



T.C.

**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, BAŞAKŞEHİR ÇAM
VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
İ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA MİA
(MALNÜTRİSYON, İNFLAMASYON, ATEROSKLEROZ)
SENDROMU
VE VASKÜLER KALSİFİKASYON İLİŞKİSİ**

Dr. Melis KurŐun

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025



**T.C.
T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, BAŞAKŞEHİR ÇAM
VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
İ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA MİA
(MALNÜTRİSYON, İNFLAMASYON, ATEROSKLEROZ)
SENDROMU
VE VASKÜLER KALSİFİKASYON İLİŞKİSİ**

Dr. Melis KurŐun

**Prof. Dr. Grsel Yıldız
(UZMANLIK TEZİ)**

İSTANBU/2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı.....	3
2.1.2 Tanım ve Evreleme.....	3
2.1.3 Epidemiyoloji.....	4
2.1.4 Etyoloji.....	6
2.1.5 Fیزیopatoloji	6
2.1.6 Klinik Semptom ve Belirtiler.....	7
2.1.7 Komplikasyonlar.....	8
2.2. Kronik Böbrek Hastalığı ve Kardiyovasküler Hastalıklar.....	11
2.3. Risk Faktörleri.....	12
2.4. KBH' de Görülen Kardiyak Hastalıklar.....	17
2.5. MİA Sendormu.....	20
3. MATERYAL VE METHOD	29
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	52
7. KAYNAKLAR	54
8. ÖZGEÇMİŞ	63
9. EKLER	64
Ek 1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi klinik araştırmalar etik kurul onayı.....	64
Ek 2. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi klinik araştırmalar etik kurul kararı.....	65



KISALTMALAR

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

NKF/DOQI: National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality İnitative

GFR: Glomerular Filtration Rate

SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

CCr: Creatinine Clearence

MİA: Malnutrisyon, İnflamasyon, Ateroskleroz

HT: Hipertansiyon

DM: Diabetes Mellitus

HbA1c: Glikolize Hemoglobin

RAAS: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi

K/DOQİ: Kidney Disease Outcomes Quality İnitative

EPO: Eritropoetin

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KY: Kalp Yetmezliği

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

CRP: C- Reaktif Protein

TNF-alfa: Tümör Nekrozis Faktör alfa

NO: Nitrik Oksit

EKG: Elektrokardiyografi

Na: Sodyum

K: Potasyum

Ca: Kalsiyum

P: Fosfor

KİMK: Karotis İntima Media Kalınlığı

KİM: Karotis İntima Media

NKF: National Kidney Foundation

RRT: Renal replasman tedavisi

ACE: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim

AGEs: İlerlemiş Glikolizasyon Son Ürünleri

BMI: Body-mass index

C&G: Cockroft and Gault

EPO: Eritropoetin

IGF-I: İnsülin like Growth Faktör-I

TND: Türk Nefroloji Derneği

HD: Hemodiyaliz

PD: Periton dializi

ESR: Eritrosit Sedimantasyon Hızı

İMK: İntima Media Kalınlığı

PTH: Paratiroid Hormon

Mİ: Miyokard İnfarktüsü

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

IL-6: İnterlökin-6

IL-1: İnterlökin-1

CIMT: Bilateral carotid intima-media thickness

Apo A-1: Apolipoprotein A-1

Apo A-2: Apolipoprotein A-1 83

LVH: Sol ventrikül hipertrofisi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 : Kronik böbrek hastalığı evrelemesi.....	4
Tablo 2. Türkiye’de diyalize yeni başlayan hastalarda etiyolojik nedenlerin zamanla değişimi.....	6
Tablo 3: Kronik böbrek yetmezliğinin progresyonunda rol oynayan faktörler.....	7
Tablo 4: KBH’de KVH için risk faktörleri.....	12
Tablo 5: Kronik böbrek hastalığında kardiyovasküler kalsifikasyon risk faktörleri.....	16
Tablo 6: İki tip malnütrisyonun özellikleri.....	22
Tablo 7: Diyaliz hastalarında ateroskleroz gelişimi için risk faktörleri.....	27
Tablo 8 : Tanımlayıcı özelliklerin dağılımları – 1.....	32
Tablo 9 : Tanımlayıcı özelliklerin dağılımları – 2.....	33
Tablo 10 : MİA kriterlerinin dağılımları	35
Tablo 11: MİA gruplarına göre tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması – 1.....	37
Tablo 12 : MİA gruplarına göre tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması – 2.....	41
Tablo 13: MİA gruplarına göre biyokimya ve hormon değerlerinin karşılaştırılması – 1.....	42
Tablo 14: MİA gruplarına göre biyokimya ve hormon değerlerinin karşılaştırılması – 2.....	45

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : Türkiye’de erişkin popülasyonda kronik böbrek hastalığı prevalansı ve evrelere göre dağılımı (CREDIT çalışması).....	4
Şekil 2.1. : İntima-media kalınlaşması ve aterom plağı.....	30
Şekil 2.2. : Sağ karotis intima media kalınlığı ultrason görüntüsü.....	30
Şekil 3 : Grupların cinayetlere göre dağılımı	34
Şekil 4 : Katılımcıların BMI sınıflaması.....	34
Şekil 5 : Malnütrisyon, inflamasyon ve ateroskleroz kriterlerini sağlama yüzdeleri.....	35
Şekil 6 : MİA sınıflamasının dağılımı.....	36
Şekil 7 : MİA sınıflamasına göre yaşların dağılımı.....	37
Şekil 8 : MİA sınıflamasına göre karotis after intima media (sağ) ölçümleri dağılımı.....	38
Şekil 9 : MİA sınıflamasına göre karotis after intima media (sol) ölçümleri dağılımı.....	38
Şekil 10 : MİA sınıflamasına göre ESR ölçümleri dağılımı.....	44

ÖZET:

Kronik Hemodiyaliz Hastalarında MİA (Malnütrisyon, İnflamasyon, Ateroskleroz) Sendromu ve Vasküler Kalsifikasyon İlişkisi

Amaç: Son Dönem Böbrek Yetmezliği evresinde yer alan hastalarda malnütrisyon, inflamasyon ve ateroskleroz sık görülmekte olup, bu üçlü durum 2000 yılında "Malnütrisyon-İnflamasyon-Ateroskleroz (MIA) Sendromu" olarak tanımlanmıştır. MIA sendromunun bileşenleri, hastaların morbidite ve mortalite risklerini belirgin biçimde artırmakta, özellikle kardiyovasküler olayların patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Vasküler kalsifikasyon ise bu süreçte sık karşılaşılan ve kardiyovasküler mortalitenin belirleyicisi olabilen bir bulgudur. Bu çalışmada, hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda MIA sendromu bileşenleri ile vasküler kalsifikasyon arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Bu kesitsel çalışmaya, 2024 yılı itibarıyla İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi'nde rutin hemodiyaliz (HD) tedavisi alan 79 kronik HD hastası dahil edilmiştir. Dahil edilme kriterleri; 18 yaş üstü, malignitesi olmayan son dönem böbrek yetmezliği hastası olmak olarak belirlenmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, diyaliz süresi, günleri ve eşlik eden hastalıkları kaydedilmiştir. Oniki saatlik açlık sonrası alınan rutin kan örneklerinde biyokimyasal, hematolojik, hormonal ve inflamatuvar parametreler değerlendirilmiştir. İncelenen parametreler arasında üre, kreatinin, sedimantasyon, fibrinojen, elektrolitler, albümin, lipid profili, ferritin, CRP, HbA1c, PTH ve vitamin düzeyleri yer almıştır. Hastaların KİMK ölçümleri yapılmıştır. Ayrıca ateroskleroz plak varlığı da kayıt altına alınmıştır.

Bulgular: Bu çalışmada, HD tedavisi alan 79 hastada malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendromu ile vasküler kalsifikasyon arasındaki ilişki değerlendirildi. Hastalar MİA kriterlerine göre sınıflandırıldı; her üç bileşeni de sağlayan MİA-3 grubunda, a %16,5 hasta yer aldı. Cinsiyet dağılımı benzerdi ($p>0,05$), ancak MİA grupları arasında yaş, albümin, ESR, karotis intima media kalınlığı, koroner arter hastalığı ve plak varlığı açısından anlamlı farklar saptandı ($p<0,05$). MİA-3 grubunda albümin düzeyleri en düşük, vasküler belirteçler ise en yüksekti. Bulgular, MİA sendromu bileşenlerinin artmasıyla birlikte vasküler hasarın belirginleştiğini

göstermekte ve bu hastalarda kardiyovasküler riske yönelik erken değerlendirme gerekliliğine işaret etmektedir.

Sonuç: SDBY hastalarında MİA sendromu bileşenlerinin birlikte bulunması, mortaliteyi artırmakta ve kardiyovasküler komplikasyonlara zemin hazırlamaktadır. Bu nedenle, HD hastalarında malnütrisyon, inflamasyon ve aterosklerozun erken dönemde tanınması ve multidisipliner yaklaşımlarla yönetilmesi, hasta sağkalımını arttırabilir.

Anahtar Kelimeler: MİA sendromu, hemodiyaliz, malnütrisyon, inflamasyon, ateroskleroz, vasküler kalsifikasyon, kardiyovasküler risk



ABSTRACT:

The Relationship Between MIA (Malnutrition, Inflammation, Atherosclerosis) Syndrome and Vascular Calcification in Chronic Hemodialysis Patients

Introduction and Aim: In patients with End-Stage Renal Disease (ESRD), malnutrition, inflammation, and atherosclerosis are frequently observed, and this triad was defined in 2000 as the Malnutrition-Inflammation-Atherosclerosis (MIA) Syndrome. The components of the MIA syndrome significantly increase morbidity and mortality risks, particularly playing a central role in the pathogenesis of cardiovascular events. Vascular calcification is a common finding in this process and may serve as a predictor of cardiovascular mortality. This study aimed to evaluate the relationship between MIA syndrome components and vascular calcification in patients receiving hemodialysis treatment.

Materials and Methods: This cross-sectional study included 79 chronic hemodialysis patients receiving routine treatment at the Hemodialysis Outpatient Clinic of Başakşehir Çam and Sakura City Hospital, Istanbul, as of 2024. Inclusion criteria were being over 18 years of age and having ESRD without malignancy. Age, sex, dialysis duration and frequency, and comorbidities were recorded. Routine blood samples were collected after 12 hours of fasting to assess biochemical, hematological, hormonal, and inflammatory parameters. These included urea, creatinine, sedimentation rate, fibrinogen, electrolytes, albumin, lipid profile, ferritin, CRP, HbA1c, PTH, and vitamin levels. Bilateral carotid intima-media thickness (CIMT) measurements were performed, and the presence of atherosclerotic plaques was also documented.

Results: In this study, the relationship between MIA syndrome and vascular calcification was evaluated in 79 patients receiving hemodialysis. According to MIA criteria, 16.5% of patients were classified in the MIA-3 group, fulfilling all three components. There was no significant difference in gender distribution among groups ($p>0.05$), whereas significant differences were found in age, albumin, ESR, carotid intima-media thickness, presence of coronary artery disease, and plaque formation ($p<0.05$). These findings suggest that as the number of MIA components increases, vascular damage becomes more pronounced, indicating the need for early cardiovascular risk assessment in these patients.

Conclusion: The coexistence of MIA syndrome components in ESRD patients increases mortality and predisposes to cardiovascular complications. Therefore, early identification and multidisciplinary management of malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in hemodialysis patients may improve survival outcomes.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı, böbreğin kendine ait veya multisistem bir hasara bağlı sahip olduğu nefronların ilerleyici ve geri dönüşümsüz bir şekilde fonksiyon kaybetmesine neden olan klinik bir tablodur. Ülkemizdeki genel yetişkin popülasyonda KBH sıklığı % 17,6'dır (1). T.C. Sağlık Bakanlığı (SB) ve Türk Nefroloji Derneği'nin (TND) 2023 de yayınladığı ortak rapora göre 2023 yılında SDBH insidansı milyon nüfus başına (mnb) 159,8 olarak hesaplanmıştır. Son dönem böbrek hastalığının (SDBH) olan ve Hemodiyaliz (HD) alan hastaların yıllık insidansı ise 120,4 mnb olarak saptanmıştır. (2).

Kronik böbrek hastalığının progresyonunda etkili olarak ileri yaş, hipertansiyon (HT), kardiyovasküler hastalık KVH, DM, anormal lipit metabolizması, anemi, malnütrisyon, anormal kalsiyum ve fosfat metabolizması ve malnütrisyon gibi risk faktörleri tanımlanmıştır.

Son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda malnütrisyon, inflamasyon ve ateroskleroz varlığı oldukça fazla görülmekte olan ve kendi başına mortalite ve morbidite oranını artırması sebebiyle oldukça önemli faktörlerdir. SDBH hastalarında inflamasyon öncesi salınan sitokinlerin artması Malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz (MIA) sendromunun temelini oluşturmaktadır. SDBH hastalarında inflamasyon öncesi salınan sitokinlerdeki artış aynı zamanda anoreksiyaya da yol açmaktadır. MIA sendromunun görülme oranının artmasıyla hastaların yaşam süreleri ve kaliteleri azalmaktadır. Ateroskleroz ve neden olduğu kalp ve damar hastalıkları SDBH mortalitenin başlıca sebebinin oluşturmaktadır (3).

Hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler hasarın patogenezi genel popülasyona göre çok daha karmaşıktır. SDBH hastalarında aterosklerotik KVH'nın nedenleri muhtemelen çok faktörlüdür. Kronik böbrek hastalarında HT, DM ve lipid bozuklukları gibi geleneksel risk faktörlerinin prevalansı tahmin edildiği üzere normal popülasyona göre daha yüksektir. Ancak bu tek başına bu popülasyondaki yüksek KVH yükünü açıklamaz. Bu nedenle malnütrisyon, oksidatif stres ve inflamasyon gibi geleneksel olmayan risk faktörlerinin daha önemli olabileceği öne sürülmektedir.

İnflamasyon ve malnütrisyon gibi faktörler diyaliz hastalarında ciddi komplikasyonlara neden olabilmekte ve mortalite oranını arttırabilmektedir. Bununla birlikte, kronik inflamasyon ile KVH arasındaki ilişkinin dolaylı da olabileceğine dikkat çekilmelidir çünkü kronik inflamasyon, endotel disfonksiyonu, insülin direnci ve artan oksidatif stresin hepsinin ateroskleroza neden olduğuna gösterilmiştir. Normal endotel fonksiyonu, kardiyovasküler homeostazın

sürdürülmesinde önemlidir; bu nedenle endotel hasarı lipid birikimi, düz kas proliferasyonu ve vazospazmla sonuçlanabilir. Oksidatif stres, hem endotel disfonksiyonunun hem de ateroskleroze gelişiminde önemli bir faktör olarak kabul edilmiştir. Artmış karotis intima media kalınlığı (KİMİK), ateroskleroze erken bir belirtisi olarak kabul edilir. KİMİK'deki artış serebral, periferik ve koroner arter vasküler yatakları gibi uzak vasküler yatakları etkileyen kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir (4). Bu bilgilerin ışığında artan KİMİK HD popülasyonunda kardiyovasküler mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olabilir.

Araştırmamızdan beklenen fayda MİA sendromu olan hastalarda vasküler kalsifikasyon arasında bir ilişki bulmak ve önleyici tedbirlerinin alınması için farkındalık oluşturmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.2.Tanım ve Evre

Kronik böbrek hastalığı veya tarihsel olarak adlandırıldığı şekliyle kronik böbrek hastalığı (KBH), hafif, orta ve şiddetli olmak üzere böbrek fonksiyonundaki tüm azalma derecelerini kapsayan bir terimdir.

Ulusal Böbrek Vakfı'nın (NKF) ve “Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Kılavuz Grubu” (KDIGO) son olarak 2024 te güncellediği kılavuza göre kronik böbrek hastalığı, üç veya daha fazla ay boyunca sebaat eden böbrek fonksiyonunda azalma (tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFR) $<60 \text{ mL/dak/1,73 m}^2$ olarak tanımlanır) olarak tanımlanır. Alta yatan etiyojolojiye bakılmaksızın nefron kaybı ve fonksiyonel böbrek kütesindeki azalma belli bir noktaya ulaştığında, kalan nefronlar, GFR'de ilerleyici bir düşüşe yol açan, geri dönüşü olmayan bir skleroz sürecine başlar.

Glomerüler filtrasyon hızı, ekzojen filtrasyon belirteçlerinin (örn. inülin ve iyoheksol) temizlenmesiyle doğrudan ölçülebilir veya dolaylı olarak endojen filtrasyon belirteçlerinin (örn. serum kreatinin ve sistatin C) temizlenmesiyle hesaplanabilir. Böbrekteki hasarın belirlenmesinde KDIGO kılavuzları, KBH riski taşıyan yetişkinlerde tahmini GFR belirlenmesi için kreatinin bazlı formüllerin kullanılmasını önermektedir (5).

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki yalnızca serum kreatinin düzeyini ölçmek böbrek hasarının tespitinde ve evrelemesinde yetersizdir. Hasarı evrelemek için GFR'nin yanı sıra klinik ve histopataolojik özelliklerde tanımanlanmıştır. Günümüzde KBH tanı ve evrelemesinde en sık kullanılan formül, yüksek doğruluğu sayesinde Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formülüdür (CKD-EPI) . Bu formül, özellikle GFR $> 60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ olan bireylerde erken evre böbrek fonksiyon kaybını daha hassas saptayabildiği için Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) ve Cockcroft-Gault formüllerine üstünlük sağlamaktadır. MDRD formülü, orta-ileri evre KBH'de kullanılabilirken, yüksek GFR seviyelerinde GFR'yi olduğundan düşük tahmin etme eğilimindedir. Cockcroft-Gault formülü ise özellikle ilaç doz ayarlamalarında kullanılır, ancak GFR hesaplamasında kilo gibi değişkenlerden etkilenmesi nedeniyle klinik doğruluğu sınırlıdır. Bu nedenle, klinik uygulamalarda CKD-EPI formülü, hem tanı hem de risk sınıflaması açısından en uygun yöntem olarak kabul edilmektedir (6).

Tablo 1: Kronik böbrek hastalığı evrelemesi.

Evre	Tanım	GFR (mL/dk/1.73 m ²)
1	GFR'nin normal olduğu ancak; böbrek hasarını yansıtan mikroalbüminüri/proteinüri, hematüri, veya histolojik değişiklikler	GFR \geq 90 ml/dk/1.73 m ²
2	GFR'de hafif derecede azalma	GFR 89-60 ml/dk/1.73 m ²
3	GFR'de orta derecede azalma	GFR 59-30 ml/dk/1.73 m ²
4	GFR'de ağır derecede azalma	GFR 29-15 ml/dk/1.73 m ²
5	Renal replasman tedavisinin (RRT) düşünüldüğü son evre	GFR <15 ml/dk/1.73 m ²

Kısaltmalar: Glomerüler Filtrasyon Oranının (GFR)

Glomerüler filtrasyon hızı ölçümü tek başına evre 1 ve evre 2 KBH'yi tanımlamak için yeterli olmayabilir, çünkü bu hastalarda GFR aslında normal veya sınırda normal olabilir. Albüminüri, idrar sediment anormallikleri, histopatolojik veya görüntüleme yoluyla saptanan anormallikler gibi böbrek hasarı belirteçleri mevcuttur.

2.1.3. Epidemiyoloji

Türkiyede kronik böbrek hastalığı sıklığı net olarak bilinmemekle birlikte dünyada KBH oranı %10-16 arasında değişmektedir.

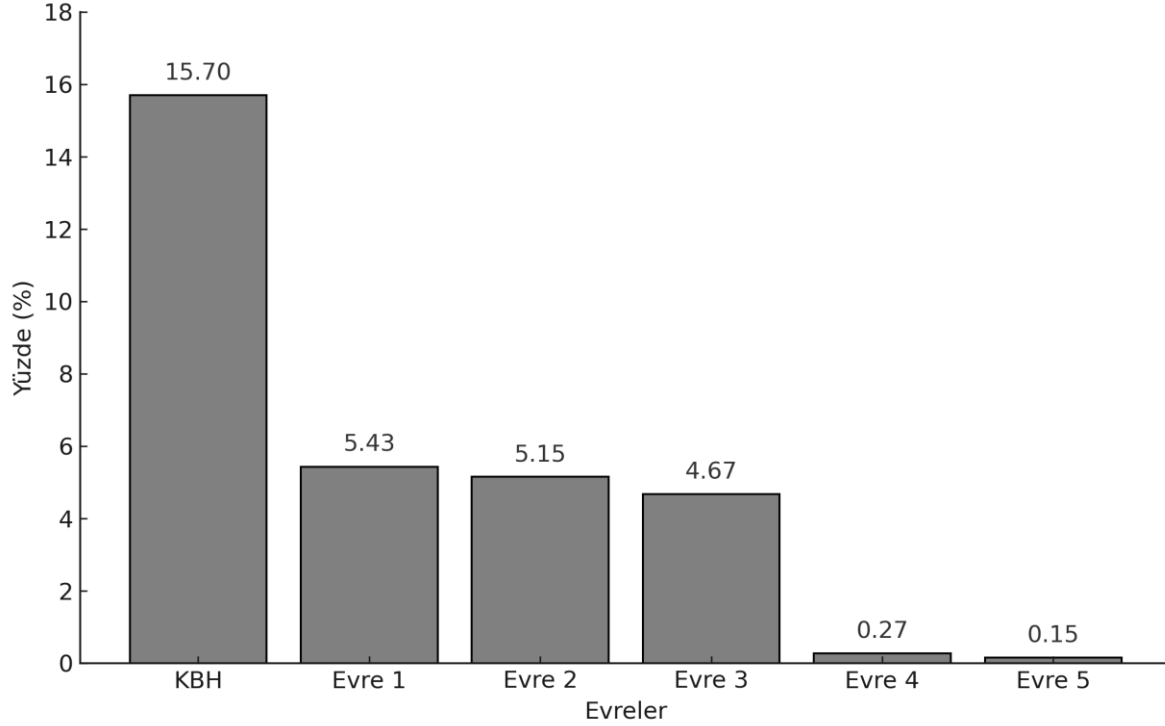
Son dönemde Hill ve arkadaşlarının meta-analizi dünya genelinde erişkin popülasyonun %13.4'ün de KBH bulunmaktadır. Bu oran ile 600 milyondan fazla insanda KBH olduğu düşünülmektedir (7).

