

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI  
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

Tez Yöneticisi  
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ

**KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLANLARDA SERUM  
FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ 23 DÜZEYLERİNİN  
ATEROSKLEROZ GELİŞİMİ İLE İLİŞKİSİ**

**(Yandal Uzmanlık Tezi)**

**Uzm. Dr. Gülay YILMAZ**

EDİRNE-2013

## TEŞEKKÜR

Yan dal uzmanlık eğitimime başladığım günden itibaren fikirleriyle bana ışık tutan, desteğini hiç esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ'a, bilgi ve desteğini esirgemeyen Nefroloji BD Başkanı Prof.Dr.Saniye Şen'e, İç Hastalıkları AD Başkanı Prof. Dr. Gülbin ÜNSAL'a, eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan İç Hastalıkları AD 'deki görevli tüm hocalarıma, uzman ve asistan arkadaşlarıma, katkılarından dolayı Hemodiyaliz ünitesi, Nefroloji Kliniği hemşire ve tüm çalışanlarına teşekkürü borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| GİRİŞ VE AMAÇ.....                                                    | 1  |
| GENEL BİLGİLER.....                                                   | 3  |
| KRONİK BÖBREK HASTALIĞI TANIM VE EVRELERİ .....                       | 3  |
| KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA EPİDEMİYOLOJİ, ETİYOLOJİ.....              | 4  |
| KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA MORTALİTE .....                            | 4  |
| KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA KLİNİK ÖZELLİKLER .....                    | 5  |
| KRONİK BÖBREK HASTALIĞI İLE İLİŞKİLİ MİNERAL KEMİK<br>HASTALIĞI ..... | 7  |
| KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA KALSİYUM METABOLİZMASI .....               | 7  |
| KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA FOSFAT METABOLİZMASI .....                 | 8  |
| KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA VİTAMİN D METABOLİZMASI.....               | 10 |
| KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE SEKONDER HİPERPARATİROİDİ.....             | 12 |
| KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ-23 ...           | 14 |
| ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE ATEROSKLEROZ.....                            | 15 |
| KRONİK BÖBREK HASTALIĞI İLE ATEROSKLEROZUN İLİŞKİSİ .....             | 20 |
| KAROTİS ARTER İNTİMA MEDIA KALINLIĞI.....                             | 24 |
| GEREÇ VE YÖNTEMLER.....                                               | 26 |
| BULGULAR.....                                                         | 32 |
| TARTIŞMA.....                                                         | 56 |
| SONUÇLAR.....                                                         | 66 |

|                       |           |
|-----------------------|-----------|
| <b>ÖZET .....</b>     | <b>68</b> |
| <b>SUMMARY .....</b>  | <b>70</b> |
| <b>KAYNAKLAR.....</b> | <b>72</b> |
| <b>EKLER</b>          |           |

## SİMGE VE KISALTMALAR

|                        |                                                                                              |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AKŞ</b>             | : Açlık Kan Şekeri                                                                           |
| <b>ALP</b>             | : Alkalen Fosfataz                                                                           |
| <b>AS</b>              | : Ateroskleroz                                                                               |
| <b>Ca</b>              | : Kalsiyum                                                                                   |
| <b>CRP</b>             | : C-Reaktif Protein                                                                          |
| <b>DKB</b>             | : Diyastolik Kan Basıncı                                                                     |
| <b>DM</b>              | : Diabetes Mellitus                                                                          |
| <b>ECaC</b>            | : Epitelyal Kalsiyum Kanalı                                                                  |
| <b>ELISA</b>           | : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Enzim ilintili immün test)                              |
| <b>FGF-23</b>          | : Fibroblast Büyüme Faktörü 23                                                               |
| <b>GFH</b>             | : Glomerüler Filtrasyon Hızı                                                                 |
| <b>HD</b>              | : Hemodiyaliz                                                                                |
| <b>HDL</b>             | : Yüksek Dansiteli Lipoprotein                                                               |
| <b>Hs-CRP</b>          | : High Sensitive C-Reaktif Protein                                                           |
| <b>ICAM-1</b>          | : İnterselüler Adezyon Molekülü-1                                                            |
| <b>IL</b>              | : İnterlökin                                                                                 |
| <b>iPO<sub>4</sub></b> | : Serum fosfat düzeyi                                                                        |
| <b>K</b>               | : Potasyum                                                                                   |
| <b>KBH</b>             | : Kronik Böbrek Hastalığı                                                                    |
| <b>K/DOQI</b>          | : Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite İnisiyatifi) |
| <b>KİMK</b>            | : Karotis Arter İntima Media Kalınlığı                                                       |

|                                |                                                                                     |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LDL</b>                     | : Low Density Lipoprotein (düşük molekül ağırlıklı lipoprotein)                     |
| <b>Na</b>                      | : Sodyum                                                                            |
| <b>P</b>                       | : Fosfor                                                                            |
| <b>PTH</b>                     | : Parathormon                                                                       |
| <b>SDBH</b>                    | : Son Dönem Böbrek Hastalığı                                                        |
| <b>SHPT</b>                    | : Sekonder Hiperparatiroidizm                                                       |
| <b>SKB</b>                     | : Sistolik Kan Basıncı                                                              |
| <b>TG</b>                      | : Triglisericid                                                                     |
| <b>TK</b>                      | : Total Kolesterol                                                                  |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | : Tümör Nekrozis Faktör-Alf                                                         |
| <b>UAE</b>                     | : Üriner Albümin Ekskresyonu                                                        |
| <b>UCaE</b>                    | : Üriner Kalsiyum Ekskresyonu                                                       |
| <b>UKE</b>                     | : Üriner Potasyum Ekskresyonu                                                       |
| <b>U(iPO<sub>4</sub>)</b>      | : Üriner Fosfat Ekskresyonu                                                         |
| <b>UNaE</b>                    | : Üriner Sodyum Ekskresyonu                                                         |
| <b>UPE</b>                     | : Üriner Protein Ekskresyonu                                                        |
| <b>USRDS</b>                   | : United States Renal Data System (Amerika Birleşik Devletleri Böbrek Veri Sistemi) |
| <b>VCAM-1</b>                  | : Damar Hücresi Adezyon Molekülü-1                                                  |
| <b>VKİ</b>                     | : Vücut Kitle İndeksi                                                               |

## GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) geri dönüşümsüz ve ilerleyici nefron kaybı ile karakterize, yaygınlığı giderek artan ve morbi-mortalitesi oldukça yüksek önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). KBH'nin erken evrelerinden itibaren başlayan ateroskleroz, artmış morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir (2). Diyabetes Mellitus (DM), yaş, cins gibi faktörler eşitlendiğinde dahi KBH olanlarda kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite normal popülasyona göre 10-20 kat, evre 5 KBH olanlarda ise yaklaşık 600 kat yüksek bulunmuştur (3). Amerikan Kalp Cemiyeti, KBH hastalarını kardiyovasküler hastalıklar için yüksek riskli grup olarak tanımlamıştır (4). Framingham çalışması ve diğer epidemiyolojik çalışmalarda ortaya konulan geleneksel ateroskleroz risk faktörlerinin (yaş, kan basıncı artışı, DM, dislipidemi, obezite, sigara alışkanlığı) KBH'deki artmış aterosklerotik hastalıklara bağlı yüksek morbidite ve mortalite hızını tam olarak açıklayamadığı görülmüştür (5). Bu geleneksel ateroskleroz risk faktörlerinin yanında malnutrisyon, inflamasyon ve anemi varlığı, artmış fosfat (iPO<sub>4</sub>), parathormon (PTH) ve Asimetrik dimetilarginin (ADMA) düzeyleri gibi geleneksel olmayan-üremiyle ilişkili risk faktörlerinin de KBH sürecindeki hızlanmış ateroskleroz gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (6). Geleneksel olmayan bu yeni-üremi ilişkili risk faktörlerinin tanımlanması ve kontrol altına alınması bu hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olan kardiyovasküler hastalık riskini azaltılmasına önemli katkı sağlayabilir. Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olanlarda gerçekleştirilen çalışmalar hiperfosfatemi, artmış PTH düzeyi ve azalmış 1,25(OH)<sub>2</sub> D vitamini (aktif D vitamini) düzeylerinin artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Bu durum üremik kemik hastalığı ile üremiklerdeki hızlanmış ateroskleroz arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmüştür.

Fibroblast büyüme faktörü “Fibroblast Growth Factor” 23 (FGF-23) fosfat ve D vitamini metabolizmasının önemli bir negatif düzenleyicisi olduğu gösterilen, osteoblastlar ve osteositler tarafından sentezlenen bir hormondur (7). Proksimal tubuler sodyum-fosfat tip IIa eş-taşıyıcısını “The type II sodium-dependent phosphate co-transporters” (NPT2a) inhibe ederek renal fosfat atılımını artırıcı, sitokrom P450 27B1 (CYP27B1) ekspresyonunu artırarak tubuler D vitamin aktivasyonunu azaltıcı etkileri gösterilmiştir (8). FGF-23 düzeylerinin KBH gelişim sürecinde giderek arttığı ve SDBH’nin geliştiği dönemde bu artışın 100-1000 kata ulaştığı gözlenmiştir (9).

Fibroblast büyüme faktörü 23 düzeyleri ile endotel disfonksiyonu ve sol ventrikül hipertrofisi gelişimi arasında ilişki olduğunun gösterilmesi, hemodiyaliz (HD) tedavisi görmekte olan SDBH olgularında FGF-23 düzeylerinin mortalite ile ilişkili olduğunun saptanması, FGF-23’ün üremik kemik metabolizması bozukluğu ile artmış ateroskleroz-kardiyovasküler mortalite arasındaki bağlantıyı sağlayan anahtar faktör olabileceğini düşündürmüştür (10,11). Ancak, KBH sürecinde FGF-23 düzeyleri ile ateroskleroz ilişkisini inceleyen çalışmalar oldukça az sayıda ve genellikle SDBH nedeni ile HD tedavisi gören hastalarla sınırlıdır (11). Oysa, KBH sürecinde ateroskleroz gelişimi ve ilişkili morbi-mortalitenin çok erken evrelerde başladığı bilinmektedir. Bu nedenle, çalışmamızda bilinen aterosklerotik hastalık öyküsü olmayan, Diyabetes Mellitus dışı nedenlere bağlı evre 3 ve 4 KBH gelişmiş hasta grubunda (kreatinin klirensi 60-15 ml/dk/ 1.73m<sup>2</sup> arasında olan hastalar) sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak ateroskleroz gelişimini, ateroskleroz gelişiminde etkili faktörleri ve FGF-23’ün ateroskleroz gelişimindeki rolünü araştırmayı amaçladık.



## GENEL BİLGİLER

### KRONİK BÖBREK HASTALIĞI TANIMI VE EVRELERİ

Kronik böbrek hastalığı, çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik, ilerleyici ve geri dönüşümsüz nefron kaybı ile karakterize olan bir sendromdur (1). KBH'nin tanımı ve evrelerine ilişkin kılavuz 2002 yılında Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite İnisiyatifi “National Kidney Foundation” (NKF-KDOQI) tarafından yayınlamıştır (12). KBH, temelde yatan böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun, en az üç ay süren böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Böbrek hasarına ait kanıtlar yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir; bu bulgular idrar, kan testleri, görüntüleme çalışmaları ve böbrek biyopsisinden elde edilebilir.

**Tablo 1. Kronik böbrek hastalığının evreleri**

| Evre | Tanım                                                 | GFH (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )                                               |
|------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 1    | Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı     | ≥90 ve (kalıcı proteinüri veya hematüri, veya yapısal böbrek hasarı varlığı)   |
| 2    | Hafif derecede azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı | 60-89 ve (kalıcı proteinüri veya hematüri, veya yapısal böbrek hasarı varlığı) |
| 3    | Orta derecede azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı  | 30-59                                                                          |
| 4    | İleri derecede azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı | 15-29                                                                          |
| 5    | Son dönem böbrek hastalığı                            | <15                                                                            |
| 5d   | Son dönem böbrek hastalığı                            | Hastanın yaşamını diyaliz tedavisi ile idame ettirebildiği durum               |

**GFH:** Glomerüler filtrasyon hızı

## **KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA EPİDEMİYOLOJİ**

Kronik böbrek hastalığı, sıklığı ve yaygınlığı hızla artmakta olan bir hastalıktır. Türkiye’de KBH prevalans araştırması “Chronic Renal Disease in Turkey” (CREDIT) verilerine göre ülkemizde KBH prevalansı genel toplumda %15.7, kadınlarda %18.4, erkeklerde %12.8’dir. Türkiye’de 7.317.315 erişkin kronik böbrek hastası vardır ve bu hastaların 2.369.059’u evre 3-5 KBH’dır (13). Türk Nefroloji Derneği 2011 yılı kayıt raporunun, Sağlık Bakanlığı verileri ile düzeltilmiş sonuçlarına göre ülkemizde 2011 Aralık ayı itibariyle 49.404’ü HD uygulanan, 5.100’ü periton diyalizi uygulanan ve 5934’ü fonksiyone greftle izlenen renal transplantasyon yapılmış toplam 60443 SDBH hastası bulunmaktadır (14).

Amerika Birleşik Devletleri Böbrek Veri Sistemi “United States Renal Data System” (USRDS) verilerine göre Amerika Birleşik Devleti’nde (ABD) 2002 yılında renal replasman tedavisi uygulanan toplam SDBH olgu sayısı 434.308 iken, 2010 Aralık ayı itibarı ile renal replasman tedavisi uygulanan SDBH sayısı 393.992’si HD uygulanan, 29.733’ü PD uygulanan, 179.361’i fonksiyone greftle izlenen renal transplantasyon yapılmış olmak üzere toplam 593.086’ya yükselmiştir (15). Öte yandan, ABD’nde genel popülasyonda KBH prevalansı National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) verilerine göre 1988-1994 döneminde %12.1 iken, 2005-2010 döneminde %14.0’a yükselmiştir (16).

## **KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA ETİYOLOJİ**

Türk Nefroloji Derneği 2011 yılı kayıt raporuna göre 2011 yılı sonu itibariyle HD tedavisi uygulanan hastalarda KBH etiyoloji oranları; %32.4’ünde DM, %27.9’unda hipertansiyon, %7’sinde glomerulonefrit, %4.8’inde polikistik böbrek hastalığı, %3’ünde piyelonefrit, %1.7’sinde amiloidoz, %1.1’inde renalvasküler hastalık ve %13.9’unda nedeni bilinmeyen, %7.1’inde diğer nedenlere bağlı gelişen SDBH olguları olarak bildirilmiştir (14). Amerika Birleşik Devletleri USRDS verilerine göre 2010 yılı sonu itibarı ile HD uygulanan hastalarda KBH etiyoloji oranları %44.8’inde DM, %29’unda hipertansiyon, %9.1’inde glomerulonefrit, %2.4’ünde polikistik böbrek hastalığı, %1.7’sinde diğer ürolojik nedenler ve %3.7’sinde nedeni bilinmeyen, %9.1’inde diğer nedenlere bağlı gelişen SDBH olguları olarak bildirilmiştir (17).

