Klothonun fonksiyonel KL-VS varyantının erken başlangıçlı gizli kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olduğu görülmüştür (108). Farklı bir çalışmada KL-VS homozigositesi ile 40 yaş altı iskemik inme arasında pozitif ilişki olduğu görülmüştür (114). 395A varyantı ise klotho ekspresyonunu arttırarak esansiyel hipertansiyona karşı koruyucu etki sağlıyor.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Helsinki Bildirgesi kararlarına göre ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Çalışmaya başlamadan önce Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı (Ek-1)

Çalışmaya İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Polikliniğinde takip edilmekte olan renal transplant yapılmış 25, periton diyalizi uygulanan 51, hemodiyaliz ile takip edilen 27 hasta ile 39 sağlıklı gönüllü alındı. Kontrol grubu; bilinen akut veya kronik hastalığı olmayan, herhangi bir nedenle düzenli ilaç kullanım öyküsü olmayan, fizik muayene bulgularında patoloji saptanmayan, kronik böbrek hasarı bulguları olmayan sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. Çalışmadan dışlanma kriterleri; aktif enfeksiyonu olan, hepatit, siroz, malignite, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar ve gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

$\alpha$ -Klotho gen mutasyonu (fonksiyonel polimorfizm, F352V rs9536314) hastalar ve kontrol grubundan EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden gerçek zaman PCR ve yüksek çözünürlüklü erime metodu kullanılarak elde edilen DNA örneklerinden çalışıldı.

Aynı zamanda alınan örneklerden hasta ve kontrol grubu için tam kan sayımı, glukoz, HbA1c, 25(OH)D<sub>3</sub>, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, intakt paratiroid hormon (iPTH), fibroblast growth faktör 23 (FGF23), kan üre azotu (BUN), kreatinin, ürik asit, alanin aminotransferaz (ALT), alkalin fosfataz (ALP), kalsiyum, fosfor, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserit (TG) düzeyleri ölçüldü.

2009 yılında bahsedilen laboratuvar parametreleri için kan örnekleri alınıp kaydedilen hastaların 2019 yılı sonuna kadar kardiyovasküler olay geçirip geçirmediği sorgulanmış, 10 yıllık takip sonunda hastaların mortalite ve morbidite açısından durumları değerlendirilmiştir. Çalışma retrospektif olarak yapılmış olup hasta verilerine ulaşmada hasta dosyaları, MIA-MED ve MEDİ HASTA programlarında tutulmuş olan kayıtlar incelenmiştir. Hastaların kardiyovasküler olay açısından değerlendirilmesinde bazı sorulara yanıt aranmıştır. Bu açıdan; akut miyokard infarktüsü, ölümcül miyokard infarktüsü, akut inme, ölümcül inme, ani ölüm, arrest sonrası kardiyopulmoner resusitasyon, koroner arter hastalığı (koroner anjiyografi yapılma durumu, koroner artere stent uygulanması, koroner arter baypas

ameliyatı olma durumu), konjestif kalp yetmezliği sebebiyle hastaneye yatış, atriyal fibrilasyon, kardiyovasküler sebepli ölüm, kardiyovasküler olmayan ölüm, vasküler akses gelişimi, klodikasyo gelişimi sorularına cevap arandı.

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler n (%) ve ortalama±standart sapma ve medyan (min-maks) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Pearson ki-kare testi ve Fisher's Exact test kullanılmış, ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Normallik varsayımının analizinde Shapiro Wilks testi kullanılmıştır. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi, uyduğu durumda ise Student's t testi kullanılmıştır. Üç ve daha fazla grubun ölçümlerinin parametrik olmayan karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi, anlamlı çıkan durumlar için post-hoc test olarak Bonferroni-Dunn testi kullanılmıştır. Normal dağılım varsayımı sağlandığı durumda üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında ANOVA testi ve ikili karşılaştırmalar için varyans homojenliği sağlandığında Tukey HSD testi sağlanmadığında Dunnett T3 testi kullanılmıştır. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier analizi kullanılırken, gruplar arasında sağkalım oranları bakımından farklılık olup olmadığına Log-Rank testi ile bakılmıştır. Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı çıkan çalışma parametrelerinin genel sağkalım üzerine birbirinden bağımsız olarak etkilerinin incelenmesinde çok değişkenli Cox regresyon analizi kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar risk oranları [Hazard ratio (HR)] ve %95'lik güven aralığı ile sunulmuştur. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Bu bölümde, renal replasman tedavisi altındaki hasta ve kontrol grubu sağlıklı kişilerin demografik ve klinik özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler sunulmuş, çalışma gruplarına göre parametreler karşılaştırılmış, Klotho gen polimorfizmi ile mortalite ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki incelenmiş ve son olarak renal replasman tedavisi altındaki hasta grubunda mortaliteyi etkileyen risk faktörleri belirlenmiştir.

Tablo 4.1’de çalışmaya dahil edilen hasta (n=103) ve sağlık kontrol grubunun (n=39) genel özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler verilmiştir. Buna göre, KBH hastalarının yaş ortalaması  $48,39 \pm 16,1$  yıl, sağlıklı kontrol grubunun  $47,15 \pm 11,05$  yıl olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,605$ ). Hasta grubunun %62,1’i erkek iken kontrol grubunun %46,2’si erkektir. Hasta ve kontrol grubuna göre cinsiyet dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ( $p=0,085$ ). Her iki grubun klotho gen polimorfizmi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür ( $p=0,619$ ). Hasta grubunun medyan VKİ (Vücut Kitle İndeksi) değeri 25 (16-39), kontrol grubunun 23,83 (20,06-33,3) olarak bulunmuş ve anlamlı fark gözlenmemiştir ( $p=0,084$ ). Gruplara göre HbA1c ( $p=0,095$ ), Glukoz ( $p=0,273$ ), ALT (Alanin aminotransferaz) ( $p=0,687$ ), CaxP ( $p=0,094$ ) ve trigliserit değerleri ( $p=0,245$ ) bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hasta grubunda  $25(OH)D_3$  ( $p<0,001$ ),  $1,25(OH)D_3$  ( $p<0,001$ ), kalsiyum ( $p=0,001$ ), LDL ( $p=0,009$ ) ve hemoglobin değerleri ( $p<0,001$ ) kontrol grubuna göre daha düşük gözlenmiştir. Hasta grubunun iPTH ( $p<0,001$ ), FGF23 ( $p<0,001$ ), BUN ( $p<0,001$ ), kreatinin ( $p<0,001$ ), ürik asit ( $p<0,001$ ), ALP ( $p<0,001$ ) ve fosfor ( $p=0,014$ ) kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

**Tablo 4.1.** Hastaların hasta ve kontrol gruplarına göre demografik ve klinik özellikleri

	<b>Hasta (n: 103)</b>	<b>Sağlıklı kontrol (n: 39)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	48,39±16,1	47,15±11,05	0,605
<b>Cinsiyet</b>			
<b>Erkek</b>	64 (62,1)	18 (46,2)	0,085
<b>Kadın</b>	39 (37,9)	21 (53,8)	
<b>KGP</b>			
<b>Hetero</b>	28 (27,2)	9 (23,1)	0,619
<b>Wild</b>	75 (72,8)	30 (76,9)	
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25 (16-39)	23,83 (20,06-33,3)	0,084
<b>HbA1c (%)</b>	5,3 (3,2-14)	5,5 (4,6-6,9)	0,095
<b>Glukoz (mg/dL)</b>	93 (58-531)	97 (76-194)	0,273
<b>25(OH)D<sub>3</sub> (ng/mL)</b>	13,5 (4-35,31)	19,15 (5,53-40,71)	<0,001
<b>1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (pg/mL)</b>	5,62 (0,1-80,4)	26,54 (5,92-58,52)	<0,001
<b>iPTH (pg/mL)</b>	198,6 (2,95-2481)	36,85 (15,6-107)	<0,001
<b>FGF23 (ng/L)</b>	994,1 (1,6-1626,9)	81,6 (23,9-991,3)	<0,001
<b>BUN (mg/dL)</b>	48 (5-103)	13 (7-27)	<0,001
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	6,23 (0,7-17,62)	0,84 (0,59-1,1)	<0,001
<b>Ürik asit (mg/dL)</b>	5,89±1,66	4,75±1,02	<0,001
<b>ALT (U/L)</b>	14 (5-172)	14 (4-58)	0,687
<b>ALP (U/L)</b>	255 (33-1174)	183 (94-340)	<0,001
<b>Kalsiyum (mg/dL)</b>	9,3±0,63	9,62±0,42	0,001
<b>Fosfor (mg/dL)</b>	4,2 (1,3-11,3)	3,8 (2,6-5,2)	0,014
<b>CaxP</b>	39,39 (11,96-108,48)	36,66 (24,7-54,6)	0,094
<b>LDL (mg/dL)</b>	92,8±33,36	109,99±35,13	0,009
<b>TG (mg/dL)</b>	132 (41-749)	122 (47-337)	0,245
<b>HB (g/dL)</b>	11,78±1,92	13,54±1,35	<0,001

Bulgular ort±SS, medyan (min-maks) ve n (%) değerler ile gösterilmiştir. Mann-Whitney U test, Student's t test, Pearson ki-kare test. **KGP**: Klotho gen polimorfizmi, **VKİ**: Vücut Kitle indeksi, **BUN**: Kan üre azotu, **iPTH**: İntact paratroid hormon, **FGF23**: Fibroblast growth faktör 23, **ALT**: Alanin aminotransferaz, **TG**: Trigliserit, **ALP**: Alkalen fosfataz, **Hb**: Hemoglobin.

Tablo 4.2’de PD (Periton diyalizi) (n=51), HD (Hemodiyaliz) (n=27), RtX (Renal Transplant) (n=25) ve sağlıklı kontrol grubunun (n=39) genel özellikleri karşılaştırılmıştır. Grupların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür (p=0,022). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre RtX grubunun yaş ortalamasının PD grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Grupların cinsiyet (p=0,314), klotho gen polimorfizmi (p=0,105) dağılımları, VKİ (p=0,230), glukoz (p=0,196), ALT (p=0,240) ve trigliserit (p=0,447) açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Kontrol ve PD grubunun HbA1c değerlerinin HD grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,001). PD grubunun 25(OH)D<sub>3</sub> değerlerinin RtX ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir (p<0,001). En düşük 1-25(OH)D<sub>3</sub> değerlerinin HD hastalarında olduğu ve PD hastalarının 1,25(OH)D<sub>3</sub> değerlerinin RtX ve kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (p<0,001). PD ve HD hastalarının iPTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken, kontrol grubunun iPTH değerlerinin en düşük olduğu ve RtX grubunun iPTH değerlerinin PD ve HD grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir (p<0,001). PD ve HD grubunda FGF23, BUN ve kreatinin değerleri kontrol ve RtX grubuna göre daha yüksektir (p<0,001). En düşük ürik asit ortalamasının kontrol grubunda olduğu görülmektedir (p<0,001). ALP değerlerinin PD ve HD hastalarında daha yüksek olduğu ve en düşük ALP değerlerinin kontrol grubunda olduğu belirlenmiştir (p<0,001). HD grubunun kalsiyum ortalamasının diğer gruplara göre daha düşük olduğu gözlenirken RtX ve kontrol grubunda en yüksek kalsiyum ortalaması elde edilmiştir (p<0,001). PD ve HD hastalarının fosfor ve CaxP değerleri arasında anlamlı fark gözlenmezken RtX grubuna göre bu değerlerin daha yüksek olduğu ve PD hastalarının kontrol grubuna göre de daha yüksek değerlere sahip olduğu görülmüştür (p<0,001). LDL değerlerinin HD hastalarında en düşük değerde olduğu görülmektedir (p=0,002). RtX ve sağlık kontrol grubunun hemoglobin değerleri PD ve HD grubuna göre daha yüksektir (p<0,001).