Türkiye Nefroloji Derneği tarafından 2009 da gerçekleştirilen CREDIT çalışması ile ülkemizde KBH prevalansı ve eşlik etmekte olan komorbid durumların sıklığı belirlenmiştir. Türkiye'deki genel erişkin popülasyonda KBH prevalansı % 15,7 bulunmuştur (8).

Dünya genelinde bakıldığında ise KBH sıklığı kadınlarda % 14.8, erkeklerde % 12.8 olarak bulunmuştur. DM, HT, obezite ve KVH gibi KBH'e eşlik eden risk faktörlerinin kadınlarda daha sık görülmesi KBH sıklığındaki bu dağılımı açıklar niteliktedir. Beklenildiği üzere, yaş arttıkça

KBH sıklığının arttığı da saptanmıştır. 40 yaş altında KBH sıklığı% 10 iken, 80 yaşın üzerinde ise sıklık y% 50leri bulmaktadır.

CREDİT çalışması ülkemizde KBH'a eşlik eden komorbid durumlardan HT %32.7, DM %12.7, obeziteyi % 20.1, metabolik sendromu % 31.3, dislipidemiye % 76.3 ve aktif sigara kullanımını ise %35.2 olarak saptamıştır (9).



Şekil 1. Türkiye’de erişkin popülasyonda kronik böbrek hastalığı prevalansı ve evrelere göre dağılımını (CREDIT çalışması).

2.1.3.1 Son Dönem Böbrek Yetmezliğinin Epidemiyolojisi

Türkiyede SDBH olan bütün hastalar RRT almadığı için kayıt sistemi istatistiklerindeki SDBH insidansı gerçek değerini yansıtmamaktadır.

T.C. Sağlık Bakanlığı ve TND tarafından 2023 yılında yayımlanan ortak rapora göre, 2023 yılında Türkiye’de SDBH insidansı, milyon kişi başına (mnb) 159,8 olarak belirlenmiştir. SDBH olup HD alan hastaların yıllık insidansı 120,4 mnb olarak saptanmıştır (11). Son birkaç yılda Türkiyede insidans ve prevalans oranları sabit bir seyir gösterecek şekilde, ülkemiz 2001-2014 yılları arasında dünyada prevalansı en fazla artan ilk 10 ülke arasında yer almıştır (12). SDBH sıklığında görülen bu artışın temel iki sebebi, toplum nüfusunun yaş ortalamasının artması ve en önemli komorbidlerden olan DM’nin ülkemizde epidemi haline gelmesidir.

2.1.4. Etiyoloji

Kronik böbrek hastalığının etiyojisi, hastalığın gelişmesine yol açan nedenler ve risk faktörleriyle ilgilidir KBH, çeşitli hastalıklar, yaşam tarzı alışkanlıkları ve genetik yatkınlıklar gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanabilen ilerleyici bir durumdur. KBH'nin en yaygın nedeni, kötü kontrol edilen DM'dir. KBH'nin diğer sık görülen nedenleri HT, glomerülonefrit ve kronik interstisyel nefritlerdir. Bununla beraber hastalığın etiyojisinin yaklaşık %80'inde sorumlu tutulan ilk üç hastalık DM, HT ve kronik glomerülonefrittir. Türk Nefroloji Derneği (TND) 'nin 2017 de yayınladığı kayıtlarına göre ülkemizde de ilk üç etiyojide başı bu üç hastalık çekmektedir (13).

Kronik böbrek hastalığına yol açan etkenler, ülke, ırk, yaş ve cinsiyet gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Geçtiğimiz yıllarda KBH'ye yol açan en yaygın etiyojistik nedenleri glomerülonefritler oluştururken iken günümüzde en sık karşılaşılan altta yatan nedenler DM ve HT olmuştur. Ülkemizde SDBH'ye yol açan başlıca nedenler arasında DM ve HT oranları giderek artarken, glomerülonefrit ve tübülointerstisyel nefritlerin oranı azalmaktadır (14).

Tablo 2. Türkiye'de diyalize yeni başlayan hastalarda etiyojistik nedenlerin zamanla değişimi.

	1995	2001	2006	2011	2016
Diabetes mellitus	15.3	25.3	28.9	36.2	38.5
Hipertansiyon	9.2	17.2	23.3	28.3	24.6
Glomerülonefrit	28.1	22.3	6.6	5.9	6.3
Tübülointerstisyel nefrit	12.0	4.0	3.9	2.0	0.9
Kistik böbrek hastalıkları	5.2	5.8	5.3	3.1	4.2

2.1.5. Fizyopatoloji

Kronik böbrek hastalığının fizyopatolojisinde böbrekte doğuştan bulunan anomaliler, nefronlarda inflamasyon ve immünkompleks birikimi, DM ve HT'de glomerülleri oluşturan kapiller endotelinde değişiklikler gibi faktörler yer almaktadır. İşlevlerini çeşitli nedenlerden

yitirmiş, fibroze ve skleroze nefronların yitirdikleri görevler kalan nefronlar tarafından gerçekleştirilmesi gerektiği için bu nefronlarda glomerüllerden filtrasyon artışı (hiperfiltrasyon) ve glomerüllerde büyüme (hipertrofi) gelişir. Bu şekilde fonksiyonel bir adaptasyonla nefron içindeki kan basıncı ve kan akımının artar, glomerüler yapı bozulur ve filtrasyon bariyerinin işlevini yitirmesi ile kalan nefronların da skleroze olarak devre dışında kalmasına neden olur. Bu mekanizmalarla böbreğin en küçük yapısal birimi nefronda renin anjiotensin aldesteron sistemi (RAAS) aktivitesi artar. RAAS'daki bu aktivite artışının, hem kompanse edici adaptif yanıtların geliştirilmesinde, hem de maladaptif kabul edilebilecek yanıtlara dönüşmesinde katkısı vardır. Bu mekanizmalar KBH'de, izole bir hasarın yıllar içinde nasıl renal fonksiyonda ilerleyici bir azalmaya yol açtığını açıklamaktadır (15).

Tablo 3: Kronik böbrek yetmezliğinin progresyonunda rol oynayan faktörler

Proteinüri	Metabolik asidoz
Tedavi ile regüle edilemeyen HT	Fosfat retansiyonu
Altta yatan komorbid hastalığın tipi	Yüksek proteinli diyet
Erkek cinsiyet	Sigara içimi
Obezite	Hiperlipidemi
Diabetes Mellitus	

2.1.6. Klinik Semptom ve Belirtiler

Kronik böbrek hastalığının erken evrelerinde çoğunlukla hastalarda semptom görülmemektedir. Ancak ortaya çıkabilecek semptomlar ciddi, hafif ya da anazarka ödemden idrar renginde koyulaşma, köpük varlığına da idrarda kanamaya kadar uzanan farklılıkta da kendini gösterebilir. Aslında bu belirtiler altta yatan etiyolojinin anlaşılmasında yol gösteren belirti ve bulgularıdır.

Kronik böbrek hastalığının erken belirtilerinden birisi de noktüridir. Erken evrelerden itibaren, glomerüllerin süzme işlevi sırasında reabsorpsiyon mekanizmalarında oluşan hasar nedeni ile idrarı konsantre etme işlevi bozulur, poliüri ve bunun bir parçası olarak da noktüri görülür. Erken evrelerde bu belirtilerin sessiz seyir etmesi nedeni ile , özellikle diyabetik ve hipertansif hastalarda KBH gelişimi riski yüksek olduğundan düzenli idrar kontrolü yapılması önem taşır.

Kronik böbrek hastalığında Evre 3'ten itibaren aneminin sıklığı artması ile birlikte hastalarda halsizlik, kolay yorulma, efor dispnesi gibi belirtiler sıklıkla görülür.

Kronik böbrek hastalığında ilerleyen evrelerinde sıklıkla ortaya çıkan kaşıntı ise üre, fosfor ve parathormon yüksekliklerinin birlikte bir sonucudur. Üremik toksinlerin sinir uçlarına uyurarak kaşıntıya neden olduğu hipotezlerden biridir. Aynı zamanda üremik toksinlerin atılımının giderek azalması ile, hastada, iştahsızlık, bulantı ve genel bir düşkünlük hali başlar (16).

2.1.7 Komplikasyonlar

2.1.7.1 Anemi

Kronik böbrek hastalığına bağlı anemi, GFR 60 ml/dk/1.73m² civarında ortaya çıkmakla beraber, GFR 30 ml/ dk/1.73m² altına indiğinde ise sıklığında artış görülmektedir. KBH'de görülen aneminin pekçok sebebi mevcuttur. Eritropoietin eksikliği, demir eksikliği, inflamasyon, parathormon yüksekliğine bağlı gelişen kemik iliği fibrizosi, beslenme bozuklukları, eritrositlerin yaşam ömrünün kısalması gibi nedenlere bağlı gözlenebilir.

Aneminin değerlendirilmesinde serum ferritin, demir ve total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve transferin saturasyonu (TSAT) ölçümü kullanılır. KBH hastalarında anemi tedavisinde önce demir eksikliği giderilir; yetersiz kaldığı durumlarda ise eritropoetin stimulan ajan (ESA) tedavisi uygulanır. Aneminin tedavi edilmemesi durumunda, kardiyak debide artış, sol ventrikül hipertrofisi ve kalp yetmezliği (KY), immün sisteminde bozulmalar görülebilir. Bu nedendir ki uygun tedavi yöntemleri anemili hastanın yaşam kalitesini ve yaşam süresinin azalmasını engelleyebilir (17).

2.1.7.2 Dislipidemi

Kronik böbrek hastalığında hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğunun erken evrelerinden itibaren dislipidemi gelişir, bu da hastalığın progresyonunu arttırabilir. KBH'de en sık görülen lipid metabolizması bozukluğu hipertrigliseridemidir. Genellikle yüksek trigliserit seviyelerine düşük HDL kolesterol ve normal total kolesterol seviyeleri eşlik eder (18).

Kronik böbrek hastalığı, KVH gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür ve KVH derecesi KBH şiddeti ile yakından ilişkilidir. İlerleyen böbrek hastalığında bozulmuş lipid metabolizmasının hızlanmış ateroskleroza sebep olduğu ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimini hızlandığı gösterilmiştir. Örneğin, GFR'si 60 mL/dak/1,73 m²'nin altında olan

hastalarda KY riski üç kat artarken, son dönem böbrek hastalığı olan veya diyalize giren hastalarda tüm nedenlere bağlı kardiyovasküler olay riski 10-30 kat artmaktadır.

Klinik çalışmalarda KBH hastalarında LDL-kolesterol düzeylerindeki azalmanın KVH riskindeki azalmayla doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. Dislipidemi, aterom ve arteriosklerotik plakların gelişme riskini artırır. KBH, vasküler ve miyokardiyal yeniden şekillenme süreçlerine, vasküler yaşlanmaya ve miyokardiyal fibroze katkıda bulunan sistemik ve kalıcı bir proinflamatuvar duruma neden olur. Bunun sonucunda damar kalınlığını artırır ve direnci azaltır, kan basıncı değişikliklerine sebep olur. Bu nedenle dislipidemiden kaynaklanan KVH, KBH hastalarında daha yüksek mortalite ve morbiditeye katkıda bulunan bir faktör olmaya devam etmektedir (19).

2.1.7.3. Kemik ve Mineral Metabolizması

Kronik böbrek hastalığında kemik ve mineral metabolizmasına ait patolojiler klinik bulgular ve laboratuvar incelemesi ile konulur. Laboratuvar incelemesinde serum kalsiyum, fosfat, magnezyum, paratiroid hormonu (PTH) ve D vitaminine bakılır. Kemik ve mineral metabolizmasındaki anormallikler iskelet sisteminde renal osteodistrofi olarak bilinen kemiğin komplek patolojilerine sebep olur. Renal osteodistrofi spektrumunda Osteitis fibroza, osteopeni, osteomalazi, adinamik kemik hastalığı veya osteoporoz gibi hastalıklar bulunmaktadır.

Bu hastalıklar aralarında yüksek döngülü ve düşük döngülü kemik hastalıkları olarak ayrılır. Yüksek döngülü kemik hastalığında osteoblastik aktivite yüksektir ve buna bağlı olarak kemik rezorpsiyonu artmıştır. Düşük döngülü kemik hastalığında ise osteoblastik ve osteoklastik aktivite azalmıştır ve kemik turnoverı düşüktür (20).

Yaşlı, diyabetik ve özellikle KBH neden ile paratiroidektomi yapılmış olan hastalarda D vitamini ve alüminyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçların kullanması nedeni ile sıklıkla düşük döngülü kemik hastalığı görülür. Bu nedenledir ki KBH'de kemik ve mineral metabolizmasının yakından takibi önemlidir (21).

2.1.7.4. Malnütrisyon

Malnütrisyon, SDBH'ye gelişimini hızlandırma, KBH hastalarında enfeksiyöz komplikasyonların ortaya çıkmasını hızlandırma potansiyeline sahip olduğu göz önüne alındığında, KBH'li hastalar için önemli bir risk faktörüdür ve uzun süreli hastanede kalış

nedeniyle hastalığın ekonomik yükünü artırmaktadır. Malnütrisyon, yetersiz besin alımını nedeni ile vücut yağsız kütlelerinin azalması yol açan bir durum olarak tanımlanır.

Kronik böbrek hastalığında obezite, fosfor ve potasyum kısıtlayıcı diyet reçeteleri, iştahsızlık ve üremiye bağlı anoreksi nedeniyle düşük protein ve enerji alımından yavaş yavaş etkilenmektedir. Klasik olarak yetersiz besin alımına bağlı zayıf beslenme durumu olarak bilinen "protein enerji yetersiz beslenmesi" veya "protein enerjisi israfı" büyük bir sorundur çünkü protein ve diğer uygun besinler hücre, doku gelişimi ve homeostazis için gerekli olan substratı sağlar (22).

Kronik inflamatuvar durum anoreksiyi tetikler, protein ve kalori alımını azaltır ve albümin sentezini azaltarak protein enerji israfına ve hipoalbüminemiye neden olur. Yapılan çalışmalarda hipoalbüminin tek başına kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığına dair veriler 120 (23).

2.1.7.5. Endokrin Anormallikleri

Kronik böbrek hastalığında üremik toksinler sıklıkla glukoz ilişkili metabolizmaları etkiler. Özellikle kronik metabolik asidoz ve hiperparatiroidinin insülin sekresyonunda bozulmaya yol açması bu etkilenmenin başlıca sebeplerindedir . Aynı zamanda SDBH’de insülinin renal klirensi azalması nedeni ile bu hastaların DM tedavisinde insülin ihtiyacında belirgin azalma görülür.

Sekonder hiperparatiroidi aynı zamanda etkisindeki diğer parametreler (kalsiyum, fosfor ve vitamin D) ile birlikte hastalardaki kaşıntı, kardiyomiyopati, anemi, empotans, nöropati ve renal osteodistrofi gibi pek kliniğinin patogenezinde rol aldığı belirlenmiştir.

Hipotalamus – hipofiz – tiroid aksında çoğunlula tirotropin salgılayıcı hormon (TRH) yanıt bozulmuş olup KBH olan bireylerde guatr sıklığı genel popülasyona göre artmıştır. Bunun bir nedeni KBH’de çeşitle nedenlerden dolayı T4’ün T3’e dönüşümü bozulması sebebi ile bireylerde serbest T4 düzeyleri sıklıkla normal iken serbest T3 düzeyleri düşük seyreder. TSH düzeyleri de genelde normal olup hastalar klinik olarak sıklıkla ötiroiddir.

Üreme sistemiyle ilgili sorunlar her iki cinsiyette de görülebilir. Özellikle erkeklerde prolaktin seviyeleri SDBH’ye gelindiğinde artar ve bu da jinekomasti ve seksüel disfonksiyona neden olabilir. Testosteron seviyelerinin ise sıklıkla düşük veya normal olması beklenir (24, 25).

2.1.7.6 Nörolojik Komplikasyonlar

Kronik böbrek hastalığında böbrek yetmezliğine yol açan hastalıklar, iyon elektrolit bozuklukları, uzaklaştırılmayan üremik toksinler ya da toksinlerin hemodiyalizin ilk seanslarında hızlıca uzaklaştırılması, ilaç ve toksin gibi maddelerle zehirlenmeler kan basıncındaki düzensizlikler, beslenme bozuklukları gibi nedenlerle nörolojik komplikasyonlar gelişebilir. Üremik toksinlere bağlı üremik ensefalopati, periferik nöropati görülebilir. Vagal sinirde oluşan hasara bağlı olarak gastroparezi, erektil disfonksiyon ve üriner yada fekal inkontinans gibi otonomik nöropati bulguları görülebilir.

2.2. Kronik Böbrek Hastalığı ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalık (KVH), SDBH olan hastalarda en sık eşlik eden komplikasyonlardan biridir ve morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir. SDBH hastalarında ölüm nedenlerinin %45 ila %50'sini oluşturur. DM ve HT dahil olmak üzere bilinen KVH risk faktörleri ayarlandıktan sonra bile, mortalite riski KBH'nin kötüleşmesi ile birlikte giderek artar. GFR ~60 ila 75 ml/dak/1,73 m²'nin altına düştükçe, KVH geliştirme olasılığı doğrusal olarak artar ve KBH evreleri 3 ile 4 (15-60 ml/dak/1,73 m²) olan hastalar, KBH'yi olmayan hastalara kıyasla sırasıyla yaklaşık iki ve üç kat daha fazla KVH mortalite riskine sahiptir (26). Hemodiyaliz alan hastaların %80'inde kardiyovasküler komplikasyonlar görülmüştür. Bunun başlıca sebepleri ventriküler hipertrofinin yanı sıra kronik hacim yüklenmesi, anemi, inflamasyon, oksidatif stres, kronik böbrek hastalığı-mineral kemik bozukluğu ve üremik yükün verdiği hasardan kaynaklı olması muhtemeldir.

Koroner arter hastalığı ve sol ventrikül hipertrofisi (LVH) için önemli bir risk faktörü olan HT'nin sıklığı KBH olan hastalarda yüksektir (%87-90). KBH olan hastaların en az %35'inde nefroloğa başvuru sırasında iskemik bir olaya (miyokard enfarktüsü veya angina) dair kanıt vardır. LVH prevalansı, KBH'nin her evresinde artar ve diyalize başlandığında %75'e ulaşır. LVH için değiştirilebilir risk faktörleri arasında, böbrek hastalığının her evresinde görülebilen anemi ve sistolik kan basıncı yer alır (27).

2.3. Risk Faktörleri

2.3.1. Geleneksel Risk Faktörleri

2.3.1.1. Yaş, Cinsiyet ve Sigara

T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği'nin (TND) 2023 de yayınladığı ortak rapora göre 2023 yılında Türkiye'de diyaliz alan SDBH insidansı milyon nüfus başına (mnb) 120,4 olarak bulunmuştur. Yıllık insidans erkeklerde (190,9 mnb) kadınlardan (128,6 mnb) daha yüksek olup, yaş ilerledikçe artmaktadır. HD ve transplantasyon ile tedavi edilen SDBH insidansı erkeklerde kadınlardan belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır. Kronik böbrek hastalarının tüm yaş gruplarında MI insidansı erkeklerde, kadınlara göre yaklaşık 2,5 kat daha fazladır (9).

Sigara içmek erken evre KBH hastalarında ilerlemeyle ilişkilidir ve diyaliz hastalarında rezidüel böbrek fonksiyonunu olumsuz etkileyebilir. Sigara içmek, KY, periferik vasküler hastalık ve her türlü nedene bağlı ölümle güçlü bir şekilde ilişkilidir (28).

Tablo 4: KBH'de KVH için risk faktörleri

Geleneksel Risk Faktörleri		
Erkek Cinsiyet	İnflamasyon	Volüm Yüklenmesi
Sigara	Endotel Disfonksiyonu	Hiperhomosisteinemi
Diabetes Mellitus	Oksidatif Stres	Üremik Toksinler
Hipertansiyon	Sempatik Aktivasyon	Vasküler Kalsifikasyon
Sol Ventrikül Hipertrofisi	Proteinlerin Karbamilasyonu	Hiperparatiroidizm
İnsülin Rezistansı	Fosfat retansiyonu	
Dislipidemi	Anemi	

2.3.1.2. Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus, SDBH'nin gelişiminde en sık etiyolojik nedendir. Diyabetik hastalarda dislipidemi, HT, artmış oksidatif stres ve inflamasyon belirtileri KVH için başlıca risk faktörlerini oluşturur. Diyaliz başlanan diyabetik hastalar diyabetik olmayan SDBH'li hastalar ile karşılaştırıldığında DM'nin tüm ölümler ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili ölümler için

bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Diyabetik hastalarda risk KAH için %65, erken ölüm için %36, Miyokard İnfarktüsü (MI) sonrası ölüm için %34' tür (29).

2.3.1.3. Hipertansiyon

Kronik böbrek hastalığı olan hastaların yaklaşık %60-90 kadarında diyaliz tedavisine başlamadan önce HT mevcuttur. HT, tek başına KVH için önemli bir risk faktörüdür. Düşük kan basıncı KBH hastalarının mortalitesi ile koreledir. İzole sistolik HT ile birlikte seyreden artmış nabız basıncı KBH hastalarında en sık görülen damar içi basın anomalisidir. Bunun patofizyolojisinde damar sertliği artırarak sol ventrikül disfonksiyonu ve sonunda KKY gelişir. HT, LVH'ne neden olarak, KBH'daki kardiyak hasarda önemli bir rol oynar. Bansal ve arkadaşları ortalama kan basıncındaki artışın, yaş, DM, iskemik kalp hastalığı, hemoglobin ve serum albüminin de düzelme sağlandığında bile, LVH'de ilerleyici bir artışa, KY'ye ve iskemik kalp hastalığına neden olduğunu göstermişlerdir (30).