## **KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA MORTALİTE**

Amerika Birleşik Devletleri Medicare Sistemi verilerine göre 1000 hasta yılı başına KBH olmayan olguların mortalitesi 50 hasta iken, KBH olgularının mortalitesi yaklaşık 150

hasta, evre 4-5 KBH olgularının mortalitesi ise yaklaşık 230 hasta olarak saptanmıştır (18). SDBH nedeni ile diyaliz tedavisi gören hastalarda ise bu oran 1000 hasta yılı başına yaklaşık 300 hasta olarak belirlenmiştir (19). ABD USRDS verilerine göre diyaliz hastalarındaki mortalitenin nedenleri incelendiğinde hastaların %38.3'ünün kardiyovasküler, %3.3'ünün serebrovasküler, %10.9'unun enfeksiyon, %10.5'inin diyaliz tedavisini kabul etmeme, %37'sinin diğer nedenlere bağlı olarak yaşamlarını kayb ettikleri görülmektedir (20).

Türk Nefroloji Derneği 2011 kayıt raporuna göre kronik HD programına giren hastalardan 2011 yılında ölenlerin ölüm sebepleri; %54.4'ü kardiyovasküler nedenler, %11'i malignite, %10.1'i serebrovasküler olay, %7.5'i enfeksiyon, %1.8'i karaciğer yetmezliği, %1.4'ü gastrointestinal kanama, %1.2'si pulmoner emboli, %0.3'ü diyalize girmeyi reddetme ve %12.2'si diğer nedenler olarak belirtilmiştir (14). Kronik periton diyaliz programına giren hastalardan 2011 yılında ölenlerin ölüm sebepleri ise; %51.0 kardiyovasküler nedenler, %12.4 malignite, %3.2 enfeksiyon, %11.8 serebrovasküler olay, %1.6 karaciğer yetmezliği, %1.3 gastrointestinal kanama, %1.0 pulmoner emboli, %17.8 diğer nedenlerdir (14).

Keith ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada GFH 90 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'nin altında olan 30.000 hasta 5 yıl boyunca renal replasman tedavisi ve ölüm hızı yönünden takip edilmiş ve renal replasman tedavi hızı evre 2, 3 ve 4 hastalar için sırasıyla %1.1, %1.3 ve %19.9, mortalite hızı ise yine sırasıyla % 19.5, %24.3 ve %45.7 olarak hesaplanmıştır. Ölen hastalarda koroner arter hastalığı (KAH), kalp yetmezliği, diyabetes mellitus ve anemi insidansının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (21).

## **KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA KLİNİK ÖZELLİKLER**

Kronik böbrek hastalığında klinik semptom ve bulgular böbrek hastalığının derecesi ve hastalığın gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. GFH 35-50 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir. Hastaların ilk semptomları genellikle noktüri olmaktadır. Çünkü böbreğin ilk bozulan fonksiyonlarından birisi idrarı konsantre etme yeteneğidir. Konsantre etme yeteneğinin azalmasıyla birlikte hastalarda noktüri başlar. Yine erken dönemde anemiye bağlı halsizlik sık görülen semptomlardandır. GFH 20-25 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olunca hastada üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar. GFH normalin %75'i kadar azaldığında, neden ortadan kaldırılrsa bile böbrek fonksiyonlarındaki bozulma devam eder (22). GFH 10-15 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olunca SDBH'den bahsedilir ve hastalar HD, periton diyalizi veya renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar (23-25). SDBH'de, böbrek fonksiyonlarının ileri derecede kaybı sonucunda giderek artan azotemi olur ve hemen hemen her organ sistemi ile ilgili belirti ve bulgular ortaya çıkar. KBH'de belirti ve bulgular Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2. Kronik Böbrek Hastalığında Belirti ve Bulgular (26)**

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sıvı elektrolit bozuklukları | Hipervolemi, hipovolemi, hipernatremi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermagnezemi                                                                                                                                              |
| Kardiyovasküler sistem       | Hipertansiyon, ödem, perikardit, kardiyomiyopati, hızlanmış ateroskleroz, aritmi                                                                                                                                                                                                            |
| İskelet sistemi              | Üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi, amiloidoz, D vitamini metabolizması bozuklukları, artrit                                                                                                                                                                                          |
| Hematolojik sistem           | Normokrom normositer anemi, lenfopeni, kanamaya eğilimin artması, eritrosit fragilitesinde artış, infeksiyonlara yatkınlık, immün hastalıkların yatışması, alüminyuma bağlı mikrositik anemi, aşıyla sağlanan immünitede azalma, tüberkülin gibi tanısal testlerde bozulma, kanser gelişimi |
| Pulmoner sistem              | Plevral sıvı, üremik akciğer, pulmoner ödem                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Endokrin sistem              | Glukoz intoleransı, hiperparatiroidi, hiperlipidemi, büyüme geriliği, hipogonadizm, impotans, hiperprolaktinemi                                                                                                                                                                             |
| Sinir sistemi                | Stupor, koma, konuşma bozuklukları, uyku bozuklukları, demans, konvülsiyon, polinöropati, baş ağrısı, sersemlik, irritabilite, kramp, konsantrasyon bozuklukları, yorgunluk, meningism, huzursuz bacak sendromu, tik, tremor, myoklonus, ter fonksiyonlarında bozulma, ruhsal bozukluklar   |
| Gastrointestinal sistem      | İştahsızlık, bulantı, kusma, gastrit, stomatit, pankreatit, ülser, gastrointestinal kanama, kronik hepatit, motilite bozuklukları, özafajit, intestinal obstrüksiyon, asit                                                                                                                  |
| Cilt                         | Solukluk, kaşıntı, gecikmiş yara iyileşmesi, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon, üremik döküntü, ülserasyon, nekroz.                                                                                                                                                                        |

## **KRONİK BÖBREK HASTALIĞI İLE İLİŞKİLİ MİNERAL-KEMİK HASTALIĞI**

Kronik böbrek hastalığı ile ilişkili mineral kemik hastalığı (MKH), KBH’de çeşitli nedenlerle oluşan ve geniş bir histopatolojik spekturuma sahip mineral metabolizması ve ilişkili kemik bozukluklarının ortak adıdır (27). Yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, önlenmesi, erken tanı ve tedavisi önem arz eden klinik bir tablo olup, yüksek döngülü kemik hastalığı, düşük döngülü kemik hastalığı, osteomalazi, osteosklerozis, osteoporozis ve bu tabloların bir veya bir kaçının değişik derecelerde kombinasyonlarının görüldüğü klinik tablolar olarak karşımıza çıkabilir dolayısı ile şiddeti olgudan olguya değişiklik gösterir (28). Bu tabloda, KBH sürecinde kalsiyum, fosfor, D vitamini, PTH ve FGF-23 metabolizmasında gelişen bozukluklar yapısal kemik hasarına yol açarlar (27, 28).

### **KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA KALSİYUM METABOLİZMASI**

Kalsiyum iyonu hücre membranının bütünlüğünün korunması, nöromüsküler aktivite, kanın pıhtılaşması, kompleman sisteminin aktivasyonu, endokrin ve ekzokrin salgıların düzenlenmesi ve kemik metabolizması olmak üzere pek çok fizyolojik olayda rol alır. Normal koşullarda plazma kalsiyum düzeyi 8.5-10.5 mg/dl ya da 4.5-5.0 mEq/L’dir. Total kalsiyumun %40’ı serum proteinlerine, bunun da %80-90’ı albümine bağlıdır.

Dengeli bir beslenme ile günde 800-1200 mg kalsiyum alınır. Kalsiyum başta duodenum ve proksimal jejunum olmak üzere ince barsaktan emilir. Oral alımdan itibaren dört saat içinde emilim tamamlanır. Barsaktan kalsiyum emilimi parasellüler ve transsellüler yol ile olmaktadır (29). Emilen kalsiyum burada calbindin 9k’ya bağlanarak serozal tarafa taşınır. Bazolateral tarafta CaATPaz (kalsiyum adenozi trifosfataz) ve Na/Ca (sodyum/kalsiyum) değiştirici tarafından hücrenin dışına çıkarılır. Emilim transsellüler yolda epitelyal kalsiyum kanalı (ECaC) ile olur. ECaC1 renal epitelyal hücrelerin apikal membranında, ECaC2 ise duodenal ve jejunal villusların fırçası kenar membranında bulunmaktadır. ECaC mRNA yoğunluğu D vitamini eksikliğinde azalmaktadır. ECaC kalsiyum girişini denetleyerek, kalsiyum emilimindeki hız kısıtlayıcı basamağı oluşturmaktadır. Kalsitriol (vitamin D3) barsaktan kalsiyum emiliminin başlıca düzenleyicisidir. D vitamini sitosolik bir kalsiyum bağlayıcı protein üretir. Bu kalsiyum bağlayıcı protein transsellüler kalsiyum emilimini kolaylaştırır. D vitamini ayrıca membranın akışkanlığını arttırarak ve kalsiyum kanallarının oluşumunu uyararak, hücre içine kalsiyum girişini arttırır. D vitamini kemikte hem osteoklastik hem de osteolitik kemik rezorbsiyonunu uyararak serum kalsiyumunu

artırmaktadır. KBH’de azalmış kalsitriol üretimi, hipokalsemiye katkıda bulunan kalsiyumun barsaktan emiliminin azalmasına ve kemik düzeyinde PTH’ye kalsemik cevabın azalmasına neden olur. Düşük serum kalsitriol seviyeleri, PTH sentez ve salgılanmasını da artırır (30).

Düşük kalsiyum alımında, gebelikte, total vücut kalsiyum eksikliğinde kalsiyum emilimi artmaktadır. Motilitenin hızlı olması, gastrointestinal yolun kısa olması, protein eksikliği, fitat, oksalat ve sitratlar ise kalsiyum emilimini azaltmaktadır.

Molekül büyüklüğü yaklaşık 40 kDa (kilodalton) olduğu için glomerülden serbestçe süzülen kalsiyumunun %50-70’i proksimal tübülden olmak üzere %97-99’u tubuler sistemden geri emilir (31). İdrarla günlük kalsiyum atılımı 250-300 miligramdır. Uzun süreli kalsiyum eksikliğinde idrarla kalsiyum atılımı 50 mg/gün’ün altına inebilir. Ekstrasellüler sıvı artışında idrarla kalsiyum atılımı artar. Alkalozda ECaC1 aktivitesi artmakta, asidozda ise azalmaktadır. Bu nedenle asidozda idrarla kalsiyum kaybı olmaktadır (32). KBH’nin erken döneminde kalsiyum emilimi azalır, ileri böbrek hastalığında ise kalsiyumun fraksiyone atılımı artar. Eskiden KBH’de PTH sekresyonuna ve paratiroid hiperplazisine yol açan esas faktörün hipokalsemi olduğu düşünülürken, artık bilinmektedir ki SHPT’ye yol açan çoğu faktör hipokalsemi yapabilir ve böylece PTH üretimini arttırabilir. Bunlardan en önemlileri, serum kalsitriol yetersizliği ve fosfat retansiyonudur (33).

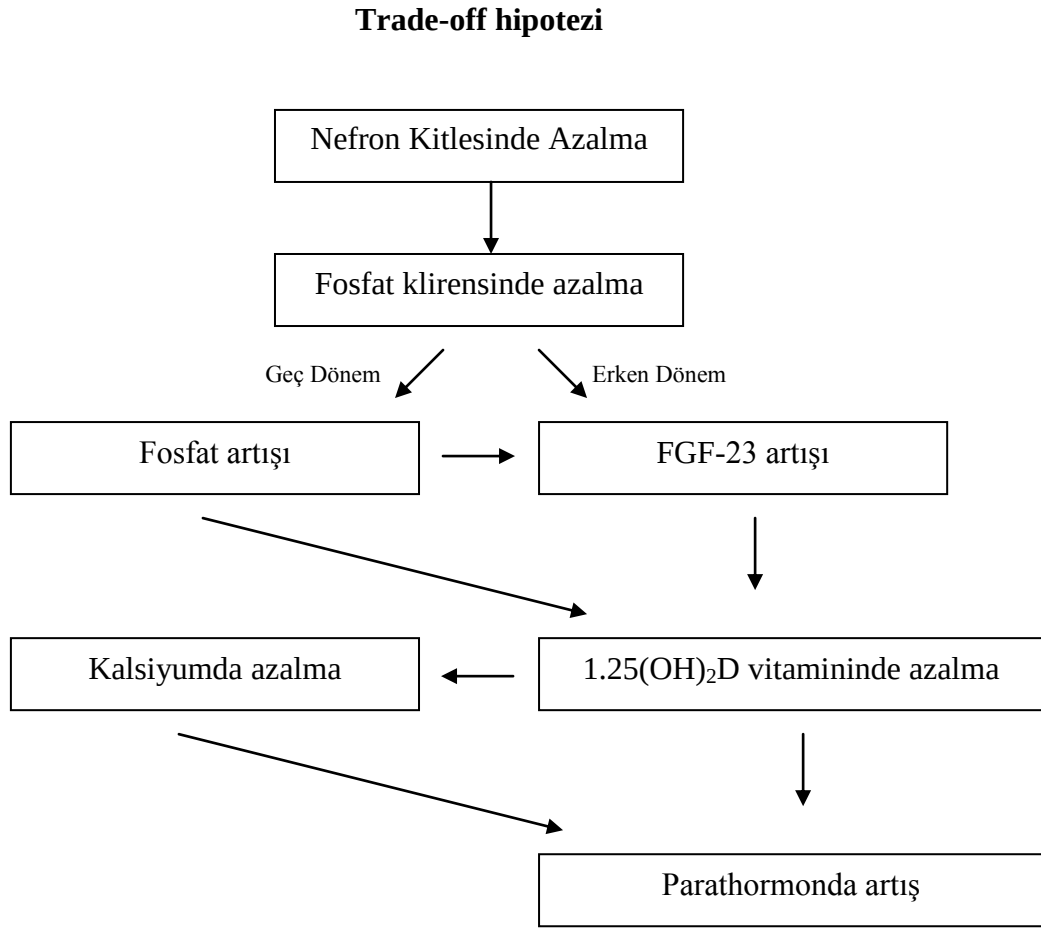
## **KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA FOSFAT METABOLİZMASI**

Serum fosfatı, organik ve inorganik olmak üzere iki şekilde bulunur. Organik fosfat proteine bağlı fosfolipid şeklindedir. İnorganik fosfat ise fosfatın dolaşan kısmıdır ve klinikte ölçülen budur. Serum fosfat konsantrasyonu 2.5-4.0 mg/dl arasında değişir.