Hastaların diyalize girme durumlarına göre demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.3’de karşılaştırılmıştır. Diyaliz grubundaki hastaların medyan yaşları [55 (21-86)] non-diyaliz grubundaki hastalara göre [43,5 (22-75)] daha yüksek bulunmuştur (p=0,013). Grupların cinsiyet (p=0,504), klotho gen polimorfizmi dağılımı (p=0,202), VKİ (p=0,167), HbA1c (p=0,150), glukoz (p=0,528), ALT (p=0,265) ve trigliserit (p=0,399) değerleri arasında anlamlı fark görülmemiştir. Diyaliz hastalarının medyan 25(OH)D<sub>3</sub> (p<0,001), 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (p<0,001), kalsiyum (p<0,001), LDL (p=0,032) ve hemoglobin değerleri (p<0,001) non-diyaliz grubuna daha düşük takip edilmiştir. iPTH (p<0,001), FGF23 (p<0,001), BUN (p<0,001), kreatinin (p<0,001), ürik asit (p=0,001), ALP (p<0,001), fosfor (p<0,001) ve CaxP değerleri (p<0,001) diyaliz hastalarında daha yüksek gözlenmiştir.

**Tablo 4.2.** Hastaların çalışma gruplarına göre demografik ve klinik özellikleri

	PD (n:51)	HD (n:27)	RtX (n:25)	Sağlıklı kontrol (n:39)	p	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>	p <sup>3</sup>	p <sup>4</sup>	p <sup>5</sup>	p <sup>6</sup>
<b>Yaş</b>	50,9±16,46	50,93±16,9	40,52±11,95	47,15±11,05	<b>0,022</b>	0,999	<b>0,016</b>	0,732	0,075	0,887	0,165
<b>Cinsiyet</b>											
<b>Erkek</b>	30 (58,8)	17 (63)	17 (68)	18 (46,2)	0,314	-	-	-	-	-	-
<b>Kadın</b>	21 (41,2)	10 (37)	8 (32)	21 (53,8)							
<b>KGP</b>											
<b>Hetero</b>	13 (25,5)	4 (14,8)	11 (44)	9 (23,1)	0,105	-	-	-	-	-	-
<b>Wild</b>	38 (74,5)	23 (85,2)	14 (56)	30 (76,9)							
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27 (16-39)	24,5 (16-34)	24,72 (19,71-34,66)	23,83 (20,06-33,3)	0,230	-	-	-	-	-	-
<b>HbA1c (%)</b>	5,6 (3,2-14)	4,8 (4,1-7,8)	5,3 (4,8-7,2)	5,5 (4,6-6,9)	<b>0,001</b>	<b>0,002</b>	0,999	0,999	0,106	<b>0,002</b>	0,999
<b>Glukoz (mg/dL)</b>	94 (58-531)	97 (58-189)	89 (62-120)	97 (76-194)	0,196	-	-	-	-	-	-
<b>25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (ng/mL)</b>	7,92 (4-35,31)	14,77 (4-34,76)	16,99 (4-33,84)	19,15 (5,53-40,71)	<b>&lt;0,001</b>	0,063	<b>0,003</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,999	0,140	0,999
<b>1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (pg/mL)</b>	6,12 (1,85-23,82)	2,41 (0,1-5,56)	25,06 (3,64-80,4)	26,54 (5,92-58,52)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,999
<b>iPTH (pg/mL)</b>	249,2 (2,95-1635)	268,9 (19,66-2481)	61,39 (21,37-640,3)	36,85 (15,6-107)	<b>&lt;0,001</b>	0,999	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,003</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,044</b>
<b>FGF23 (ng/L)</b>	1089,2 (51,3-1626,9)	1288,5 (275,7-1579,9)	39,6 (1,6-986,3)	81,6 (23,9-991,3)	<b>&lt;0,001</b>	0,279	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,382
<b>BUN (mg/dL)</b>	49 (12-84)	69 (5-103)	15 (10-25)	13 (7-27)	<b>&lt;0,001</b>	0,299	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,999
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	7,22 (1,1-14,7)	9,27 (1,96-17,62)	1,12 (0,7-2,59)	0,84 (0,59-1,1)	<b>&lt;0,001</b>	0,999	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,229
<b>Ürik asit (mg/dL)</b>	5,64±1,18	6,62±2,13	5,72±1,89	4,75±1,02	<b>&lt;0,001</b>	0,238	0,999	<b>0,001</b>	0,560	<b>0,003</b>	0,145
<b>ALT (U/L)</b>	14 (5-65)	13 (6-78)	20 (7-172)	14 (4-58)	0,240	-	-	-	-	-	-
<b>ALP (U/L)</b>	287 (105-1174)	258,5 (33-1072)	202 (50-555)	183 (94-340)	<b>&lt;0,001</b>	0,999	0,053	<b>&lt;0,001</b>	0,226	<b>0,002</b>	0,999
<b>CA (mg/dL)</b>	9,31±0,61	8,95±0,49	9,67±0,62	9,62±0,42	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,031</b>	<b>0,038</b>	<b>0,036</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,988
<b>Fosfor (mg/dL)</b>	4,7(2,1-8,6)	4,6 (1,3-11,3)	3,3 (1,8-5,5)	3,8 (2,6-5,2)	<b>&lt;0,001</b>	0,999	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,073	0,139
<b>CaxP</b>	43 (20,79-69,66)	39,1 (11,96-108,48)	31,93 (17,48-51,7)	36,66 (24,7-54,6)	<b>&lt;0,001</b>	0,349	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>	<b>0,005</b>	0,999	0,098
<b>LDL (mg/dL)</b>	99,15±33,08	74,71±33,05	95,92±29,53	109,99±35,13	<b>0,002</b>	<b>0,028</b>	0,980	0,429	0,145	<b>0,001</b>	0,361
<b>TG (mg/dL)</b>	136 (52-749)	129 (41-377)	125 (49-331)	122 (47-337)	0,447	-	-	-	-	-	-
<b>HB (g/dL)</b>	11,5±1,36	10,63±1,72	13,67±1,78	13,54±1,35	<b>&lt;0,001</b>	0,079	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,989

Bulgular ort±SS, medyan (min-maks) ve n (%) değerler ile gösterilmiştir. Kruskal-Wallis test (Bonferroni), ANOVA (posthoc test:Tukey HSD veya Dunnett T3), Pearson ki-kare test. **p1:** PD ve HD, **p2:** PD ve RtX, **p3:** PD ve Kontrol, **p4:** HD ve RtX, **p5:** HD ve Kontrol, **p6:** RtX ve Kontrol

**Tablo 4.3.** Hastaların diyalize girme durumlarına göre demografik ve klinik özellikleri

	<b>Diyaliz (n: 78)</b>	<b>Non-Diyaliz (n: 64)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	55 (21-86)	43,5(22-75)	<b>0,013</b>
<b>Cinsiyet</b>			
<b>Erkek</b>	47 (60,3)	35(54,7)	0,504
<b>Kadın</b>	31 (39,7)	29(45,3)	
<b>KGP</b>			
<b>Hetero</b>	17 (21,8)	20 (31,3)	0,202
<b>Wild</b>	61 (78,2)	44 (68,8)	
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26 (16-39)	24,09 (19,71-34,66)	0,167
<b>HbA1c (%)</b>	5,2 (3,2-14)	5,4 (4,6-7,2)	0,150
<b>Glukoz (mg/dL)</b>	95,5 (58-531)	94 (62-194)	0,528
<b>25(OH)D<sub>3</sub> (ng/mL)</b>	10,19 (4-35,31)	17,96 (4-40,71)	<b>&lt;0,001</b>
<b>1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (pg/mL)</b>	4,66 (0,1-23,82)	26,06 (3,64-80,4)	<b>&lt;0,001</b>
<b>iPTH (pg/mL)</b>	258,3 (2,95-2481)	42,72 (15,6-640,3)	<b>&lt;0,001</b>
<b>FGF23 (ng/L)</b>	1226,05 (51,3-1626,9)	52,75 (1,6-991,3)	<b>&lt;0,001</b>
<b>BUN (mg/dL)</b>	55,5 (5-103)	14 (7-27)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	8,07 (1,1-17,62)	0,95 (0,59-2,59)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ürik asit (mg/dL)</b>	5,8 (1,6-10,5)	4,9 (2,5-10,2)	<b>0,001</b>
<b>ALT (U/L)</b>	13,5 (5-78)	15 (4-172)	0,265
<b>ALP (U/L)</b>	284 (33-1174)	187,5 (50-555)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kalsiyum (mg/dL)</b>	9,18±0,59	9,64±0,5	<b>&lt;0,001</b>
<b>Fosfor (mg/dL)</b>	4,65 (1,3-11,3)	3,7 (1,8-5,5)	<b>&lt;0,001</b>
<b>CaxP</b>	41,84 (11,96-108,48)	35,14 (17,48-54,6)	<b>&lt;0,001</b>
<b>LDL (mg/dL)</b>	91,71±34,73	104,63±33,57	<b>0,032</b>
<b>TG (mg/dL)</b>	132 (41-749)	124,5 (47-337)	0,399
<b>HB (g/dL)</b>	11,2±1,55	13,59±1,52	<b>&lt;0,001</b>

Bulgular ort±SS, medyan (min-maks) ve n (%) değerler ile gösterilmiştir. Mann-Whitney U test, Student's t test, Pearson ki-kare test.

Tablo 4.4’de hastaların çalışma gruplarına göre vaka sayıları ve mortalite oranları karşılaştırılmıştır. PD hastalarında AMİ (Akut Miyokard İnfarktüsü) görülme oranının daha yüksek olduğu görülse de bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,095$ ). PD hastalarının %9,8’inde, HD hastalarının ise %3,8’inde fatal AMİ görülmüş ve gruplara göre anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,103$ ). Akut inme görülme yüzdesi en yüksek PD hastalarında hesaplanmıştır ( $p=0,008$ ). HD, RtX ve kontrol grubunda fatal inme görülmezken, PD hastalarının %5,9’unda fatal inme görülmüş, fakat anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,209$ ). RtX ve sağlık kontrol grubunda ani ölüm olmadığı, en yüksek ani ölüm yüzdesinin HD hastalarında olduğu belirlenmiştir ( $p=0,002$ ). PD ve HD hastaların arrest/KPR (Kardiyopulmoner resusitasyon) görülme yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı, RtX ve kontrol grubuna göre daha yüksek oranda arrest/KPR görüldüğü tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). PD, HD ve RtX hastalarında KAH (Koroner Arter Hastalığı) görülme oranı kontrol grubuna göre daha yüksek görülse de bu fark anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,204$ ). Sağlıklı kontrol grubunda KKY (Konjestif Kalp Yetmezliği) yatışı görülmezken, PD hastalarının %29,4’ünde KKY yatışı olduğu ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0,001$ ). Kontrol grubunda AF (Atriyal Fibrilasyon) olmadığı diğer gruplarda ise benzer oranlarda AF görüldüğü gözlenmiştir ( $p=0,277$ ). Klodikasyon görülme oranı PD grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek çıkmıştır ( $p=0,026$ ). En yüksek vasküler akses görülme oranının ise HD grubunda olduğu görülmektedir ( $p=0,001$ ). Çalışma gruplarına göre mortalite oranları karşılaştırıldığında, sağlık kontrol grubunda hiç ölüm gözlenmezken mortalite oranlarının en yüksek PD ve HD grubunda olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). RtX ve kontrol grubunda KV (Kardiyovasküler) nedeni ölüm olmadığı, PD hastalarının %25,5’inde, HD hastalarının %26,9’unda KV ölüm görüldüğü belirlenmiştir ( $p=0,001$ ). RtX hastalarından 2 kişinin diğer nedenlerle öldüğü görülürken en yüksek diğer nedenlerden ölümlerin PD ve HD hastalarında olduğu saptanmıştır ( $p<0,001$ ).