2.3.1.4. Dislipidemi

Dislipidemi, diyaliz hastalarında sık karşılan bir metabolik bozukluktur. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında serum trigliseritlerinde ($p=0,002$), lipoprotein (a) ($p=0,001$) ve C Reaktif Proteininde ($p=0,008$) önemli bir artış olduğu gözlemlenmiştir. Bunun aksine hastalarda serum toplam kolesterolünde ($p=0,01$), HDL kolesterolünde ($p<0,001$), LDL kolesterolünde ($p=0,005$) ve apolipoprotein AI'da ($p<0,001$) da anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Paradoksal olarak yüksek serum kolesterolünden ziyade düşük serum kolesterolü diyaliz hastalarında düşük survey ile ilişkilendirilmiştir. Artmış Lipoprotein (a) seviyeleri de KVH için artmış mortalite ile ilişkilidir (31).

Hemodiyaliz hastalarında kolesterol metabolizması üzerine yapılan bir çalışmada koroner arter hastalığının varlığında ve ya yokluğunda, HD hastalarının HD olmayan hastalara göre daha düşük kolesterol konsantrasyonları gösterdiği tespit edilmiştir ve bunun sonucu olarak bu hastalarda kolesterol emilimlerinin hızlandırılabilirliğini göstermiştir. Ancak, daha yüksek mass BMI ile ilişkili olan daha yüksek kolesterol sentezi, HD hastalarında koroner arter hastalığının varlığı için bağımsız bir öngörücü olabilir (32).

2.3.2. Geleneksel Olmayan ve Üremi Spesifik Risk Faktörleri

2.3.2.1 Oksidatif Stres

Yapılan çalışmalarda artmış oksidatif stresin (serbest radikallerin normalden fazla bulunuşunun) aterogenez ve aterosklerotik kardiyovasküler olaylar ve diğer SDBH komplikasyonları ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Oksidatif stres, reaktif oksijen ürünleri ve antioksidan koruyucu sistemler arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanır. Diyaliz hastalarının çoğunda kronik inflamasyon mevcuttur. Yapılan çalışmalarda C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6), fibrinojen ve beyaz küre sayısı gibi çeşitli inflamasyon markerlarının, kronik böbrek hastalarının mortalitesi için güçlü ve bağımsız prediktörler olduklarını gösterilmiştir (33).

Hipoalbuminemi KBH'de diğer bir güçlü sonuç belirleyicidir ve inflamatuvar biyomarkerları ile güçlü biçimde ilişkilidir. İnflamatuvar yanıt esnasında düzeyi düşen plazma proteinlerine negatif, artanlara ise pozitif akut faz reaktanı denir. İnflamatuvar belirteç olan CRP ile proinflamatuvar sitokinlerin artışı KBH hastalarında mortalite artışına yol açmaktadır. İnflamasyonda artan CRP, IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ateş, halsizlik, iştahsızlık, bulantı-kusma, malnütrisyon ve ateroskleroz gibi çeşitli sistemik etkileri vardır. CRP ile birlikte IL-6, tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) vasküler kalsifikasyon, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu gibi aterojenik özelliklere sahip olabilirler (34).

2.3.2.2. Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu KBH'de sıkça görülmektedir. Bu duruma yol açan faktörler; inflamasyon, oksidatif stres, homosisteinemi yüksekliği, lipid profilinin bozukluğu, hiperglisemi ve HT olarak özetlenebilir. NO sentazın endojen inhibitörleri böbrek yetmezliğinde eliminasyonun azalması nedeni birikir ve NO seviyelerinde normale göre azalmaya sebep olur. NO düzeyindeki bu azalma, KBH ile ilişkili endotelyal disfonksiyondaki başlıca patofizyolojiden sorumludur. KBH'de görülen endotelyal hasar hem büyük hem de küçük çaplı arterlerde izlenmektedir (35).

2.3.2.3. Anemi

Aneminin tek başına iskemik KY'ye yol açan mekanizmalara dahil olduğu bilinmekle beraber ayrıca de novo KY ve mortalite artışı ile ilişkili de bulunmuştur. Anemi SDBH'de son ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül dilatasyonu oluşmasında temel nedenlerinden biridir.

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki Hemogloblin düzeyindeki her 1 gr/dl'lik düşme LV kitle indeksinde 10 gr/m² lik artışa sebep olmaktadır (36).

2.4.2.4. Sekonder Hiperparatiroidizm ve Mineral Metabolizması

Kalsiyum ve fosfor metabolizmasına ait bozuklukları KBH'nin erken evrelerinde de başlar ve HD alan hastaların hemen hemen hepsinde görülmektedir. Kemik mineral metabolizmasındaki bozukluklar ateroskleroz ve arteriel kalsifikasyonun olası güçlü nedenlerindedir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, hiperfosfatem ve yüksek kalsiyum x fosfor çarpımının mortalitenin bağımsız, güçlü bir risk belirleyicisi olduğunu göstermiştir.

Yüksek PTH, kemiklerden kalsiyum ve fosfor salınımını artırır. Bu iyonlar dolaşıma geçer ve özellikle damar düz kas hücrelerinde kalsiyum-fosfor çökmesine ve diğer bir deyişle kalsifikasyona neden olabilir. Medial vasküler kalsifikasyon özellikle elastik arterlerde damar sertliği, HT ve LVH riskini artırır (37).

Vasküler kalsifikasyon sadece aterosklerotik damarlarda pasif kalsiyum-fosfat birikimini değil aynı zamanda vasküler yapıların aktif kemikleşmesini de içerir. Hiperfosfatem ve artan kalsiyum-fosfat ürünü, üremik hastalarda vasküler kalsifikasyonlara önemli katkıda bulunur ve ayrıca artan mortalite ile ilişkili görünmektedir (38). Özellikle, fosfatın yüksek kan düzeyleri ektopik kalsifikasyonlar ve kalsiflaksi riskinin artması ile ilişkilidir. Ne yazık ki, KBH'da vasküler kalsifikasyonu artırmada hiperfosfatem, yüksek kalsiyum-fosfat ürünü, sekonder hiperparatiroidizm veya böbrek hastalığının patojenik mekanizmaları hala tam olarak anlaşılamamıştır (39).

Vasküler kalsifikasyonların daha yüksek morbidite ve mortaliteye neden olduğu bildirilmiştir. Artmış serum fosfat düzeyleri de vasküler kalsifikasyon ve kardiyak ölümler özellikle KAH ve ani ölümden ileri gelen ölümler ile ilişkisi saptanmıştır. KBH da serum fosfatının kontrolü, kalsiyum-fosfat ürünüdeki artışları, sekonder hiperparatiroidizmi ve dolayısıyla ektopik kalsifikasyonları önlemede çok önemlidir. KDIGO Kılavuzları, ikincil hiperparatiroidizm kontrolünü kardiyovasküler risk azaltımı için önermektedir (40).

2.3.2.5. Kardiyovasküler Kalsifikasyon

Vasküler kalsifikasyon (VK), damar duvarının intima ve medya katmanlarında kalsiyum fosfat kristallerinin patolojik birikimi ile endotel hasarına neden olan kronik böbrek yetmezliği, DM, HT ve ateroskleroz gibi hastalıklarda sıkça görülür ve bu durum, genç yaşlarda bile artan

morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (41). KBH da kardiyovasküler kalsifikasyon, hem genel hem de üremiye özgü risk faktörlerinin etkisiyle artar. Bu sürece karşı bazı biyolojik koruyucu mekanizmalar (anti-kalsifikasyon faktörleri) olsa da, dengesizlik durumunda damar sertliği ve kardiyovasküler olay riski belirgin şekilde yükselir (42).

Son 25 yıl içinde yapılan araştırmalar, aterosklerotik plak oluşumunda inflamasyon ve kazanılmış immünitinin de önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. VK, diyaliz süresi ve etkinliği, ileri yaş, serum Ca x P çarpanı ve fosfor seviyeleri, D vitamini tedavisi ve hiperparatiroidizm ile ilişkilendirilmiştir. Mineral bakımından zengin bu plaklar, atardamar sertliğine neden olarak hastaları hücresele düzeyde fibrozis, inflamasyon ve oksidatif stres riski altına sokar.

Kardiyovasküler kalsifikasyon, arteriyel media, aterosklerotik plaklar, miyokard ve kalp kapaklarını etkileyebilir. Medial kalsifikasyon, arteriyel sertliğe yol açarak nabız basıncının yükselmesine neden olur. Bu durum, sol ventrikül hipertrofisine ve artan kardiyovasküler mortalite riski ile ilişkilidir. Klinik bir bakış açısından, VK önemli bir sorundur ve KAH ve periferik arter hastalığı (PAD) tedavisinde daha kötü sonuçlarla ilişkilidir. Koroner kalsifikasyon, perkütan koroner girişimden (PCI) sonra daha kötü sonuçlarla ilişkilidir ve VK, alt ekstremitte PAD için revaskülarizasyondan sonra daha yüksek amputasyon riskiyle ilişkilidir (43).

Tablo 5: Kronik böbrek hastalığında kardiyovasküler kalsifikasyon risk faktörleri

Pro-kalsifikasyon Faktörleri (Genel)	Üremiye Bağlı Pro-kalsifikasyon Faktörleri	Anti-kalsifikasyon Faktörleri
İleri yaş	Üremik serum	Magnezyum
Erkek cinsiyet	Hiperfosfatemi	Matrix GLA proteini
HT	Artmış kalsiyum × fosfor ürünü	Kemik morfogenetik protein-7 (BMP-7)
DM	Eksojen D vitamini tedavisi	Pirofosfat
Sigara	Yüksek PTH düzeyleri	Osteopontin
Yüksek LDL Kolesterol	Diyaliz süresi	Osteoprotegerin
Düşük HDL Kolesterol	Hiperkalsemi	PTHrP

Genetik yatkınlık	Kronik inflamasyon	HDL
Yüksek leptin düzeyleri	Azalmış fetuin-A düzeyleri	Fetuin-A

2.3.2.6. İleri Glikolizasyon Son Ürünleri (AGEs)

Proteinlerin enzimatik olmayan glikozilasyonu ve oksidatif tepkimler sonunca AGE'ler, meydana gelir. İn vivo olarak, birkaç AGE'nin yapısı bilinmektedir. KBH'de N-carboxymethyllysine (CML), Pentozidin ve diğer ileri glikolizasyon son ürünleri birikir. Bu birikim arteroskleroz ve diyaliz ilişkili amiloidoz gelişimine katkıda bulunabilir. Ancak, yükselmiş pentozidin veya CML seviyeleri, kronik böbrek hastalığında mortaliteyi ön görmede kullanılmaz ve diğer ileri glikozilasyon son ürünlerinin böbrek hastalığındaki rolü henüz tam olarak anlaşılammıştır (44).

2.3.2.7. Hiperhomosisteinemi

Hiperhomosisteinemi, özellikle KBH evre 5 hastalarında yüksek prevalansa sahiptir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, hiperhomosisteineminin KBH evre 5 hastalarında oldukça yaygın olduğunu ortaya koymuştur. Örneğin, Çin'de yapılan bir çalışmada, evre 5 hastalarının %83,75'inde hiperhomosisteinemi saptanmıştır . Bu durum, böbrek fonksiyonlarının bozulmasıyla homosistein düzeylerinin arttığını ve vasküler komplikasyon riskinin yükseldiğini göstermektedir. Bu nedenle, homosistein düzeylerinin izlenmesi ve yönetimi, özellikle ileri evre KBH hastalarında, vasküler komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir (45).

2.4. KBH' de Görülen Kardiyak Hastalıklar

2.4.1. Hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi:

Kronik böbrek hastalığı ile HT ve LVH arasındaki ilişki, kardiyovasküler sağlık açısından önemli bir konu olarak ön plana çıkmaktadır. Nitta ve arkadaşlarının araştırmasında, KBH'li hastalarda LVH'nin prevalansı %70 olarak bildirilmiştir ve bu durum, böbrek fonksiyonundaki azalma ile ilişkili risk faktörlerini ortaya koymaktadır (46). Ayrıca, Law ve ekibi, KBH ile ilişkili kardiyomiyopati özellikleri arasında artmış sol ventrikül kütlesi ve hipertrofiyi vurgulamıştır (47). Bunun yanı sıra, Maqbool tarafından 2023 yılında yapılan araştırmalar, KBH hastalarının hem diastolik hem de sistolik disfonksiyon riskinin arttığını ortaya koymaktadır (48).

Kronik böbrek hastalığında HT'nin gelişiminde başlıca mekanizma volüm yüklenmesidir. Glomerüler filtrasyon hızının azalmasına bağlı olarak sodyum ve suyun atılımında azalma

meydana gelir ve bu durum intravasküler volümün artmasına neden olur (49). Volüm yükünün yanı sıra, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu, sempatik sinir sistemi tonusunun artması ve vazodilatör etkiye sahip prostaglandinlerin renal üretimindeki azalma da vazokonstriksiyona katkıda bulunur (50). Bu patofizyolojik değişiklikler sonucu sistemik vasküler direnç artar ve HT gelişir. KBH'li hastalarda HT'nin kontrol altına alınabilmesi çoğunlukla sıvı yükünün azaltılmasıyla mümkündür. Özellikle HD hastalarında, kuru ağırlığa ulaşılması kan basıncının normale dönmesini sağlayabilir (51).

Hipertansiyon, KBH'nin erken evrelerinde ortaya çıkabilmekte ve hem böbrek fonksiyonlarında hızla bozulmaya hem de KVH gelişimine zemin hazırlamaktadır. Geniş çaplı epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, hem diyabetik hem de non-diyabetik bireylerde kan basıncı düzeyinin böbrek fonksiyon kaybı hızıyla pozitif yönde ilişkili olduğunu göstermektedir (52). KBH'nin ilerleyen evrelerinde tedavi amacıyla uygulanan eritropoetin ve benzeri eritropoez stimülan ajanların kullanımı, kan basıncında artışa neden olabilmekte; bu da antihipertansif tedavi gereksinimini artırmaktadır (53). Bu nedenle, KBH yönetiminde HT'nin dikkatli takibi büyük önem taşımaktadır.

Hemodiyaliz tedavisinden bağımsız olarak kardiyak outputu artırmakta ve bu artış sonucunda sol ventrikül hipertrofisine (LVH) neden olabilmektedir. Bu durum, oksijen taşıma kapasitesinin azalması ve arteriyovenöz fistül (AVF) yoluyla gelişen düşük periferik direnç gibi mekanizmalarla ilişkilidir (54). Uzun süreli HT ve volüm yüklenmesinin de eşlik etmesiyle LVH, SDBH hastalarında kardiyak mortalitenin önde gelen belirleyicilerinden biri haline gelmektedir (55). Dolayısıyla, bu hasta grubunda LVH'nin erken tanınması ve hemodinamik yüklerin azaltılması, kardiyovasküler prognoz açısından kritik öneme sahiptir.

2.4.2. İskemik kalp hastalığı:

Kronik böbrek hastalığında, KAH prevalansının artmasında hem klasik hem de KBH'ye özgü risk faktörleri önemli rol oynamaktadır. Klasik kardiyovasküler risk faktörleri arasında DM, HT, hipervolemi, dislipidemi, artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi ve hiperhomosisteinemi yer alır (56). Öte yandan, KBH'ye özgü risk faktörleri olarak anemi, hiperfosfatemi, sekonder hiperparatiroidi ve kronik mikroi inflamasyon ön plana çıkmaktadır (57). Bu faktörlerin tümü, LVH ve mikrovasküler disfonksiyona neden olarak miyokardın iskemiye karşı toleransını azaltır. Sonuç

olarak, iskemik kalp hastalığının gelişme riski belirgin şekilde artar ve bu durum KBH'li hastalarda kardiyovasküler mortalitenin temel nedenlerinden biri haline gelir (58).

Bu faktörler birlikte çalışarak miyokardiyal iskemiye zemin hazırlar. Anemi, dokulara oksijen taşınmasını azaltarak miyokardiyal oksijen talep-arz dengesini bozar. AVF ve volüm yükü, artmış kardiyak output ve LVH'ye yol açarak miyokardiyal oksijen ihtiyacını artırır. Diğer yandan, KBH'ye eşlik eden oksidatif stres ve azalmış nitrik oksit (NO) biyoyararlanımı, endotelial disfonksiyona neden olur; bu da koroner vazodilatasyon kapasitesini azaltır ve mikrovasküler perfüzyon bozukluklarıyla sonuçlanır (59).

Kalsiyum-fosfor metabolizmasındaki bozukluklar ve kronik inflamasyon, koroner arterlerde medial kalsifikasyon ve aterosklerotik plak oluşumunu hızlandırır. Bu süreç, hem epikardiyal hem de intramural koroner arterlerin rijiditesini artırarak iskemik olay riskini belirgin şekilde yükseltir. Sonuç olarak, KBH hastalarında sessiz miyokardiyal iskemi, ani kardiyak ölüm ve akut koroner sendromlar gibi komplikasyonlar, normal popülasyona göre çok daha yüksek sıklıkta izlenmektedir (57).

2.4.3. Konjestif kalp yetmezliği:

Kronik böbrek hastalığı ve KKY, sıklıkla birlikte görülen ve birbirinin progresyonunu hızlandıran iki önemli klinik durumu temsil eder. Bu ilişki, "kardiyo-renal sendrom" olarak da tanımlanır. KBH'de sıvı ve sodyum retansiyonu, artmış sistemik vasküler direnç, HT ve anemi, LVH ve diastolik disfonksiyon gibi kardiyak yapısal ve fonksiyonel bozukluklara yol açarak KKY riskini artırır (60). Öte yandan, KY sonucu gelişen düşük kardiyak output, renal perfüzyonu azaltır ve böbrek fonksiyonlarını daha da kötüleştirir (61).

Kronik böbrek hastalığında görülen azalmış GFR, plazma volümünün artmasına neden olurken, aynı zamanda natriüretik peptidlerin ve diğer nörohormonal mediatörlerin (RAAS, sempatik sistem) aşırı aktivasyonu ile kalp üzerine ek yük bindirir (62). Bu yük, zamanla hem diastolik hem de sistolik KY yol açabilir. Özellikle ileri evre KBH hastalarında bu mekanizmaların birlikte çalışmasıyla yüksek output veya kombine KY tabloları gelişebilir. Dolayısıyla, KBH'li hastalarda KKY'nin tanı ve yönetimi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir ve her iki sistemin birlikte değerlendirilmesi, mortaliteyi azaltma açısından büyük önem taşır (63).

2.4.4. Aritmiler

Kronik böbrek hastalığında aritmi riski, hem yapısal kalp hastalıkları hem de elektrolit ve volüm dengesizlikleri nedeniyle belirgin şekilde artmaktadır. Bu hastalarda özellikle atriyal fibrilasyon (AF) ve ventriküler taşiaritmiler, sık izlenen klinik durumlardır. KBH'ye eşlik eden LVH, fibrozis, myokardiyal iskemi, ve diastolik disfonksiyon, atriyal ve ventriküler ileti yollarında yeniden giriş (re-entry) mekanizmalarını kolaylaştırır (63). Ayrıca hiperkalemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları, aksiyon potansiyelinin süresini değiştirerek ektopik odak oluşumuna neden olabilir (64).

Diyaliz sırasında oluşan hızlı volüm değişimleri, osmotik stres ve QT intervalinde uzama, torsades de pointes gibi malign ventriküler aritmilere zemin hazırlar (65). Üremik toksinlerin kardiyomyosit membran stabilitesini bozduğu ve iyon kanallarını etkileyerek elektrofizyolojik bozulmalara yol açtığı da gösterilmiştir. AF, KBH hastalarında t inme gibi tromboembolik olaylara yol açma potansiyeli açısından özellikle önemlidir; fakat bu hastalarda antikoagülasyon tedavisi, kanama riski nedeniyle karmaşık bir karar süreci gerektirir (66). Bu nedenlerle KBH'li hastalarda aritmi taraması, önleme stratejileri ve uygun elektrolit yönetimi büyük klinik önem taşır.

2.5. MİA SENDROMU

2.5.1. Malnütrisyon

Malnütrisyon, kelime anlamıyla beslenme bozukluğu olup, bir veya birden fazla besin ögesinin yetersiz ya da dengesiz alınmasına bağlı olarak gelişen patolojik bir durumdur. KBH ve özellikle SDBH'de olan hastalarda oldukça sık görülmekte olup, prevalansı çalışmalara göre %23 ile %75 arasında değişmektedir (67). Malnütrisyon, özellikle enerji ve protein alımındaki azalma sonucu yağ depolarının, somatik proteinlerin, özellikle iskelet kası kitlesi ve viseral proteinlerin, örneğin serum albüminin kaybı ile karakterizedir (68).

Son dönem böbrek hastalığında hastalarının normal fiziksel aktivitelerini sürdürebilmesi için önerilen günlük kalori alımı 35–38 kcal/kg/gün, protein alımı ise 1.2–1.4 g/kg/gün'dür. Ancak bu gereksinimlere rağmen, anoreksi, gastroparezi, diyetdeki kısıtlamalar, inflamasyon, metabolik asidoz ve diyetdeki monotonluk gibi nedenlerle yeterli enerji alımı sağlanamamaktadır (69). Özellikle HD sırasında amino asit ve küçük proteinlerin kaybı, katabolizmayı daha da artırarak negatif azot dengesine yol açar. Bu durum, Protein-Enerji Malnütrisyonu (PEM) olarak tanımlanır ve KBH'de en yaygın malnütrisyon formudur.

Kronik böbrek hastalarında malnütrisyonun saptanmasında çeşitli değerlendirme yöntemleri kullanılmaktadır. Bunlar arasında en yaygın kullanılanlar; antropometrik ölçümler (vücut kitle indeksi, triseps deri kıvrım kalınlığı, kas çevresi), serum albümin düzeyleri, Subjektif Global Değerlendirme (SGA) ve Protein Katabolizma Hızı (PCR) analizidir (70). İdeal bir değerlendirme yönteminin; tekrarlanabilir, kolay uygulanabilir, erişilebilir ve komorbid durumlar veya inflamasyondan minimum düzeyde etkileniyor olması beklenir. Ancak mevcut yöntemlerin hiçbiri bu kriterleri tam anlamıyla karşılayamamaktadır.