Serum fosfatı diyetteki alımdan doğrudan etkilenir. Dengeli bir beslenme günlük 800-1500 mg fosfat alınır. Diyetteki fosfatın yaklaşık %50-60’ı duodenumdan ve jejunumdan emilir. Fosfat dengesinde gastrointestinal sistem, üriner ve iskelet sistemi rol alır. Barsak lümeninde sodyum-fosfat kotransportu ile değişik konsantrasyonda fosfat kapiller lümen içine alınır. Emilen fosfatın bir kısmı kemik döngüye girerken hemen hemen %85’i filtre olur. Ultrafiltrata geçen fosfatın %90’ı geri emilir. Fosfatın başlıca emilim yeri proksimal tübüldür. Proksimal tübülün sonuna gelindiğinde fosfatın %70’i emilmiştir. İdrarla fosfat atılımı büyük oranda oral alıma bağlıdır. Diyetteki fosfat arttığında idrarla atılım da artar.

Kronik böbrek hastalığında “Trade off” hipotezine göre azalan glomerüler filtrasyon hızı nedeniyle fosfat retansiyonu gelişir. Fosfat retansiyonu sonucunda gelişen hipokalsemi, PTH salınımını uyarır. Artan PTH ise hem böbreklerden kalsiyum emilimini arttırarak serum

kalsiyum düzeyini normale getirir hem de idrarla fosfat atılımını artırarak serum fosfat düzeyinin normale yakın düzeyde tutulmasına katkıda bulunur. PTH'nın kemiğe etkisiyle kemik döngüsü hızlanarak, serum kalsiyum ve fosfat değerleri yükselir. Bu sayede KBH'nin erken döneminde kalsiyum ve fosfat dengesi korunmaya çalışılır. KBH ilerledikçe PTH direnci gelişir. Kalsitriol düzeyi azalır. Hiperfosfatemi ve hipokalsemi PTH salgılanmasını daha da artırır. Hiperfosfatemi, PTH mRNA sentezini uyarak paratiroid hücre büyümesine yol açar. Tüm bunların sonucunda yapısal kemik bozukluğu ve yumuşak doku kalsifikasyonu gelişir (34). Şekil 1'de trade-off hipotezi özetlenmiştir.



**Şekil 1. Trade off hipotezi**

Hiperfosfatemide damar düz kas hücreleri osteoblast benzeri hücrelere dönüşüp bunun sonucu vasküler kalsifikasyon oluşabilir (35). KBH, DM, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi

endotel hasar oluşumu ile giden hastalıklarda vasküler kalsifikasyon sıkça görülen, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili bir durumdur (36). Vasküler kalsifikasyonun önceleri sadece artmış kalsiyum ve kalsiyum-fosfat çarpımına bağlı olduğu düşünülürken, son zamanlarda vasküler kalsifikasyon gelişiminde birçok faktörün katkısı olabileceği gösterilmiştir. Okside düşük molekül ağırlıklı lipoprotein “Low Density Lipoprotein” (LDL), tümör nekroze eden faktör- $\alpha$  “Tumor Necrosis Factor” (TNF- $\alpha$ ), dönüştürücü büyüme faktörü-1 $\alpha$  “Transforming Growth Factor-1 $\alpha$ ” (TGF-1 $\alpha$ ), 25-hidroksikolesterol düz kas hücrelerinin osteogenik transformasyonunu uyarırlar. Ayrıca bu hastalardaki hipertansiyon, kronik sıvı yüklenmesi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonu da damar düz kas hücrelerinde proliferasyona, damar duvar stresinin artmasına ve osteoblast benzeri hücrelerin damar duvarında birikmesine sebep olurlar. Fetuin A, matriks G1a (glikoprotein 1a) protein, osteoprotegerin ve osteopontinin ise vasküler kalsifikasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir. KBH’de fetuin A, matriks G1a protein, osteo-protegerin ve osteopontinin azalması ise, vasküler kalsifikasyonun artmasına katkıda bulunmaktadır (37).

Vasküler kalsifikasyon ile KBH arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada evre 3-5 KBH olan hastalarda sağlıklı popülasyona göre vasküler kalsifikasyonun arttığı göstermiştir (38). Goodman ve ark. (39), yaptıkları çalışmada, 20-30 yaş arası diyaliz hastalarında koroner arter kalsifikasyonunun hiperfosfatemi, artmış kalsiyum alımı ve kalsiyum-fosfat çarpımındaki artış ile ilişkili olarak gelişmiş olduğunu bildirmişlerdir.

## **KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA VİTAMİN D METABOLİZMASI**

D vitamini, hormon benzeri fonksiyonları olan bir steroldür. D vitamininin en önemli etkisi kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması üzerinedir (40). Vücut için gerekli olan vitamin D diyetle alınır, ayrıca organizmamız D vitamini sentezleyebilir. Diyetle, bitkilerde bulunan ergokalsiferol (D2 vitamini), hayvansal besinlerden de kolekalsiferol (vitamin D3) şeklinde alınabilmektedir.

Endojen D vitamini üretiminde en önemli dokulardan biri epidermidir. Ultraviyole ışınları epidermiste 7-dihidroksikolesterolü fotoliz yaparak kolekalsiferole dönüştürür. Diyetle alınan D vitamini de ince bağırsağın proksimal kısmından emilerek duktus torasikus yolu ile dolaşıma girer. D vitamini dolaşımda D vitamini bağlayıcı proteine (DBP) bağlanır (41). D vitamini önce dolaşımla karaciğere gelir. Karaciğere gelen D vitamini hidroksilasyonla (mikrozomal 25 hidroksilaz) 25(OH)D vitaminine dönüşür. 25(OH)D vitamini, dolaşımdaki en önemli D vitamini formudur ve D vitamini deposunun güvenilir bir göstergesidir. Vitamin



D düzeyinin yeterli olduğunu anlamak için 25(OH)D vitamini düzeyine bakmak gerekir. Çünkü 25(OH)D vitamininin yarı ömrü yaklaşık üç haftadır ve dolaşımdaki major formdur. 25(OH)D vitamini düzeyi hem oral alınan miktarı hem de dolaşımdaki miktarı göstermektedir (42). Karaciğerde oluşan 25(OH)D vitamini safra yolu ile ince bağırsaklara atılır, ince bağırsaktan enterohepatik dolaşım ile tekrar geri emilir ve böbreklerde hidroksilasyonla (1,25 alfa hidroksilaz) 1,25(OH)<sub>2</sub>D'ye dönüşür. 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamini 24 hidroksilaz enziminin salınımını artırır. 24 hidroksilaz enzimi 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitaminini inaktif formuna çevirir ve inaktif form safrayla atılır (43).

Organizmamızda D vitamininin aktiflenme sürecinde anahtar enzim 1-alfa hidroksilaz enzimidir (44). 1-alfa hidroksilaz enziminin düzenlenmesinde öncelikle PTH, kalsiyum, fosfat ve FGF-23 rol oynar. PTH, böbrekte 1-alfa hidroksilaz aktivitesini arttırarak 1,25(OH)<sub>2</sub>D üretimini artırır. Hipokalsemi ve hipofosfatemide, 1,25(OH)<sub>2</sub>D seviyesini artırırken, hiperkalsemi ve hiperfosfatemide ise azaltmaktadır. FGF-23, D vitamini sentezini azaltmaktadır. FGF-23 kemikte osteoblast ve osteositlerden salgılanmakta, böbrek ve ince barsak hücrelerinde Na-PO<sub>4</sub> (sodyum-fosfat) kotransportunun inhibisyonuna neden olmaktadır (45). FGF-23, 1,25(OH)<sub>2</sub>D yapımını baskılamakta ve 24 hidroksilaz enzimini aktive ederek 1,25(OH)<sub>2</sub>D'yi inaktif formuna dönüştürmektedir (46). Büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü -1 yoluyla 1-alfa hidroksilaz enziminin aktivitesini arttırarak kalsitriol seviyesini yükseltmektedir. Kronik metabolik asidozda da serum kalsitriol seviyesi artmaktadır (47).

Aktif D vitamininin biyolojik etkisi hedef organdaki sitozolik reseptörüne bağlanması ile başlar. 1,25(OH)<sub>2</sub>D reseptör kompleksi hücre nükleusunda mRNA sentezi için DNA transkripsiyonunu uyarır ve hormonun biyolojik etkilerini oluşturan proteinlerin sentezi başlar. 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamini duodenumdan kalsiyum absorpsiyonu, ileumdan da fosfat emilimini artırır, PTH salınımını baskılar ve böbrekten kalsiyum kaybını azaltır. Vitamin D, Nükleer Faktör Kappa B Ligandın Reseptör Aktivatörü "Receptor Aktivator of Nükleer Factor Kappa B Ligand" (RANKL) ekspresyonunu artırır. RANKL preosteoklastlarda RANK ile etkileşime girerek preosteoklastların matür osteoklastlara dönüşmesini sağlar, böylece kemik rezorpsiyonu artar (48).

Aktif D vitamini 200'den fazla geni kontrol ederek, hücre proliferasyonu, diferansiasyonu, apoptozis ve anjiogenezisde görev alır. 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamini birçok kanser hücresinin çoğalmasını engeller ve iyi bir immün modülatördür. D vitamini yetersizliği, DM için yüksek risk faktörü olan bozulmuş insülin salınımı ile de ilişkilidir (49). Bir çalışmada D

vitamini yetersizliğinin  $\beta$  hücre işlevlerine olumsuz etkisi ile birlikte 25(OH)D vitamini düzeyleri ile insülin duyarlılığı arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (50).

Kronik böbrek hastalığında 1.25(OH)<sub>2</sub>D vitamininin sentezinde azalma, vitamin D reseptör (VDR) sayısında azalma ve vitamin D'ye direnç gelişir (51). Sonuçta 1.25(OH)<sub>2</sub>D düzeyinin düşmesi ve paratiroid bezindeki VDR sayısının azalması PTH gen ekspresyonunu uyarır. Paratiroid bezindeki kalsiyum duyarlı reseptörlerin kalsiyuma afinitesinin oldukça düşük olması, reseptörün kalsiyum konsantrasyonunu belirli bir aralıkta tutmasını sağlamaktadır. Kalsiyum duyarlı reseptörün regülasyonunda hücre dışı kalsiyum, fosfat ve 1.25(OH)<sub>2</sub>D vitamini de etkili olmaktadır (52). Vitamin D eksikliği ve fosfat retansiyonu paratiroid bezinde kalsiyum duyarlı reseptör mRNA'yı azaltır. SHPT'de aktif vitamin D yetmezliği ve paratiroid bezindeki vitamin D reseptör yoğunluğunda azalma ile hipokalsemi, hiperfosfatemi ve iskelette parathormon etkisine de direnç oluşur ve kronik böbrek hastalığı ile ilişkili mineral kemik hastalığı ilerler.

### **KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE SEKONDER HİPERPARATİROİDİ**

Parathormon, 84 aminoasitten oluşan ve molekülün N-ucu 1-34 bölgesinde biyolojik aktiviteye sahip, tek zincirli bir polipeptittir. Hormonun sentezi prepro-PTH ile başlar (53). 21 aminoasidin ayrılmasıyla pro-PTH, ardından da molekülün amino terminalinden 6 amino asidin ayrılmasıyla, son ürün olan PTH hücreden salgılanır. İyonize kalsiyum düzeyi ile PTH arasında ters bir ilişki vardır (54). Paratiroid hücrelerinin iyonize kalsiyum düzeyine yanıtı hücre zarında yer alan kalsiyum algılayan reseptörler aracılığı ile gerçekleşir. Serum kalsiyum konsantrasyonunda 0.1 mg/dl'lik bir azalma PTH salgılanmasını iki kat arttırabilir. Serum kalsiyum konsantrasyonu 7 mg/dl'nin altında iken PTH salgılanması en fazladır. Hipokalsemi başta olmak üzere bütün stimulan ajanlar paratiroid bezinde bulunan esas hücrelerde adenilat siklazı aktive ederler ve hücre içinde sıklık adenosin monofosfat "Cyclic Adenosine Monophosphate" (cAMP)'nin birikmesini sağlarlar. cAMP'nin artması sonucu sekretuvar granüllerden ekzositozla PTH salgılanır. Serum fosfat düzeyi ile PTH salgılanması arasında da doğrudan bir ilişki vardır. Yüksek fosfat düzeyi PTH düzeyini arttırırken, düşük düzeyler azaltmaktadır (55). Beta adrenerjik katekolaminler, histamin, dopamin ve prostoglandin E2 (PGE2) adenilat siklazı aktive ederek paratiroid hücrelerindeki cAMP düzeyini arttırır ve PTH sekresyonunu arttırırlar.

Parathormon böbreklerde kalsiyumun distal renal tübüllerden geri Emilimini arttırır. PTH henle kulpunun çıkan kolunda transepitelyal voltaj gradyanını artırır. Böylece

kalsiyumun pasif transfüzyonu gerçekleşir. Distal tübülüsün kıvrıntılı kısmında kalsiyum kanallarının hücre yüzeyine ulaşımını sağlayarak lümendeki kalsiyumun geçişini sağlar ve toplayıcı tübüllerde ise sodyum değişimi yoluyla kalsiyum emilimini sağlar. PTH, proksimal ve distal tübülüsleri etkileyerek sodyum/kalsiyum bağımlı fosfat transportunu inhibe eder ve böylece fosfat sekresyonunu artırır. PTH, fosfat reabsorbsiyonunu inhibe ederken, diğer taraftan da proksimal tübülden sodyum, potasyum ve bikarbonat reabsorbsiyonunu inhibe eder, magnezyum ve hidrojen reabsorbsiyonunu ise artırır. İdrarla bikarbonat atılımının uzun süre devam etmesi hiperkloremik metabolik asidoza sebep olabilir. Kemiklerde ise yıkımı uyararak dolaşıma kalsiyum ve fosfatın geçmesini sağlar. PTH, D vitamininin aktif metaboliti olan  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  vitamini sentezini artırarak dolaylı olarak gastrointestinal sistemden kalsiyum ve fosfatın emilimini artırır. Böylece PTH ve  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  vitamininin ortak etkileri sonucu serum kalsiyum düzeyi normal sınırlara yükselir. Hücre dışı iyonize kalsiyum düzeyindeki artış PTH salgısını azaltır. Bu durum böbreklerden kalsiyum ve fosfat atılımında artışa, kemik dokusundan kalsiyum mobilizasyonunda ve barsaktan kalsiyum emiliminde azalmaya yol açar. Böylece iyonize kalsiyum fizyolojik sınırlarda tutulur (56,57).