Tablo 4.5’de hasta, kontrol ve tüm çalışmaya dahil edilen bireylerin klotho gen polimorfizmine göre kan değerleri karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda klotho gen polimorfizmi wild olan hastaların 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> değerlerinin hetero gruba göre daha düşük (p=0,047), CaxP değerlerinin ise istatistiksel olarak daha yüksek (p=0,033) olduğu bulunmuştur. Wild grubun medyan FGF23 (p=0,078) ve fosfor değerleri (p=0,061) daha yüksek olduğu görülse de bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Sağlıklı kontrol grubunda klotho gen polimorfizmine göre kan değerleri incelendiğinde grupların kan değerleri açısından anlamlı farklılık göstermediği gözlenmiştir (p>0,05). Çalışmaya katılan tüm bireylerde karşılaştırmalar yapıldığında ise wild grubunda fosfor (p=0,046) ve CaxP değerlerinin (p=0,039) hetero grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur.

**Tablo 4.4.** Hastaların çalışma gruplarına göre vaka sayıları ve mortalite oranları

	PD (n:51)	HD (n:27)	RtX (n:25)	Sağlıklı kontrol (n:39)	p	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>	p <sup>3</sup>	p <sup>4</sup>	p <sup>5</sup>	p <sup>6</sup>
AMİ	15 (29,4)	5 (19,2)	4 (16,7)	2 (6,7)	0,095	-	-	-	-	-	-
Fatal AMİ	5 (9,8)	1 (3,8)	0 (0)	0 (0)	0,103	-	-	-	-	-	-
Akut inme	12 (23,5)	3 (11,5)	1 (4,2)	0 (0)	<b>0,008</b>	0,999	0,300	<b>0,018</b>	0,999	0,564	0,999
Fatal inme	3 (5,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,209	-	-	-	-	-	-
Ani ölüm	9 (17,6)	7 (26,9)	0 (0)	0 (0)	<b>0,002</b>	0,999	0,300	0,138	<b>0,024</b>	<b>0,018</b>	-
Arrest/KPR	28 (54,9)	13 (50)	2 (8,3)	1 (3,3)	<b>&lt;0,001</b>	0,999	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,006</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,999
KAH	17 (33,3)	11 (42,3)	8 (33,3)	5 (16,7)	0,204	-	-	-	-	-	-
KKY yatış	15 (29,4)	3 (11,5)	1 (4,2)	0 (0)	<b>0,001</b>	0,480	0,078	<b>0,006</b>	0,999	0,564	0,999
AF	6 (11,8)	3 (11,5)	3 (12,5)	0 (0)	0,277	-	-	-	-	-	-
Klodikasyo	17 (33,3)	4 (15,4)	4 (16,7)	2 (6,7)	<b>0,026</b>	0,564	0,804	<b>0,036</b>	0,999	0,999	0,999
Vasküler akses	4 (7,8)	9 (33,3)	5 (20,8)	0 (0)	<b>0,001</b>	<b>0,048</b>	0,810	0,999	0,999	<b>0,006</b>	0,078
Mortalite	30 (58,8)	17 (63)	2 (8)	0 (0)	<b>&lt;0,001</b>	0,999	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,894
KV mortalite	13 (25,5)	7 (26,9)	0 (0)	0 (0)	<b>0,001</b>	0,999	<b>0,042</b>	<b>0,006</b>	<b>0,024</b>	<b>0,012</b>	-
Diğer mortalite	17 (33,3)	9 (34,6)	2 (8,3)	0 (0)	<b>&lt;0,001</b>	0,999	0,120	<b>0,002</b>	0,150	<b>0,003</b>	0,999

Bulgular n (%) değerler ile gösterilmiştir. Pearson ki-kare test (Bonferroni).

**p1:** PD ve HD, **p2:** PD ve RtX, **p3:** PD ve Kontrol, **p4:** HD ve RtX, **p5:** HD ve Kontrol, **p6:** Rtx ve Kontrol. **AMİ:** Akut Miyokard İnfarktüsü, **KPR:** Kardiyopulmoner Resusitasyon, **KAH:** Koroner Arter Hastalığı, **KKY:** Konjestif Kalp Yetmezliği, **AF:** Atrial Fibrilasyon, **KV Mortalite:** Kardiyovasküler Mortalite

**Tablo 4.5.** Hastaların KGP'ye göre kan düzeyleri

	Hasta (n:103)			Kontrol (n:39)			Toplam (n:142)		
	Hetero (n: 28)	Wild (n: 75)	p	Hetero (n: 9)	Wild (n: 30)	p	Hetero (n:37)	Wild (n:105)	p
<b>25(OH)D<sub>3</sub></b>	13,27(4-23,36)	13,62(4-35,31)	0,979	20,46(15,18-40,71)	17,06(5,53-39,8)	0,194	15,18(4-40,71)	14,58(4-39,8)	0,744
<b>1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub></b>	7,75(2,69-68,3)	5,12(0,1-80,4)	<b>0,047</b>	25,26(15,42-48,5)	27,16(0-58,52)	0,934	10,57(2,69-68,3)	7,69(0-80,4)	0,364
<b>FGF23</b>	367,45(1,6-1626,9)	1103,2(11,6-1579,9)	0,078	99,4(29,5-982,4)	76,6(23,9-991,3)	0,894	111,2(1,6-1626,9)	360,2(11,6-1579,9)	0,134
<b>CA</b>	9,35±0,69	9,28±0,61	0,634	9,9(8,9-10,7)	9,55(8,9-10,4)	0,158	9,46±0,69	9,36±0,56	0,392
<b>Fosfor</b>	3,75(1,6-7,4)	4,5(1,3-11,3)	0,061	3,6(2,6-5,2)	3,85(2,8-4,6)	0,393	3,7(1,6-7,4)	4,1(1,3-11,3)	<b>0,046</b>
<b>CAXP</b>	33,66(16,16-68,4)	40(11,96-108,48)	<b>0,033</b>	35,31(24,7-54,6)	36,76(26,6-46)	0,617	35(16,16-68,4)	38,8(11,96-108,48)	<b>0,039</b>

Bulgular n (%) değerler ile gösterilmiştir. Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test

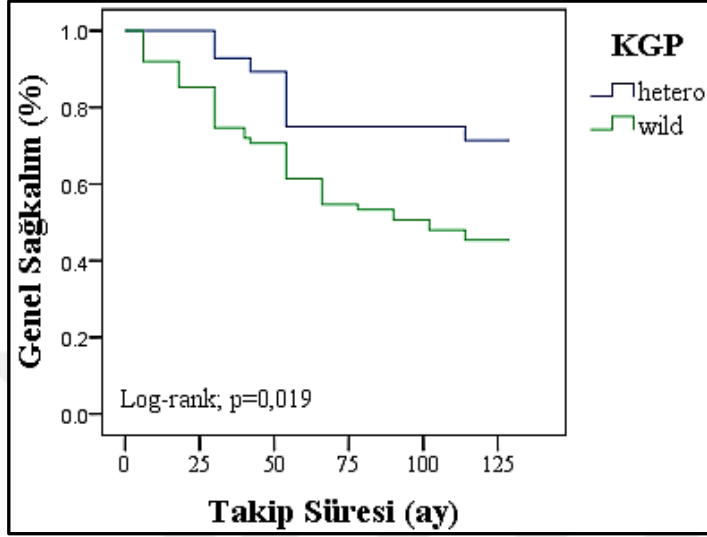
Tablo 4.6’da hasta, kontrol ve tüm çalışmaya dahil edilen bireylerin klotho gen polimorfizmine göre vaka sayıları ve mortalite oranları karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda klotho gen polimorfizmi wild olan hastalarda ani ölüm görülme yüzdesi daha yüksek takip edilse de, bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,062$ ). Diğer vaka oranlarının da klotho gen polimorfizmi gruplarında benzer olduğu görülmektedir ( $p>0,05$ ). Hastalarda mortalite oranları wild grubunda daha yüksektir ( $p=0,018$ ). Diğer nedenlerle ölüm oranlarının da wild grubunda daha yüksek olduğu görülürken bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,080$ ). Kontrol grubunda çoğu vakanın hiç görülmediği, gruplara göre AMİ ( $p=0,469$ ), arrest/KPR ( $p=0,267$ ), KAH ( $p=0,589$ ) ve klodikasyon ( $p=0,999$ ) yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. Çalışmaya katılan tüm bireylerde klotho gen polimorfizmine göre karşılaştırmalar yapıldığında wild grubunda ani ölüm görülme oranının hetero grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmektedir ( $p=0,048$ ). Benzer şekilde wild grubunda mortalite oranları da yüksek olduğu görülürken istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,055$ ).

**Tablo 4.6.** Hastaların KGP'ye göre vaka sayıları ve mortalite oranları

	Hasta (n: 103)			Kontrol (n: 39)			Toplam (n: 142)		
	Hetero (n: 28)	Wild (n: 75)	p	Hetero (n: 9)	Wild (n: 30)	p	Hetero (n: 37)	Wild (n: 105)	p
AMİ	4 (14,8)	20 (27)	0,202	1 (12,5)	1 (4,5)	0,469	5 (14,3)	21 (21,9)	0,335
Fatal AMİ	1 (3,7)	5 (6,8)	0,999	0 (0)	0 (0)	-	1 (2,9)	5 (5,2)	0,999
Akut inme	3 (11,1)	13 (17,6)	0,548	0 (0)	0 (0)	-	3 (8,6)	13 (13,5)	0,557
Fatal inme	2 (7,4)	1 (1,4)	0,173	0 (0)	0 (0)	-	2 (5,7)	1 (1)	0,174
Ani ölüm	1 (3,7)	15 (20,3)	0,062	0 (0)	0 (0)	-	1 (2,9)	15 (15,6)	<b>0,048</b>
Arrest/KPR	8 (29,6)	35 (47,3)	0,172	1 (12,5)	0 (0)	0,267	9 (25,7)	35 (36,5)	0,249
KAH	12 (44,4)	24 (32,4)	0,265	2 (25)	3 (13,6)	0,589	14 (40)	27 (28,1)	0,195
KKY yatış	4 (14,8)	15 (20,3)	0,535	0 (0)	0 (0)	-	4 (11,4)	15 (15,6)	0,546
AF	2 (7,4)	10 (13,5)	0,507	0 (0)	0 (0)	-	2 (5,7)	10 (10,4)	0,514
Klodikasyo	7 (25,9)	18 (24,3)	0,869	0 (0)	2 (9,1)	0,999	7 (20)	20 (20,8)	0,917
Vasakses	2 (7,4)	16 (21,3)	0,143	0 (0)	0 (0)	-	2 (5,7)	16 (16,5)	0,153
Mortalite	8 (28,6)	41 (54,7)	<b>0,018</b>	0 (0)	0 (0)	-	8 (21,6)	41 (39)	0,055
KV	4 (14,8)	16 (21,6)	0,447	0 (0)	0 (0)	-	4 (11,4)	16 (16,5)	0,474
Diğer	4 (14,8)	24 (32,4)	0,080	0 (0)	0 (0)	-	4 (11,4)	24 (25)	0,094

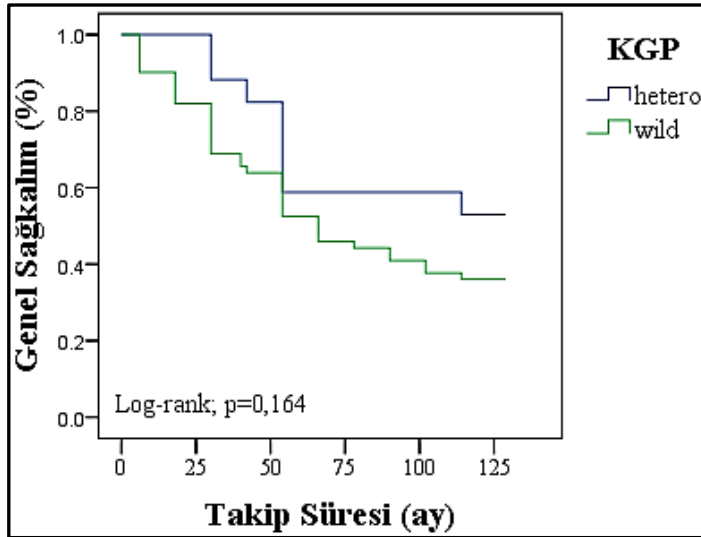
Bulgular n (%) değerler ile gösterilmiştir. Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Hastaların KGP'ye göre sağkalım oranları karşılaştırıldığında (Şekil 4.1) wild polimorfizmi olan hastaların sağkalım oranlarının hetero polimorfizmi olanlara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulunmuştur ( $p=0,019$ ; Log-rank test).