Antropometrik ölçümler özellikle kas kitlesi kaybı açısından bilgi verse de, sıvı retansiyonundan ciddi şekilde etkilenir. Serum albümin düzeyleri yaygın olarak kullanılan bir parametre olsa da, yalnızca beslenme durumunu değil aynı zamanda inflamasyon, hidrasyon durumu ve karaciğer fonksiyonları gibi birçok değişkenden etkilenmektedir. SGA yöntemi ise klinik gözlem ve hasta öyküsüne dayandığından sübjektif değişkenlik taşır. Bu bağlamda, yalnızca Protein Katabolizma Hızı (PCR) inflamasyondan en az etkilenen yöntem olarak öne çıkmakta ve ideal değerlendirme aracına en yakın seçenek olarak kabul edilmektedir (71).

Serum albümin düzeyi, protein-enerji malnütrisyonunun biyokimyasal bir göstergesi olarak kronik böbrek yetmezliği hastalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (72). Düşük albümin düzeyleri, SDBH hastalarında kötü prognozun önemli bir belirleyicisi olarak kabul edilmekte olup genellikle yetersiz protein alımı, protein kayıpları ve kronik inflamasyonla ilişkilidir (73).

Hipoalbümineminin temel nedenleri arasında azalmış hepatik albümin üretimi, metabolik asidozun katabolik etkilerive diyalize bağlı protein kayıpları yer alır (74). Hemodiyaliz sırasında, seans başına yaklaşık 8–12 g/gün amino asit kaybı olurken, periton diyalizi (PD) hastalarında bu miktar 8–15 g/gün'e çıkabilmektedir. Peritonit gibi inflamatuvar durumlar, bu kaybı 20 g/gün'e kadar artırabilir (75).

Albümün sentezinin inhibisyonunda üç ana mekanizma rol oynar: yetersiz protein alımı, metabolik asidoz ve kronik inflamasyon (76). Özellikle inflamatuvar yanıt sırasında, hepatik albümin üretimi baskılanır ve proinflamatuvar sitokinlerin (örneğin IL-6, TNF- α) etkisiyle albümin yerine akut faz proteinlerinin üretimi artar (77). Bu mekanizma, inflamasyonun malnütrisyonla ilişkisini açıklamaktadır. Nitekim, düşük serum albümin düzeyleri olan SDBH hastalarında CRP ve IL-6 gibi inflamasyon belirteçleri sıklıkla yüksek bulunmuştur (78).

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında inflamasyonun, serum albümin düzeylerini düşürerek malnütrisyonla katkı sağladığı açıkça gösterilmiştir. Proinflamatuvar sitokinlerin hepatik

albümin sentezini baskıladığı bu süreç, düşük serum albümin düzeylerinin yalnızca yetersiz protein alımıyla değil, aynı zamanda inflamatuvar bir yanıtla da ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır (72).

SDBY hastalarında görülen protein-enerji malnütrisyonu, etiyojilerine göre iki temel tipe ayrılmaktadır (79):

- **Tip 1 Malnütrisyon:** Ana neden yetersiz protein ve kalori alımıdır. Bu durum genellikle iştahsızlık, beslenme yetersizliği, gastrointestinal semptomlar veya sosyoekonomik kısıtlılıklar ile ilişkilidir. Uygun diyet müdahaleleri ve beslenme desteği ile düzeltilebilir. Bu grupta inflamasyon belirgin değildir ve komorbid hastalıkların sıklığı görece daha düşüktür.
- **Tip 2 Malnütrisyon:** İnflamasyonun ön planda olduğu durumdur. Kronik inflamatuvar süreçler, negatif akut faz proteini olan albüminin sentezini baskılar ve katabolizmayı artırır. Bu tip malnütrisyonun tedavisi daha zordur; çünkü altında yatan inflamatuvar durumlar devam ettiği sürece besin takviyeleri yeterli etkiyi gösteremeyebilir. Ayrıca, bu grupta kardiyovasküler hastalıklar ve diğer komorbiditelerin sıklığı daha fazladır (79).

Malnütrisyonun doğru şekilde saptanması, KBH'li hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltacak hedefe yönelik beslenme stratejilerinin geliştirilmesi açısından hayati önem taşır. Klinik belirtilerin zamanla gelişmesi ve semptomların belirgin olmaması, erken teşhis ve etkili tedaviye olan gereksinimi artırmaktadır. Malnütrisyon tedavisinin temel unsuru, etkili ve yeterli diyaliz uygulanmasıdır.

Tablo 6 : İki tip malnütrisyonun özellikleri

	Tip 1 Malnütrisyon	Tip 2 (MİA Sendromu)
Serum albümin düzeyi	Normal veya düşük	Düşük
Ek hastalık sıklığı	Az	Sık
Protein tüketimi	Düşük	Normal veya düşük
Protein katabolizması	Azalmış	Artmış
BMI	Düşük	Normal

Serum CRP düzeyi	Normal	Yüksek
Klinik durum	Düşük protein alımı	Ateroskleroz-İnflamasyon
Diyaliz ve beslenme ile düzelme	Evet	Hayır
İnflamasyonun varlığı	Hayır	Evet
Oksidatif stres	Artmış	Artmış

2.5.2. İnflamasyon:

İnflamasyon, organizmanın mikroorganizmalara (örneğin bakteri ve virüsler), toksinlere (özellikle diyaliz hastalarında biriken üremik toksinler) ve fiziksel ya da kimyasal iritanlara karşı verdiği, hayatta kalmayı amaçlayan savunma yanıtıdır. Bu fizyolojik yanıt, hasarı sınırlayarak doku bütünlüğünü korumayı hedefler. KBH hastalarında biriken üremik toksinler, bağışıklık sistemini sürekli olarak aktive ederek sistemik düzeyde kronik inflamatuvar bir durum yaratır. Bu bağlamda, KBH’li bireylerin inflamatuvar uyarıcılara karşı sağlıklı bireylere kıyasla yaklaşık 10 kat daha yatkın olduğu gösterilmiştir (80,81). Kronik böbrek yetmezliğinde inflamasyonu tetikleyen diğer başlıca etmenler arasında karbonhidrat ve proteinlerin oksidatif yıkım ürünlerinin,örneğin ileri glikasyon son ürünleri ve okside lipoproteinler birikimi yer alır. Bu ürünler vücutta yeterli düzeyde elimine edilemediği için inflamatuvar süreci sürekli kılmaktadır (72). Ayrıca, inflamasyonun önemli bir düzenleyicisi olan D vitamini eksikliği, diyaliz hastalarında yaygın olarak görülmekte ve inflamasyonun şiddetlenmesinde önemli rol oynamaktadır (82, 83).

Son dönem böbrek hastalığı hastalarında inflamasyonun sık görülmesi, hastalığın doğası gereği birçok faktöre bağlıdır. Bu bireylerde yüksek serum proinflamatuvar sitokin düzeylerinin saptanmasının başlıca nedenlerinden biri, vücuttaki persistan enfeksiyonlardır; özellikle ağız, diş ve diş eti kaynaklı kronik enfeksiyonlar sistemik inflamasyonu tetikleyebilir (84). Ayrıca, normal böbrek fonksiyonlarının kaybı nedeniyle proinflamatuvar sitokinlerin idrarla atılamaması, bu mediatörlerin vücutta birikmesine yol açar ve inflamatuvar yükü artırır (80). Vasküler giriş yolları ile ilgili problemler, özellikle arteriovenöz greft, AVFve diyaliz kateter enfeksiyonları, inflamasyonun sürekliliğine katkıda bulunan bir diğer önemli faktördür (85).Bununla birlikte, kullanılan biyo-uyumsuz diyaliz membranları, iğne ve kan seti gibi materyallerin vücutla teması da immün sistemi aktive ederek inflamatuvar yanıtı güçlendirebilir. Bu nedenle, diyaliz

hastalarında kullanılan malzemelerin biyouyumluluğu, sistemik inflamasyonu en aza indirmede kritik rol oynamaktadır (86).

Yükselen serum proinflamatuvar sitokin seviyelerinin, ateş, iştah kaybı, bulantı, kusma, aterosklerotik plak oluşumu ve albümin sentezinin engellenmesi gibi pek çok sistemik etkisi bulunmaktadır (72). Kanda inflamasyon belirteçleri olarak $TNF\alpha$, interlökin 1 (IL-1), IL-6 ve CRP bulunur. Uygulamada genellikle CRP takip edilir, diğerleri ise yaygın olarak kullanılmaz.

İnflamasyonun diyaliz hastalarında yalnızca biyokimyasal parametreleri değil, aynı zamanda prognozu da etkilediği gösterilmiştir. İnflamasyon bulguları taşıyan hastalarda eritropoetin direnci daha sık görülmekte ve bu hastaların hayatta kalma oranlarının inflamasyonun şiddeti ile ters orantılı olarak azaldığı bildirilmektedir (72, 87). Bu süreçte özellikle proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6 ve $TNF-\alpha$, eritropoezi inhibe edici etkiler göstermektedir (88). Ayrıca IL-1 ve $TNF-\alpha$ 'nın kas katabolizmasını hızlandırdığı, ve bu etkilerin ubiquitin–proteazom yolunu aktive ederek protein yıkımını artırdığı, bunun sonucunda da kas kütlelerinde azalma ve serum albümin sentezinde düşüşe yol açtığı gösterilmiştir (89).

Yüksek $TNF-\alpha$ düzeylerine sahip diyaliz hastalarında bulantı ve kusma şikâyetlerinin daha fazla olduğu, bunun da gıda alımını azalttığı ve beslenme bozukluklarına katkıda bulunduğu belirtilmiştir. Bu durum, inflamasyonun yalnızca metabolik değil, aynı zamanda anoreksiya ve malnütrisyon gibi klinik sonuçlar üzerinden de hastanın genel durumunu olumsuz etkilediğini göstermektedir (90).

Serum albümin düzeyi, SDBH hastalarının klinik prognozunu öngörmeye güçlü bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. Özellikle kronik inflamasyon varlığında serum albümin düzeyinde belirgin bir azalma gözlenmektedir. Bu durum, inflamasyon bulguları gösteren hastaların daha düşük albümin seviyelerine sahip olacağını ve bu nedenle artmış mortalite riski taşıyacaklarını ortaya koymaktadır (72,91). İnflamasyonun şiddeti arttıkça, hayatta kalma oranlarında da anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir. Özellikle HD hastalarında serum CRP düzeyinin 3,3 mg/L'den 15,7 mg/L'ye yükseldiği durumlarda, tüm nedenlere bağlı mortalite oranı 4,6 kat, kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite oranı ise 5,5 kat artmaktadır (92). Bu bulgular, inflamasyonun hem doğrudan malnütrisyon, hiperalbuminemi, protein katabolizması hem de dolaylı yollarla, ateroskleroz, kardiyovasküler olaylara neden olarak hastaların yaşam süresini olumsuz etkilediğini ortaya koymaktadır.

Yüksek serum CRP düzeyleri normal popülasyonda da olduğu gibi SDBH hastalarında da kardiyovasküler hastalıklara bağlı morbidite ve mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. CRP, ateroskleroz gelişimini kompleman sistemini aktive ederek ve doku faktörleriyle birlikte çeşitli hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak hızlandırmaktadır. Ayrıca, endotelial makrofajlar tarafından LDL alımını ve arter duvarına monosit geçişini artırarak bu süreci hızlandırır. Bunun yanı sıra, IL-6 gibi sitokinlerin etkisi ile akut faz reaktanı olarak hepatositlerden salınan fibrinojenin, IL-6'nın ve serum amiloid AA'nın uzun vadede kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (93,94).

Fibrinojen (Fg) ise yükseldiğinde inflamasyonun varlığını gösteren ve kardiyovasküler bozukluklar için yüksek risk taşıyan kişileri belirleyen yüksek moleküler ağırlıklı bir plazma yapışma proteindir ve bir inflamasyon biyobelirtecidir. Birçok inflamatuvar bozukluğa, kanda Fg içeriğinin artması eşlik eder. Fg'nin artan seviyeleri, plazma viskozitesinde, eritrosit agregasyonunda, trombosit trombogenezinde, vasküler reaktivitede değişikliklerde ve endotel tabakasının bütünlüğünde bozulmalar gibi kanın fiziksel özelliklerinde değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler, sistemik inflamatuvar hastalıklar sırasında periferik kan dolaşımındaki komplikasyonları şiddetlendirir. Plazma viskozitesini ve eritrosit agregasyonunu değiştirerek kan viskozitesini etkilemesinin yanı sıra, artan deneysel kanıtlar Fg'nin vasküler reaktiviteyi değiştirdiğini ve endotel hücre zarı reseptörlerine bağlanarak ve sinyal mekanizmalarını aktive ederek endotel hücre tabakasının bütünlüğünü bozduğunu göstermektedir (95).

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR), kırmızı kan hücrelerinin belirli bir süre boyunca, genellikle bir saat içinde, bir tüp kanda çöktüğü hızı ölçer. Bu fenomen, iltihaplanma sırasında plazma proteinlerindeki değişiklikler, özellikle fibrinojenin artışı nedeniyle oluşur. Artan fibrinojen, kırmızı kan hücrelerinin daha hızlı bir şekilde kümelenmesine ve çökmesine neden olur. ESR, spesifik olmayan bir testtir ve enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve maligniteler dahil olmak üzere çeşitli koşullarda yükselebilir. Artan ESR oranları, vücuttaki inflamatuvar süreçlerin varlığını gösterebilir (96).

Kardiyovasküler hastalığı bulunan SDBH hastalarının daha yüksek serum IL-6 seviyelerine sahip olduğu bildirilmiştir. Akselere aterosklerozun bir göstergesi olarak değerlendirilen artmış ortalama KİMK ile serum proinflamatuvar sitokin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Yüksek serum CRP ve IL-6 düzeyleri ile erken ateroskleroz

gelişimi arasındaki ilişki, diyaliz hastalarında hem kesitsel, hem de prospektif çalışmalarda ortaya konmuştur (93, 95).

2.5.3. Ateroskleroz

Ateroskleroz, başta kalp, beyin ve böbrek olmak üzere birçok organın arterlerinde gelişen lokal intimal sertleşme ve daralmayla karakterize, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Aterosklerotik KVH, dünya genelinde mortalitenin önde gelen nedenlerindedir. SDBH hastalarında bu mortalite oranı, genel popülasyona kıyasla 10–20 kat daha fazladır ve ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer alır. KBH hastalarında iskemik ve üremik kardiyomiyopati, kardiyak kaşeksi, HT ve hipervolemi sıklıkla gözlenmektedir. Bu hastalarda klasik risk faktörlerine ek olarak, koroner kalsifikasyon, kalsiyum-fosfor çarpanındaki artış, yüksek parathormon düzeyleri, hiperhomosisteinemi, HDL kolesterol ve apo A-1/2 düzeylerindeki düşüş gibi SDBH'ye özgü metabolik bozukluklar, kardiyovasküler riski belirgin şekilde artırır. Ayrıca, oksidatif stresin artması, düşük antioksidan kapasite ve endotel disfonksiyonu, aterosklerotik süreci hızlandıran başlıca mekanizmalardır (97).

Kronik böbrek hastalığı ve özellikle SDBH hastalarında, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların prevalansı belirgin şekilde artmakta; bu hastalarda kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm oranı sağlıklı bireylere kıyasla 10 ila 20 kat daha yüksek seyretmektedir (98,99).

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda iskemiye bağlı kardiyomiyopati, üremik kardiyomiyopati, kardiyak kaşeksi, HT ve hipervolemi gibi durumların görülme sıklığı da ayrıca artmıştır (100). Bununla birlikte, sadece geleneksel risk faktörleri, örneğin ileri yaş, HT, sigara kullanımı değil; aynı zamanda KBH'ye özgü non-tradisyonel risk faktörleri de aterosklerotik süreci tetiklemekte ve hızlandırmaktadır. Bu faktörler arasında: vasküler kalsifikasyon, artan sıvı yükü ve hipervolemi, kalsiyum-fosfor çarpanının yükselmesi, sekonder hiperparatiroidizm, hiperhomosisteinemi, lipid metabolizması bozuklukları, trigliserit açısından zengin apolipoprotein B içeren lipoproteinlerin yavaş metabolizması, düşük HDL, apolipoprotein A-1 (apo A-1) ve apolipoprotein A-2 (apo A-2) düzeyleri bulunur(101,102).

Sonuç olarak son SDBH hastalarında yaygın olarak gözlenen kronik sistemik inflamasyon, artmış oksidatif stres ve serbest radikal yükü, beraberinde antioksidan savunma sistemlerinin baskılanması ile birlikte endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır. Endotel bütünlüğünün bozulması, nitrik oksit biyoyararlılığının azalmasına, vazodilatasyon kapasitesinin düşmesine ve

prokoagulan–proinflamatuvar bir damar içi ortamın oluşmasına neden olur. Bu patofizyolojik süreçler, aterosklerotik damar hastalığının progresyonunu hızlandırarak kardiyovasküler mortaliteyi artırmaktadır (103,104).

Tablo 7: Diyaliz hastalarında ateroskleroz gelişimi için risk faktörleri

Lipid bozuklukları	Homosistein Yüksekliği
Artmış total kolesterol düzeyi	Hiperinsülinemi
Artmış LDL düzeyi	Abdominal obezite
Artmış apolipoprotein B düzeyi	Kronik inflamasyon
Azalmış HDL düzeyi	Artmış glikolizasyon son ürünleri
Azalmış apolipoprotein A1 düzeyi	Oksidatif stres
Artmış trigliserit düzeyi	Sigara kullanımı
Artmış lipoprotein(a) düzeyi	HT
Artmış okside LDL miktarı	Hareketsiz yaşam

2.5.4. Malnütrisyon, İnflamasyon Ve Ateroskleroz Arasındaki İlişki

Malnütrisyon ve inflamasyon, SDBH hastalarında sık görülmekle birlikte, bu durumların tek başına tüm nedenlere bağlı mortalitede en sık nedenler arasında yer almadığı belirtilmiştir. Bununla birlikte, bu iki durumun komplikasyonları olan hipoalbuminemi ve sistemik inflamasyon, diyaliz hastalarında mortalitenin önemli belirleyicileri olarak tanımlanmıştır (72).

Literatürde, diyaliz popülasyonunda mortalitenin en yaygın nedeni olarak aterosklerotik KVH'nin öne çıktığı gösterilmiştir (105). Buna karşın, malnütrisyonla doğrudan atfedilen mortalite oranı, SDBH hastalarında yalnızca %1–2 civarındadır (106). Bu durum, malnütrisyonun etkisinin genellikle inflamasyon ve ateroskleroz gibi başka süreçlerle birlikte, dolaylı olarak gerçekleştiğini düşündürmektedir. Bu doğrultuda, malnütrisyon, inflamasyon ve ateroskleroz arasındaki etkileşimi açıklamak üzere 2000 yılında Stenvinkel ve arkadaşları tarafından MİA sendromu kavramı önerilmiştir. Bu sendromun temeli, SDBH hastalarında gözlenen yüksek proinflamatuvar sitokin düzeylerinin, beslenme bozuklukları ve KVH ile yakından ilişkili olduğu hipotezine dayanmaktadır (105, 107).

Malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendromunun bileşenlerinin şiddeti arttıkça, bu hasta grubunda morbidite ve mortalite oranlarının anlamlı şekilde yükseldiği; buna karşılık yaşam süresinin kısaldığı gösterilmiştir (107). Dolayısıyla, SDBH hastalarında bu üçlü patolojik süreçle bütüncül olarak mücadele edilmesinin, klinik sonuçları iyileştirdiği düşünülmektedir.



3.MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya 2024 tarihinden itibaren İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi hemodiyaliz polikliniğinde rutin HD alan SDBY hastalığı olan 80 hasta dahil edildi. Çalışma için etik kurul izni ve hastalardan bilgilendirilmiş olur formu alındı.

Çalışmaya dahil olma kriterleri; 18 yaşından büyük son dönem böbrek yetmezliği bulunan kronik HD hastası olan , malignitesi bulunmayan hastalar olarak belirlendi.

Hastaların cins, yaş, HD tedavisi alma süreleri, rutin günleri ve eşlik eden kronik hastalıkları belirlendi. Hastalardan 12 saatlik açlık sonrası biyokimyasal, hematolojik, hormonal ve serolojik parametreleri için alınan rutin kan örnekleri incelendi. Örneklerde; üre, kreatinin, Sedimantasyon, Fibrinojen, Na, K, Ca, Fosfor, albümin, T.kolesterol, Trigliserid, HDL, LDL, vitamin B12, folat, ferritin, CRP, Glikolize Hemoglobin (HbA1c) ,TSH, PTH, vitamin D değerleri incelendi.

Yaşa ve cinsiyete göre değişkenlik gösteren ESR nin normal değerleri kabaca: Erkeklerde; yaş/2, Kadınlarda; (yaş+10)/2 formülleri ile hesaplandı, hesaplanan yüksek değerler inflamasyon varlığının belirteci olarak kullanıldı.

Hastaların kilosu mümkün olduğu kadar az giysi ile ölçüldü. Boy ölçümleri ayakkabı ve çorap olmadığı halde yapılarak en yakın santimetreye yuvarlandı. Boy ve kilo kullanılarak BMI hesaplandı:

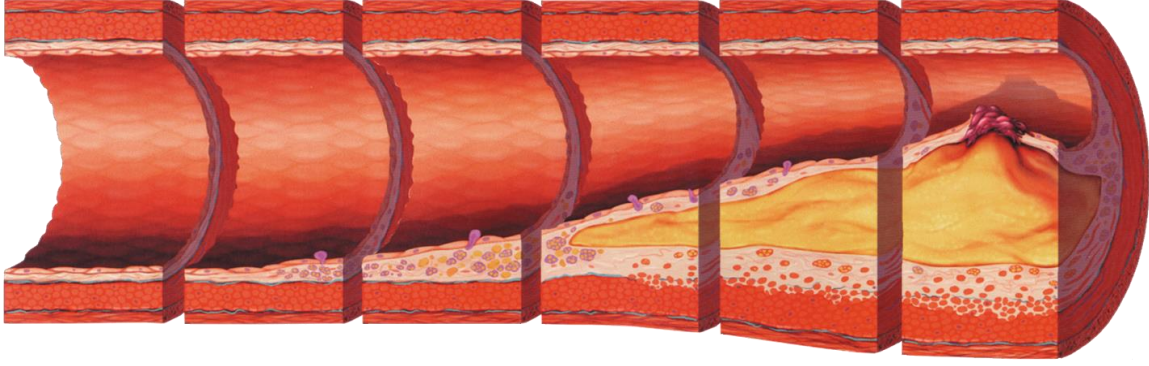
$$\text{BMI}(\text{kg}/\text{m}^2) = \text{vücut ağırlığı (kg)} / [\text{boy (m)}]^2$$

Hemodiyaliz polikliniğine ait Fujifilm Arietta 65 ultrason cihazının renkli Doppler özelliği kullanıldı ve 7,5 MHz prob kullanılarak ölçüm yapıldı.