Parathormon düşük konsantrasyonlarda iken anabolik etkiye sahiptir, organik matriksin oluşmasını ve minerallerin depozisyonunu artırır. Sağlıklı normokalsemik kişilerde bulunan düzeylerde hem kemik formasyonunu hem rezorbsiyonunu uyarır ve formasyon, rezorbsiyona eşittir. PTH sekresyonunun artması halinde ise rezorpsiyon hakim olur (58).

Sekonder hiperparatiroidizm, paratiroid bezlerinin çeşitli nedenlerle uyarılarak, parathormon üretimini arttırmaları ve sonuçta hiperplastik veya adenomatöz değişiklik gelişmesidir. SHPT'e yol açan en önemli faktör kronik böbrek hastalığıdır. Siyah olmak, genç olmak, kadın olmak uzun süreli HD tedavisi görmek SHPT gelişmesinde etkili diğer faktörlerdir (59). KBH'nin erken dönemlerinden itibaren fonksiyonel nefron sayısındaki azalma ile birlikte fosfat retansiyonu olur. Bu durum SHPT ile kompanse edilir. Erken dönemde SHPT gelişiminden nefron başına düşen fosfat miktarının artması sonucu böbrekte 1-alfa hidroksilaz aktivitesinin inhibe olması büyük oranda sorumlu tutulmaktadır. 1-alfa hidroksilaz aktivitesindeki azalma kalsitriol düzeylerinde düşmeye neden olmaktadır. Kalsitriol paratiroid bezindeki reseptörleri aracılığıyla paratiroid hücrelerinin kalsiyuma duyarlılığını artırır ve PTH mRNA sentezini baskılar. SHPT'de ise  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  reseptörlerinin sayısındaki azalma sonucu, paratiroid bezlerinin  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin inhibitör etkisine yanıtı azalmaktadır. Bu durum PTH sekresyonunun gereksinim dışı kontrolsüz şekilde artması ile sonuçlanmaktadır. Üremiye bağlı gelişen SHPT'de kalsiyum duyarlı reseptör sayısının da

azaldığı gösterilmiştir (60). D vitamini metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olarak barsaklardan yeterince kalsiyum emilememesi, serum kalsiyum düzeyleri ile PTH arasındaki feedback mekanizmasının değişmesi, PTH'nin kalsemik etkisine iskelet sisteminin direnci, böbrek fonksiyonunun bozulmasına bağlı olarak PTH yıkımının azalması SHPT gelişmesine katkıda bulunmaktadır (61).

Segonder hiperparatiroidi üremik hastalarda iskelet deformiteleri, akut periartrit, miyopati ve kas güçsüzlüğü, spontan tendon rüptürü, deride ülser ve nekroz, yumuşak doku kalsifikasyonu, korneal-konjunktival kalsifikasyon, kaşıntı, anemi, pansitopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu, immünolojik bozukluklar, nöropati, anormal karbonhidrat intoleransı, hipertansiyon, hiperlipidemi, ateroskleroz ve kardiyomiyopatiye sebep olabilmektedir (62,63).

### **KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ-23**

Fibroblast büyüme faktörü-23; osteosit ve osteoblastlardan sentezlenen, fosfat ve D vitamini metabolizmasını düzenleyen, 251 aminoasitten oluşmuş, molekül ağırlığı 26 kDa olan bir proteindir. Sağlıklı bireylerde dolaşımdaki yarılanma ömrü 58 dakikadır. FGF-23 seviyesi böbrek hastalığının erken evresinde henüz fosfat düzeyi normalken artmaya başlar.

Sağlıklı bireylerde artmış  $1.25(\text{OH})_2\text{D}$  vitamini seviyesi ve diyetle fosfat alımı FGF-23 sentezini arttıran başlıca nedenlerdir. FGF-23'ün proksimal tubuler NPT2a'yı inhibe ederek renal fosfat atılımını artırıcı, CYP27B1 ekspresyonunu artırarak tubuler D vitamin aktivasyonunu azaltıcı etkileri gösterilmiştir (10,11). FGF-23 bir yandan renal fosfat atılımını arttırırken, bir yandan da  $1.25(\text{OH})_2\text{D}$  vitamini sentezini azaltarak barsaktan fosfat emilimini azaltır, bu yolla serum fosfat düzeyini düşürücü etki sergiler (64).

Başlıca böbrek, paratiroid bezi, hipofiz ve kalp tarafından sentezlenen ve 1012 aminoasitten oluşan bir protein olan Klotho, FGF-23 reseptörüne bağlanarak, ko-reseptör olarak görev görür ve FGF-23'ün reseptörüne olan afinitesini arttırır. Artmış FGF-23 ve Klotho proteini, serum  $1.25(\text{OH})_2\text{D}$  vitamini ve fosfat düzeylerinin azalmasına yol açar. Tam tersine FGF-23 veya Klotho genindeki mutasyon sonucu azalan FGF-23 aktivitesi ise serum  $1.25(\text{OH})_2\text{D}$  vitamini, fosfat ve kalsiyum düzeylerinin artmasını sağlar. FGF-23/Klotho aktivitesi olmayan farelerle yapılan çalışmalarda fosfat ve kalsiyum seviyelerinin arttığı, yumuşak doku kalsifikasyonu ve vasküler kalsifikasyonun hızlandığı gösterilmiştir (65). FGF-23 paratiroid bezinde Klotho sentezini uyarır. Artan Klotho ve FGF-23, FGF-23 reseptörüne bağlanarak paratiroid bezinde PTH gen ekspresyonunu ve sekresyonunu azaltırlar. KBH'de FGF-23 sentezi artmakta, Klotho sentezi ise böbrek ve paratiroid bezi üretimi başta olmak

üzere azalmaktadır. FGF-23'teki bu artış böbrek hastalığının erken döneminde, henüz fosfat seviyesi yükselmeden olmaktadır. İleri evre hastalarda ise renal parankim kaybı sonucu hem Klotho sentezi azalması ile ortaya çıkan FGF-23 direnci, hemde fosfat retansiyonunun uyarısı ile FGF-23 seviyesi 1000 katın üstünde artış göstermektedir (66). Erken dönemde bir fizyolojik adaptasyon olarak artan FGF-23, böbrek hastalığı ilerledikçe 1.25(OH)<sub>2</sub>D vitamini seviyesini azaltmakta ve SHPT'e katkıda bulunmaktadır (67).

Hemodiyaliz hastalarında FGF-23 seviyesi ile mortalite ilişkili bulunmuştur (68). Bu ilişkinin hem kardiyovasküler hem de tüm nedenlere bağlı mortalite için geçerli olduğu gösterilmiştir (69). Çeşitli çalışmalarda FGF-23 seviyesi ile sol ventrikül hipertrofisi, endotel disfonksiyonu, azalmış kemik mineralizasyonu, azalmış 1.25(OH)<sub>2</sub>D vitamini düzeyi ve ektopik kalsifikasyon arasındaki ilişki gösterilmiştir (70-75). KBH evre 1-4 olan DM'li 227 hasta ile yapılan bir çalışmada KBH progresyonunun fosfat seviyesinden ziyade FGF-23 seviyesi ile ilişkili olduğu görülmüştür (76). FGF-23 seviyesi yüksek olan KBH'li hastalarda SHPT'ye yönelik yapılan D vitamini tedavisine de direnç olmaktadır (77). Henüz fosfat düzeyi artmamışken yükselen FGF-23'ün, erken dönem KBH'li hastalarda da mortalite riskini belirlemede bir belirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (78). Az sayıda çalışmada ise FGF-23 seviyesi ile mortalite arasında ilişki tespit edilmemiştir. Hsu ve ark. (79) yaptıkları çalışmada FGF-23 seviyesi ile sol ventrikül hipertrofisi arasında ilişki olduğunu fakat iki yıllık gözlemin sonunda FGF-23 seviyesi ile prognoz ve ölüm riski arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Olouson ve ark. (80), hemodiyaliz tedavisi gören 229 hastayı 23 ay boyunca takip ettikleri çalışmada FGF-23 ile kalsiyum, fosfat, kalsiyum-fosfat çarpımı ve kreatinin arasında pozitif korelasyon olduğunu ancak kendi çalışma gruplarında FGF-23 ile mortalite arasında ilişki bulunmadığını saptamışlardır.

## **ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE ATEROSKLEROZ**

Endotel bütün damar düz kaslarında bulunan, damar duvarını kaplayan ince skuamoz bir epitel tabakasıdır. Erişkin bir insanda endotel hücre kitlesi 1,7 m<sup>2</sup> ve yaklaşık 1.5 kilogram ağırlığındadır. Endotel hücresi kan dolaşımı ve damar duvarı arasında selektif geçirgen bir bariyerdir, nontrombojenik bir yüzey vazifesi görür, birçok vazoaktif madde sentezler, damar düz kas hücresinin proliferasyonunu ve migrasyonunu düzenler. Pıhtılaşma ve fibrinolitik olaylarda, inflamatuvar ve immünolojik olaylarda rol oynar (81). Endotel hücreleri çeşitli vazoaktif mediyatörler üretmekte, sistemik dolaşımdaki trombin, bradikinin, ADP (adenozindifosfat) ve ATP (adenozintrifosfat) gibi vazodilatör ve vazokonstriktörlerce de

fonksiyonları kontrol edilmektedir (82). Endotelden salınan vazoaktif mediatörler Tablo 3’ de gösterilmiştir.

**Tablo 3. Endotel hücrelerinden sentezlenen vazoaktif mediatörler (81)**

| <b>Vazodilatör mediyatörler</b>        | <b>Vazokonstriktör mediyatörler</b> |
|----------------------------------------|-------------------------------------|
| Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör | Anjiyotensin 2                      |
| Nitrik Oksit                           | Endotelin 1, 2,3                    |
| Endotel Kaynaklı Relaksan Faktör       | Endotel Kökenli Konstriktör Faktör  |
| Prostasiklin                           | Platelet Aktive Edici Faktör        |
| Adenozin                               | Asetil kolin                        |
| Bradikinin                             | Arasidonik asit                     |
| Asetilkolin                            | Trombin                             |
| Serotonin                              | Nikotin                             |
| Histamin                               |                                     |
| Substance P                            |                                     |

Ateroskleroz lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plak oluşumu ile gelişen, arterlerin esnekliğini ve antitrombotik özelliklerini bozan, ilerleyici ve arteriyel darlık oluşumuna yol açan inflamatuvar süreçtir. Ateroskleroz sürecinin ilk basamağı endotel disfonksiyonunun gelişmesidir (83). Metabolik, mekanik, toksik, immunolojik faktörler ve infeksiyonlar başta olmak üzere birçok faktör endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır (84,85).

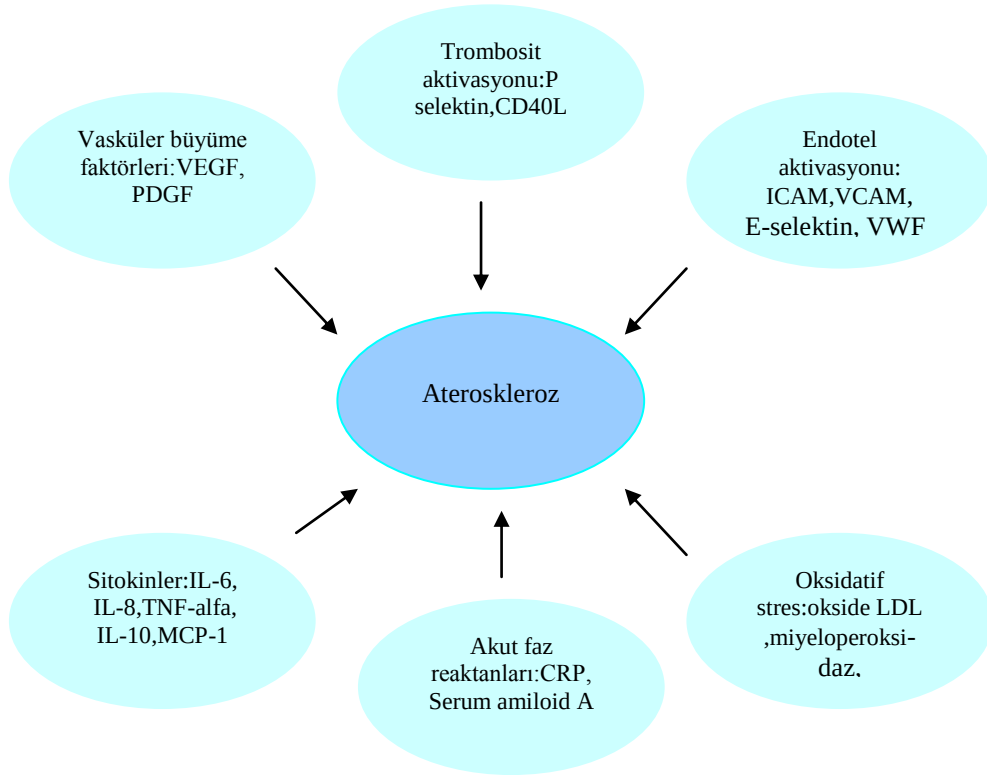
Aterosklerozda erken evrede, çeşitli risk faktörlerine bağlı olarak endotel hücreleri aktive olur, aterojenik lipoproteinlerin damarın subendotelyal bölgesine geçer ve birikirler (86). Endotel hücrelerinin aktivasyonu, endotel ile inflamatuvar hücreler arasındaki adezyonu ve vasküler permeabilityi arttırarak, prokoagulan ve vazokonstriktör büyümeyi başlatır (87,88).