Şekil 4.1. Hastaların KGP'ye göre sağkalım analizi

Diyaliz hastalarının KGP'ye göre sağkalım oranları karşılaştırıldığında (Şekil 4.2) grupların sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,164$ ; Log-rank test).



Şekil 4.2. Diyaliz hastalarının KGP'ye göre sağkalım analizi

Renal replasman tedavisi alan hastalarda mortaliteyi etkileyen risk faktörlerini belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli Cox Regresyon analizi yapılmış ve elde edilen bulgular Tablo 12’de sunulmuştur. Yapılan tek değişkenli analizler sonucunda, cinsiyet, VKİ, iPTH, kreatinin, ürik asit, ALT, ALP, fosfor, CaxP, LDL ve trigliserit mortalite için risk faktörü olarak bulunmamıştır. Yaş (OR:1,056; %95 CI: 1,033-1,081; p<0,001), HbA1c (OR:1,462; %95 CI: 1,269-1,685; p<0,001), FGF23 (OR:1,001; %95 CI: 1,000-1,001; p=0,011) ve BUN (OR:1,013; %95 CI: 1,003-1,024; p=0,015) mortalite ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Klotho gen polimorfizmi wild olan hastalarda mortalite riskinin daha yüksek olduğu görülmektedir (OR:2,34; %95 CI: 1,096-4,995; p=0,028). 25(OH)D<sub>3</sub> (OR:0,918; %95 CI: 0,879-0,959; p<0,001), 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (OR:0,970; %95 CI: 0,944-0,997; p=0,029), kalsiyum (OR:0,489; %95 CI: 0,311-0,770; p=0,002) ve hemoglobin (OR:0,781; %95 CI: 0,678-0,899; p=0,001) mortalite ile negatif ilişkili olduğu görülmüştür. Çok değişkenli modele tek değişkenli analizde anlamlı çıkan değişkenler dahil edilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, artan yaş (OR:1,047; %95 CI: 1,019-1,076; p=0,001), artan HbA1c (OR:1,431; %95 CI: 1,206-1,699; p<0,001), azalan 25(OH)D<sub>3</sub> (OR:0,95; %95 CI: 0,908-0,995; p=0,029) ve artan FGF23 (OR:1,001; %95 CI: 1,000-1,002; p=0,030) mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir.

**Tablo 4.7.** Hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörler

Değişkenler	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	HR (%95GA)	p	HR (%95GA)	p
Yaş	1,056 (1,033-1,081)	<0,001	1,047 (1,019-1,076)	0,001
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek	0,785 (0,446-1,383)	0,403	-	-
Kadın	Referans	-		
<b>KGP</b>				
Hetero	Referans	-	Referans	-
Wild	2,34 (1,096-4,995)	0,028	1,362 (0,597-3,108)	0,462
VKİ	1,048 (0,984-1,117)	0,141	-	-
HbA1c	1,462 (1,269-1,685)	<0,001	1,431 (1,206-1,699)	<0,001
25(OH)D <sub>3</sub>	0,918 (0,879-0,959)	<0,001	0,95 (0,908-0,995)	0,029
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	0,97 (0,944-0,997)	0,029	1,004 (0,975-1,034)	0,787
iPTH	1 (0,999-1,001)	0,860	-	-
FGF23	1,001 (1-1,001)	0,011	1,001 (1-1,002)	0,030
BUN	1,013 (1,003-1,024)	0,015	0,997 (0,983-1,012)	0,732
Kreatinin	1,04 (0,978-1,107)	0,212	-	-
Ürik asit	0,885 (0,747-1,048)	0,157	-	-
ALT	0,994 (0,975-1,013)	0,516	-	-
ALP	1,001 (0,998-1,002)	0,132	-	-
Kalsiyum	0,489 (0,311-0,77)	0,002	0,762 (0,444-1,308)	0,324
Fosfor	1,104 (0,941-1,296)	0,225	-	-
CaxP	1,006 (0,988-1,024)	0,513	-	-
LDL	0,997 (0,989-1,006)	0,552	-	-
TG	1,001 (0,998-1,004)	0,580	-	-
HB	0,781 (0,678-0,899)	0,001	0,856 (0,706-1,037)	0,112

## 5. TARTIŞMA

Klotho gen polimorfizmleri çeşitli kardiyovasküler olaylarla birliktelik göstermektedir. Son yıllarda KBH hastalarında Klotho gen polimorfizmi ile mortalite ilişkisini irdeleyen çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmada klotho gen polimorfizmi (fonksiyonel polimorfizm, F352V/rs9536314) ile kardiyovasküler hastalık gelişimi ve mortalite arasındaki ilişki incelenmiştir.

Membrana bağlı alfa klotho temel olarak böbrek tübül hücrelerinde üretilir ve FGF23'ün biyolojik aktivitesi için gereklidir. KBH'da klotho düzeyleri azalmaktadır. FGF23 etkisine direnç gelişmektedir. Klotho eksikliğinde nitrik oksit sentezi azalır, endotelin (ET-1) artar. Bunların sonucu olarak oksidatif stres artmakta ve endotelyal disfonksiyon meydana gelmektedir. Hiperfosfatemisi ile beraber vasküler kalsifikasyon ve ateroskleroz gelişmektedir. Artmış FGF23 düzeyleri sol ventrikül hipertrofisine yol açmakta, sonuç olarak da konjestif kalp yetmezliği gelişmektedir. Özetle alfa klotho eksikliği ve yüksek FGF23 düzeyleri kardiyovasküler hastalık gelişim riski ile ilişkilendirilmiştir.

Ko ve ark.'nın 2013 yılında yayınlanan, HD hastalarında klotho gen polimorfizmi ile mortalite ilişkisinin incelendiği çalışmasında, 478 HD hastasının 3 yıllık takibinde KGP G395A polimorfizmi mortalite riski ile ilişkili bulunmuş. C1818T polimorfizmi ise mortalite ile ilişkili bulunmamış (115). Bizim çalışmamızda ise klotho gen polimorfizmi açısından wild olan hasta grubunda total mortalite oranı heterozigot olan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,018$ ). Aynı zamanda çalışmamızda klotho gen polimorfizmi wild olan grupta heterozigot olan gruba göre daha yüksek oranda ani ölüm görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p= 0,048$ ).

Friedman ve ark.'nın 2009 yılında yayınlanan, kronik hemodiyaliz hastalarında klotho gen polimorfizmi ile mortalite ilişkisinin incelendiği çalışmada, 1307 hemodiyaliz hastasında 12 tek nükleotid polimorfizmi ile mortalite riski incelenmiştir. Bu çalışmada sadece rs577912 tek nükleotid polimorfizmi artmış mortalite riski ile korele bulunmuştur. Bizim çalışmamızda değerlendirmeye alınan rs9536314 tek nükleotid polimorfizmi bu çalışmada incelenmemiştir (116).

Çalışmamızda klotho gen polimorfizmi (rs9536314) wild olan hastalarda mortalite riski yüksek saptanmıştır (p=0,028).

Nishimura ve ark.'nın 2009 yılında yayınlanan, hemodiyaliz hastalarında sol ventrikül hipertrofisi ve ani kardiyak ölümün araştırıldığı çalışmada; 175 hastanın 82'si kardiyak sebepli ölmüştür. Bu çalışmada 23 hasta (%28) ani kardiyak ölüm sebebiyle kaybedilmiştir (117). Bizim çalışmamızda Rtx ve kontrol grubunda ani ölüm görülmezken, ani ölüm yüzdesi (%26,9) en yüksek HD grubunda hesaplanmış olup bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p=0,002).

Johnson ve ark.'nın 2009 yılında yayınlanan, diyaliz hastalarında kardiyovasküler mortalite insidansının incelendiği çalışmasında, 24,587 diyaliz hastasının 10 yıllık takibinde hastaların %21'i kardiyovasküler sebeplerle öldüğü görülmüş, PD hastalarının %28'inin, HD hastalarının ise %21'inin kardiyovasküler sebeplerle öldüğü bulunmuştur. PD hastaları HD hastalarına göre açık bir şekilde artmış kardiyovasküler ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur (118). Bizim çalışmamızda ise PD hastalarının %25,5, HD hastalarının ise %26,9'unda kardiyovasküler sebepli ölüm görülmüş, iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,999).

Zhu ve ark.'nın 2019 yılında yayınlanan, klotho gen polimorfizmi ile sağlıklı yaşlanma ve uzun ömürlülük ilişkisinin incelendiği meta-analiz çalışmasında; G-395A polimorfizmi ile kardiyovasküler hastalıklar arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0,001) (119). Apostolovic ve ark.'nın 2019'da yayınlanan klotho polimorfizmi ile hemodiyaliz hastalarında sol ventrikül hipertrofisi ilişkisinin incelendiği çalışmasında, klotho geni G-395A polimorfizmi daha yüksek kardiyovasküler komplikasyon gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir (120). Bizim çalışmamızda ise klotho gen polimorfizmi ile kardiyovasküler mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p= 0,474).

KBH'nın erken dönemlerinde (serum fosfat düzeyleri normal aralıkta iken) FGF23 düzeylerinin arttığı saptanmıştır (67). FGF23'teki artışın böbrek yetmezliği ilerledikçe ivme kazandığı, hatta SDBY'de çok aşikâr hale geldiği saptanmıştır (68). KBH'da mineral metabolizma bozukluklarının artmış kardiyovasküler risk ile birlikte olmasında FGF23'ün de rolü olduğu düşünülmektedir.

Kendrick ve ark.'nın 2011 yılında yayınlanan FGF23 ile ölüm, kardiyovasküler olay ve kronik hemodiyalize başlanma ilişkisinin incelendiği çalışmada, 1099 son dönem böbrek yetmezliği hastası çalışmaya alınmış. 3 yıllık takip sonunda hastaların %41'inin herhangi bir sebeple, %20'sinin ise kardiyovasküler sebeplerle öldüğü görülmüş, Yüksek FGF23 düzeyi progresif bir şekilde artmış ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek FGF23 düzeyi ile kardiyovasküler olay gelişme riskinde anlamlı düzeyde artış görülmüş, sonuçta FGF23 mortalite için bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olarak bulunmuş (121). Isakova ve ark.'nın 2011 yılında yayınlanan FGF23 ile mortalite riskinin incelendiği çalışmada, 3879 prediyaliz hastasının ortalama 3,5 yıllık takibinde 266 hastanın öldüğü görülmüş. Sonuçta FGF23 mortalite için bağımsız ve aşikâr bir risk faktörü olarak bulunmuş (122). Gutierrez ve ark.'nın 2008'de yayınlanan, FGF23 ile HD hastalarında mortalite ilişkisinin incelendiği çalışmada, yüksek FGF23 düzeyi mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (76). Bizim çalışmamızda da mortalite için risk faktörlerine bakıldığında FGF23 ( $p=0,030$ ) mortalite için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. Bulgularımız literatürle uyumludur.