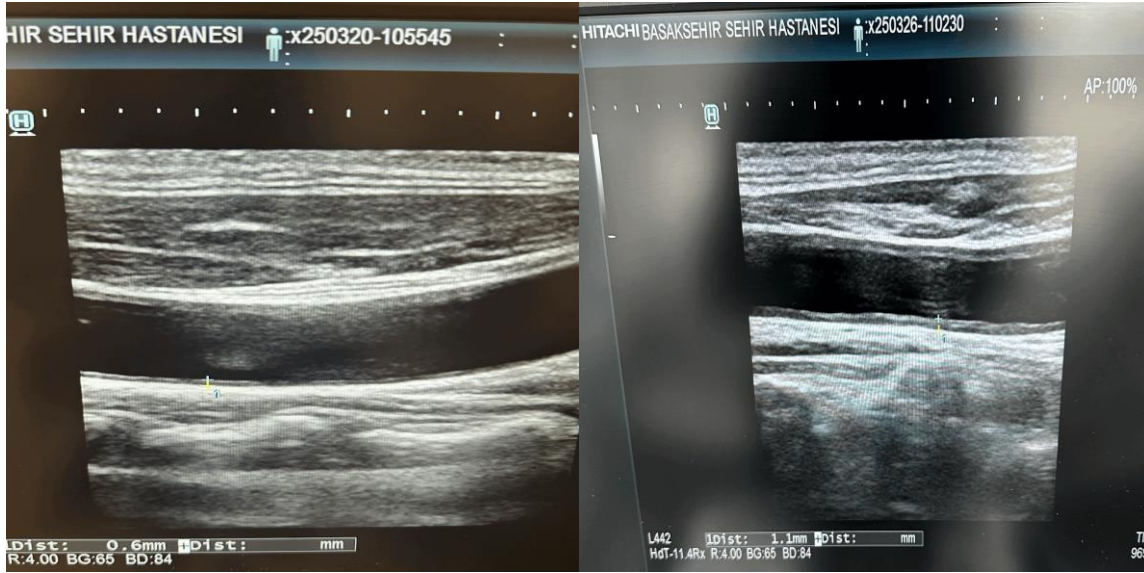
Radyoloji Anabilim dalından Doç. Dr. Aytül Hande Yardımcı'nın bilgisi dahilinde hastaların karotis intima media (KİMK) ölçümleri sisteme kaydedildi.

Ölçümler ana karotis arterde bulbusun 3 cm proksimalinde yapıldı. Her karotis arter için 3 ölçüm yapılarak ortalama değerler alındı. Karotis İMK $\geq 0,9$ mm artmış intima media kalınlığı olarak tanımlandı.

Karotis arterin uzanımı boyunca özellikle bifurkasyona yakın bölgelerde aterosklerotik plak varlığı da aterom plak varlığı olarak kayıt edildi.



Şekil 2.1. İntima-media kalınlaşması ve aterom plağı. <https://commons.wikimedia.org/wiki/User:Npatchett>



Şekil 2.2. Sağ karotis intima media kalınlığı ultrasonografi görüntüsü

3.1. MİA Sendromu Kriterleri

Serum albümin ve BMI malnütrisyonun değerlendirilmesi için kullanıldı. Serum albümin seviyesi ≤ 3.9 g/dL hipoalbüminemi olarak tanımlandı, BMI < 18.5 düşük vücut kitle indeksi, yetersiz beslenmiş bir hasta olarak tanımlandı. Serum CRP inflamatuvar durumun değerlendirilmesi için kullanıldı. Serum CRP seviyesi ≥ 10.4 mg/L (normal aralık 0–5 mg/L) inflamasyon varlığı olarak tanımlandı. KAH varlığı ateroskleroz olarak tanımlandı.

Malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendromu üç kriterden üçünü sağlayan hasta grubu bir grup olarak MİA 3, KAH olup serum CRP seviyesi ≥ 10.4 mg/L olan ama hipoalbüminemi kriterini sağlamayan hastalar bir grup olarak MİA 1 ve KAH olup serum albümin seviyesi ≤ 3.9 g/dL olan ama inflamasyon kriterini sağlamayan hastalar ayrı bir grup MİA-2 olarak belirlendi.

3.2. İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 26 (*Statistical Package for the Social Sciences*) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, min ve max değerleriyle, nitel değişkenler frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metodlar ile gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde Shapiro Wilks test ve Box Plot grafiklerden yararlandı.

Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin üç grup ve üzeri karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Dunn test kullanıldı.

Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher Freman Halton testi kullanıldı.

Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



4.BULGULAR

Araştırmaya 2022 - 2025 yılları arasında İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesinde %58,2'si (n=46) erkek, %41,8'i (n=33) kadın olmak üzere toplam 79 olgu alınmıştır. Olguların yaşları 18 ile 89 arasında değişmekte olup; ortalaması 54,27±17,06 yıldır.

Tablo 8: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımları

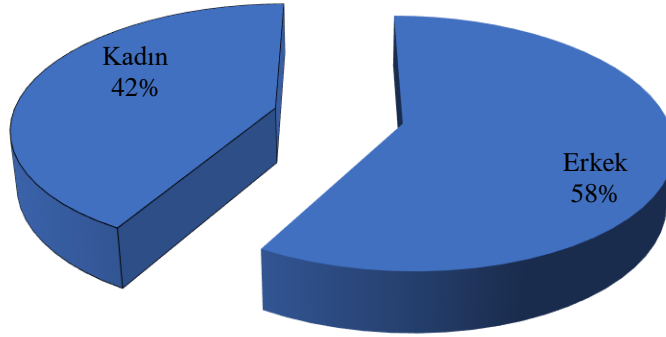
		n (%)
Cinsiyet	Erkek/ Kadın	46 (58,2)/ 33 (41,8)
Yaş	<i>Ort±Ss</i>	54,27±17,06
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	56 (18-89)
Boy	<i>Ort±Ss</i>	164,89±100,42
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	166 (130-181)
Kilo	<i>Ort±Ss</i>	69,17±16,89
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	70 (32-110)
BMI	<i>Ort±Ss</i>	25,23±5,18
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	24 (15,2-39,3)
	<i>Zayıf</i>	6 (7,6)
	<i>Normal</i>	38 (48,1)
	<i>Fazla kilo</i>	19 (24,1)
	<i>Obez</i>	16 (20,3)
Hemodiyaliz aldığı süre (ay)	<i>Ort±Ss</i>	53,68±46,98
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	38 (7-254)

Tablo 9: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımları -2

	Min.	Max.	Mean	SD
Hemodiyaliz_baslangici	7	254	53	47
Fibrinojen	202	735	463	133
ESR	2	114	46	26
Fosfor	2,10	8,75	5,15	1,46
Albümin	2,5	4,7	3,9	0,4
Vucut_kitle_indeksi	15,20	39,30	25,32	5,21
CRP	0,7	55,0	10,4	10,4
KİM Sağ	0,5	1,3	0,8	0,2
KİM Sol	0,5	1,3	0,8	0,2
Hgb	7,2	13,3	10,6	1,4
Trigliserid	30	451	167	90
Total_Kolesterol	77	274	156	36
HDL	9	126	38	18
LDL	27	196	86	33
Ferritin	27	3193	460	380
Folat	1,86	37,00	7,90	6,97
VitB12	185	3124	553	409
Hba1c	4,4	13,2	6,0	1,5
TSH	0,34	9,07	2,15	1,41
Giriş Kreatinin	8.19	13.87	3.06	2.60
Çıkış Kreatinin	3.04	6.25	1.13	1.27
Giriş Üre	40.50	226	130.27	34.90
Çıkış Üre	9	113.20	39.12	16.92
Sodyum	127	147	136.92	3.518
Potasyum	3.5	6.66	5.04	0.71

KİM: Karotis intima media

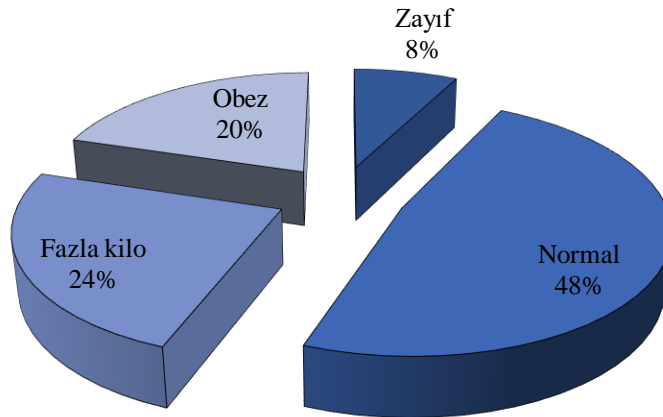
Cinsiyet Dağılımı



Şekil 3: Grupların cinayetlere göre dağılımı

Katılımcıların boylar 130 ile 181 cm arasında değişmekte olup ortalaması $164,89 \pm 10,41$ dir; kiloları ise 32 ile 110kg arasında değişmekte olup ortalaması $69,17 \pm 16,89$ kg dır. BMI düzeyleri 15,2 ile 39,3 arasında değişmekte olup ortalaması $25,23 \pm 5,18$ dir. BMI sınıflamalarında %7,6'sı zayıf, %48,1'i normal; %24,1'i fazla kilolu ve %20,3'ü obezdir.

BMI



Şekil 4: Katılımcıların BMI sınıflaması

Araştırmaya katılan olguların HD süreleri 7 ila 254 ay arasında değişmekte olup ortalaması 53,68±46,98 aydır.

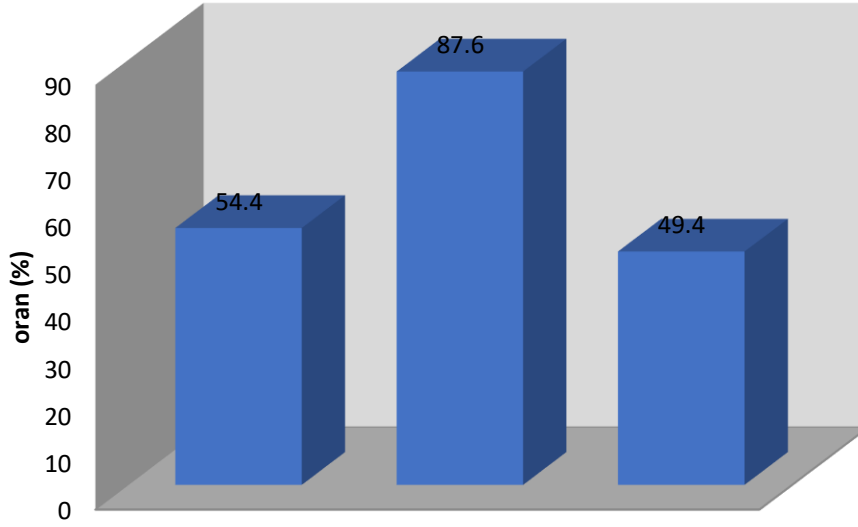
Tablo 10: MİA Kriterlerinin Dağılımları

		n (%)
MİA Kriterleri		
Albümin (Malnütrisyon)	<i>Ort±Ss</i>	3,91±0,40
	≤3,9	43 (54,4)
CRP (İnflamasyon)	<i>Ort±Ss</i>	10,45±10,42
	≤10,4	53 (87,6)
Koroner Arter Hastalığı (Ateroskleroz) n (%)	Yok	40 (50,6)
	Var	39 (49,4)
MİA Grup n (%)	Normal	47 (59,5)
	MİA 1 (KAH&CRP)	10 (12,7)
	MİA 2 (KAH&Albümin)	9 (11,4)
	MİA 3	
	(KAH&CRP&Albümin)	13 (16,5)

Malnütrisyon kriterlerinden olan Albümin düzeyleri 2,5 ile 4.7 arasında değişmekte olup ortalaması 3,91±0,40 dır, malnütre olan vaka sayısı (n=43) dır.

İnflamasyon göstergesi olan CRP düzeyleri 0,7 ile 55 arasında değişmekte olup ortalaması 10,45±10,42 dir; inflamasyon %87,6'sında (n=53) saptanmıştır.

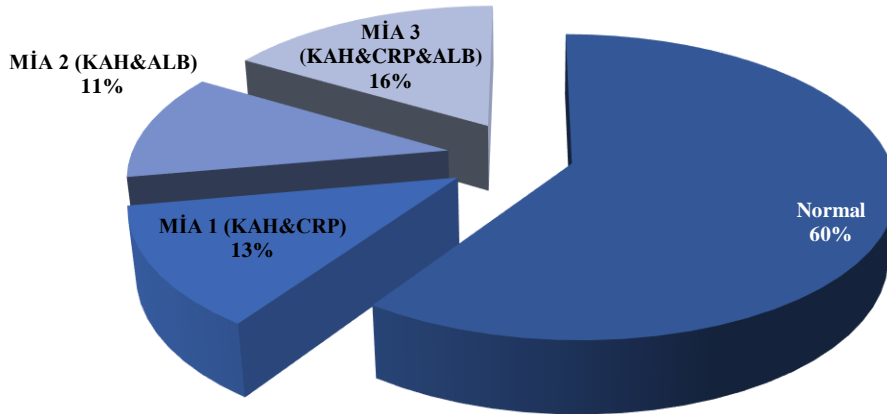
Ateloskleroz göstergesi olan Koroner arter hastalığı olguların %49,4 (n=39) saptanmıştır.



Şekil 5: Malnütrisyon, İnflamasyon ve Ateroskleroz Kriterlerini Sağlama Yüzdeleri

Malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendromu gruplaması yapıldığında her üç kriteri de taşıyan MİA- 3 %16,5 (n=13) olgu varken; KAH&CRP pozitifliği mevcut olan MİA- 1 olguların %12,7 (n=10); KAH&ALB pozitifliğini taşıyan %11,4 (n=9) olgu vardır. Bunların dışında kalan olgu ise %59,5 (n=47) kişi saptanmıştır.

MİA Sınıflaması



Şekil 6: MİA Sınıflamasının dağılımı

Tablo 11: MİA Gruplarına Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması - 1

		MİA				<i>p</i>	<i>Post-hoc</i>	
		Toplam	¹ Normal (n=47)	² MİA1 (n=10)	³ MİA2 (n=9)	⁴ MİA3 (n=13)		
Cinsiyet	Erkek	46 (58,2)	24 (51,1)	8 (80)	6 (66,7)	8 (61,5)	^a 0,354	
	Kadın	33 (41,8)	23 (48,9)	2 (20)	3 (33,3)	5 (38,5)		
Yaş (<i>s</i>)	<i>Ort±S</i>	54,27±17,06	47,72±17,81	61,60±8,33	64,22±10,23	65,38±11,56	^c 0,001 **	1<2,3,4
	<i>Medyan</i> (<i>Min-Maks</i>)	56 (18-89)	49 (18-83)	61,5 (47-76)	65 (51-77)	66 (49-89)		
	Boy (<i>cm</i>)	<i>Ort±S</i>	164,89±10,42	163,17±11,85	169,20±6,94	165,00±8,41	167,69±6,93	^c 0,392
	<i>Medyan</i> (<i>Min-Maks</i>)	166 (130-181)	165 (130-181)	168,5 (155-178)	169 (152-177)	165 (160-179)		
Kilo (<i>kg</i>)	<i>Ort±S</i>	69,17±16,9	67,95±18,98	71,30±14,13	66,22±10,52	74,01±14,5	^c 0,540	
	<i>Medyan</i> (<i>Min-Maks</i>)	70 (32-110)	70 (32-110)	70,5 (51-95)	68 (54-82)	72,9 (48-102)		
	BMI (<i>kg/m²</i>)	<i>Ort±S</i>	25,24±5,18	25,2±5,69	24,72±3,62	24,33±3,62	26,4±5,43	^c 0,795
<i>Medyan</i> (<i>Min-Maks</i>)		24 (15,2-39,3)	24,3 (15,2-39,3)	23,2 (21,2-30,7)	23,5 (19,8-31,6)	26,8 (17,6-35,3)		

HD Süresi	<i>Ort±S</i>	53,68±46,	46,87±33,	86,90±70,	71,78±79,	40,23±25,	^c 0,195	
(Ay)	<i>s</i>	98	1	6	45	67		
	<i>Medyan</i>	38 (7-254)	37 (7-156)	55 (12-228)	48 (12-254)	34 (12-108)		
	<i>(Min-Maks)</i>							
KİM (sağ)	<i>Ort±S</i>	0,81±0,18	0,76±0,16	0,83±0,22	0,96±0,19	0,85±0,15	^c 0,013	1<3
(mm)	<i>s</i>						*	
	<i>Medyan</i>	0,8 (0,5-1,3)	0,7 (0,5-1,1)	0,8 (0,6-1,3)	1 (0,7-1,3)	0,8 (0,7-1,2)		
	<i>(Min-Maks)</i>							
KİM (sol)	<i>Ort±S</i>	0,81±0,17	0,77±0,16	0,82±0,17	0,97±0,19	0,83±0,14	^c 0,029	1<3
(mm)	<i>s</i>						*	
	<i>Medyan</i>	0,8 (0,5-1,3)	0,7 (0,5-1,1)	0,9 (0,6-1,1)	1 (0,7-1,3)	0,8 (0,7-1,2)		
	<i>(Min-Maks)</i>							

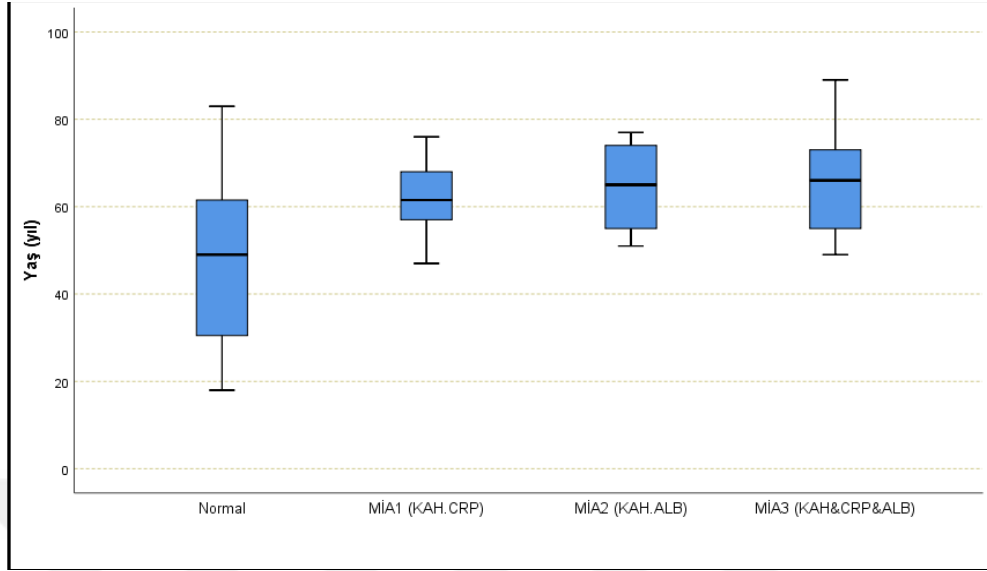
^cKruskal Wallis Test&Dunn Bonferroni Test

^dFisher Freeman Halton Test

**p<0,01 *p<0,05

Malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendromunun gruplarına göre cinsiyetler, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). MİA gruplarında giriş ve çıkış kreatinin değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

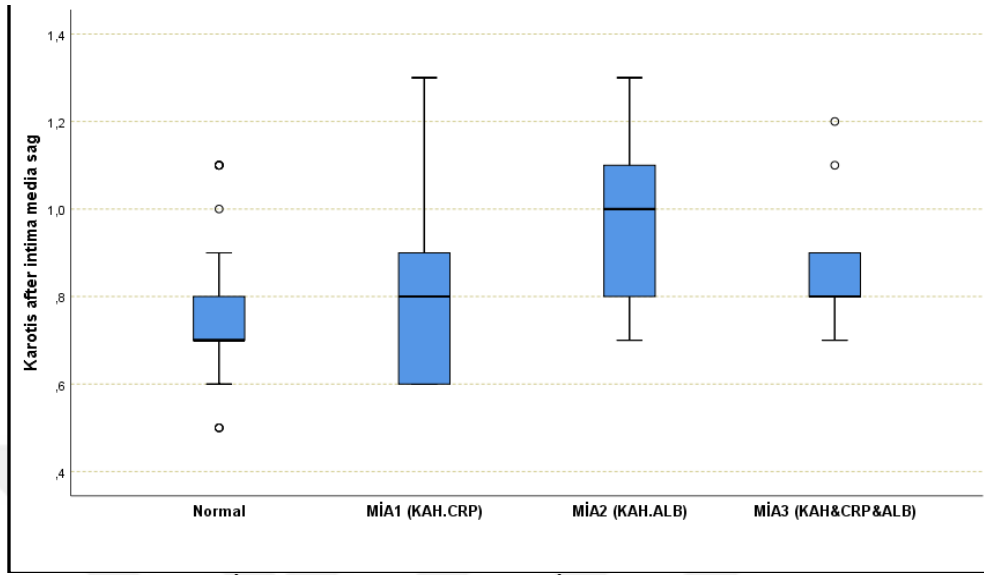
Malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendromu gruplarına göre yaşlar, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,001; p<0,01). MİA grubu normal olan olguların yaşları, MİA1, MİA2 ve MİA3 grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır (sırasıyla p=0,024; p=0,007; p=0,001; p<0,05).