Kolesterol yüksekliği gibi bir aterojenik uyarıda gözlenen ilk değişiklik, subendotel bölgeye lipid birikimi ve endotel yüzeyinde lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonun başlamasıdır. LDL kolesterol düzeyleri arttığında, LDL molekülleri endoteli geçerek intimaya ulaşır. Bu geçiş endotel geçirgenliğinin fazla olduğu arterlerin dallanma bölgelerinde daha da çok olur. LDL intimada agregasyon, oksidasyon ve LDL içeriğinin yıkımı gibi değişimlere uğrar. Ardından doku makrofajlarınca salınan oksijen radikalleri LDL molekülünü etkiler. LDL oksidasyonu sonrasında ortaya çıkan lizofosfatidilkolin gibi lipidler endotel hücrelerini

aktive eden sinyal molekülleri olarak görev yaparlar ve endotel hücrelerinden lökosit adezyon molekülü, damar hücresi adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi proteinlerin ekspresyonuna neden olurlar (89,90,91). Öte yandan, okside LDL, makrofaj, düz kas hücreleri ve endotel hücrelerinden çeşitli kemotaktik sitokinlerin salınımına yol açan kompleman aktivitesini uyarır. Ayrıca ICAM-1 ve VCAM-1'in endotel hücre membranına ekspresyonunu sağlar. Bu uyarıların sonucunda mononükleer hücreler endoteli geçerek intimaya invaze olurlar. İntimaya geçen monositler monosit koloni uyarıcı faktör (M-CSF) aracılığıyla makrofajlara dönüşürler (92). Makrofajlar okside lipoproteinleri içlerine alırlar, içlerinde kolesterol birikir ve aterosklerozun tipik hücresi olan lipitle dolu köpük hücrelerine dönüşürler (93,94). Makrofaj köpük hücreleri inflamatuvar sitokinler ve prokoagülan faktörler salgılar. Bunlar endotel hasarını ağırlaştırır ve lokal vazokonstrüksiyona neden olurlar. Normal koşullarda endotelden salgılanan ve vazodilatasyon yapan NO, vazokonstrüktör mediatörlere göre daha baskındır. Ancak aterosklerozun erken dönemlerinde NO'nun etkisi azalır, vazokonstrüksiyona neden olan moleküllerin etkisi artar (95). SR-A (Scavenger Receptor A), SR-B1 (Scavenger Receptor B1), MARCO (Macrophage Receptor with Collagenous structur), CD36 (Cluster of Differentiation 36) gibi çöpçü reseptörler ve toll-like reseptörler (TLR) de ateroskleroz sürecinde kolaylaştırıcı rol oynarlar (96,97). Çöpçü reseptörlerin aterom plaklarında kolesterolün makrofaj içine alınımını sağladığı gösterilmiştir (97). Ayrıca bu reseptörler nükleer-faktör-kappa-beta transkripsiyonel faktörü uyararak köpük hücre oluşumunu aktive eden sitokinlerin salınımını uyarırlar. Köpük hücreleri de bu sitokinler aracılığıyla düz kas hücrelerinin aktivasyonuna ve buna bağlı olarak da ekstrasellüler matriks artışı ve fibrozise neden olurlar (98). Bu süreçte çoğunluğu CD4+ T lenfositler olmak üzere T lenfositler de arter intimasına geçerler. Makrofajlar antijen parçalarını MHC (major histocompatibility complex) klas II molekülleri aracılığıyla intimaya geçen T lenfositlere sunarlar ve hücre içi sinyal üretimi gerçekleşir. Sinyal üretimi sonucunda otokrin büyüme faktörleri ve sitokinler salgınır ve T hücrelerinde bölünme olur. T lenfositlerden salgılanan sitokinler makrofajları, endotel ve düz kas hücrelerini aktive eder; bu arada inflamasyon baskılanırken fibrozis oluşumu artar. Başlıca Th1 (T helper-1) lenfositlerden salgılanan  $\gamma$ -interferon endotel hücrelerinden adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırır, prokoagülan aktiviteyi uyarır, damar duvarında hücre bölünmesini uyarır, çeşitli sitokinlerin, toksik oksijen radikallerinin salınımını uyarır ve makrofajların fagositozunu arttırır (99,100). TNF- $\alpha$  ise prokoagülan aktiviteyi uyararak endotel yüzeyindeki

fibrinolitik-antifibrinolitik aktivite arasındaki dengeyi bozar. Bu etkiler sonucunda da ateroskleroz ilerler (101).

Endotel hücresi hasarı sonucu endotel bütünlüğü bozulur. Trombositler subendotelyal matriks ile karşılaşır ve aktive olurlar. Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri intimaadaki düz kas hücrelerinin proliferasyonuna ve hücre dışı matriks üretimine neden olur. Lezyon ilerledikçe hücre dışında da lipid birikmeye başlar. Olgunlaşmış aterom plağında lipid çekirdeğin üzerini, düz kas hücreleri tarafından üretilen bağ dokusundan oluşan fibröz bir başlık örter. Fibröz başlık oluşumuyla birlikte, düz kas hücresi aktivasyonu daha da artar, plak stabilize olur ve arter lümeninde darlık meydana gelir. Aterosklerozda plağın lipid içeriği ve inflamatuvar komponenti arttıkça klinik bulguların ortaya çıkma olasılığı artar (102). Ateroskleroz ve ilgili mediatörler Şekil 2’ de gösterilmiştir.



**Şekil 2. Aterosklerozda etkili mediatörler (103)**

**ICAM:** Hücreler arası adezyon molekülü, **VCAM:** Vasküler hücre adezyon molekülü, **VWF:** Von-Willebrand Faktörü, **CRP:** C Reaktif Protein, **IL:** İnterlökin, **MCP-1:** Monosit kemoatraktan protein 1, **VEGF:** Vasküler endotelyal büyüme faktörü, **PDGF:** Platelet kaynaklı büyüme faktörü, **CD40L:** CD 40 Ligand.



Endotel, normal hemodinamik koşullarda vasküler tonusun ve kanın akışkanlığının devamlılığını sağlamaktadır. Fakat gerek geleneksel, gerekse de geleneksel olmayan risk faktörleri endotel fonksiyonlarında bozulmaya yol açarlar (104).

Ateroskleroz için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) 2001'de yayınlanan III. yetişkin tedavi panelinde (ATP III), koroner arter hastalığı için bildirilen risk faktörleri Tablo 4' de gösterilmiştir (104).

**Tablo 4. Koroner arter hastalığı risk faktörleri (104)**

|                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lipid risk faktörleri                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>a. LDL artışı</li> <li>b. Trigliseridlerin artışı</li> <li>c. HDL düşüklüğü</li> <li>d. Aterojenik dislipidemi</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Lipid dışı risk faktörleri                              | <b>A. Modifiye edilebilen risk faktörleri</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Hipertansiyon</li> <li>b. Sigara içiyor olmak</li> <li>c. Diyabetes Mellitus</li> <li>d. Fazla kiloluluk/Obezite.</li> <li>e. Fiziksel inaktivite</li> <li>f. Aterojenik diyet</li> <li>g. Trombojenik/ hemostatik durum</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                         | <b>B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Yaş</li> <li>b. Erkek cinsiyeti</li> <li>c. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Koroner Arter Hastalığı İçin Bağımsız Risk Faktorleri : | <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Yaş (erkeklerde <math>\geq 45</math>, kadınlarda <math>\geq 55</math> )</li> <li>2. Ailede erken kalp hastalığı öyküsü</li> <li>3. Sigara içiyor olmak</li> <li>4. Hipertansiyon ( Kan basıncı <math>\geq 140/90</math> mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı )</li> <li>5. Düşük HDL kolesterol ( HDL <math>&lt; 40</math> mg/dl )</li> <li>6. Yüksek LDL kolesterol ( LDL <math>\geq 130</math> mg/dl )</li> </ul> <p>*HDL <math>&gt; 60</math> mg/dl ise risk hesaplamalarında bir risk faktörü çıkarılır.</p> <p>*DM varlığı koroner arter hastalığı risk eşdeğeri olarak değerlendirilir.</p> |

**LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein, **HDL:**Yüksek dansiteli lipoprotein, **DM:** Diabetes mellitus.

## KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE ATEROSKLEROZ

Toplumun genelinde olduğu gibi KBH olanlarda da başlıca morbidite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (2). Ancak, kardiyovasküler mortalite riski bu hastalarda genel popülasyonla karşılaştırıldığında 10-20 kat daha fazladır (3). KBH’de ateroskleroza hızlandıran geleneksel risk faktörlerinin yanında, geleneksel olmayan risk faktörleri de bulunmaktadır. Bu risk faktörleri Tablo 5’de özetlenmiştir.

**Tablo 5. Kronik böbrek hastalığında kardiyovasküler risk faktörleri (105)**

| GELENEKSEL RİSK FAKTÖRLERİ      | GELENEKSEL OLMAYAN RİSK FAKTÖRLERİ              |
|---------------------------------|-------------------------------------------------|
| Yaşlılık                        | Oksidatif stres                                 |
| Erkek cinsiyet                  | Albüminüri                                      |
| Hipertansiyon                   | Kalsiyum ve fosfor metabolizması bozukluğu      |
| Diyabet                         | Ekstrasellüler hacim yüklenmesi                 |
| Sigara                          | Hiperhomosisteinemi                             |
| Yüksek total kolesterol         | Renin anjiyotensin sisteminin aktivasyonu       |
| Yüksek LDL kolesterol           | İnflamasyon                                     |
| Düşük HDL kolesterol            | Anemi                                           |
| Kardiyovasküler hastalık öyküsü | Lipoprotein (a)                                 |
| Sol ventrikül hipertrofisi      | Elektrolit dengesizliği                         |
| Hareketsizlik                   | Malnütrisyon                                    |
| Menopoz                         | Trombojenik faktörler                           |
|                                 | Nitrik oksid ile endotelin dengesinin bozulması |

**LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein, **HDL:**Yüksek dansiteli lipoprotein.

Kronik böbrek hastalığında artmış oksidatif stres ateroskleroza hızlandırmaktadır. Oksidatif stres, aterojenik lipidlerin peroksidasyonuna neden olduğu için, kardiyovasküler hastalıklarda önemli rol oynamaktadır (106). Oksidatif stres, reaktif oksijen ürünleri ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanmaktadır. Reaktif oksijen ve nitrojen bileşikleri (hidrojen peroksit, süperoksit iyonu, hidroksil iyonu, nitrik oksid) vücutta sürekli üretilerek patojenlere ve tümör hücrelerine karşı savunmanın bir parçasını oluşturmaktadırlar. Vitamin E, vitamin C, selenyum ve çinko gibi enzimatik olmayan; süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzimatik olan antioksidanlar ise reaktif oksijen ve nitrojen bileşiklerinin zararlı etkilerini önlerler. KBH’de oksidan ve antioksidan

sistemler arasındaki denge bozulmaktadır (107). Üremide oksidatif stresin mekanizması, NADPH oksidaz, ksantin oksidaz, endotelden ayrılmamış nitrik oksid sentetaz (NOS), miyeloperoksidaz (MPO) ve mitokondrial oksidazın aktivasyonunun azalmasını içermektedir (108). Aterojenik lipidlerin peroksidasyonuna neden olduğu için, oksidatif stresin koroner vasküler hastalıklarda önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Oksidatif stres, kronik böbrek hastalığında inflamasyonu arttırmaktadır ve bu nedenle inflamasyon bu hastalarda özellikle de HD hastalarında oldukça yaygındır (109). HD hastalarında inflamasyona katkıda bulunan birçok faktör vardır. İnflamatuar maddelerin azalan renal klirensi, diyaliz membranlarının uyumsuzluğu, sepsis, gizli infeksiyonlar ve endotoksinlere maruz kalmak gibi diyalizin komplikasyonları bu faktörler arasında sayılabilir. IL-6 (interlökin-6), gibi inflamatuvar sitokinlerin yükselen seviyeleri diyaliz hastalarında ve evre 3-4 KBH'li hastalarda kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı artan mortalite riski ile ilişkilidir. KBH'de TNF- $\alpha$ , interlökin-6 (IL-6), C reaktif protein (CRP), fibrinojen, ICAM, VCAM, E-selektin gibi inflamatuvar belirteçlerin serum seviyeleri de yükselmiştir (110, 111).

Mikroalbuminüri ve makroalbuminüri yaygın endotel disfonksiyonu ve artmış ateroskleroz yüküne işaret etmektedir. Hipertansiyon ve DM olmayan hastalarda, albuminüri ile tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler olaylar arasında ilişki bulunmuştur (112). Albuminüri aynı zamanda hem diyabetik, hem de diyabetik olmayan popülasyonda kardiyovasküler hastalık için bağımsız risk faktörü olarak görülmektedir. "Heart Outcomes Prevention Evaluation" (HOPE) çalışmasında, mikroalbuminüri ile miyokard infarktüsü, inme ve kardiyovasküler ölümler arasındaki ilişki gösterilmiştir. Bu çalışmada üriner albumin/kreatinin oranının 2 mg/mmol değerinin üstüne çıkmasıyla kardiyovasküler olay riskinin arttığı ve üriner albumin atılımındaki her 0,4 mg/mmol'lük artışın major kardiyovasküler olaylarda % 5,9 artışa neden olduğu saptanmıştır (113).

Kronik böbrek hastalığında anormal serum fosfat seviyesi, kalsiyum-fosfat ürünleri ve paratiroid hormon seviyeleri mortalite ile ilişkilidir. Bu hastalardaki vasküler kalsifikasyon genel popülasyona göre 10-20 yıl daha erken gelişir (114). Vasküler kalsifikasyon sonucu gelişen koroner arter kalsifikasyonu ile defektleri, aritmi ve miyokardiyal fibrözise sebep olur. Evre 3-4 KBH olanlarda artmış serum fosfat seviyeleri artmış koroner arter kalsifikasyonu, miyokard infarktüsü ve ölüm ile ilişkili bulunmuştur (115). "Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study" (DOPPS) çalışmasında 1996-2001 yılları arasında 14.928 diyaliz hastası incelenmiş, total mortalite ve kardiyak mortalitenin serum fosfor düzeyi 3.5-5.5 mg/dl arasında olan gruplarda en az olduğu tespit edilmiştir (116). Kronik böbrek

hastalığında kemik-mineral bozukluğu ile kardiyovasküler mortalite ve tüm mortalite ilişkili bulunmuştur. Block ve ark. (117) yaptıkları çalışmada son dönem böbrek hastalığında artmış fosfat düzeyi ve kalsyum-fosfat çarpımı ile mortalite arasında ilişki olduğunu, ayrıca bu ilişkinin parathormon düzeyinden bağımsız olduğunu tespit etmişlerdir. Ganesh ve ark. (118) hemodiyaliz tedavisi altındaki 12833 hastayı iki yıl boyunca takip etmiş, çalışmanın sonunda serum fosfat düzeyi, kalsyum-fosfat çarpımı ve parathormon düzeyi ile kardiyak ölüm, koroner arter hastalığı ve ani ölüm arasında güçlü ilişki tespit etmişlerdir. Shalhoub ve ark. (119) kronik böbrek hastalığı MKH oluşturulmuş ratlarda FGF-23'ü nötralize eden bir antikor ile yaptıkları çalışmada, FGF-23 düzeyi azalan ratlarda parathormon düzeyinin azaldığını, vitamin D ve kalsiyum düzeyinin arttığını, kemik belirteçlerinin düzeldiğini ve mortalite ile ilişkili olan fosfor düzeyi ve aortik kalsifikasyonun azaldığını göstermişlerdir.