KBH'da erken ölümlere yol açan kardiyovasküler sistem komplikasyonlarının başında konjestif kalp yetmezliği (%44), serebrovasküler olay /trans iskemik atak (%26), akut myokard infarktüsü (%12,5) gelmektedir.

Carmen ve ark.'nın 2012 yılında yayınlanan, diyaliz hastalarında akut myokard infarktüsü insidansının araştırıldığı çalışmada; 576 diyaliz hastasının (%82,3 HD, %17,7 PD) 8 yıllık takibinde 40 hastada (%6,9) akut myokard infarktüsü gelişmiş (123). Bizim çalışmamızda ise PD hastalarında akut myokard infarktüsü görülme oranı daha yüksek olsa da bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,095$ ). PD hastalarında %29,4, HD hastalarında %19,2 oranında akut myokard infarktüsü görülmüştür. PD hastalarında %9,8, HD hastalarında ise %3,8 oranında fatal akut myokard infarktüsü görülmüş olup gruplara göre anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,103$ ).

Jo ve ark.'nın 2009'da yayınlanan, klotho gen polimorfizmi ile koroner arter stenozu ilişkisinin incelendiği çalışmada, 434 göğüs ağrısı ile başvurup koroner anjiyografisi yapılan hastanın G395A polimorfizmi açısından durumu incelenmeye

alınmış, G395A klotho geni polimorfizmi açık bir şekilde koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. G395A mutasyonu koroner arter hastalığı açısından bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (124). Arking ve ark.'nın 2003'te yayınlanan, klotho geni KL-VS varyantı ile erken başlangıçlı gizli koroner arter hastalığı ilişkisinin araştırıldığı çalışmada, KL-VS alleli koroner arter hastalığı açısından bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (108). Low ve ark.'nın 2005'te yayınlanan klotho geni KL-VS varyantı ile prematür koroner arter hastalığı ilişkisinin incelendiği çalışmada anjiyografi ile doğrulanmış 295 akut koroner sendrom tanılı hastada, KL-VS varyantı ile prematür koroner arter hastalığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (125). Çalışmamızda ise literatür bulgularından farklı olarak klotho gen polimorfizmi ile akut myokard infarktüsü arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p=0,335$ ).

Rhee ve ark.'nın 2006 yılında yayınlanan, Klotho gen polimorfizmi ile koroner arter hastalığı ilişkisinin incelendiği çalışmada, koroner anjiyografi yapılmış 274 Koreli hastanın klotho geninin G-395A, C1818T ve KL-VS varyantı açısından polimorfizmleri değerlendirmeye alınmış ancak KL-VS varyantı açısından 1 hastada homozigot polimorfizm, 273 hasta ise wild olarak saptandığından, KL-VS varyantına göre değerlendirme yapılamamıştır. Bu çalışmada G-395A polimorfizmi ile koroner arter hastalığı arasında anlamlı ilişki saptanmamış olup C1818T polimorfizmi olan grupta anlamlı derecede düşük koroner arter hastalığı prevalansı saptanmıştır ( $p=0,036$ ) (103). Tangri ve ark.'nın 2011 yılında yayınlanan klotho geni KL-VS (rs9536314) varyantı ile valvuler ve vasküler kalsifikasyon ilişkisi incelenmiş, KL-VS varyantı ile valvüler ve vasküler kalsifikasyon arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmada KL-VS varyantı ile koroner arter kalsifikasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (126). Imamura ve ark.'nın 2006'da yayınlanan klotho gen polimorfizmi ile aterosklerotik koroner arter hastalığı ilişkisinin incelendiği çalışmada, G395A klotho geni polimorfizmi koroner arter hastalığı için bağımsız bir öngörücü olarak bulunmuştur (104). Donate-corra ve ark.'nın 2016 yılında yayınlanan, klotho gen polimorfizmi ile kardiyovasküler hastalıklarının ilişkisinin incelendiği çalışmada, KL-VS varyantı artmış aterosklerotik vasküler hastalık ve artmış koroner arter hastalığı insidansı ile ilişkili bulunmuştur (112). Bizim çalışmamızda ise klotho gen

polimorfizmi(rs9536314) ile koroner arter hastalığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,195).

33 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde GFH <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>'nin altına inmesiyle inme için relatif riskin 1.43'e yükseldiği görülmüştür. GFH'nın 60 ml/dk'nın altında olması inme için %43 oranında bağımsız bir risk teşkil ettiği saptanmıştır (29). Diyaliz tedavisi alan hastaların, böbrek hastalığı olmayanlara göre 8-10 kat daha fazla inme geçirdiği bildirilmiştir. ABD verilerine göre periton diyalizi ile hemodiyaliz arasında inme riski açısından anlamlı fark bulunmamaktadır.

Boonpheng ve ark.'nın 2018 yılında yayınlanan, periton diyaliz ile hemodiyaliz hastalarının inme riski açısından karşılaştırıldığı meta analiz çalışmasında 1,289,572 diyaliz hastası değerlendirmeye alınmıştır. Bu çalışmada PD hastaları HD hastalarına göre hemorajik inme riski açısından %16 daha düşük riske sahip bulunmuş olup, tüm inme risklerine bakıldığında ise PD ile HD arasında inme riski açısından anlamlı fark bulunmamıştır (127). Bizim çalışmamızda ise akut inme yüzdesi en yüksek PD hastalarında hesaplanmıştır (p=0,008). PD hastalarında %23,5, HD hastalarında %11,5 oranında inme görülmüştür. HD, Rtx ve kontrol grubunda fatal inme görülmezken, PD grubunda %5,9 oranında fatal inme görülmüştür.

Yokoyama ve ark.'nın 2018 yılında yayınlanan, klotho gen polimorfizmi ile inme ilişkisinin incelendiği çalışmasında; 523 hasta değerlendirilmiş ve klotho gen polimorfizmi (rs650439) artmış inme insidansı ile ilişkili bulunmuştur (128). Kim ve ark.'nın 2006 yılında yayınlanan, klotho gen polimorfizmi ile iskemik inme arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmasında, klotho gen polimorfizmi G395A polimorfizmi kadınlarda kardiyembolizme bağlı iskemik inme riski ile ilişkili bulunmuştur. Erkeklerde ise KGP ile inme arasında anlamlı ilişkili saptanmamıştır (107). Majumdar ve ark.'nın 2010 yılında yayınlanan, klotho geni polimorfizmi ile erken başlangıçlı iskemik inme ilişkisinin araştırıldığı çalışmasında, 40 yaş altında klotho geni KL-VS varyantı homozigot olanlarda heterozigot olanlara göre 1,5 ile 3 kat artmış inme riski ile ilişkili bulunmuştur. C1818T polimorfizmi ise iskemik inme ile ilişkilendirilmemiştir. Çalışmamızda ise klotho gen polimorfizmi ile akut inme arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,557) (114).

KBH'da erken ölümlere yol açan kardiyovasküler sistem (KVS) komplikasyonlarının başında konjestif kalp yetmezliği (%44) gelmektedir. Sun ve ark.'nın 2019 yılında yayınlanan konjestif kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışı yapılan periton ve hemodiyaliz hastalarının karşılaştırıldığı çalışmada; konjestif kalp yetmezliği insidansı HD grubunda %25,98, PD grubunda %19,71 olarak saptanmış olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p=0,001). Kümülatif insidans hızı HD grubunda daha yüksek bulunmuştur (129). Bizim çalışmamızda ise PD grubunda %29,4 oranında KKY sebebiyle hastaneye yatış görülmüş olup bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p=0,001). HD grubunda KKY sebebiyle hastaneye yatış açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Schwantes ve ark.'nın 2019 yılında yayınlanan, FGF23 polimorfizmi ile kardiyovasküler hastalık ilişkisinin incelendiği çalışmasında, FGF23 rs11063112 polimorfizmi kardiyovasküler mortalite ve kalp yetmezliği ile ilişkili bulunmuştur (130). Çalışmamızda klotho gen polimorfizmi ile konjestif kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,546).

Çalışmamızda klotho gen polimorfizmi ile vasküler akses arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,153). Kim ve ark.'nın 2008 yılında yayınlanan çalışmasında ise, klotho geni polimorfizmi (G-395A) HD hastalarında vasküler aksesin erken disfonksiyonu için risk faktörü olarak bulunmuştur (106).

Çalışmamızda klotho gen polimorfizmi (rs9536314) ile FGF23 düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (p= 0,134). Çalışmamızda KGP wild olan grupta KGP heterozigot olan gruba göre fosfor düzeyi (p=0,046) ve Ca X P değerlerinin (p=0,039) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Yine çalışmamızda KGP olan hastaların 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> değerleri KGP heterozigot olan gruba göre daha düşük bulunmuştur (p=0,047). Malgorzata ve ark.'nın 2016 yılında yayınlanan, hemodiyaliz hastalarında klotho gen polimorfizmi (rs9536314) ile kalsiyum-fosfat metabolizması ilişkisinin incelendiği çalışmada; 118 hemodiyaliz hastasında klotho gen polimorfizmi ile kalsiyum, fosfor, PTH ve FGF23 düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamıştır (131).

Klotho insan ömrünü uzatan birçok fonksiyonu olan, bir anti-aging protein olarak tanımlanmıştır. Klotho gen defekti olan farelerde yapılan çalışmalarda endotelial disfonksiyon, vasküler kalsifikasyon, ateroskleroz geliştiği görülmüştür.

Bu sebeplere bağlı olarak erken yaşlanma meydana gelmektedir. Klotho gen defekti yaşam sũresinde kısıalma ile ilişkilendirilmiştir (79).

Zhang ve ark.'nın 2014 yılında yayınlanan, Han Çinlileri popũlasyonunda klotho ve interlœkin-6 gen polimorfizminin yaşlanma ile ilişkisi incelenmiştir. 482 sağlıklı gönũllũnũn katıldığı çalışmada klotho geni rs571118 polimorfizmi kronolojik yaşlanma ile anlamlı dũzeyde ilişkili bulunmuş olsa da aynı polimorfizm biyolojik yaşlanma ile ilişkili bulunmamıştır (132).

İnvidia ve ark.'nın 2009 yılında yayınlanan, İtalyan popũlasyonunda klotho geni KL-VS varyantı polimorfizmi frekansının araştırıldığı çalışmaya, yaşları 19 ile 109 arasında değişen 1089 kişinin dahil edilmiştir. Bu çalışmada yaşlı grubunda heterozigot genotipe sahip olma oranı anlamlı derecede yũksek bulunmuş, 100 yaş ũzeri ve gençlerde ise anlamlı fark bulunmamıştır. Klotho geni KL-VS varyantı heterozigot olma durumu yaşlı insanlarda hayatta kalma için olumlu bulunurken, çok ekstrem yaşlarda bu etkinin azaldığı dũřũnũlmũřtũr (133).

Arking ve ark.'nın 2002 yılında yayınlanan, insan yaşlanması ile klotho fonksiyonel varyantı ilişkisinin incelendiği çalışmasında; Bohemian ek popũlasyonunda F352V polimorfizmi açısından heterozigot olma durumu 75 yaş ũzeri kişilerde artmış hayatta kalma oranı ile ilişkili bulunmuştur ( $p < 0,04$ ). Bu alışmada F352V polimorfizmi açısından bakıldığında heterozigot olma oranı %24,8 olarak saptanmış olup, bizim çalışmamızdaki oran (%26) ile benzerdir (110). Bizim alışmamızda da klotho gen polimorfizmine gœre sağkalım oranlarına bakıldığında; wild olan hastaların sağkalım oranlarının heterozigot polimorfizmi olan gruba gœre istatistiksel olarak dũřũk olduğu saptanmıştır ( $p = 0,019$ ). Bu bulgular literatũre uyumludur.