Şekil 7: MIA Sınıflamasına göre yaşların dağılımı

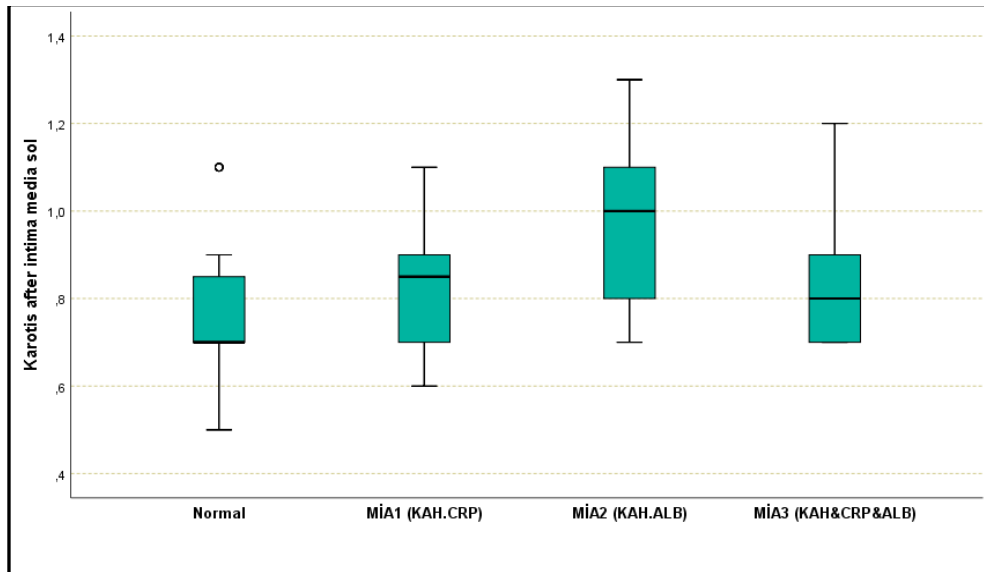
Malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendromun gruplarına göre boy, kilo, BMI ve HD aldıkları süre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendromu gruplarına göre karotis after intima media (sağ) değerleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,029$; $p<0,05$). MIA grubu normal olan olguların karotis after intima media (sağ) değerleri, MIA-2 grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,024$; $p<0,05$).



Şekil 8: MIA Sınıflamasına göre KİM (sağ) ölçümleri dağılımı

Malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendromu gruplarına göre boy, kilo, BMI ve HD başlangıçları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). MIA gruplarına göre KİM sağ değerleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,029$; $p<0,05$). MIA grubu normal olan olguların KİM sağ değerleri, MIA2 grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,024$; $p<0,05$).



Şekil 9: MIA Sınıflamasına göre KİM (sol) ölçümleri dağılımı

Tablo 12: MİA Gruplarına Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması - 2

		Toplam	MİA				p
			Normal (n=47)	MİA1 (n=10)	MİA2 (n=9)	MİA3 (n=13)	
Hipertansiyon	Yok	32 (40,5)	23 (48,9)	3 (30)	3 (33,3)	3 (23,1)	^d0,320
	Var	47 (59,5)	24 (51,1)	7 (70)	6 (66,7)	10 (76,9)	
Diabetes Mellitus	Yok	58 (73,4)	39 (83)	6 (60)	5 (55,6)	8 (61,5)	^d0,107
	Var	21 (26,6)	8 (17)	4 (40)	4 (44,4)	5 (38,5)	
Koroner arter hastalığı	Yok	40 (50,6)	40 (85,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	^d0,001**
	Var	39 (49,4)	7 (14,9)	10 (100)	9 (100)	13 (100)	
Vasküler Kalsifikasyon (Aterom Plak)	Yok	32 (40,5)	30 (63,8)	0 (0)	0 (0)	2 (15,4)	^d0,001**
	Var	47 (59,5)	17 (36,2)	10 (100)	9 (100)	11 (84,6)	
Nefrotik sendrom	Yok	76 (96,2)	44 (93,6)	10 (100)	9 (100)	13 (100)	^d1,000
	Var	3 (3,8)	3 (6,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

^dFisher Freeman Halton Test

Malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendromu gruplarına göre HT, DM, nefrolitiasis, serebrovasküler hastalık (SVH) ve polikistik böbrek hastalıkları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendromu gruplarına göre koroner arter görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). MİA grubu normal olan olgularda koroner arter görülme oranı, MİA-1, MİA-2 ve MİA-3 grubundakilerden düşüktür.

Malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendromu göre romatolojik hastalıklar, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendromu gruplarına göre plak görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). MİA grubu normal olan olgularda plak görülme oranı, MİA-1, MİA-2 ve MİA-3 grubundakilerden düşüktür.

Tablo 13: MİA Gruplarına Göre Biyokimya ve Hormon Değerlerinin Karşılaştırılması - 1

		Toplam	MİA				p	Post-hoc
			¹ Normal (n=47)	² MİA1 (n=10)	³ MİA2 (n=9)	⁴ MİA3 (n=13)		
Albümin (g/dL)	<i>Ort±Ss</i>	3,91±0,4	3,95±0,43	4,19±0,07	3,66±0,41	3,70±0,24	^c 0,001**	4<1,2 2>3
	<i>Medyan</i> (Min-Maks)	3,9 (2,5-4,7)	4 (2,5-4,7)	4,2 (4,1-4,3)	3,8 (2,6-3,9)	3,7 (3,2-3,9)		
	Normal	36 (45,6)	26 (55,3)	10 (100)	0 (0)	0 (0)		
	≤3,4	43 (54,4)	21 (44,7)	0 (0)	9 (100)	13 (100)		
Fibrinojen (mg/dL)	<i>Ort±Ss</i>	462,61±133,68	457,57±139,29	460,00±128,68	554,56±126,04	419,15±101,37	^c 0,173	
	<i>Medyan</i> (Min-Maks)	450 (202-735)	450 (202-729)	423,5 (294-733)	545 (316-735)	411 (275-587)		
	Normal	32 (40,5)	20 (42,6)	5 (50)	1 (11,1)	6 (46,2)		
	Yüksek	47 (59,5)	27 (57,4)	5 (50)	8 (88,9)	7 (53,8)		
ESR (mm/saat)	<i>Ort±Ss</i>	45,78±25,98	46,55±26,20	40,80±19,46	66,67±27,82	32,38±20,29	^c 0,034*	3>4
	<i>Medyan</i> (Min-Maks)	38 (2-114)	41 (4-111)	37 (22-83)	62 (36-114)	29 (2-72)		
	Normal	20 (25,3)	9 (19,1)	4 (40)	0 (0)	7 (53,8)		
	Yüksek	59 (74,7)	38 (80,9)	6 (60)	9 (100)	6 (46,2)		
Kalsiyum (mg/dL)	<i>Ort±Ss</i>	8,55±0,83	8,57±0,72	8,52±0,88	8,66±0,76	8,42±1,19	^c 0,997	
	<i>Medyan</i> (Min-Maks)	8,73 (6,4-1,3)	8,7 (6,7-9,7)	8,7 (7,2-9,9)	8,8 (7,5-9,8)	8,7 (6,4-10,3)		
	Normal	20 (25,3)	9 (19,1)	4 (40)	0 (0)	7 (53,8)		
	Yüksek	59 (74,7)	38 (80,9)	6 (60)	9 (100)	6 (46,2)		
Fosfor (mg/dL)	<i>Ort±Ss</i>	5,11±1,43	5,31±1,33	5,04±1,58	4,36±1,19	4,95±1,77	^c 0,375	
	<i>Medyan</i> (Min-Maks)	5,2 (2,1-8,8)	5,3 (3-8,8)	5,4 (2,1-7,8)	5 (2,1-5,7)	4,8 (2,9-8,1)		
	Normal	64 (81,0)	40 (85,1)	9 (90)	7 (77,8)	8 (61,5)		
	Yüksek	15 (19,0)	7 (14,9)	1 (10)	2 (22,2)	5 (38,5)		
CaxP (mg ² /dL ²)	<i>Ort±Ss</i>	44,57±13,83	44,43±11,63	44,41±16,46	48,23±17,11	42,70±17,64	^c 0,971	
	<i>Medyan</i> (Min-Maks)	43,3 (16,2-78,6)	44,5 (18,8-74,5)	46,1 (16,2-75,8)	42,7 (31,3-78,6)	40,8 (20,8-69,9)		
	Normal	64 (81,0)	40 (85,1)	9 (90)	7 (77,8)	8 (61,5)		
	Yüksek	15 (19,0)	7 (14,9)	1 (10)	2 (22,2)	5 (38,5)		
PTH (pg/mL)	<i>Ort±Ss</i>	526,82±498,68	586,50±558,67	383,10±171,65	631,44±632,58	349,20±239,93	^c 0,246	
	<i>Medyan</i> (Min-Maks)	414 (20,6-2715)	505 (21,6-2715)	378,5 (175-760)	450 (188-2214)	336 (20,6-809)		
	Normal	64 (81,0)	40 (85,1)	9 (90)	7 (77,8)	8 (61,5)		
	Yüksek	15 (19,0)	7 (14,9)	1 (10)	2 (22,2)	5 (38,5)		
CRP (mg/L)	<i>Ort±Ss</i>	10,45±10,42	10,13±9,59	4,94±2,46	27,40±9,26	4,11±2,49	^c 0,001**	3>1,2
	<i>Medyan</i> (Min-Maks)	6,5 (0,7-55)	8,4 (0,9-55)	4,6 (1,1-9,6)	32 (12-37,9)	4,2 (0,7-8,8)		
	Normal	26 (32,9)	17 (36,2)	0 (0)	9 (100)	0 (0)		
	≤10,4	53 (67,1)	30 (63,8)	10 (100)	0 (0)	13 (100)		
Hgb (g/dL)	<i>Ort±Ss</i>	10,59±1,43	10,62±1,44	10,53±1,49	10,03±1,18	10,92±1,56	^c 0,439	
	<i>Medyan</i> (Min-Maks)	10,7 (7,2-13,3)	10,7 (7,8-13,3)	10 (9-13)	10 (7,9-12,3)	11 (7,2-13,2)		
	Normal	26 (32,9)	17 (36,2)	0 (0)	9 (100)	0 (0)		
	≤10,4	53 (67,1)	30 (63,8)	10 (100)	0 (0)	13 (100)		
Giriş Kreatinin	<i>Ort±Ss</i>	8,19±1,2	7,99±1,44	8,14±1,49	8,03±1,18	8,12±1,54	^c 0,153	
	<i>Medyan</i> (Min-Maks)	8,19 (7,2-13,3)	7,99 (7,8-13,3)	8,14 (9-13)	8,03 (7,9-12,3)	8,12 (7,2-13,2)		
	Normal	26 (32,9)	17 (36,2)	0 (0)	9 (100)	0 (0)		
	≤10,4	53 (67,1)	30 (63,8)	10 (100)	0 (0)	13 (100)		

(g/dL)							
	<i>Medyan</i>	8.22± (3.06-	8.21±(3.2-	8.07± (3.01-	8.04± (7,9-	8.23±(7,2-	
	<i>(Min-</i>	13.8)	12.8)	12.8)	12,3)	13,2)	
	<i>Maks)</i>						
Çıkış	<i>Ort±Ss</i>	3.03 ±1,33	3.1±1,6	2.13±1,49	2.7±1,18	2.98±1,56	<i>*0,159</i>
Kreatinin							
(g/dL)	<i>Medyan</i>	2.8 (1.13-6.25)	3.2 (2.02-6.03)	2.82 (1.51-	2.54 (1.13-	2.8 (2.36-5.24)	
	<i>(Min-</i>			6.25)	4.75)		
	<i>Maks)</i>						

^c*Kruskal Wallis Test&Dunn Bonferroni Test*

^d*Fisher Freeman Halton Test*

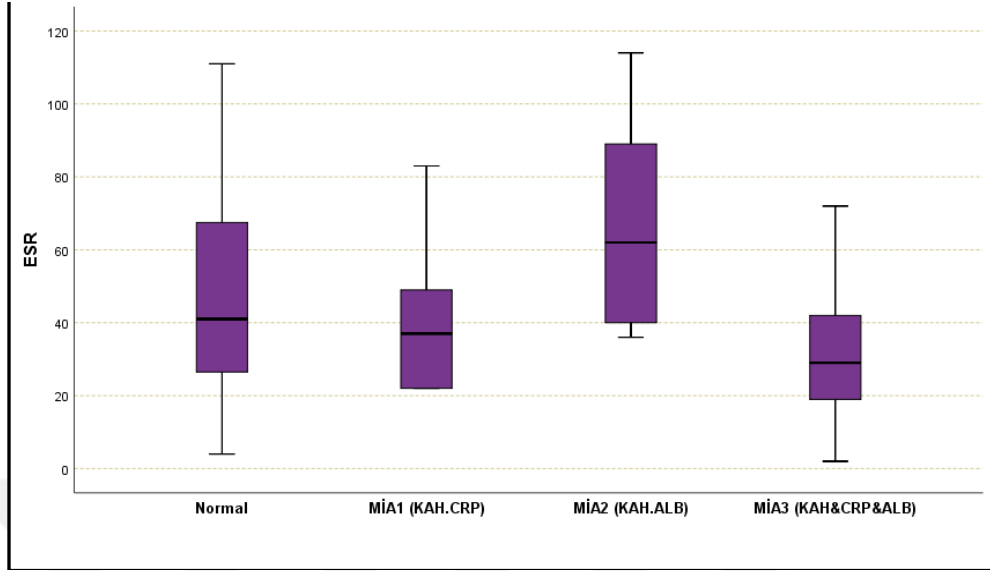
***p<0,01*

**p<0,05*

Malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendromu gruplarına göre fibrinojen, kalsiyum, fosfor, CaxP, PTH ve Hgb değerleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendromu gruplarına göre albümin değerleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,001; p<0,01). MİA-3 grubunda olan olguların albümin değerleri, normal ve MİA-1 grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı düşük (p=0,029; p=0,001; p<0,05); MİA-1 grubundakilerin albümin değerleri ise MİA-2 grubundakilerden yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

Malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendromu gruplarına göre ESR değerleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,034; p<0,05). MİA-2 grubunda olan olguların ESR değerleri, MİA-3 grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,023; p<0,05).



Şekil 10: MIA Sınıflamasına göre ESR ölçümleri dağılımı

Malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendromu gruplarına göre CRP değerleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,034$; $p<0,05$). MIA-2 grubunda olan olguların CRP değerleri, normal, MIA-1 ve MIA-3 grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0,002$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Tablo 14: MİA Gruplarına Göre Biyokimya ve Hormon Değerlerinin Karşılaştırılması -2

		MİA					<i>p</i>
		Toplam	Normal (n=47)	MİA1 (n=10)	MİA2 (n=9)	MİA3 (n=13)	
Trigliserid (mg/dL)	<i>Ort±Ss</i>	164,58±88,18	168,85±83,73	209,4±128,88	126,56±46,58	141±79,56	<i>°0,260</i>
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	151 (30-451)	148 (71-421)	171,5 (30-451)	120 (62-180)	148 (39-320)	
Total kolesterol (mg/dL)	<i>Ort±Ss</i>	155,77±36,36	155,79±33,1	160,1±44,36	142,67±23,94	161,46±48,55	<i>°0,825</i>
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	148 (77-274)	147 (95-236)	170,5 (77-211)	150 (105-176)	151 (89-274)	
HDL (mg/dL)	<i>Ort±Ss</i>	38,09±18,31	36±12,49	39,4±28,11	34,33±9,18	47,23±28,5	<i>°0,519</i>
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	33 (9-126)	32 (10-72)	30 (9-112)	31 (25-51)	41 (21-126)	
LDL (mg/dL)	<i>Ort±Ss</i>	86,18±32,99	87,7±27,09	82,4±42,07	82,89±25,28	85,85±49,78	<i>°0,844</i>
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	81 (27-196)	81 (27-143)	64 (32-137)	87 (45-125)	79 (28-196)	
Ferritin (ng/mL)	<i>Ort±Ss</i>	459,33±382,39	480,19±448,74	490±286,77	394,22±264,06	405,38±248,08	<i>°0,662</i>
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	398 (27-3193)	427 (74-3193)	452,5 (128-1150)	328 (59-826)	323 (27-1056)	
Folat (ng/mL)	<i>Ort±Ss</i>	7,75±6,87	6,45±4,58	13,18±13,84	9,01±5,92	7,4±5,22	<i>°0,367</i>
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	5 (1,9-37)	4,4 (1,9-22)	5,4 (2,6-37)	7,9 (2,7-18,7)	5,5 (2,6-18,9)	
D vitamini (ng/mL)	<i>Ort±Ss</i>	10,69±5,93	10,23±6,41	13,50±3,42	9,4±5,68	11,6±5,54	<i>°0,344</i>
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	10 (3-28)	8,5 (3-28)	13 (10-18)	9 (3-18)	9,5 (5-21)	
Vitamin B12	<i>Ort±Ss</i>	555,91±410,43	536,87±333,57	540,2±265,06	477,44±207,98	691,15±748,87	<i>°0,936</i>

(pg/mL)	<i>Medya</i>	487 (185-3124)	492 (185-2414)	483,5 (206-1110)	442 (188-811)	527 (242-3124)	
	<i>n (Min-Maks)</i>						
HbA1c	<i>Ort±Ss</i>	5,95±1,55	5,92±1,32	5,42±0,52	6,96±3,01	5,69±1,00	°0,82
(%)	<i>Medya</i>	5,5 (4,4-13,2)	5,6 (4,5-9)	5,5 (4,7-6,1)	5,6 (4,4-13,2)	5,5 (4,8-7,7)	1
	<i>n (Min-Maks)</i>						
TSH	<i>Ort±Ss</i>	2,13±1,40	2,33±1,64	1,93±0,87	1,78±1,06	1,81±0,91	°0,62
(uIU/mL)	<i>Medya</i>	1,8 (0,3-9,1)	2 (0,3-9,1)	1,9 (0,9-3,8)	1,3 (0,8-4,2)	1,8 (0,9-4,1)	3
	<i>n (Min-Maks)</i>						

[°]Kruskal Wallis Test&Dunn Bonferroni Test

** $p < 0,01$

* $p < 0,05$

Malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendromu gruplarına göre trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL, ferritin, folat, D vitamini, B12, HbA1c ve TSH , Na, K değerleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, kronik HD hastalarında MİA sendromu bileşenlerinin varlığı ve bu bileşenlerin vasküler kalsifikasyon ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Kronik böbrek hastalığı ve özellikle diyaliz tedavisi gören hastalarda MİA sendromunun gelişimi, morbidite ve mortalite oranlarının önemli belirleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir (108). MİA sendromu; beslenme durumunun bozulması, kronik inflamasyon varlığı ve hızlanmış aterosklerotik süreçlerin birleşimi sonucu oluşan bir klinik tabloyu tanımlar. Bu sendromun, özellikle HD hastalarında vasküler kalsifikasyon gelişimi ve kardiyovasküler komplikasyon riskini artırdığı bilinmektedir (109).

Çalışmamızda, malnütrisyonun değerlendirilmesi için serum albümin düzeyleri ve BMgibi objektif ölçütler kullanılmış, inflamasyonun varlığı ise CRP düzeyleri ile belirlenmiştir. Aterosklerozun değerlendirilmesinde KAH varlığı esas alınmıştır. Özellikle bu çalışmada, MİA sendromu bileşenlerinin ayrı ayrı ve birlikte etkileri incelenerek, vasküler yapılar üzerindeki etkilerinin çok boyutlu bir analizi yapılmıştır. Çalışmanın bu kapsamlı yaklaşımı ile, MİA sendromu ve vasküler hastalık ilişkisini değerlendiren literatüre kıyasla önemli bir katkı sağlaması amaçlanmıştır. (110).

Çalışmada elde edilen bulgular, kronik HD hastalarında MİA sendromu bileşenlerinin prevalansının oldukça yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Serum albümin düzeyleri 2,5–4,7 g/dL aralığında değişmekte olup, ortalama değer $3,91 \pm 0,40$ g/dL olarak saptanmıştır. Bu bulgu, diyaliz hastalarında protein-enerji malnütrisyonunun yaygınlığını desteklemekte olup, önceki çalışmalarda bildirilen serum albümin düşüklüğü oranları ile uyumludur (111). Serum albümin düzeyinin ≤ 3.9 g/dL malnütrisyon olarak tanımlandığı çalışmamızda, olguların %54,4'ünde malnütrisyon tespit edilmiştir. Albümin düşüklüğü, yalnızca yetersiz protein alımını değil, aynı zamanda inflamasyon kaynaklı negatif akut faz yanıtı mekanizmasını da yansıttığından, MİA sendromunun malnütrisyon komponentini değerlendirmede kritik bir biyobelirteçtir (91).

Cinsiyetler arasında MİA grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakla birlikte ($p > 0,05$), yaş parametresinde anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p = 0,001$). MİA kriterlerini karşılayan gruptaki bireylerin yaşlarının, normal gruptakilere göre anlamlı

şekilde yüksek olması, yaşlanmanın inflamasyon, malnütrisyon ve aterosklerotik süreçlerde hızlandırıcı bir rol oynadığını desteklemektedir (108).

Boy, kilo, BMI ve HD aldıkları süre açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu bulgu, malnütrisyonun klasik antropometrik ölçümler üzerinden her zaman net olarak değerlendirilemeyeceğini ve biyokimyasal belirteçlerin (özellikle serum albümin düzeyleri) klinik karar vermede daha güvenilir olduğunu düşündürmektedir (72).