Son dönem böbrek hastalığında kronik ekstraselüler sıvı hacmi artışı, anemi nedeniyle artmış kardiyak output, diyalizin arteriyovenöz girişi, hipertansiyon ve anormal damar sertliği gibi nedenlerle sol ventrikül hipertrofisi gelişir. Sistolik kan basıncındaki her 5 mmHg artışta sol ventrikül hipertrofisi riski %11-25 oranında artmaktadır (120). Hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, kardiyak dilatasyon, kalp yetmezliği ve aterosklerozun ilerlemesine sebep olmaktadır. Sol ventrikül hipertrofisi renal replasman tedavisi alan hastalarda erken mortalitenin güçlü bir öngörücüsüdür. Prediyaliz KBH hastalarının yaklaşık %40'ında ve diyalize giren hastaların %80'den fazlasında sol ventrikül hipertrofisi bulunmaktadır (121). Diyaliz hastalarında 5 yıllık mortalite hızı; sol ventrikül kitle indeksi (LMVI)>125 g/m<sup>2</sup> olanlarda, LMVI<125 g/m<sup>2</sup> olanlarla karşılaştırıldığında iki kat fazladır (122).

Birçok böbrek hastalığında renin anjiyotensin sistemi aktive olmuştur. Anjiyotensin 2 vazoaktif bir peptit olmasının yanı sıra hücre büyümesi, inflamasyon ve fibrözisi de tetikleyen bir sitokin görevi görür. Anjiyotensin-2, KBH'deki inflamasyonda önemli rol oynayan proinflamatuvar mediatörler olan TNF- $\alpha$  ve IL-6 salınımını artırır ve aterosklerozun ilerlemesine katkıda bulunur (123). Böbrek hasarı, artmış oksidatif stres ve artmış anjiyotensin II sentezi sempatik sinir sisteminin aşırı aktivitesine neden olur. Bunun sonucunda miyosit repolarizasyonunda değişiklikler, artmış kalp hızı, kalpte hipertrofi ve fibrozis gelişerek yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açar (5).

C-reaktif protein akut faz proteinlerinin öncüsüdür. Hepatositlerde üretilen CRP karaciğer fonksiyonu normal olan kişilerde inflamatuvar aktivasyonu gösteren iyi bir parametredir ve serumdaki konsantrasyonu, IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyeleri ile ilişkilidir. Kronik inflamatuvar bir süreç olan KBH'de endotel inflamasyonu sırasında okside LDL gibi

proenflamatuar risk faktörleri primer proenflamatuar sitokin adı verilen IL-1 ve TNF- $\alpha$ 'yı aktive ederler (124). Bu primer proenflamatuar sitokinler IL-6'yı aktive ederek karaciğerden CRP, serum amiloid A (SAA) gibi akut faz reaktanlarının salınmasına yol açarlar. Yükselmiş CRP seviyeleri koroner kalp hastalığı, inme ve periferik damar hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (125,126,127). Artmış serum CRP ve IL-6 düzeyleri ile erken ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki diyaliz hastalarında da gösterilmiştir (128). MDRD "Modification of Diet in Renal Disease" çalışmasında, evre 3-4 KBH'li hastalarda yükselmiş CRP seviyeleri ile kardiyovasküler mortalite arasında ilişki bulunmuştur (129). Serum CRP düzeyi inflamasyon, infeksiyon ve travmalara yanıt olarak artar. Ayrıca sigara içimi, ileri yaş, obezite, plazma trigliserid düzeyi yükselmesi, fibrinojen artışı ve HDL'nin azalması ile de yükselir (130,131). CRP endotel hücrelerini aktive ederek ICAM-1, VCAM-1, selektinler, kemokin, MCP-1 salınımını artırır. CRP ayrıca, IL-6 ve endotelin-1 sekresyonunu indüklerken, endotelyal nitrik oksit sentazın insan endotel hücrelerindeki ekspresyonunu ve biyoyararlılığını azaltır. CRP'nin MCP-1'i stimüle ettiği ve makrofajlar tarafından LDL alınımını artırdığı da gösterilmiştir (132).

Stenvinkel ve ark. (133), prediyaliz hastalarında CRP düzeyinin artmış olduğunu göstermişlerdir. CRP ayrıca diyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalıklar için güçlü bir belirteç olarak gösterilmektedir (134). HD hastalarında serum CRP düzeyi 3,3 mg/L'den, 15,7 mg/L'ye yükseldiğinde tüm hastalıklardan ölümden 4,6 kat, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerde ise 5,5 kat artış olduğu gösterilmiştir (135).

Molekül ağırlığı 26 kDa olan IL-6, monosit, fibroblast ve endotelyal hücrelerin de bulunduğu birçok hücrenin uyarılması sonucu sentez edilerek ortama salınmaktadır. T ve B hücre fonksiyonlarının ayarlanması, immünglobülin sekresyonu, akut faz cevabı, inflamasyon reaksiyonları ve hematopoez gibi birçok biyolojik etkisi vardır. IL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi IL-6 da vücut savunmasında çok önemli bir yeri olan immünoinflamatuar yanıtı düzenleyen sitokin kaskadının bir molekülüdür (136,137). Kronik inflammatuar bir süreç olan KBH'de artan IL-6'nın ve SAA'nın uzun dönemde kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (138). Kardiyovasküler hastalığı olan SDBH hastalarının daha yüksek serum IL-6 düzeyine sahip olduğu bildirilmiştir. Akselere aterosklerozun bulgusu olarak yorumlanan artmış ortalama karotis arter intima media kalınlığı (KİMK) ile serum proinflammatuar sitokin düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Artmış serum CRP ve IL-6 düzeyleri ile erken ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki diyaliz hastalarında da gösterilmiştir (139).

Hücre yüzeyi adezyon moleküllerinden olan ICAM-1 ve VCAM-1 lökosit membran

glikoproteinlerinin %50'sini oluşturlar. VCAM-1 ekspresyonu endotel hücrelerinde olur. VCAM-1, aterosklerotik lezyonların erken dönemlerinde lezyon bölgesindeki endotel hücrelerinde artar (140). Aterosklerozda VCAM-1'in yanında, endotelde P-selektin, E-selektin, L-selektin ve ICAM-1 gibi lökosit adezyon molekülerinin ekspresyonunda da artış gözlenmiştir (141,142). Endotelde VCAM-1 ve ICAM-1 ekspresyonu, hasarın olduğu bölgeye monosit ve T lenfositlerin bağlanmasına aracılık eder (143). Endotel fonksiyonlarının bozulması ile birlikte endotel yüzeyinde daha da çok adezyon molekülleri belirmeye baslar ve ateroskleroz ilerler. KBH olan hastalarda ateroskleroz sürecinde hücre yüzeyi adezyon molekülleri artmaktadır. Prediyaliz hastalarda ve HD tedavisi gören hastalarda hücre yüzeyi adezyon molekülleri ile mortalite arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (144,145).

Anemi kardiyak outputu arttırarak, sol ventrikül diastolik volümünün artmasına ve adaptif bir hipertrofiye neden olur. Üremik hastalarda, bu adaptif mekanizmalar geri dönüşümsüz hipertrofi ve ateroskleroza yol açar (146). SDBH'deki hemoglobin düşüşünün, SVH'de artış, kalp yetmezliği gelişimi ve mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir. Hemoglobindeki her 1 mg'lık azalmada sol ventrikül hipertrofisi gelişme riski %42, kalp yetmezliği riski %25 ve ölüm riski %14 artmaktadır (147). Foley ve ark. (148) diyaliz hastalarında aneminin yaş, DM, koroner kalp hastalığı ve kan basıncından bağımsız olarak konjestif kalp yetmezliği ve ölüm için bir risk faktörü olduğunu tespit etmişlerdir. Parfrey ve ark. (149) aneminin sadece sol ventrikül hipertrofisine yol açmadığını, aynı zamanda sistolik disfonksiyona da neden olduğunu ortaya koymuşlardır.

Malnütrisyon KBH'de sıkça görülür ve bu hastalarda mortalite ile ilişkili bulunmuştur (150, 151). Üremide sitokinlerin azalmış klirensi, artmış ileri glikolizasyon ürünleri ve tekrarlayan infeksiyonlar kronik inflamatuvar sürecin nedenlerindendir. Ayrıca diyalize giren hastalarda greft ve fistül infeksiyonları, peritonit, diyaliz membranlarının biyouyumsuzluğu ve kontamine diyaliz solusyonları bu süreci daha da ağırlaştırır. SDBH'de interlökin-1 (IL-1), IL-6 ve TNF- $\alpha$  8-10 kat yüksektir. Sitokin artışı, albümin sentezinde azalma ve aterosklerozda artış ile sonuçlanır ve nihayet malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendromu gelişir (152,153).

### **KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI**

Ultrasonografik yöntemle ölçülen KİMK, ateroskleroz varlığı ve yaygınlığını değerlendirmede kullanılan ucuz, kolay uygulanan, tekrarlanabilir, noninvazif bir göstergedir

(154). KİMK ölçümü, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkları erken dönemde belirleyebilmek için kullanılabilecek bir yöntemdir (155). Ateroskleroz gelişiminde etkili olan laminar akım örneklerine sahip olduğundan ve karotis arteriyel sisteminin kolay görüntülenebilmesi nedeniyle, bu arterlerdeki aterosklerozun yaygınlığının belirlenmesi, eşlik eden koroner aterosklerozun varlığı ve ciddiyeti hakkında da bilgi vermektedir. Çalışmalarda KİMK'nin aterosklerozun bir göstergesi olduğu, miyokard infarktüsü, inme ve periferik arter hastalıkları ile korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (156,157). KİMK 1990'lı yıllardan itibaren karotis arterlerin yüzeysel yerleşimleri ve büyüklüklerinin kolay görüntülenebilmesi nedeniyle, ateroskleroz tanısında ucuz, güvenilir ve tekrar edilebilir bir yöntem olarak kullanılmaktadır (158).

## **GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Diyaliz tedavisi gerektirmeyen evre 3-4 kronik böbrek hastalarında, sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak serum fibroblast büyüme faktörü 23 düzeylerinin ateroskleroz gelişimi ile ilişkisini araştırmak için planlanan çalışmamızın uygulama protokolü Trakya Üniversitesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (Ek-1). Tüm olgular çalışma hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilerek yazılı onamları alındıktan sonra çalışmaya katıldılar (Ek-2). Çalışma finansal açıdan, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2012-74 numaralı proje çalışması kapsamında desteklendi (Ek-3).

Çalışmamız, 36 (26 kadın, 10 erkek) sağlıklı birey ve Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı Polikliniği'nde ayaktan takip edilmekte olan 91 (61 kadın, 30 erkek) KBH'li olguda uygulandı.

### **SAĞLIKLI KONTROL GRUBU**

Sağlıklı kontrol grubu, bilinen akut veya kronik hastalığı, herhangi bir nedenle düzenli ilaç kullanım öyküsü olmayan, fizik muayene bulgularında patoloji saptanmayan, yaşları 19-65 arasında değişen, GFH değerleri  $\geq 90$  ml/dakika/1.73 m<sup>2</sup>'nin üzerinde olan, hematüri ve proteinürisi olmayan, vücut kitle indeksi (VKİ) değeri  $< 35$  kg/m<sup>2</sup> olan ve sigara içmeyen 10 erkek, 26 kadın toplam 36 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu.

### **KRONİK BÖBREK HASTALIĞI GRUBU**

Kronik böbrek hastalığı grubu, akut hastalığı bulunmayan, bilinen malignitesi ve serebrovasküler hastalık öyküsü olmayan, diyabet dışı etiyolojik faktörlere bağlı KBH



gelişmiş olan, yaş ortalamaları 19-65 yıl, GFH değerleri 15-60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> arasında değişen, VKİ değeri <35 kg/m<sup>2</sup> olan; 61 kadın, 30 erkek toplam 91 hastadan oluşturuldu. Hastaların 73'ünde (%80.2) hipertansiyon saptandı. 74 hasta (%81.3) antihipertansif tedavi, 16 hasta (%17.6) statin tedavisi, 9 hasta (%9.9) asetilsalisilik asit tedavisi, 37 hasta (%40.7) RAS (renin-anjiotensin-aldosteron sistem) blokeri, 38 hasta (41.8) aktif D vitamini tedavisi almaktaydı. KBH olan olgularda hastalık etiyojisi; 47 hastada (%51.6) tübülointerstisyel nefrit, 21 hastada (%23.1) hipertansiyon, 10 hastada (%11.0) glomerulonefrit, 10 hastada (%11.0) polikistik böbrek hastalığı, 3 hastada (%3.3) iskemik nefropati olarak tespit edildi. Bu grupta 2 hasta (%2.2) aktif sigara içicisiydi.

### **EVRE 3 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI GRUBU**

Evre 3 kronik böbrek hastalığı grubu, akut hastalığı bulunmayan, bilinen malignitesi ve serebrovasküler hastalık öyküsü olmayan, diyabet dışı etiyojik faktörlere bağlı KBH gelişmiş olan, yaş ortalamaları 19-65 yıl, GFH değerleri 30-60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> arasında değişen, VKİ değeri <35 kg/m<sup>2</sup> olan; 32 kadın, 14 erkek toplam 46 hastadan oluşturuldu. Hastaların 35'inde (%76.1) hipertansiyon saptandı. 36 hasta (%78.3) antihipertansif tedavi, 11'i (%23.9) statin tedavisi, 4'ü (%8.7) asetilsalisilik asit tedavisi, 25'i (%54.3) RAS (renin-anjiotensin-aldosteron sistem) blokeri, 12'si (26.1) aktif D vitamini tedavisi almaktaydı. Evre 3 KBH olan olgularda hastalık etiyojisi; 22 hastada (%47.8) tübülointerstisyel nefrit, 12 hastada (%26.1) hipertansiyon, 5 hastada (%10.9) glomerulonefrit, 4 hastada (%8.7) polikistik böbrek hastalığı, 3 hastada (%6.5) iskemik nefropati olarak tespit edildi. Bu grupta bir hasta aktif sigara içicisiydi (%2.2).