Sağlıklı kontrol grubunda klotho gen polimorfizmine gœre kan değerleri incelendiğinde grupların kan değerleri açısından anlamlı farklılık gœstermedięi gœzlenmiřtir ( $p > 0,05$ ). Diyalize giren gruba gœre sağlıklı kontrol grubunda FGF23 dũzeylerinin anlamlı derecede dũřũk olduğu gœrũlmũřtũr. Sağlıklı kontrol grubunda fatal AMİ, inme, KKY yatışı, AF ve œlũm hiç gœrũlmemiřtir. Kontrol grubunda hiç œlũm gœrũlmedięinden, sağlıklı insanlarda KGP ile mortalite ilişkisi değerlendirilememiştir.

Yapılan tek değişkenli analizler sonucunda yaş, HbA1c ve BUN mortalite ile pozitif ilişkili bulunmuştur. 25(OH)D<sub>3</sub>, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, kalsiyum ve hemoglobin mortalite ile negatif ilişkili olduğu görülmüştür. Çok değişkenli modelde elde edilen bulgulara göre, artan yaş, artan HbA1c, azalan 25(OH)D<sub>3</sub> mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir.

Son yıllarda KBH hastalarında klotho gen polimorfizmi ile mortalite ilişkisini irdeleyen çalışmaların sayısı artmaktadır. Klotho gen polimorfizmi ile mortalite ve kardiyovasküler hastalık ilişkisi bazı çalışmalarda gösterilmiş, bazılarında ise gösterilememiştir. Bu çalışmada klotho gen polimorfizmi ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda FGF23 mortalite için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. FGF23 ve  $\alpha$ -klotho'nun etkilerinin anlaşılması yol açtığı kardiyovasküler olayların önlenmesine fırsat verecek, yeni tedavi hedeflerinin bulunmasına, KBH'da riskli grupların belirlenmesi ve kötü prognoz gelişiminin engellenmesine ön ayak olabilecektir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak; hasta sayısı ve alfa klotho düzeylerinin ölçülemediği olması sayılabilir. Bu konuda geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

1. Hasta grubunda 28 (%27,2) hastada KGP heterozigot, 75 (%72,8) hastada ise wild olarak saptandı. Kontrol grubunda 9 (%23,1) hastada KGP heterozigot, 30 (%76,9) hastada ise wild olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında KGP açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
2. Hasta grubunda KGP wild olan hastaların 1-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> değerlerinin KGP heterozigot olanlara göre daha düşük olduğu saptandı. KGP wild olan grupta CaXP ve fosfor değerlerinin daha yüksek değerlere ulaştığı görüldü.
3. KGP ile FGF23 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
4. Klotho gen polimorfizmi ile AMİ, KAH, KKY, AF, kardiyovasküler mortalite ve inme arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
5. KGP wild olan hasta grubunda total mortalite oranının daha yüksek, sağkalım oranlarının ise daha düşük olduğu görüldü.
6. Diyaliz hastalarının KGP'ye göre sağkalım oranlarına bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
7. Mortalite için risk faktörlerine bakıldığında yaş, HbA1c, FGF23 ve BUN mortalite ile pozitif ilişkili bulunurken; 25(OH)D<sub>3</sub>, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, kalsiyum ve hemoglobin mortalite ile negatif ilişkili olduğu görüldü.
8. KGP wild olan hastalarda mortalite riski daha yüksek saptandı.

## 7. ÖZET

### **Renal Replasman Tedavisi Altındaki Hastalarda Klotho Gen Polimorfizmi İle Yaşam Beklentisi Ve Kardiyovasküler Olaylar Arasındaki İlişki**

Klothonun genetik varyantının insan ömrü ve aterosklerotik vasküler olaylar ve risk faktörleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Biz bu çalışmada renal replasman tedavisi altındaki hastalarda klotho gen polimorfizmi (KGP) ile yaşam beklentisi ve kardiyovasküler olay ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya 51 periton diyalizi (PD, Grup 1) 27 hemodiyaliz (HD, Grup 2), 25 renal transplant (Rtx, Grup 3) hastası ve 39 sağlıklı kontrol grubu (Grup 4) alındı. Hastalar ve kontrol grubunun intakt parathormon (iPTH), fibroblast growth faktor 23 (FGF23), kalsiyum (CA), fosfor, hemoglobin, HbA1c, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri ölçüldü. Çalışmamızda retrospektif olarak hasta ve kontrol grubunun Ocak 2009 ile Aralık 2019 tarihleri arasındaki kardiyovasküler olay ve mortalite durumları kaydedildi. α-Klotho gen mutasyonu (fonksiyonel polimorfizm, F352V rs9536314) gerçek zaman PCR ve yüksek çözünürlüklü erime yöntemi kullanılarak değerlendirildi.

Gruplar arasında KGP açısından anlamlı fark saptanmadı. KGP ile FGF23 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. FGF23'ün mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu gösterildi. KGP ile kardiyovasküler olaylar arasında anlamlı ilişki saptanmadı, ancak KGP wild olan hastalarda mortalite riskinin daha yüksek olduğu gösterildi.

Sonuç olarak; KGP wild olan hasta grubunda total mortalite oranının daha yüksek, sağkalım oranlarının ise daha düşük olduğu görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Klotho KL-VS, Kronik Böbrek Hastalığı, Mortalite

## 8. ABSTRACT

### **The Association of Klotho Gene Polymorphism with Life Expectancy and Cardiovascular Events**

Genetic variant of klotho have been reported to be associated with human longevity and atherosclerotic vascular events and risk factors. We aimed to evaluate the association between klotho gene polymorphism (KGP) and life expectancy and cardiovascular event in renal replacement therapy.

We included that 51 chronic peritoneal dialysis (Group 1), 27 hemodialysis (Group 2), 25 renal transplant patients (Group 3) and 39 healthy subjects (Control Group 4). Assays for intact parathormon (iPTH), fibroblast growth factor 23 (FGF23), calcium, phosphorus, hemoglobin, HbA1c,  $1-25(\text{OH})_2\text{D}_3$  and  $25(\text{OH})\text{D}_3$  were performed in patients and control groups. In our study, cardiovascular events and mortality states of the patient and control groups between January 2009 and December 2019 were recorded retrospectively.  $\alpha$ -Klotho gen mutations (functional polymorphism, F352V rs9536314) were evaluated by real time PCR and high resolution melting method.

There was no significant difference between the groups in terms of KGP. There was no significant association between KGP and FGF23 levels. FGF23 has been shown to be an independent risk factor for mortality. There was no significant association between KGP and cardiovascular events, but patients with KGP wild were shown to have a higher risk of mortality.

In conclusion; It was observed that the total mortality rate was higher and the survival rates were lower in the patient group with KGP wild.

**Key Words:** Klotho KL-VS, Chronic Kidney Disease, Mortality

## 9. KAYNAKLAR

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Guideline] *Kidney Int Suppl* 2013.
2. Harrison TR. Kronik böbrek yetmezliği. Skorecki K, Gren J, Barry M. İç Hastalıkları Prensipleri. 17. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri; 2013.
3. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(suppl 1): 28-36. PMID: 11792759
4. Türk Nefroloji Derneği 2018 Kayıt Raporu.
5. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(6):1862-71. Doi: 10.1093/ndt/gfq656
6. United States Renal Data System. 2011 Annual Data Report. Available at <http://www.usrds.org/adr.aspx>. Accessed: Sept 6, 2012
7. Papadakis MA, Stephen J. Mc Güncel Tıbbi Tanı ve Tedavi-2016; 900-9.
8. Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA. Current Medical Diagnosis and Treatment 46th Edition. McGraw-Hill Professional 2007; 929-33.
9. Pradeep A, Vecihi B. Chronic Kidney Disease, Overview-Pathophysiology <http://emedicine.medscape.com/article/238798-overview#a3> [online]
10. Goldman L, Schafer Goldman AI. Cecil Medicine 25<sup>th</sup> edition, 2016; 1(45): 833-47.
11. İç Hastalıkları. Cilt 2. Büyüköztürk K. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 2007.
12. Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial* 2003; 16(2): 101-5. doi: 10.1046/j.1525-139x.2003.16025.x

13. Nephrology MSo. Complications of chronic kidney disease, co-management of CKD 2011 [Available from: [http://www.mimscpd.com.my/Portals/0/CKD\\_module3\\_LO.pdf](http://www.mimscpd.com.my/Portals/0/CKD_module3_LO.pdf).
14. Ritter CS, Slatopolsky E. Phosphate Toxicity in CKD: The Killer among Us. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(6): 1088-100. doi: 10.2215/CJN.11901115
15. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States. *PLoS ONE* 2014; 9(1): e84943.
16. KDIGO. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease 2012 [Available from: [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/CKD/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf).
17. Kraut JA, Madias NE. Metabolic Acidosis of CKD: An Update. *Am J Kidney Dis* 2016; 67(2): 307-17. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.08.028
18. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial* 2004; 17(6): 432-7. doi: 10.1111/j.0894-0959.2004.17603.x
19. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001; 38: 938–42. doi: 10.1161/hy1001.096358
20. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478–83. doi: 10.1056/NEJM200005183422003
21. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 695–701. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01781-8
22. Davies MR, Hruska KA. Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end stage renal disease. *Kidney Int* 2001; 60(2): 472-9. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.060002472.x

23. England BK, Mitch WE. Mechanisms of progression of renal insufficiency. In: Massry SG, Glasscock RJ (eds), Textbook of Nephrology. 3rd ed, Volume 2. Baltimore, Williams and Wilkins 1995; 1261-9.
24. Zoccali C. Cardiovascular risk in uraemic patients is it fully explained by classical risk factors Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 454-7. doi: 10.1093/ndt/15.4.454
25. Bansal N, Lin F, Vittinghoff E, Peralta C, Lima J, Kramer H, et al. Estimated GFR and Subsequent Higher Left Ventricular Mass in Young and Middle-Aged Adults With Normal Kidney Function: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. Am J Kidney Dis 2016; 67(2): 227-34. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.06.024
26. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBDWG. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl 2009; 113: 1-130.
27. Maisch B, Seferović PM, Ristić AD, Erbel R, Rienmüller R, Adler Y, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25(7): 587-610. DOI:10.1016/j.ehj.2004.02.002
28. Arnold R, Issar T, Krishnan AV, Pussell BA. Neurological complications in chronic kidney disease. JRSM Cardiovasc Dis 2016; 5: 2048004016677687. doi: 10.1177/2048004016677687
29. Lee M, Saver JL, Chang KH, Liao HW, Chang SC, Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. BMJ 2010; 341: c4249. doi: 10.1136/bmj.c4249
30. Murray AM, Seliger S, Lakshminarayan K, Herzog CA, Solid CA. Incidence of stroke before and after dialysis initiation in older patients. J Am Soc Nephrol 2013; 24(7): 1166-73. doi: 10.1681/ASN.2012080841
31. Power A. Stroke in Dialysis and Chronic Kidney. Blood Purif 2013; 36(3-4): 179-83. doi: 10.1159/000356086