İnflamasyon göstergesi olarak kullanılan serum CRP düzeyleri ise 0,7–55 mg/L arasında değişim göstermiş, ortalama değer $10,45\pm 10,42$ mg/L olarak bulunmuştur. Yüksek CRP seviyeleri hastaların %87,6'sında tespit edilmiş olup, bu oran diyaliz hastalarında sistemik inflamasyonun nedenli yaygın olduğunu bir kez daha göstermektedir. Benzer şekilde Stenvinkel ve arkadaşlarının (2005) yaptığı çalışmada da, diyaliz hastalarının büyük çoğunluğunda kronik inflamasyon belirteçlerinin yüksek olduğu ve bunun kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Aterosklerotik süreçlerin klinik göstergesi olarak değerlendirilen KAH ise hastaların %49,4'ünde saptanmıştır. Bu oran, diyaliz hastalarında aterosklerotik kardiyovasküler hastalık yükünün ne kadar ciddi boyutlara ulaştığını göstermektedir. London ve Guerin, diyaliz hastalarında vasküler kalsifikasyonun ve aterosklerozun mortalite riskini yaklaşık üç kat artırdığını belirtmişlerdir. Çalışmamızın sonuçları da bu literatür bilgilerini destekler niteliktedir.

Malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendromu gruplamasında, her üç kriteri (malnütrisyon, inflamasyon, ateroskleroz) birden karşılayan olguların %16,5'lik ($n=13$) bir grup oluşturduğu, yalnızca KAH ve inflamasyon kriterlerini karşılayanların (MİA-1) %12,7 ($n=10$), KAH ve hipoalbuminemi kriterlerini karşılayanların (MİA-2) ise %11,4 ($n=9$) oranında olduğu tespit edilmiştir. Kalan hastalar, bu kriterlerden ikisini ya da hiçbirini karşılamayan normal grup (%59,5) olarak sınıflandırılmıştır. Bu dağılım, HD hastalarında MİA bileşenlerinin izole veya kombine biçimde yüksek sıklıkla görüldüğünü ve bunların vasküler hasar süreçlerinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

Çalışmada elde edilen sonuçlar, MİA sendromu bileşenlerinin vasküler değişiklikler ve ateroskleroz ile ilgili olduğunu göstermektedir. Özellikle sağ ve sol KİMK değerlerinde, MİA kriterlerini karşılayan gruplarda belirgin artışlar gözlenmiştir. Normal MİA grubuna kıyasla, MİA-

2 grubundaki hastalarda sağ ve sol karotis KİMK değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek bulunması ($p=0,029$) dikkat çekicidir. KİMK, subklinik aterosklerozun ve damar sertliğinin erken bir göstergesi olup, bu parametredeki artış, ileri düzey damar duvarı hasarının bir işareti olarak kabul edilmektedir (112).

Çalışmamızda, MİA sendromu kriterlerini karşılayan hastalarda vasküler kalsifikasyon belirteçleri (karotis intima media kalınlığı, plak oluşumu ve koroner arter hastalığı) anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Özellikle, her üç bileşeni birden taşıyan MİA-3 grubunda, damar duvarı kalınlıkları ve aterosklerotik plak oluşumu oranları, MİA olmayan gruba kıyasla belirgin derecede artmıştır ($p<0,001$). Bu bulgular, MİA sendromunun yalnızca beslenme ve inflamasyon durumunu değil, aynı zamanda vasküler yapının yapısal bütünlüğünü de doğrudan etkilediğini göstermektedir. Mevcut literatürle uyumlu olarak (109,113), çalışmamız MİA sendromunun kronik HD hastalarında vasküler hasar için güçlü bir belirleyici olduğunu desteklemektedir. Malnütrisyon, inflamasyon ve aterosklerozun patofizyolojik etkilerinin birleşmesi, vasküler kalsifikasyon sürecinin hızlanmasına yol açmakta ve bu durum, MİA sendromu varlığını subklinik damar değişikliklerinin ve kardiyovasküler komplikasyonların önde gelen tetikleyicilerinden biri haline getirmektedir. Bu nedenle, MİA sendromunun erken tanınması ve yönetilmesi, HD hastalarında vasküler komplikasyonların önlenmesinde kritik bir strateji olarak değerlendirilmelidir.

Vasküler hasar göstergeleri olan sağ ve sol KİMK değerleri incelendiğinde, MİA-2 grubunda normal gruba kıyasla anlamlı artışlar saptanmıştır ($p=0,029$). Karotis IMT artışı, subklinik aterosklerozun önemli bir göstergesi olup, özellikle inflamasyon ve malnütrisyon gibi risk faktörlerinin varlığında hızla ilerleyebilmektedir (113). Çalışmamızda KAH ve hipoalbuminemi olan hastalarda karotis intima-media kalınlığı değerlerinin anlamlı şekilde yüksek bulunması, bu hastalarda sistemik vasküler hasarın belirgin olduğunu göstermektedir. Hipoalbuminemi, antioksidan savunma mekanizmalarının zayıflaması ve artmış oksidatif stres aracılığıyla damar endotelinde disfonksiyon oluşturmakta ve aterosklerotik süreçleri hızlandırmaktadır (114). KAH varlığı ise sistemik aterosklerozun bir göstergesi olup, yalnızca koroner arterleri değil, karotis arter gibi büyük damar yataklarını da etkileyerek damar duvarı kalınlığını artırmaktadır (113). Bu bulgular, karotis intima-media kalınlığının hem subklinik damar hasarını gösterebilecek hem de vasküler komplikasyon riskinin belirlenmesinde yardımcı olabilecek bir biyobelirteç olduğunu desteklemektedir (115). KAH ve hipoalbumineminin birlikte

bulunması, HD hastalarında vasküler komplikasyon riskinin öngörülmesi açısından kritik bir kombinasyon olarak değerlendirilebilir. Bulgularımız, MİA sendromunun bileşenlerinin damar duvarı kalınlaşmasına katkıda bulunduğunu desteklemektedir.

Vasküler kalsifikasyon oluşumu oranlarının da MİA bileşenlerini taşıyan gruplarda anlamlı şekilde daha yüksek bulunması ($p=0,001$) bu görüşü desteklemektedir. Plak oluşumu, arteriyel lümenin daralmasına ve sonuçta ciddi kardiyovasküler olayların (inme, miyokard enfarktüsü gibi) riskinde artışa yol açmaktadır (115). MİA gruplarında plak görülme sıklığının artması, malnütrisyon ve inflamasyonun vasküler bütünlük üzerinde sinerjistik bir tahrip edici etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

Hipertansiyon, DM ve SVH açısından MİA grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak KAH ve karotis plak oluşumu açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklar mevcuttur ($p=0,001$). MİA kriterlerini karşılayan hastalarda KAH ve plak oluşum oranlarının daha yüksek olması, bu hasta grubunda aterosklerotik sürecin daha agresif seyrettiğini göstermektedir (101).

Kronik inflamasyonun, HD hastalarında yaygın olarak görülen bir durum olması ve bu inflamasyonun malnütrisyon ile etkileşime girerek endotel disfonksiyonuna ve damar duvarı sertliğine neden olması, bu hasta grubunda vasküler kalsifikasyon riskini belirgin şekilde artırmaktadır (114). Malnütrisyonun ise, sadece düşük enerji ve protein alımı ile değil, inflamasyonla tetiklenen katabolik süreçlerle de ilişkili olduğu bilinmektedir (116). Çalışmamız, bu mekanizmaların klinik çıktılar üzerindeki etkilerini somut verilerle desteklemiş ve MİA sendromu varlığının vasküler kalsifikasyonla olan güçlü ilişkisinin altını çizmiştir.

Güncel literatür, MİA sendromunun kronik HD hastalarında vasküler kalsifikasyon gelişiminde bağımsız ve güçlü bir belirleyici olduğunu göstermektedir. Ohmure ve arkadaşları alt ekstremitte arter hastalığı olan hastalarda MİA faktörlerinin kombinasyonunun majör kardiyovasküler olay ve mortalite riskini anlamlı şekilde artırdığını bildirmiştir (117). Benzer şekilde, Cai ve arkadaşlarının çalışması, vasküler düz kas hücrelerinin osteojenik dönüşümünü hızlandıran galektin-3'ün vasküler kalsifikasyon sürecinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir (118). Li ve arkadaşları ise düşük Geriatrik Nütrisyonel Risk İndeksi (GNRI) değerlerinin vasküler kalsifikasyon ve mortalite ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur

(119). Yang ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada, vasküler kalsifikasyonun yalnızca düz kas hücreleri ile değil, endotelial hücreler ve makrofajlar arasındaki kompleks hücresel iletişim ağı ile şekillendiği bildirilmiştir (120). Ayrıca, Goettsch, arteriyel kalsifikasyonla ilişkili yeni genetik bölgeleri tanımlayarak vasküler kalsifikasyonun genetik yatkınlıkla da ilişkili olduğunu göstermiştir (121).

Bu veriler, çalışmamızda gözlemlenen MİA sendromu varlığı ile artmış vasküler kalsifikasyon ilişkisini desteklemekte olup klinik sonuçların erken tanı ve müdahaleyle iyileştirilebileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın en güçlü yönlerinden biri, kronik HD hastalarında MİA sendromu bileşenlerinin çoklu değişkenler ile değerlendirilmiş olmasıdır. Malnütrisyon, inflamasyon ve ateroskleroz gibi birbirine bağlı patofizyolojik süreçlerin hem biyokimyasal (serum albümin, CRP) hem de klinik/radyolojik (koroner arter hastalığı, karotis intima-media kalınlığı ve plak oluşumu) parametrelerle birlikte incelenmesi, çalışmanın kapsamını genişletmiş ve bulguların güvenilirliğini artırmıştır. Ayrıca, farklı MİA kombinasyonlarının (MİA-1, MİA-2, MİA-3) ayrı ayrı analiz edilmesi, her bileşenin bağımsız ve kombine ilişkilerini ortaya koymuş olmasıdır. Bu yaklaşım, özellikle kronik böbrek hastalığı ve diyaliz literatüründe MİA sendromunun vasküler etkilerini açıklamada bir katkı sunmaktadır. (72).

Çalışmamız, klinik pratikte MİA sendromunun taranması ve yönetimi için basit uygulanabilir ve tekrarlanabilir bir temel sunmaktadır. Özellikle inflamasyon ve malnütrisyonun erken tespiti, vasküler komplikasyonların önlenmesinde kritik rol oynayabilir. Albümin düzeyleri ve CRP gibi kolay erişilebilen parametrelerin kullanımı, hasta yönetiminde pratik ve maliyet etkin stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir (111).

Bununla birlikte, çalışmanın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Öncelikle, çalışmanın tek merkezli olması ve örneklem büyüklüğünün görece sınırlı kalması, sonuçların daha geniş popülasyonlara genellenmesini kısıtlayabilir. Ayrıca, inflamasyonun değerlendirilmesinde sadece CRP düzeyinin kullanılmış olması, inflamasyonun heterojen yapısını tam olarak yansıtmayabilir. Daha sonraki şekiçalışmalarda IL-6, TNF- α gibi daha özgül inflamatuvar belirteçlerin de dahil edilmesi, inflamasyonun vasküler etkilerini daha ayrıntılı açıklamaya olanak sağlayacaktır (114).

Serum albümin düzeylerinin tek başına malnütrisyon göstergesi olarak kullanılması, inflamasyon etkisi nedeniyle yanlış düşük sonuçlara yol açabilir. Dolayısıyla gelecekte serum prealbümin gibi daha kısa yarı ömürlü proteinlerin veya subjektif global değerlendirme (SGA) gibi klinik skorların da kullanılabilmesi kombine değerlendirme yaklaşımlarının benimsenmesi önerilmektedir (122).

Bu sınırlamalara rağmen, çalışmamız, MİA sendromunun bileşenlerinin kronik HD hastalarında vasküler yapı üzerindeki etkisini açıkça göstermiş ve klinik uygulamalar için önemli mesajlar sunmuştur. Malnütrisyon, inflamasyon ve aterosklerozun birlikte varlığının, HD hastalarında subklinik damar değişiklikleri ve klinik kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.

Bu çalışmanın sonuçları, kronik HD hastalarında malnütrisyon, inflamasyon ve ateroskleroz bileşenlerinin bir arada bulunmasının vasküler kalsifikasyon ve kardiyovasküler hastalık ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Elde edilen bulgular, MİA sendromu kriterlerini taşıyan hastalarda, damar duvarı kalınlığının artışı, plak oluşumu ve koroner arter hastalığı prevalansının anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir. Bu durum, HD hastalarında sadece klasik risk faktörlerinin değil, aynı zamanda MİA sendromunun bileşenlerinin de sistematik şekilde izlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Malnütrisyon ve inflamasyonun vasküler yapılar üzerindeki sinerjistik ilişkisi, bu çalışmada net bir şekilde gösterilmiştir. Özellikle düşük albümin düzeyleri ve yüksek CRP düzeylerinin kombine varlığı, subklinik ve klinik aterosklerozla güçlü ilişki gösterdiği saptanmıştır. Bu nedenle, HD hastalarının izleminde albümin ve CRP gibi biyobelirteçlerin düzenli olarak değerlendirilmesi, vasküler komplikasyonların erken tanınması ve önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır (72).

Ayrıca, bulgularımız yaş faktörünün de MİA sendromu ve vasküler hasar gelişiminde önemli bir belirleyici olduğunu göstermektedir. Bu, yaşlanmanın kronik inflamatuvar süreçler ve beslenme bozuklukları üzerindeki etkisini destekleyen mevcut literatürle de uyumludur (Stenvinkel, 2001). Dolayısıyla, yaşlı diyaliz hastalarında MİA sendromu taramasının daha dikkatli yapılması gerektiği sonucuna ulaşılabılır.

Buna ek olarak, gelecekteki çalışmalarda arteriyel sertlik değerlendirmesinde Pulse Wave Velocity (PWV) gibi non-invaziv ölçüm yöntemlerinin kullanılması, vasküler kalsifikasyonun erken saptanmasını kolaylaştırabilir. Diyet müdahalelerinin, özellikle fosfor bağlayıcılar veya anti-inflamatuar diyet protokollerinin etkisini değerlendiren prospektif çalışmalar da, vasküler komplikasyonların önlenmesine yönelik yeni stratejilerin geliştirilmesine önemli katkılar sağlayabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma, MİA sendromunun vasküler sağlık üzerindeki etkilerini güçlü bir şekilde vurgulamakta ve HD hastalarının yönetiminde çok disiplinli bir yaklaşımın gerekliliğini ön plana çıkarmaktadır. Gelecek çalışmalarda, daha geniş hasta popülasyonlarında, uzun süreli takiplerle, inflamasyon ve malnütrisyon göstergelerinin birlikte izlenerek vasküler değişimlerin dinamik süreçlerinin daha detaylı şekilde ortaya konması gerektiği düşünölmektedir.

6.SONUÇ:

1. MİA sendromu bileşenleri (malnütrisyon, inflamasyon, ateroskleroz) HD hastalarında yüksek oranda saptanmış ve vasküler hasar parametreleriyle anlamlı ilişki göstermiştir.
2. Albümin düzeyinin ≤ 3.9 g/dL olduğu hastalar malnütrisyon olarak kabul edilmiş olup çalışmadaki tüm hasta popülasyonunun %54,4'ünde saptanmıştır ve bu durum vasküler yapılar üzerinde olumsuz etkiyle ilişkilendirilmiştir.
3. Hastalarda inflamasyon varlığı CRP düzeyinin ≤ 10.4 mg/L olması olarak kabul edilmiş olup çalışmadaki tüm hasta popülasyonunun %87,6'sında ile belirlenmiş; bu yaygın inflamatuvar durumun, vasküler kalsifikasyon ve ateroskleroz riskini artırdığı gösterilmiştir.
4. Koroner arter hastalığı %49,4 sıklıkta saptanmış olup, vasküler komplikasyonların en önemli klinik yansımalarından biri olarak öne çıkmıştır.
5. MİA-3 grubundaki hastalarda, KİMK plak oluşumu ve KAH prevalansı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş, bu durum MİA bileşenlerinin sinerjistik etkisini göstermektedir.
6. Yaş, MİA gruplarında anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuş; bu da yaşlanmanın vasküler bozulmayı hızlandıran önemli bir faktör olduğunu göstermektedir.
7. Antropometrik ölçümler (boy, kilo, VKİ) gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir; bu da biyokimyasal parametrelerin (özellikle albümin) daha güvenilir göstergeler olduğunu ortaya koymuştur.
8. Plak oluşumu ve KİMK artışı, özellikle MİA-2 grubunda belirginleşmiş ve bu grubun vasküler kalsifikasyon açısından yüksek risk taşıdığı belirlenmiştir.
9. Çalışmanın güçlü yönü, MİA bileşenlerinin hem biyokimyasal hem radyolojik verilerle çok boyutlu analiz edilmiş olmasıdır.
10. Sınırlılıklar arasında örneklem büyüklüğünün sınırlılığı, homosistein gibi bazı parametrelerin dışlanması ve sadece CRP ile inflamasyon değerlendirilmiş olması sayılmıştır.
11. Literatürle uyumlu olarak, çalışmanız MİA sendromunun vasküler kalsifikasyon açısından bağımsız bir belirleyici olduğunu ve sublinik damar değişikliklerinin öngörülmesinde kritik rol oynadığını göstermektedir.

12. Gelecek alıřmalarda, IL-6, TNF- α , prealbümin, GNRI, FGF-23, Klotho ve osteoprotegerin gibi belirteçlerin dahil edilmesi; PWV gibi yöntemlerle damar sertliği değerlendirilmesi önerilmektedir.

7.KAYNAKLAR:

1. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, et al. A population based survey of chronic renal disease in Turkey - The CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1862-71.
2. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon – Registry. <http://www.nefroloji.org.tr/registry>.
3. Küçükkatırcı, Sema, and Nevin Şanlıer. “Malnütrisyon-İnflamasyon-Ateroskleroz (MIA) Sendromu.” *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, vol. 25, 23 May 2015, pp. 24–30, <https://turkjnefrol.org/Content/files/sayilar/319/24-30.pdf>.
4. Rao P, Reddy GC, Kanagasabapathy AS: Malnutrition- inflammation-atherosclerosis syndrome in Chronic Kidney disease. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2008;23:209-217
5. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl 1): S1-266.
6. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-100.
7. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease – A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2016; 11: e0158765.
8. Seyahi N: Türk Nefroloji Derneği 2012 Yılı Türk Böbrek Kayıt Sistemi Raporu. Türk Nefroloji Derneği
9. Irmak, Hasan, et al. “Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı (2018-2023).” *Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı*, 2023, https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kronik-hastaliklar-ve-yasli-sagligi-db/Dokumanlar/Kitaplar/Turkiye_Bobrek_Hastaliklari_Onleme_ve_Kontrol_Programi_2018-2023.pdf. Accessed 2023.
10. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon – Registry 2016. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Ankara, 2017.
11. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu 2020 [Internet]. 2024 [cited 2024 Jan 2];136. Available from: http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/registry_2019.pdf Access by: 20 April 2025
12. U. S. Renal Data System, USRDS 2016 Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, 2016.
13. Kimmel & Rosenberg (Sep 2014). *Chronic Renal Disease*. (1st Edition). Elsevier. (<http://store.elsevier.com/Chronic-Renal-Disease/isbn9780124116023/>).Chapter 12. Pathophysiology of progression Organ-and-Cellular-Considerations_2015_Chronic-Renal-Disease. 136-149).
14. Section XVI: Chronic Kidney Disease and the Uremic Syndrome. 79. Epidemiology, Natural History, and Pathophysiology of Chronic Kidney Disease. Richard J. Johnson, John Feehally Jurgen Floege. S 907-919.

15. Skorecki K, Chertow G, Marsden P, Taal M , Yu A (2015). Brenner & Rectors The Kidney.(10. Edition). Elsevier. (Adaptation to Nephron loss and Mechanisms of Progression in Chronic Kidney Disease. Section VIII. Volume II. 1736-1780.)
16. Winearls CG. Clinical evaluation and manifestations of Chronic Renal Failure.Comprehensive Clinical Nephrology. 2nd ed. Jhonson RJ, Feehally J, (eds). Mosby. Edinburgh, 2003, p:857-72.
17. TEMEL NEFROLOJİ, Prof. Dr. Yavuz Yeniçerioglu,Doç. Dr. Özkan Güngör,Prof. Dr. Mustafa Arıcı, Editor, GÜNEŞ TIP Kitabevi, Ankara, pp.303-304, 2019
18. Rosenstein K, Tannock LR. Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease. [Updated 2022 Feb 10]. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305899/>
19. Kharrat I, Jmal A, Jmal L, Amira Z, Ben Cheikh W, Ben Bourouba F, Sahnoun L, Abdennebi M. Alterations in lipidic metabolism in hemodialysis patients. Tunis Med. 2012 Jul;90(7):537-41. French. PMID: 22811228.
20. Shah A, Hashmi MF, Aeddula NR. Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder (CKD-MBD) [Updated 2024 Apr 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD). *Kidney International* 2009; 76 (Suppl 113): S1–S130.
22. Jadeja YP, Kher V. Protein energy wasting in chronic kidney disease: An update with focus on nutritional interventions to improve outcomes. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 Mar;16(2):246-51. doi: 10.4103/2230-8210.93743. PMID: 22470862; PMCID: PMC3313743.
23. Snaedal S, Bárány P, Heimbürger O, Lindholm B, Stenvinkel P. The higher mortality associated with low serum albumin is dependent on systemic inflammation in end-stage kidney disease. *PLoS One.* 2018 Jan 3;13(1):e0190410. doi: 10.1371/journal.pone.0190410. PMID: 29298330; PMCID: PMC5752034.
24. Iglesias P, Carrero JJ, Díez JJ. Gonadal dysfunction in men with chronic kidney disease: clinical features, prognostic implications and therapeutic options. *J Nephrol.* 2012 Jan-Feb;25(1):31-42. doi: 10.5301/JN.2011.8481. PMID: 21748720.
25. Kaka, N.; Sethi, Y.; Patel, N.; Kaiwan, O.; Al-Inaya, Y.; Manchanda, K.; Uniyal, N. Endocrine manifestations of chronic kidney disease and their evolving management: A systematic review. *Dis. Mon.* **2022**, *68*, 101466.
26. Sarnak, M, Amann, K, Bangalore, S. et al. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: *JACC* State-of-the-Art Review. *JACC.* 2019 Oct, 74 (14) 1823–1838.<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1017>
27. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation.* 2021 Mar 16;143(11):1157-1172. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33720773; PMCID: PMC7969169.
28. Orth, S.R.; Hallan, S.I. Smoking: A risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients—Absence of evidence or evidence of absence? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008,3, 226–236.