### **EVRE 4 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI GRUBU**

Evre 4 KBH grubu, akut hastalığı bulunmayan, bilinen malignitesi ve serebrovasküler hastalık öyküsü olmayan, diyabet dışı etiyojik faktörlere bağlı KBH gelişmiş olan, yaş ortalamaları 19- 65 yıl, GFH değerleri 15-30ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> arasında değişen, VKİ değeri <35 kg/m<sup>2</sup> olan; 29 kadın, 16 erkek toplam 45 hastadan oluşturuldu. Hastaların 38'inde (%84.4) hipertansiyon saptandı. 38 hasta (%84.4) antihipertansif tedavi, 5 hasta (%11.1) statin tedavisi, 5 hasta (%11.1) asetilsalisilik asit tedavisi, 12 hasta (%26.7) RAS blokeri, 26 hasta (%57.8) aktif D vitamini tedavisi almaktaydı. Evre 4 KBH olan olgularda hastalık etiyojisi; 25 hastada (%55.6) tübülo-interstisyel nefrit, 9 hastada (%20.0) hipertansiyon, 6 hastada

(%13.3) polikistik böbrek hastalığı 5 hastada (%11.1) glomerulonefrit olarak tespit edildi. Bu grupta bir hasta aktif sigara içicisiydi (%2.2).

Çalışmanın yapılacağı gün, 12 saatlik açlığı takip eden sabah çağrılan sağlıklı kontrol ve KBH grubundaki bireylerin ayakkabısız olarak boy ve ağırlıkları ölçülerek kaydedildi. Kilogram olarak ağırlık, metre cinsinden boy ölçümünün karesine bölünerek VKİ hesaplandı. Vücut yüzey alanları hesaplanarak kaydedildi. Boy, kilo ve bel çevreleri ölçülerek kaydedildi.

Kan basıncı ölçümü, Dünya Sağlık Örgütü ölçüm verilerine uygun olarak, kalibrasyonu yapılmış, manşon genişliği ve balon çapı hasta için uygun aneroid sfingomanometre ile yapıldı. Hastaya kan basıncı ölçümü anlatılarak, beş dakikalık istirahat sonrasında, oturur pozisyonda, ön kol kalp hizasında, kol hafif ekstansiyonda ve destekli olması sağlandı. Manşon radial nabızın kaybolmasından sonra 30 mmHg daha şişirilerek, her saniye 2 mmHg olacak şekilde manşon basıncı azaltıldı. Steteskopla ilk duyulan ses (birinci Korotkof sesi) sistolik kan basıncı (SKB), seslerin kaybolduğu an (beşinci Korotkof sesi) diyastolik kan basıncı (DKB) olarak alındı. Her iki koldan, beşer dakika arayla son iki ölçüm farkı 5 mmHg altına inene kadar kan basıncı ölçümleri yapıldı. Daha yüksek kan basıncı olan kolun son iki ölçümünün aritmetik ortalamaları kaydedildi (159).

Ayrıntılı anamnez incelemesi ile hastalıkları, sigara kullanımı, hasta grubunda ayrıca kullanılan ilaçlar kaydedildi.

## **BİYOKİMYASAL ANALİZLER**

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı Biyokimya biriminde Siemens Advia 1800 cihazı kullanılarak açlık kan şekeri (AKŞ), üre, kreatinin, ürik asit, albümin, alkalen fosfataz (ALP), total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid (TG), sodyum ( $\text{Na}^+$ ), potasyum ( $\text{K}^+$ ), kalsiyum ( $\text{Ca}^{+2}$ ), fosfat ( $\text{iPO-4}$ ) incelendi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı Biyokimya biriminde Siemens Advia 1800 cihazı kullanılarak 24 saatlik idrar örneklerinden üriner albümin atılımı (UAE), üriner protein atılımı (UPE),  $\text{Na}^+$   $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^+$ ,  $\text{iPO-4}$  ve kreatinin atılımları spektrofotometrik yöntem ile belirlendi. Endojenik kreatinin klirensi hesaplandı. Hastaların vücut yüzey alanları  $0.20247 \times \text{Boy(m)}^{0.725} \times \text{Ağırlık(kg)}^{0.425}$  formülü kullanılarak hesaplandı. Endojenik kreatinin klirensi vücut yüzey alanına göre düzeltilti. Hastaların klirensi ayrıca vücut yüzey alanına göre düzeltilmiş 6 değişkenli extended-MDRD formülü (Ex-MDRD:  $\text{GFR (mL/dk/1.73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{Serum kreatinin})^{-1.154} \times (\text{Yaş})^{-0.203} \times (\text{BUN})^{-0.170} \times (\text{Albümin})^{0.318} \times (0.762 \text{ kadın ise})$  ile de hesaplandı (160). Trakya

Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı Hematoloji biriminde Siemens Advia 2120i cihazı kullanılarak tam kan sayımı, Star Evolution cihazında koagülometrik yöntem ile fibrinojen düzeyleri ölçüldü. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı Nükleer Tıp biriminde Siemens İmmulite 2000 cihazı ile kimyasal immunoassay yöntemi kullanılarak iPTH (intakt parathormon) değerleri belirlendi.

### **FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ-23 DÜZEYİNİN ÖLÇÜMÜ**

Çalışmaya alınan hastalardan oniki saat açlık sonrası saat 08.<sup>00</sup>-10.<sup>00</sup> arasında antekubital venden alınan kan örneklerinden 3 ml'si kuru tüpe alındı. Hemen 5000 devirde beş dakika santrifüj edildi. Plazma kısmı ayrılarak poliprolin tüplere konuldu, hepsi toplu halde çalışılmak üzere -80°C'de saklandı. Ölçüm yapılacağı zaman uygun şekilde çözündürülerek oda sıcaklığına getirildi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı laboratuvarında Human FGF-23 ELISA kiti ile (Lot no: 1141202, İmmütomics, USA.) Bio-Tek Instruments Microplate EL 309 autoreader cihazında mikro ELISA yöntemi kullanılarak ölçüldü.

### **İNTERSELÜLER ADEZYON MOLEKÜLÜ-1 DÜZEYİNİN ÖLÇÜMÜ**

Çalışmaya alınan hastalardan oniki saat açlık sonrası saat 08.<sup>00</sup>-10.<sup>00</sup> arasında antekubital venden alınan kan örnekleri boş biyokimya tüplerine konuldu. Hemen 5000 devirde beş dakika santrifüj edildi. Plazma kısmı ayrılarak poliprolin tüplere konuldu hepsi toplu halde çalışılmak üzere -80°C'de saklandı. Ölçümler Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı laboratuvarında CD54/ICAM-1 kiti ile (Lot no:0054-46, Gen Probe, France) Bio-Tek Instruments Microplate EL 309 autoreader cihazında mikro ELISA yöntemi kullanılarak yapıldı.

### **VASKÜLER HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLÜ-1 DÜZEYİNİN ÖLÇÜMÜ**

Çalışmaya alınan hastalardan oniki saat açlık sonrası saat 08.<sup>00</sup>-10.<sup>00</sup> arasında, antekubital venden alınan kan örnekleri boş biyokimya tüplerine konuldu. Hemen 5000 devirde beş dakika santrifüj edildi. Plazma kısmı ayrılarak poliprolin tüplere konuldu. Hepsi toplu halde çalışılmak üzere -80°C'de saklandı. Ölçümler Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı laboratuvarında CD106/VCAM-1 kiti ile (Lot no:0106-39, Gen Probe, France) Bio-Tek Instruments Microplate EL 309 autoreader cihazında mikro ELISA yöntemi kullanılarak yapıldı.

### **YÜKSEK DUYARLIKLİ C-REAKTİF PROTEİN ÖLÇÜMÜ**

Çalışmaya alınan hastalardan oniki saat açlık sonrası saat 08.<sup>00</sup>-10.<sup>00</sup> arasında antekubital venden alınan kan örnekleri boş biyokimya tüplerine konuldu. Hemen 5000 devirde beş dakika santrifüj edildi. Plazma kısmı ayrılarak poliprolin tüplere konuldu. Hepsi toplu halde çalışılmak üzere -80°C’de saklandı. Ölçümler Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı laboratuvarında hs-CRP EIA test kiti ile (Lot no: RN-45504, DRG Diagnostics, Germany) Bio-Tek Instruments Microplate EL 309 autoreader cihazında mikro ELISA yöntemi kullanılarak yapıldı.

### **İTERLÖKİN 6 DÜZEYİNİN ÖLÇÜMÜ**

Çalışmaya alınan hastalardan oniki saat açlık sonrası saat 08.<sup>00</sup>-10.<sup>00</sup> arasında antekubital venden alınan kan örnekleri boş biyokimya tüplerine konuldu. Hemen 5000 devirde beş dakika santrifüj edildi. Plazma kısmı ayrılarak poliprolin tüplere konuldu. Hepsi toplu halde çalışılmak üzere -80°C’de saklandı. Ölçümler Trakya Üniveristesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı laboratuvarında Human IL-6 ELISA kiti ile (Lot no:1006-60, Gen Probe, France) Bio-Tek Instruments Microplate EL 309 autoreader cihazında mikro ELISA yöntemi kullanılarak yapıldı.

### **KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞININ ÖLÇÜMÜ**

Supin pozisyonda yatırılan hastaların başları ekstansiyona getirilerek sol ana karotis arter ve sağ ana karotis arter üzerinde (bulbusun 1 cm proksimalinden) iki ayrı ölçüm yapıldı ve bu iki ölçümün ortalaması alındı. Aterom plağı görünen yerlerden ölçüm alınmadı. İntima-lümen ara yüzeyi ile media-adventisya ara yüzeyleri arasında görülen iki ekojenik çizgi arası karotis arter intima media kalınlığı olarak değerlendirildi. Sağ ve sol karotis arter intima media kalınlığı toplamı değeri ikiye bölünerek ortalama karotis arter intima media kalınlığı hesaplandı. KİMK ölçümleri Trakya Üniveristesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı’nda EsoatMyLab60 Xvision cihazının B modu kullanılarak ölçülmüştür.

### **İSTATİSTİKSEL ANALİZLER**

Çalışmanın planlanma aşamasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı’nda örneklem sayısı belirlenip, çalışmanın güç analizi yapıldı. Çalışma verileri bilgisayar ortamına kaydedildi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem Merkezi’ndeki STATISTICA AXA 7,1 (Lisans No: AXA507C775506FAN3) kullanılarak

istatistiksel inceleme yapıldı. Öncelikle, karşılaştırma yapılacak tüm gruplarda ve tüm veriler için Kolmogrov-Smirnov Testi uygulanarak verilerin normal dağılıma uygunluğu araştırıldı. İki ayrı grubun parametrik verileri arasındaki farklılığın araştırılmasında, veriler normal dağılıma uygunsa Student T Testi, veriler normal dağılıma uygun değilse Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki ayrı grubun katagorik verileri arasındaki farklılığın araştırılması Ki-kare testi ile gerçekleştirildi. Hasta grubunda FGF-23 düzeylerinin subklinik ateroskleroza belirlemedeki cut off değeri (KİMK  $<0.75$  mm olanlarla  $\geq 0.75$  mm olanları ayırt etme gücü) ROC analizi ile belirlendi. Hasta grubunda KİMK ve FGF-23 ile diğer parametrik veriler arasındaki çoklu ilişkilerin incelenmesinde; veriler normal dağılıma uygun olduğunda Pearson Korelasyon Testi, verilerin en az birinin normal dağılıma uygun olmaması veya verilerin en az birinin kategorik olması durumunda Spearman Korelasyon Testi kullanıldı. Hasta grubunda KİMK ve FGF-23 ile diğer veriler arasındaki nedensellik ilişkisinin incelenmesinde Lineer Regresyon Testi (metod: Stepwise) kullanıldı.  $p < 0.05$  olan değerler anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

### SAĞLIKLI KONTROL GRUBU İLE KRONİK BÖBREK HASTALIĞI GRUBU DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Sağlıklı kontrol (SK) grubu, KBH grubu, evre 3 ve evre 4 KBH grubunun demografik, klinik ve laboratuvar verileri istatistiksel olarak karşılaştırıldı, sonuçlar Tablo 6’da gösterildi. Sağlıklı kontrol grubundaki olguların%72’si kadın, KBH grubundaki olguların %67’si kadın, evre 3 KBH grubundaki olguların %70’i kadın, evre 4 KBH grubundaki olguların%66’sı kadındı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sağlıklı kontrol grubundaki olguların yaş ortalaması  $48\pm10$  yıl, KBH grubundaki olguların yaş ortalaması  $49\pm11$  yıl, evre 3 KBH grubundaki olguların yaş ortalaması  $50\pm12$  yıl, evre 4 KBH grubundaki olguların yaş ortalaması  $49\pm10$  yıl ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama VKİ değeri  $26.8\pm2.9$  kg/m<sup>2</sup>, KBH grubundaki olguların ortalama VKİ değeri  $27.2\pm4.9$  kg/m<sup>2</sup>, evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama VKİ değeri  $27.2\pm3.8$  kg/m<sup>2</sup>, evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama VKİ değeri  $27.1\pm5.9$  kg/m<sup>2</sup> ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. SK grubundaki olguların ortalama SKB değeri  $116\pm12$  mmHg, KBH grubundaki olguların ortalama SKB değeri  $127\pm23$  mmHg ve iki grup arasında SKB değeri açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı (**p=0.00078**). Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama SKB değeri  $125\pm21$  mmHg ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasında SKB değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p=0.01733**). Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama SKB değeri  $129\pm25$  mmHg ve iki grup arasında SKB değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0.00388**). Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular SKB değeri açısından