32. Lin CY, Chien CC, Chen HA, Su FM, Wang JJ, Wang CC, et al. The impact of comorbidity on survival after hemorrhagic stroke among dialysis patients: a nationwide population-based study. *BMC Nephrology* 2014; 15(1): 186. doi: 10.1186/1471-2369-15-186
33. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003; 88: 296-307. doi: 10.1002/jcb.10338
34. Avioli LV. Vitamin D, the kidney and calcium homeostasis. *Kidney Int* 1972; 2(5): 241-6. DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.1972.102>
35. Cassidy MJ, Owen JP, Ellis HA, Dewar J, Robinson CJ, Wilkinson R, et al. Renal osteodystrophy and metastatic calcification in long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Q J Med* 1985; 54(213): 29-48.
36. Wesseling K, Bakkaloglu S, Salusky I. Chronic kidney disease mineral and bone disorder in children. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(2): 195–207. doi: 10.1007/s00467-007-0671-3
37. Elder G. Pathophysiology and recent advances in the management of renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res* 2002; 17(12): 2094-105. Doi: 10.1359/jbmr.2002.17.12.2094
38. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69(11): 1945-53. doi: 10.1038/sj.ki.5000414
39. Qunibi WY, Henrich WL. Pathogenesis of renal osteodystrophy. In: *UpToDate*. Berns JS (ed). UpToDate, Waltham, MA, 2012.
40. Qi Q, Monier-Faugere MC, Geng Z, Malluche HH. Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis* 1995; 26(4): 622-31. doi: 10.1016/0272-6386(95)90599-5
41. Nickolas TL, Leonard MB, Shane E. Chronic kidney disease and bone fracture: a growing concern. *Kidney Int* 2008; 74(6): 721-31. doi: 10.1038/ki.2008.264

42. Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995; 20; 333(3): 166-74. doi: 10.1056/NEJM1995072033330307
43. D'Haese PC, Schrooten I, Goodman WG, Cabrera WE, Lamberts LV, Couttenye MM, et al. Increased bone strontium levels in hemodialysis patients with osteomalacia. *Kidney Int* 2000; 57(3): 1107-14. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00938.x
44. Felsenfeld AJ, Torres A. Bone histomorphometry in renal osteodystrophy. In: *The Spectrum of Mineral and Bone Disorders in Chronic Kidney Disease*. Olgaard K, Salusky IB, Silver J (eds). Second edition. Oxford University Press 2010; 145-72.
45. Malluche HH, Monier-Faugere MC. Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. *Kidney Int Suppl* 1992; 38: 62-7. PMID: 1405383
46. Malluche HH. Aluminium and bone disease in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(2) 21-4. doi: 10.1093/ndt/17.suppl\_2.21
47. Malluche HH, Mawad H, Monier-Faugere MC. The importance of bone health in end- stage renal disease: out of the frying pan, into the fire? *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(1) 9-13. doi: 10.1093/ndt/gfh1002
48. Torres A, Lorenzo V, Hernández D, Rodriguez JC, Concepcion MT, Rodriguez AP, et al. Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 1995; 47(5): 1434-42. doi: 10.1038/ki.1995.201
49. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(6): 1115 21. doi: 10.1053/ajkd.2000.19812
50. London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, de Vernejoul MC. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(7): 1943-51. doi: 10.1097/01.asn.0000129337.50739.48

51. London GM, Marchais SJ, Guérin AP, Boutouyrie P, Metivier F, de Vernejoul MC. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(9): 1827-35. doi: 10.1681/ASN.2007050622
52. Oral M. In: Tüzüner F, Alkış N, Aşık İ, Yılmaz AA, (Eds). Yoğun bakım hastasında akut böbrek yetmezliği. *Anestezi, Yoğun Bakım, Ağrı*. 1. Baskı, Türkiye MN Medikal & Nobel 2010; 1415-27.
53. Maxwell MH, Rockney RE, Kleeman CR, Twiss MR. Peritoneal dialysis. 1. Technique and applications. *J Am Med Assoc* 1959; 170(8): 917-24. doi: 10.1001/jama.1959.03010080025004
54. Rippe B, Venturoli D, Simonsen O, de Arteaga J. Fluid and electrolyte transport across the peritoneal membrane during CAPD according to the three-pore model. *Perit Dial Int* 2004; 24: 10-27.
55. Abecassis M, Bartlett ST, Collins AJ, Davis CL, Delmonico FL, Friedewald JJ, et al. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: A National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQITM) conference. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 471. doi: 10.2215/CJN.05021107
56. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Kiberd B, Landsberg D, et al. Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ* 2005; 173(10): 1181-4. doi: 10.1503/cmaj.051291
57. Wight JP, Edwards L, Brazier J, Walters S, Payne JN, Brown CB. The SF36 as an outcome measure of services for end stage renal failure. *Qual Health Care* 1998; 7(4): 209-21. doi: 10.1136/qshc.7.4.209
58. Sargent JD, Stukel TA, Kresel J KR. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. *J Pediatr* 1993; 123(3): 393-7. doi: 10.1016/s0022-3476(05)81738-x
59. Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiol Rev* 2012; 92(1): 131-55. doi: 10.1152/physrev.00002.2011

60. Kovesdy CP, Quarles LD. Fibroblast growth factor-23: what we know, what we don't know, and what we need to know. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(9): 2228–36. doi: 10.1093/ndt/gft065
61. Martin A, David V, Quarles LD. *NIH Public Access* 2012; 92(1): 131–55. doi: 10.1152/physrev.00002.2011
62. Goetz R, Beenken A, Ibrahimi OA, Kalinina J, Olsen SK, Eliseenkova AV, et al. Molecular insights into the klotho-dependent, endocrine mode of action of fibroblast growth factor 19 subfamily members. *Mol Cell Biol* 2007; 27(9): 3417–28. doi: 10.1128/MCB.02249-06
63. Bergwitz C JH. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med* 2010; 61(1): 91–104.
64. Kuro-o M. A potential link between phosphate and aging - lessons from Klotho-deficient mice. *Mech Ageing Dev* 2010; 131(4): 270–5.
65. López I, Rodríguez-Ortiz ME, Almadén Y, Guerrero F, de Oca AM, Pineda C, et al. Direct and indirect effects of parathyroid hormone on circulating levels of fibroblast growth factor 23 in vivo. *Kidney* 2011; 80: 475–82.
66. Slatopolsky E, Robson AM, Elkan I, Bricker NS. Control of phosphate excretion in uremic man. *J Clin Invest* 1968; 47(8): 1865-74.
67. Ix JH, Shlipak MG, Wassel CL, Whooley MA. Fibroblast growth factor-23 and early decrements in kidney function: The Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(3): 993-7.
68. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(9): 2600-8. doi: 10.1681/ASN.2006080936.
69. Kuro OM. Phosphate and Klotho. *Kidney Int Suppl* 2011; 121: 20-23.
70. Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, Fukumoto S, Hosoya T, Gejyo F, et al. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kid Dis* 2004; 44(2): 250-6.

71. Gutiérrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, et al. Fibroblast growth factor 23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2205-15.
72. Slatopolsky E. The intact nephron hypothesis: the concept and its implications for phosphate management in CKD-related mineral and bone disorder. *Kidney Int Suppl* 2011; 121: 3-8.
73. Hasegawa H, Nagano N, Urakawa I, Yamazaki Y, Iijima K, Fujita T, et al. Direct evidence for a causative role of FGF23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 78(10): 975-80.
74. Liu S, Tang W, Zhou J, Stubbs JR, Luo Q, Pi M, Quarles LD. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(5): 1305-15.
75. Komaba H, Fukagawa M. FGF23-parathyroid interaction: implications in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77(4): 292-8.
76. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359(6): 584-92. doi: 10.1056/NEJMoa0706130
77. Mirza MA, Hansen T, Johansson L, Ahlström H, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(10): 3125-31.
78. Neidert MC, Sze L, Zwimpfer C, Sarnthein J, Seifert B, Frei K, Leske H, Rushing EJ, Schmid C, Bernays RL. Soluble  $\alpha$ -klotho: a novel serum biomarker for the activity of GH-producing pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 2013; 168(4): 575-83.
79. Martín-Núñez E, Donate-Correa J, Muros-de-Fuentes M, Mora-Fernández C, NavarroGonzález JF. Implications of Klotho in vascular health and disease. *World J Cardiol* 2014; 6(12): 1262-9.

80. Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu Rev Physiol* 2013; 75: 503-33.
81. Imura A, Iwano A, Tohyama O, Tsuji Y, Nozaki K, Hashimoto N, Fujimori T NY. Secreted Klotho protein in sera and CSF: implication for post-translational cleavage in release of Klotho protein from cell membrane. *FEBS Lett* 2004; 565(1-3): 143-7.
82. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, Baum MG, Schiavi S, Hu MC, Moe OW, Kuro-o M. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem* 2006; 281(10): 6120-3.
83. Nakatani T, Sarraj B, Ohnishi M, Densmore MJ, Taguchi T, Goetz R, Mohammadi M, Lanske B, Razzaque MS. In vivo genetic evidence for klotho-dependent, fibroblast growth factor 23 (Fgf23) -mediated regulation of systemic phosphate homeostasis. *FASEB J* 2009; 23(2): 433-41.
84. Kuro-o M. Klotho in chronic kidney disease - what's new? *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(6): 1705-8.
85. Donate-Correa J, Muros-de-Fuentes M, Mora-Fernández C, Navarro-González JF. FGF23/Klotho axis: phosphorus, mineral metabolism and beyond. *Cytokine Growth Factor Rev* 2012; 23(1-2): 37-46.
86. Razzaque MS. Klotho and Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase activity: solving the calcium metabolism dilemma? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(2): 459-61.
87. Mensenkamp AR, Hoenderop JG, Bindels RJ. TRPV5, the gateway to Ca<sub>2</sub><sup>+</sup> homeostasis. *Handb Exp Pharmacol* 2007; 179: 207-20.
88. Makoto K. Klotho and aging. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790(10): 1049-58. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.02.005
89. Bacchetta J, Fouque D. FGF23 and Klotho. Erişim: [http://www.tecomedical.com/downloads/pdf/fgf\\_klotho%20\(e\)%20\(4\).pdf](http://www.tecomedical.com/downloads/pdf/fgf_klotho%20(e)%20(4).pdf). 2011.

90. Koh N, Fujimori T, Nishiguchi S, Tamori A, Shiomi S, Nakatani T, et al. Severely reduced production of klotho in human chronic renal failure kidney. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280(4): 1015-20.
91. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Renal and extrarenal actions of Klotho. *Semin Nephrol* 2013; 33(2): 118-29.
92. de Pasquali M, Rotandi S, Tartaglione L, Pirro G, Muci ML, Leonangeli C, Mazzaferro S. Soluble alpha-klotho serum levels in chronic kidney disease (ckd). 2012
93. Semba R, Cappola A, Sun K, Bandinelli S, Dalal M, Crasto C, et al. Plasma Klotho and Cardiovascular Disease in Adults. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(9): 1596–601. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03558.x
94. Brandenburg VM, Kleber ME, Vervloet MG, Larsson TE, Tomaschitz A, Pilz S, et al. Soluble klotho and mortality: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis* 2015; 242(2): 483-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.017
95. Eder P, Molkentin JD. TRPC6 channels as effectors of cardiac hypertrophy. *Circulation* 2011; 108: 265–72.
96. Xie J, Cha SK, An SW, Kuro-O M, Birnbaumer L, Huang CL. Cardioprotection by klotho through downregulation of TRPC6 channels in the Mouse heart. *Nat Commun* 2012; 3: 1238. doi: 10.1038/ncomms2240
97. Moe SM. Klotho: a master regulator of cardiovascular disease? *Circulation* 2012; 125(18): 2181-3.
98. Scialla JJ, Wolf M. Roles of phosphate and fibroblast growth factor 23 in cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10(5): 268-78.
99. Luczak M, Formanowicz D, Pawliczak E, Wanic-Kossowska M, Wykretowicz A, Figlerowicz M. Chronic kidney disease-related atherosclerosis - proteomic studies of blood plasma. *Proteome Sci (Elektronik dergi)* 2011 May 13; 9: 25.