29. Raghavan S, Vassy JL, Ho YL, Song RJ, Gagnon DR, Cho K, Wilson PWF, Phillips LS. Diabetes Mellitus-Related All-Cause and Cardiovascular Mortality in a National Cohort of Adults. *J Am Heart Assoc.* 2019 02 19; 8(4):e011295.
30. Bansal, N., Artinian, N. T., Bakris, G., Chang, T., Cohen, J., Flythe, J., Lea, J., Vongpatanasin, W., & Chertow, G. M. (2023). Hypertension in Patients Treated with In-Center Maintenance Hemodialysis: Current Evidence and Future Opportunities: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension*, 80(6), E112-E122.
31. Dislipidemia -Kharrat I, Jmal A, Jmal L, Amira Z, Ben Cheikh W, Ben Bourouba F, Sahnoun L, Abdennebi M. Altérations du métabolisme lipidique chez les hémodialysés [Alterations in lipidic metabolism in hemodialysis patients]. *Tunis Med.* 2012 Jul;90(7):537-41. French. PMID: 22811228.
32. Suh SH, Kim SW. Dyslipidemia in Patients with Chronic Kidney Disease: An Updated Overview. *Diabetes Metab J.* 2023 Sep;47(5):612-629. doi: 10.4093/dmj.2023.0067. Epub 2023 Jul 24. PMID: 37482655; PMCID: PMC10555535.
33. Bossola M, Vulpio C, Colacicco L, Scribano D, Zuppi C, Tazza L. Reactive oxygen metabolites (ROMs) are associated with cardiovascular disease in chronic hemodialysis patients. *Clin Chem Lab Med.* 2012 Feb 11;50(8):1447-53. doi: 10.1515/cclm-2011-0775. PMID: 22868812.
34. de Mutsert R, Grootendorst D, Indemans F, Boeschoten E, Krediet R, Dekker F. Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition. *J Ren Nutr.* 2009;19(2):127–35. doi: 10.1053/j.jrn.2008.08.003 .
35. Wang, Ji-Hunga,b; Lin, Yu-Lib,c; Hsu, Bang-Geeb,c,* . Endothelial dysfunction in chronic kidney disease: Mechanisms, biomarkers, diagnostics, and therapeutic strategies. *Tzu Chi Medical Journal* 37(2):p 125-134, Apr–Jun 2025. | DOI: 10.4103/tcmj.tcmj_284_24
36. P Gomez-Aviles, J R Gomez-Cruz, P Almeda-Valdes, E C Guerra, P Martinez-Dominguez, M Jimenez-Hernandez, Anemia in patients with chronic kidney disease and its association with cardiac abnormalities, *European Heart Journal*, Volume 45, Issue Supplement_1, October 2024, ehae666.3271, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae666.3271>
37. Drüeke TB. Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease. [Updated 2025 Feb 14]. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278975/?utm_source
38. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO₄(4), Ca x PO₄(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001 Oct;12(10):2131-2138. doi: 10.1681/ASN.V12102131. PMID: 11562412.
39. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000 May 18;342(20):1478-83. doi: 10.1056/NEJM200005183422003. PMID: 10816185.

40. Chertow GM, Burke SK, Raggi P; Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002 Jul;62(1):245-52. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00434.x. PMID: 12081584.
41. Gao J., Zhang K., Chen J., Wang M.-H., Wang J., Liu P., Huang H. Roles of aldosterone in vascular calcification: An update. *Eur. J. Pharmacol.* 2016;786:186–193. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.05.030.
42. Cozzolino M, Ciceri P, Galassi A, Mangano M, Carugo S, Capelli I, Cianciolo G. The Key Role of Phosphate on Vascular Calcification. *Toxins.* 2019; 11(4):213. <https://doi.org/10.3390/toxins11040213>
43. Génèreux P., Redfors B., Witzénbichler B., Arsenaault M.-P., Weisz G., Stuckey T.D., Rinaldi M.J., Neumann F.-J., Metzger D.C., Henry T.D., et al. Two-year outcomes after percutaneous coronary intervention of calcified lesions with drug-eluting stents. *Int. J. Cardiol.* 2017;231:61–67. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.150.
44. Assiri AMA, Kamel HFM, Alrefai AA. Critical Appraisal of Advanced Glycation End Products (AGEs) and Circulating Soluble Receptors for Advanced Glycation End Products (sRAGE) as a Predictive Biomarkers for Cardiovascular Disease in Hemodialysis Patients. *Med Sci (Basel).* 2018 May 22;6(2):38. doi: 10.3390/medsci6020038.
45. Ye Z, Zhang Q, Li Y, Wang C, Zhang J, Ma X, Peng H, Lou T. High Prevalence of Hyperhomocysteinemia and Its Association with Target Organ Damage in Chinese Patients with Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2016 Oct 20;8(10):645. doi: 10.3390/nu8100645. PMID: 27775590; PMCID: PMC5084032.
46. Nitta, Katsuhiko, et al. "The Cross-Sectional Baseline Data from the CKD-JAC Study Shed Light on the Association Between LVH and Risk Factors in Patients with Decreased Renal Function." *Kidney International*, vol. 93, no. 6, 2018, pp. 1320–1328.
47. Verdecchia, P. "Chronic Kidney Disease and Left Ventricular Hypertrophy Are Potent Modifiers of the Prognostic Value of the Circadian BP Changes." *Journal of Hypertension*, vol. 40, no. 3, 2022, pp. 555–563.
48. Law, J.P., et al. "The Key Features of CKD-Associated Cardiomyopathy Are Increased Left Ventricular Mass and Left Ventricular Hypertrophy." *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 38, no. 1, 2023, pp. 45–52.
49. Schmid, Holger, et al. "Hypertension in Chronic Kidney Disease—Treatment Standard 2023." *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 38, no. 12, 2023, pp. 2694–2705, <https://academic.oup.com/ndt/article/38/12/2694/7207411>. Accessed 8 May 2025.
50. Pahl, Marcus V., and Kamyar Kalantar-Zadeh. "Volume Load vs. Vascular Mechanisms in CKD-Related Hypertension." *Kidney International*, vol. 105, no. 3, 2024, pp. 456–463, [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(23\)00766-4/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(23)00766-4/fulltext). Accessed 8 May 2025.
51. Agarwal R. Volume-associated ambulatory blood pressure patterns in hemodialysis patients. *Hypertension.* 2009;54(2):241–247.
52. Bakris, George L., et al. "Blood Pressure and Chronic Kidney Disease Progression: A Report from the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference." *Kidney International*, vol. 105, no. 6, 2024, pp. 1230–1240, [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(23\)00890-1/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(23)00890-1/fulltext). Accessed 8 May 2025.

53. Macdougall, Iain C., and Francesco Locatelli. "The Role of Erythropoietin in the Pathogenesis of Hypertension in Chronic Kidney Disease." *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 38, no. 3, 2023, pp. 555–561, <https://academic.oup.com/ndt/article/38/3/555/7194310>. Accessed 8 May 2025.
54. London, Gérard M., and Bruno Pannier. "Arterio-Venous Fistula and Cardiac Remodeling in Chronic Kidney Disease." *Kidney International Supplements*, vol. 13, no. 2, 2023, pp. 87–94, [https://www.kidney-international.org/article/S2157-1716\(23\)00043-0/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S2157-1716(23)00043-0/fulltext).
55. Zoccali, Carmine, et al. "Left Ventricular Hypertrophy and Cardiovascular Risk in Dialysis Patients: Clinical Significance and Therapeutic Strategies." *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 39, no. 1, 2024, pp. 17–26, <https://academic.oup.com/ndt/article/39/1/17/7388612>. Accessed 8 May 2025.
56. Stenvinkel, Peter, et al. "Inflammation and Outcome in End-Stage Renal Failure: Does Female Gender Constitute a Survival Advantage?" *Kidney International*, vol. 105, no. 4, 2024, pp. 765–773, [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(23\)00715-6/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(23)00715-6/fulltext).
57. Foley, Robert N., et al. "Chronic Kidney Disease and the Risk for Cardiovascular Disease, Renal Replacement, and Death in the United States Medicare Population." *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 35, no. 1, 2024, pp. 34–45, <https://jasn.asnjournals.org/content/35/1/34>.
58. Zoccali, Carmine, et al. "Ischemic Heart Disease in CKD: Pathophysiology and Clinical Implications." *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 38, no. 7, 2023, pp. 1205–1213, <https://academic.oup.com/ndt/article/38/7/1205/7228891>. Accessed 8 May 2025.
59. London, Gérard M., and Patrice Marchais. "Arterial Stiffness, Left Ventricular Hypertrophy and Cardiovascular Risk in End-Stage Renal Disease." *Journal of Nephrology*, vol. 36, no. 2, 2023, pp. 321–329, <https://link.springer.com/article/10.1007/s40620-022-01392-0>. Accessed 8 May 2025
60. House, Amanda A., et al. "Cardiorenal Syndrome: An Overview." *Canadian Journal of Cardiology*, vol. 40, no. 1, 2024, pp. 59–70, [https://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X\(23\)00401-4/fulltext](https://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X(23)00401-4/fulltext). Accessed 8 May 2025.
61. Ronco, Claudio, et al. "The Cardiorenal Syndrome: Classification and Pathophysiology." *Nature Reviews Nephrology*, vol. 19, no. 5, 2023, pp. 268–284, <https://www.nature.com/articles/s41581-023-00715-3>. Virzi, Gianluca M., et al. "Pathophysiology of Cardiorenal Syndrome Type 4: From Kidney Dysfunction to Heart Failure." *Heart Failure Reviews*, vol. 29, no. 2, 2024, pp. 225–236, <https://link.springer.com/article/10.1007/s10741-023-10344-6>.
62. Bello, Abdullahi K., et al. "Management of Heart Failure in Chronic Kidney Disease: An International Perspective." *Kidney International Reports*, vol. 8, no. 1, 2023, pp. 1–13, [https://www.kireports.org/article/S2468-0249\(23\)00250-5/fulltext](https://www.kireports.org/article/S2468-0249(23)00250-5/fulltext). Accessed 8 May 2025.
63. Soliman, Elsayed Z., et al. "Chronic Kidney Disease and Risk of Incident Atrial Fibrillation: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC)." *Journal of the American Heart Association*, vol. 12, no. 1, 2023, pp. e026832, <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.122.026832>.
64. Pun, Patrick H., et al. "Electrolyte Imbalances and Sudden Cardiac Death in Hemodialysis Patients." *New England Journal of Medicine*, vol. 389, no. 5, 2023, pp. 456–466, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2302356>.

65. Waks, Jonathan W., et al. "QT Interval Variability and Ventricular Arrhythmia Risk in Dialysis Patients." *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, vol. 16, no. 2, 2024, pp. e010297, <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.123.010297>.
66. Chan, Ka Wai, et al. "Anticoagulation in CKD Patients with Atrial Fibrillation: Balancing Stroke Prevention and Bleeding Risk." *Kidney International Reports*, vol. 8, no. 4, 2023, pp. 799–808, [https://www.kireports.org/article/S2468-0249\(23\)00134-0/fulltext](https://www.kireports.org/article/S2468-0249(23)00134-0/fulltext).
67. Carrero, Juan J., et al. "Etiology of the Protein-Energy Wasting Syndrome in Chronic Kidney Disease: A Consensus Statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism." *Journal of Renal Nutrition*, vol. 33, no. 2, 2023, pp. 135–148, [https://www.jrnjournal.org/article/S1051-2276\(22\)00173-9/fulltext](https://www.jrnjournal.org/article/S1051-2276(22)00173-9/fulltext).
68. Kovesdy, Csaba P., and Kamyar Kalantar-Zadeh. "Malnutrition and Protein-Energy Wasting in Dialysis Patients." *Seminars in Dialysis*, vol. 37, no. 1, 2024, pp. 5–14, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/sdi.13001>.
69. Ikizler, Taymay O., and Nancy Cano. "Nutrition in End-Stage Renal Disease Patients: A Practical Approach." *Nature Reviews Nephrology*, vol. 20, no. 1, 2024, pp. 25–36, <https://www.nature.com/articles/s41581-023-00692-7>.
70. Ikizler, Taymay O., et al. "Nutritional Assessment in Chronic Kidney Disease: Tools and Pitfalls." *Nature Reviews Nephrology*, vol. 20, no. 1, 2024, pp. 45–55, <https://www.nature.com/articles/s41581-023-00712-6>.
71. Carrero, Juan J., et al. "Approaches to Malnutrition Assessment in Patients with Chronic Kidney Disease: Consensus and Controversy." *Journal of Renal Nutrition*, vol. 33, no. 2, 2023, pp. 123–134, [https://www.jrnjournal.org/article/S1051-2276\(22\)00172-7/fulltext](https://www.jrnjournal.org/article/S1051-2276(22)00172-7/fulltext).
72. Kalantar-Zadeh K, et al. Malnutrition–inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(5):864–881. doi:10.1016/j.ajkd.2003.07.016
73. Owen WF Jr, et al. Serum albumin level as a predictor of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1993;4(8):1835–1841.
74. Ikizler TA, et al. Nutritional aspects of kidney disease. In: Brenner and Rector's *The Kidney*, 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
75. Kopple JD. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(1 Suppl 2):S66–S70.
76. Pupim LB, et al. Metabolic effects of acute metabolic acidosis in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2004;66(2):729–735.
77. Stenvinkel P, et al. Inflammation and outcome in end-stage renal failure: does female gender constitute a survival advantage? *Kidney Int.* 2002;62(5):1791–1798.
78. Carrero JJ, et al. Inflammation, protein-energy wasting, and mortality in chronic kidney disease patients. *Kidney Int Suppl.* 2008;(111):S98–S102.
79. Kaye DM, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein–energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73(4):391–398. doi:10.1038/sj.ki.5002585

80. Stenvinkel, P., Heimbürger, O., Paultre, F., Diczfalusy, U., Wang, T., Berglund, L., & Jøgestrand, T. (2005). Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney International*, 55(5), 1899-1911.
81. Honda, H., & Ichida, Y. (2016). Inflammation and oxidative stress in chronic kidney disease. *Nihon Rinsho*, 74(4), 635–640.
82. Zittermann, A., Schleithoff, S. S., & Koerfer, R. (2005). Vitamin D and vascular calcification. *Current Opinion in Lipidology*, 16(1), 3–7.
83. Kandula, P., Dobre, M., Schold, J. D., Schreiber, M. J., & Mehrotra, R. (2011). Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(1), 50–62.
84. Borawski, J., Naumnik, B., Myśliwiec, M. (2007). The role of chronic inflammation in the development of atherosclerosis in hemodialysis patients. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 117(10), 415-420.
85. Ishani, A., Collins, A. J., Herzog, C. A. (2005). Septicemia, access and cardiovascular disease in dialysis patients: the USRDS Wave 2 Study. *Kidney International*, 68(1), 311–318.
86. Morrison, G., Michel, M. C., Brown, M. (1995). Biocompatibility of dialysis membranes: the role of cytokines. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 10(6), 20–26.
87. Stenvinkel, P., & Alvestrand, A. (2002). Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Seminars in Dialysis*, 15(5), 329–337.
88. Means, R. T., Krantz, S. B. (1992). Inhibition of human erythroid colony-forming units by tumor necrosis factor requires accessory cells. *Journal of Clinical Investigation*, 86(2), 538–541.
89. Li, Y. P., Chen, Y., John, J., Moylan, J., Jin, B., Mann, D. L., & Reid, M. B. (2005). TNF- α acts via p38 MAPK to stimulate expression of the ubiquitin ligase atrogin1/MAFbx in skeletal muscle. *FASEB Journal*, 19(3), 362–370.
90. Carrero, J. J., Stenvinkel, P., Cuppari, L., Ikizler, T. A., Kalantar-Zadeh, K., Kaysen, G., ... & Raj, D. S. (2007). Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *Journal of Renal Nutrition*, 17(4), 231–234.
91. Kaysen, G. A., Dubin, J. A., Müller, H. G., Rosales, L., Levin, N. W., & Mitch, W. E. (2004). Relationships among inflammation, serum lipids, and lipoproteins and albumin in hemodialysis patients. *Kidney International*, 62(6), 2230–2238.
92. Yeun, J. Y., Levine, R. A., Mantadilok, V., & Kaysen, G. A. (2000). C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 35(3), 469–476.
93. Papagianni A, Kokolina E, Kalovoulos M, Vainas A, Dimitri-adis C, Memmos D. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation, malnutrition and intercellular adhesion mole-cule-1 in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1258-1263.
94. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, et al. Asymmetric dimethy-larginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:490-496.

95. Salini, Vincenzo, et al. "Inflammatory markers: serum amyloid A, fibrinogen and C-reactive protein—a revisited study." *European Journal of Inflammation* 9.2 (2011): 95-102.
96. Bray, C., Bell, L. N., Liang, H., Haykal, R., Kaikow, F., Mazza, J. J., & Yale, S. H. (2016). *Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine*. *WMJ*, 115(6), 317–321. PMID: 29094869
97. Stenvinkel, P., & Alvestrand, A. (2002). *Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy*. *Seminars in Dialysis*, 15(5), 329–337. DOI:10.1046/j.1525-139x.2002.00093.x
98. Foley, R. N., Parfrey, P. S., & Sarnak, M. J. (1998). Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 32(5 Suppl 3), S112–S119.
99. Go, A. S., Chertow, G. M., Fan, D., McCulloch, C. E., & Hsu, C. Y. (2004). Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New England Journal of Medicine*, 351(13), 1296–1305.
100. London, G. M., Pannier, B., Guerin, A. P., et al. (2003). Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(10), 2618–2628.
101. Ketteler, M., Gross, M. L., Ritz, E. (2003). Calcification and cardiovascular problems in renal failure. *Kidney International*, 63(Suppl 85), S120–S127.
102. Stenvinkel, P., Carrero, J. J., Axelsson, J., Lindholm, B., Heimbürger, O., & Massy, Z. A. (2005). Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 16(3), 53–62.
103. Vaziri, N. D. (2004). Oxidative stress in uremia: nature, mechanisms, and potential consequences. *Seminars in Nephrology*, 24(5), 469–473.
104. Himmelfarb, J., & Stenvinkel, P. (2005). Oxidative stress in hemodialysis patients: a call to action. *Kidney International*, 68(6), 2571–2574.
105. Stenvinkel, Peter, et al. "Strong Association Between Malnutrition, Inflammation, and Atherosclerosis in Chronic Renal Failure." *Kidney International*, vol. 55, no. 5, 2001, pp. 1899–1911. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00422.x>.
106. Honda, Hiroshi, and Takanari Kitajima. "Malnutrition-Inflammation-Atherosclerosis Syndrome as a Risk Factor for Cardiovascular Disease in Patients with End-Stage Renal Disease." *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, vol. 24, no. 5, 2020, pp. 456–464. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13498>.
107. Carrero, Juan Jesus, et al. "Etiology of the Protein-Energy Wasting Syndrome in Chronic Kidney Disease: A Consensus Statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM)." *Journal of Renal Nutrition*, vol. 23, no. 2, 2013, pp. 77–90. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2013.01.001>.
108. Stenvinkel, P., et al. (1999). Malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in end-stage renal disease: a global health problem and a new concept. *Kidney International*, 55(2), 478–490.
109. Kalantar-Zadeh, K., et al. (2003). Malnutrition–inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *American Journal of Kidney Diseases*, 42(5), 864–881.

110. Stenvinkel, P., et al. (1999). Malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in end-stage renal disease: a global health problem and a new concept. *Kidney International*, 55(2), 478-490.
111. Fouque, D., et al. (2007). A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney International*, 73(4), 391-398.
112. Bots, M. L., et al. (2002). Carotid intima-media thickness as a surrogate marker for cardiovascular disease. **Current Opinion in Lipidology**, 13(6), 537-543.
113. London, G. M., & Guerin, A. P. (2003). Influence of arterial pulse and reflected waves on blood pressure and cardiac function. **American Heart Journal**, 145(1), 140-146.
114. Carracedo, J., et al. (2018). Inflammation and oxidative stress in dialysis patients. **Clinical Kidney Journal**, 11(1), 62-70.
115. Touboul, P. J., et al. (2007). Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). **Cerebrovascular Diseases**, 23(1), 75-80.
116. Ikizler, T. Alp, and Raymond M. Hakim. “Nutrition in end-stage renal disease.” *Kidney International*, vol. 67, no. 1, 2005, pp. 278- 290. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00076.x>
117. Ohmure, Hiroki, et al. “Malnutrition-Inflammation-Atherosclerosis Syndrome Predicts Mortality in Patients with Lower Extremity Artery Disease.” *Cardiovascular Diabetology*, vol. 23, 2024, article no. 67. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02154-5>
118. Cai, Tao, et al. “Galectin-3 Promotes Vascular Calcification by Inducing Osteogenic Phenotype Switching of Vascular Smooth Muscle Cells.” *Glycoconjugate Journal*, vol. 40, no. 4, 2023, pp. 433–442. <https://doi.org/10.1007/s10719-023-10106-x>
119. Li, Xiaoyu, et al. “Relationship between GNRI and Vascular Calcification in Elderly Patients with Acute Coronary Syndrome.” *Frontiers in Nutrition*, vol. 10, 2023, article 1129978. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1129978>
120. Yang, Hong, et al. “The Cellular Communication Network Underlying Vascular Calcification.” *Cell Communication and Signaling*, vol. 21, no. 1, 2023, article no. 234. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01241-5>
121. Goettsch, Claudia. “New Genetic Insights into the Pathogenesis of Arterial Calcification.” *Nature Cardiovascular Research*, vol. 2, 2023, pp. 827–839. <https://doi.org/10.1038/s44161-023-00379-8>
122. Ikizler, T. A., & Himmelfarb, J. (2002). Hemodialysis-induced oxidative stress: implications for cardiovascular disease. **American Journal of Kidney Diseases**, 40(5), 904-912.
123. Tonbul, H. Z., et al. “Homocysteine Levels and Carotid Intima-Media Thickness in Dialysis Patients.” *Turkish Journal of Nephrology*, vol. 15, no. 2, 2006, pp. 85–90.