100. Kawano K, Ogata N, Chiano M, Molloy H, Kleyn P, Spector TD, et al. Klotho gene polymorphisms associated with bone density of aged postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1744-51.
101. Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H. Association of polymorphisms of the androgen receptor and klotho genes with bone mineral density in Japanese women. *Mol Med (Berl)* 2005; 83: 50-7.
102. Tsezou A, Furuichi T, Satra M, Makrythanasis P, Ikegawa S, Malizos KN. Association of KLOTHO gene polymorphisms with knee osteoarthritis in Greek population. *J Orthop Res* 2008; 26: 1466-70.
103. Rhee EJ, Oh KW, Yun EJ, Jung CH, Lee WY, Kim SW, et al. Relationship between polymorphisms G395A in promoter and C1818T in exon 4 of the KLOTHO gene with glucose metabolism and cardiovascular risk factors in Korean women. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 613-18.
104. Imamura A, Okumura K, Ogawa Y, Murakami R, Torigoe M, Numaguchi Y, et al. Klotho gene polymorphism may be a genetic risk factor for atherosclerotic coronary artery disease but not for vasospastic angina in Japanese. *Clin Chim Acta* 2006; 371: 66-70.
105. Rhee EJ, Oh KW, Lee WY, Kim SY, Jung CH, Kim BJ, et al. The differential effects of age on the association of KLOTHO gene polymorphisms with coronary artery disease. *Metabolism* 2006; 55: 1344-51.
106. Kim Y, Jeong SJ, Lee HS, Kim EJ, Song YR, Kim SG, Oh JE, Lee YK, et al. Polymorphism in the promoter region of the klotho gene (G 395A) is associated with early dysfunction in vascular Access in hemodialysis patients. *Korean J Intern Med* 2008; 23: 201-7.
107. Kim Y, Kim JH, Nam YJ, Kong M, Kim YJ, et al. Klotho is a genetic risk factor for ischemic stroke caused by cardioembolism in Korean females. *Neurosci Lett* 2006; 407(3) 189-94. doi: 10.1016/j.neulet.2006.08.039
108. Arking DE, Becker DM, Yanek LR, Fallin D, Judge DP, Moy TF, et al. KLOTHO allele status and the risk of early-onset occult coronary artery disease. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1154-61.

109. Arking DE, Atzmon G, Arking A, Barzilai N, Dietz HC. Association between a functional variant of the KLOTHO gene and high-density lipoprotein cholesterol, blood pressure, stroke, and longevity. *Circ Res* 2005; 96: 412-8.
110. Arking DE, Krebsova A, Macek M Sr, Macek M Jr, Arking A, Mian IS, et al. Association of human aging with a functional variant of klotho. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 856-61.
111. Shimoyama Y, Taki K, Mitsuda Y, Tsuruta Y, Hamajima N, Niwa T. Klotho gene polymorphism G-395A and C1818T are associated with low-density lipoprotein cholesterol and uric acid in Japanese hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2009; 4: 383–8.
112. Donate-Correa J, Martín-Núñez E, Martínez-Sanz R, et al. Influence of Klotho gene polymorphisms on vascular gene expression and its relationship to cardiovascular disease. *J Cell Mol Med* 2016; 20(1): 128–33.
113. Oguro R, Kamide K, Kokubo Y, Shimaoka I, Congrains A, Horio T, et al. Association of carotid atherosclerosis with genetic polymorphisms of the klotho gene in patients with hypertension. *Geriatrics Gerontology Int* 2010; 10(4): 311–8. doi: 10.1111/j.1447-0594.2010.00612.x
114. Majumdar V, Nagaraja D, Christopher R. Association of the functional KL-VS variant of Klotho gene with early-onset ischemic stroke. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 403(3-4): 412–6. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.11.045
115. Ko GJ, Lee YM, Lee EA, Lee JE, Bae SY, Park SW, et al. WDP. The association of Klotho gene polymorphism with the mortality of patients on maintenance dialysis. *Clin Nephrol* 2013; 80(4): 263–9. doi: 10.5414/CN107800
116. Friedman DJ, Afkarian M, Tamez H, Bhan I, Isakova T, Wolf M, et al. Klotho variants and chronic hemodialysis mortality. *J Bone Miner Res* 2009; 24(11): 1847–55. doi: 10.1359/jbmr.090516

117. Nishimura M, Tokoro T, Nishida M, Hashimoto T, Kobayashi H, Yamazaki S, et al. Sympathetic overactivity and sudden cardiac death among hemodialysis patients with left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol* 2010; 142(1): 80–6. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.12.104
118. Johnson DW, Dent H, Hawley CM, McDonald SP, Rosman JB, Brown FG, et al. Association of dialysis modality and cardiovascular mortality in incident dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1620–8.
119. Zhu Z, Xia W, Cui Y, Zeng F, Li Y, Yang Z, et al. Klotho gene polymorphisms are associated with healthy aging and longevity: Evidence from a meta-analysis. *Mechanisms of Ageing and Development* 2019; 178: 33-40. doi: 10.1016/j.mad.2018.12.003
120. Apostolovic B, Cvetkovic T, Stefanovic N, Apostolovic S, Anđelkovic Apostolovic M, Mitic B, et al. The predictive value of Klotho polymorphism, in addition to classical marker of CKD-MBD, for left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2019; 51(8): 1425-33. doi: 10.1007/s11255-019-02193-3
121. Kendrick J, Cheung A, Kaufman JS, Greene T, Roberts WL, Smits G, et al. FGF23 Associates with Death, Cardiovascular Events, and Initiation of Chronic Dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(10): 1913–22. doi: 10.1681/ASN.2010121224
122. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Risks of Mortality and End-Stage Renal Disease in Patients with Chronic Kidney Disease. *JAMA* 2011; 305(23): 2432-9. doi: 10.1001/jama.2011.826
123. Carmen SP, Castroviejo EVR, Torres PS, Borrego-Utiel F, Garcia-Cortes MJ, Garcia-Garcia F, et al. Incidence of Acute Myocardial Infarction in the Evolution of Dialysis Patients. *Nefrologia* 2012; 32(5): 597-604. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Jun.11464
124. Jo SH, Kim SG, Choi YJ, Joo NR, Cho GY, Choi SR, et al. KLOTHO gene polymorphism is associated with coronary artery stenosis but not with

- coronary calcification in a Korean population. *Int Heart J* 2009; 50(1): 23–32. doi: 10.1536/ihj.50.23
125. Low AF, O'Donnell CJ, Kathiresan S, Everett B, Chae CU, Shaw SY, et al. Aging syndrome genes and premature coronary artery disease. *BMC Med Genet* 2005; 6: 38. DOI: 10.1186/1471-2350-6-38
126. Tangri N, Alam A, Wooten EC, Huggins GS. Lack of association of Klotho gene variants with valvular and vascular calcification in Caucasians: a candidate gene study of the Framingham Offspring Cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(12): 3998–4002. doi: 10.1093/ndt/gfr188
127. Boonpheng B, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W. The comparison of risk of stroke in patients with peritoneal dialysis and hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med* 2018; 11(3): 158-68. doi: 10.1111/jebm.12315
128. Yokoyama S, Oguro R, Yamamoto K, Akasaka H, Ito N, Kawai T, et al. A klotho gene single nucleotide polymorphism is associated with the onset of stroke and plasma klotho concentration. *Aging (Albany NY)* 2018; 11(1): 104-14. doi: 10.18632/aging.101728
129. Sun CY, Sung JM, Wang JD, Li CY, Kuo YT, et al. A comparison of the risk of congestive heart failure-related hospitalizations in patients receiving hemodialysis and peritoneal dialysis - A retrospective propensity score-matched study. *PLoS One* 2019; 14(10): e0223336. doi: 10.1371/journal.pone.0223336
130. Schwantes TH, Liu S, Stedman M, Decker BS, Wetherill L, Edenberg HJ, et al. Fibroblast Growth Factor 23 Genotype and Cardiovascular Disease in Patients Undergoing Hemodialysis. *Am J Nephrol* 2019; 49(2): 125–32. doi: 10.1159/000496060
131. Marchelek-Mysliwiec M, Rozanski J, Ogrodowczyk A, Dutkiewicz G, Dolegowska B, Salata D, et al. The association of the Klotho polymorphism rs9536314 with parameters of calcium-phosphate metabolism in patients on long-term hemodialysis. *Ren Fail* 2016; 38(5): 776-80. doi: 10.3109/0886022X.2016.1162062

132. Zhang WG, Bai XJ, Chen DP, Lv Y, Sun XF, Cai GY, et al. Association of Klotho and Interleukin 6 Gene Polymorphisms with Aging in Han Chinese Population. *J Nutr Health Aging* 2014; 18(10): 900-4. doi: 10.1007/s12603-014-0470-z
133. Invidia L, Salvioli S, Altilia S, Pierini M, Panourgia MP, Monti D, et al. The frequency of Klotho KL-VS polymorphism in a large Italian population, from young subjects to centenarians, suggests the presence of specific time windows for its effect. *Biogerontology* 2010; 11(1): 67–73. doi: 10.1007/s10522-009-9229-z



## 10. EKLER

### Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

**T.C.**  
**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**  
**2019**

**KARAR**

<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>	<b>ETİK KURULUN ADI</b>	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	<b>AÇIK ADRESİ:</b>	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	<b>TELEFON</b>	0 (242) 249 69 54
	<b>FAKS</b>	0 (242) 249 69 03
	<b>E-POSTA</b>	etik@akdeniz.edu.tr
	<b>ETİK KURUL KODU</b>	2012-KAEK-20
<b>PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI</b>	Prof. Dr. F. Fevzi ERSOY	
<b>ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI</b>	Renal replasman tedavisi altındaki hastalarda Klotho gen polimorfizmi ve kronik böbrek hastalığı- mineral kemik bozukluğu ile yaşam beklentisi ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki	
<b>DESTEKLEYİCİ</b>		
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Karar No: 572</b>	<b>Tarih: 26.06.2019</b>
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Dr.Öğr.Üyesi M. Levent ÖZGÖNÜL  
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Murat CANPOLAT  
Üye

Prof.Dr. Ayça TAŞATARGİL  
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr. Bilara İNAN  
Üye

Prof.Dr. Veli YAZISIZ  
Üye

Prof.Dr. Fatma KARSLI  
Üye

Prof.Dr. Oğuz DURŞUN  
Üye

Doç.Dr. Gülşüm Özgür BAYSAK  
Üye

Doç.Dr. Dijle KİP MEN KORGUN  
Üye

Doç.Dr. Banu NUR  
Üye

Doç.Dr. Mehtap TÜRKAY  
Üye (izinli)

Dr. Ünal HÜLÜR  
Üye (izinli)

Turgut ALTUN  
Üye (izinli)

Av. Mustafa AÇIKEL  
Üye (izinli)

**Ek 2. Tez Veri Formu**

**HASTANIN ADI VE SOYADI** :

**T.C. / DOSYA NO** :

**YAŞ** : **CİNSİYET** : K  E

**KLOTHO POLİMORFİZM** : **WILD** : **HETERO** :

**GRUP:** **PD:** **HD:** **TX:** **KONTROL:**

**KAÇ YILDIR DİYALİZE GİRİYOR?** :

**ÖLÜM TARİHİ** :

	<b>EVET</b>	<b>HAYIR</b>
<b>AKUT MI</b>		
<b>FATAL MI / ÖLÜMCÜL MI</b>		
<b>AKUT İNME</b>		
<b>FATAL/ÖLÜMCÜL İNME</b>		
<b>ANİ ÖLÜM</b>		
<b>ARREST SONRASI RESUSİTASYON</b>		
<b>KAG (STENT / CABG)</b>		
<b>KKY SEBEBİYLE YATIŞ</b>		
<b>AF</b>		
<b>KARDİOVASKULER ÖLÜM</b>		
<b>KARDİOVASKULER OLMAYAN ÖLÜM</b>		
<b>ÖLÜM SEBEBİ (TÜM SEBEPLER)</b>		
<b>VASKULER AKSES</b>		
<b>KLAUDİKASYO</b>		