**Tablo 6. Sağlıklı kontrol grubu, Kronik böbrek hastalığı grubu, Evre 3 kronik böbrek hastalığı grubu ve Evre 4 kronik böbrek hastalığı grubunun demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması**

| VERİLER                         | Sağlıklı Kontrol Grubu (n=36) | p= (SK - KBH) | KBH Grubu (n=91) | EVRE 3 KBH Grubu (n=46) | p= SK-Evre 3 KBH | Evre 4 KBH Grubu (n=45) | p= SK-Evre 4 KBH |
|---------------------------------|-------------------------------|---------------|------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|------------------|
| Yaş (yıl)                       | 48 ± 10                       | AD            | 49 ± 11          | 50 ± 12                 | AD               | 49± 10                  | AD               |
| Cins (kadın %)                  | 72                            | AD            | 67               | 70                      | AD               | 66                      | AD               |
| Sigara (%)                      | 0                             | AD            | 2.2              | 2.2                     | AD               | 2.2                     | AD               |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> )        | 26.8 ± 2.9                    | AD            | 27.2 ± 4.9       | 27.2 ± 3.8              | AD               | 27.1 ± 5.9              | AD               |
| SKB (mmHg)                      | 116 ± 12                      | 0.00078       | 127 ± 23         | 125 ± 21                | 0.01733          | 129 ± 25                | 0.00388          |
| DKB (mmHg)                      | 70 ± 10                       | 0.09364       | 74 ± 15          | 73 ± 15                 | AD               | 75 ± 16                 | AD               |
| AKŞ (mg/dL)                     | 93 ± 11                       | AD            | 93 ± 11          | 94± 11                  | AD               | 92 ± 12                 | AD               |
| Üre (mg/dL)                     | 26± 6                         | < 0.00001     | 73 ± 24          | 58± 13                  | < 0.00001        | 87 ± 25 ***             | < 0.00001        |
| sKr (mg/dL)                     | 0.7 ± 0.1                     | < 0.00001     | 2.2 ± 0.8        | 1.6 ± 0.3               | < 0.00001        | 2.8 ± 0.8 ***           | < 0.00001        |
| GFH (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> ) | 110 ± 17                      | < 0.00001     | 33 ± 12          | 43 ± 7                  | < 0.00001        | 22 ± 5 ***              | < 0.00001        |
| Ürik asit (mg/dL)               | 4.4 ± 0.9                     | < 0.00001     | 7.0 ± 1.5        | 6.7 ± 1.6               | < 0.00001        | 7.4 ± 1.2 ***           | < 0.00001        |
| TG (mg/dL)                      | 131 ± 84                      | AD            | 156 ± 105        | 145 ± 100               | AD               | 167± 111*               | AD               |
| TK (mg/dL)                      | 183 ± 42                      | AD            | 188 ± 50         | 186 ± 49                | AD               | 189 ± 52                | AD               |
| HDL (mg/dL)                     | 49 ± 12                       | AD            | 46 ± 10          | 48 ± 11                 | AD               | 43 ± 10 *               | 0.01381          |
| LDL (mg/dL)                     | 117 ± 41                      | AD            | 109 ± 33         | 107 ± 30                | AD               | 111 ± 35                | AD               |
| Albumin (mg/dL)                 | 4.4 ± 0.3                     | 0.00387       | 4.2 ± 0.3        | 4.3 ± 0.3               | AD (0.08833)     | 4.1 ± 0.4               | 0.00089          |

**AD:** Anlamlı değil, **VKİ:** Vücut kitle indeksi, **SKB:** Sistolik kan basıncı, **DKB:** Diyastolik kan basıncı **AKŞ:** Açlık kan şekeri, **sKr:** Serum kreatinin düzeyi, **GFH:** Glomerul filtrasyon hızı, **TG:** Trigliserid, **TK:** Total kolesterol, **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein, **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein  
Veriler normal dağılıma uygunsa Student T Testi, veriler normal dağılıma uygun değilse Mann-Whitney U testi kullanıldı.

**Tablo 6'nın devamı. Sağlıklı kontrol grubu, Kronik böbrek hastalığı grubu, Evre 3 kronik böbrek hastalığı grubu ve Evre 4 kronik böbrek hastalığı grubunun demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması**

| VERİLER                         | Sağlıklı Kontrol Grubu (n=36) | p= (SK - KBH) | KBH Grubu (n=91) | EVRE 3 KBH Grubu (n=46) | p= SK-Evre 3 KBH | Evre 4 KBH Grubu (n=45) | p= SK-Evre 4 KBH |
|---------------------------------|-------------------------------|---------------|------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|------------------|
| Na (mmol/L)                     | 141 ± 3                       | AD            | 140 ± 3          | 141 ± 3                 | AD               | 140 ± 2*                | AD               |
| K (mmol/L)                      | 4.6 ± 0.3                     | 0.00142       | 4.8 ± 0.5        | 4.7 ± 0.4               | AD ( 0.05838)    | 4.9 ± 0.5               | 0.00105          |
| Ca (mg/dL)                      | 9.1 ± 0.4                     | AD            | 9.0 ± 0.4        | 9.0 ± 0.4               | AD               | 8.9 ± 0.4*              | 0.02733          |
| iPO <sub>4</sub> (mg/dL)        | 3.5 ± 0.5                     | AD (0.07120)  | 3.7 ± 1          | 3.4 ± 0.7               | AD               | 4.1 ± 1***              | 0.00106          |
| UPE (mg/gün)                    | 73 ± 32                       | < 0.00001     | 1186 ± 1651      | 731 ± 1028              | < 0.00001        | 1650 ± 2015***          | < 0.00001        |
| UAE (mg/gün)                    | 10 ± 14                       | < 0.00001     | 685 ± 886        | 429 ± 650               | < 0.00001        | 947 ± 1018**            | < 0.00001        |
| UNaE (mmol/gün)                 | 167 ± 87                      | 0.01527       | 134 ± 59         | 130 ± 61                | 0.03052          | 137 ± 58                | AD (p=0.06772)   |
| UKE (mmol/gün)                  | 57 ± 20                       | AD            | 54 ± 19          | 52 ± 18                 | AD               | 57 ± 21                 | AD               |
| UCaE (mg/gün)                   | 205 ± 125                     | < 0.00001     | 61 ± 49          | 66 ± 57                 | < 0.00001        | 56 ± 39                 | < 0.00001        |
| U(iPO <sub>4</sub> )E (mg/gün)  | 732 ± 277                     | 0.00143       | 586 ± 203        | 538 ± 205               | 0.00048          | 635.7 ± 191.6*          | AD( 0.07)        |
| İPTH (ng/mL)                    | 50.2 ± 24                     | < 0.00001     | 126 ± 77         | 92 ± 43                 | < 0.00001        | 161 ± 88***             | 0.00106          |
| Hemoglobin (gr/ dl)             | 13.5 ± 1.0                    | 0.00004       | 12.6 ± 1.5       | 13.0 ± 1.5              | 0.03030          | 12.1 ± 1.5*             | < 0.00001        |
| Lökosit (10 <sup>3</sup> /µl)   | 6.3 ± 1.6                     | 0.00686       | 7.3 ± 1.9        | 7.1 ± 1.7               | 0.03405          | 7.5 ± 2.2               | 0.00634          |
| Trombosit (10 <sup>3</sup> /µl) | 258 ± 68                      | AD            | 238 ± 67         | 239 ± 76                | AD               | 239 ± 58                | AD               |

**AD:** Anlamlı değil, **Na:** Serum sodyum düzeyi, **K:** Serum potasyum düzeyi, **Ca<sup>+</sup>** Serum kalsiyum düzeyi, **iPO<sub>4</sub>:** Serum fosfat düzeyi, **UPE:** Üriner protein atılımı, **UAE:** Üriner albumin atılımı, **UNaE:** Üriner sodyum atılımı, **UKE:** Üriner potasyum atılımı, **UCaE:** Üriner kalsiyum atılımı, **U(iPO<sub>4</sub>)E:** Üriner fosfat atılımı, **iPTH:** İntakt parathormon



**Tablo 6'nın devamı. Sağlıklı kontrol grubu, Kronik böbrek hastalığı grubu, Evre 3 kronik böbrek hastalığı grubu ve Evre 4 kronik böbrek hastalığı grubunun demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması**

| VERİLER                   | Sağlıklı Kontrol Grubu (n=36) | p= (SK - KBH) | KBH Grubu (n=91) | EVRE 3 KBH Grubu (n=46) | p= SK-Evre 3 KBH | Evre 4 KBH Grubu (n=45) | p= SK-Evre 4 KBH |
|---------------------------|-------------------------------|---------------|------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|------------------|
| <b>KİMK (mm)</b>          | 0.669 ± 0.124                 | < 0.00001     | 0.793 ± 0.180    | 0.775 ± 0.170           | 0.00470          | 0.811 ± 0.190           | 0.00021          |
| <b>KİMK≥0.75 mm (%)</b>   | 26.7                          | 0.00970       | 53.8             | 43.5                    | AD               | 64.4                    | 0.00178          |
| <b>Fibrinojen (mg/dL)</b> | 336 ± 95                      | 0.00012       | 471 ± 95         | 401 ± 95                | 0.00196          | 414 ± 95                | < 0.00001        |
| <b>FGF-23 (pg/mL)</b>     | 52.0 ± 22.8                   | < 0.00001     | 137.3 ± 102.4    | 92.5 ± 55.2             | 0.00003          | 183.1 ± 118.7***        | < 0.00001        |
| <b>ICAM-1(ng/mL)</b>      | 471 ± 425                     | AD            | 539 ± 485        | 479 ± 443               | AD               | 601 ± 521               | AD               |
| <b>VCAM-1 (ng/mL)</b>     | 1395 ± 499                    | AD            | 1455 ± 483       | 1471 ± 447              | AD               | 1438 ± 522              | AD               |
| <b>IL-6 (pg/mL)</b>       | 3.6 ± 2.9                     | 0.00073       | 5.1 ± 4.1        | 5.1 ± 4.4               | 0.00654          | 5.1 ± 3.9               | 0.00121          |
| <b>hsCRP ( mg/L)</b>      | 1.41 ± 1.57                   | AD ( 0.05581) | 2.23 ± 2.92      | 1.62 ± 1.80             | AD               | 2.86 ± 3.66             | 0.03096          |

**AD:** Anlamlı değil, **KİMK:** Karotis arter intima media kalınlığı, **FGF-23 :**Fibroblast büyüme faktörü 23, **ICAM-1:** Serum intrasellüler adezyon molekülü-1, **VCAM-1:** Serum vasküler adezyon molekülü-1, **IL-6:** İnterlökin-6 düzeyi, **hsCRP:**Yüksek duyarlılık C-reaktif protein

\*=Evre 3-4 KBH grubu arasındaki p<0.05

\*\*= Evre 3-4 KBH grubu arasındaki p<0.005

\*\*\*= Evre 3-4 KBH grubu arasındaki p<0.0005

Veriler normal dağılıma uygunsa Student T Testi, veriler normal dağılıma uygun değilse Mann-Whitney U testi kullanıldı.

karşılaştırıldığında iki grup arasında SKB değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama DKB değeri  $70 \pm 10$  mmHg, KBH grubundaki olguların ortalama DKB değeri  $74 \pm 15$  mmHg ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık sınırında saptandı ( **$p=0.09364$** ). Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama DKB değeri  $73 \pm 15$  mmHg ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama DKB değeri  $75 \pm 16$  mmHg ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular DKB değeri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama AKŞ değeri  $93 \pm 11$  mg/dl, KBH grubundaki olguların ortalama AKŞ değeri  $93 \pm 11$  mg/dl ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama AKŞ değeri  $94 \pm 11$  mg/dl ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama AKŞ değeri  $92 \pm 12$  mg/dl ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular AKŞ değeri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama üre değeri  $26 \pm 6$  mg/dl, KBH grubundaki olguların ortalama üre değeri  $73 \pm 24$  mg/dl ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( **$p<0.00001$** ). Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama üre değeri  $58 \pm 13$  mg/dl ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( **$p<0.00001$** ). Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama üre değeri  $87 \pm 25$  mg/dl ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( **$p<0.00001$** ). Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular üre değeri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( **$p<0.00001$** ). Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama serum kreatinin değeri  $0.7 \pm 0.1$  mg/dl, KBH grubundaki olguların ortalama serum kreatinin değeri  $2.2 \pm 0.8$  mg/dl ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( **$p<0.00001$** ). Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama kreatinin değeri  $1.6 \pm 0.3$  mg/dl ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( **$p<0.00001$** ). Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama kreatinin değeri  $2.8 \pm 0.8$  mg/dl ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( **$p<0.00001$** ). Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular kreatinin değeri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( **$p<0.00001$** ). Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama GFH değeri  $110 \pm 17$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup>, KBH grubundaki olguların ortalama GFH değeri  $33 \pm 12$

ml/dk/1.73m<sup>2</sup> ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p<0.00001**). Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama GFH değeri 43±7 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p<0.00001**). Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama GFH değeri 22±5 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p<0.00001**). Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular GFH değeri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p<0.00001**). Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama serum ürik asit değeri 4.4±0.9 mg/dl, KBH grubundaki olguların ortalama ürik asit değeri 7.0±1.5 mg/dl ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p<0.00001**). Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama ürik asit değeri 6.7±1.6 mg/dl ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p<0.00001**). Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama ürik asit değeri 7.4±1.2 mg/dl ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p<0.00001**). Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular ürik asit değeri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p=0.01895**). Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama trigliserid değeri 131±84 mg/dl, KBH grubundaki olguların ortalama trigliserid değeri 156±105 mg/dl ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama trigliserid değeri 145±100 mg/dl ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama trigliserid değeri 167±111 mg/dl ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular trigliserid değeri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama total kolesterol değeri 183±42 mg/dl, KBH grubundaki olguların ortalama total kolesterol değeri 188±50 mg/dl ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama total kolesterol değeri 186±49 mg/dl ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama total kolesterol değeri 189±52 mg/dl ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular total kolesterol değeri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama HDL değeri 49±12 mg/dl, KBH grubundaki olguların ortalama HDL değeri 46±10 mg/dl ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama HDL değeri 48±11 mg/dl ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

bulunmadı. Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama HDL değeri  $43\pm10$  mg/dl ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0.01381**). Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular HDL değeri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p=0.02173**). Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama LDL değeri  $117\pm41$  mg/dl, KBH grubundaki olguların ortalama LDL değeri  $109\pm33$  mg/dl ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama LDL değeri  $107\pm30$  mg/dl ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama LDL değeri  $111\pm35$  mg/dl ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular LDL değeri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama albümin değeri  $4.4\pm0.3$  mg/dl, KBH grubundaki olguların ortalama albümin değeri  $4.2\pm0.3$  mg/dl ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0.00387**). Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama albümin değeri  $4.3\pm0.3$  mg/dl ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık sınırında bulundu (**p=0.08833**). Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama albümin değeri  $4.1\pm0.4$  mg/dl ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0.00089**). Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular albümin değeri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama sodyum değeri  $141\pm3$  mmol/L, KBH grubundaki olguların ortalama sodyum değeri  $140\pm3$  mmol/L ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama sodyum değeri  $141\pm3$  mmol/L ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama sodyum değeri  $140\pm2$  mmol/L ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular sodyum değeri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p=0.04556**). Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama potasyum değeri  $4.6\pm0.3$  mmol/L, KBH grubundaki olguların ortalama potasyum değeri  $4.8\pm0.5$  mmol/L ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0.00142**). Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama potasyum değeri  $4.7\pm0.4$  mmol/L ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık sınırında bulundu (**p=0.05838**). Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama potasyum değeri  $4.9\pm0.5$  mmol/L ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0.00105**). Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular potasyum değeri açısından

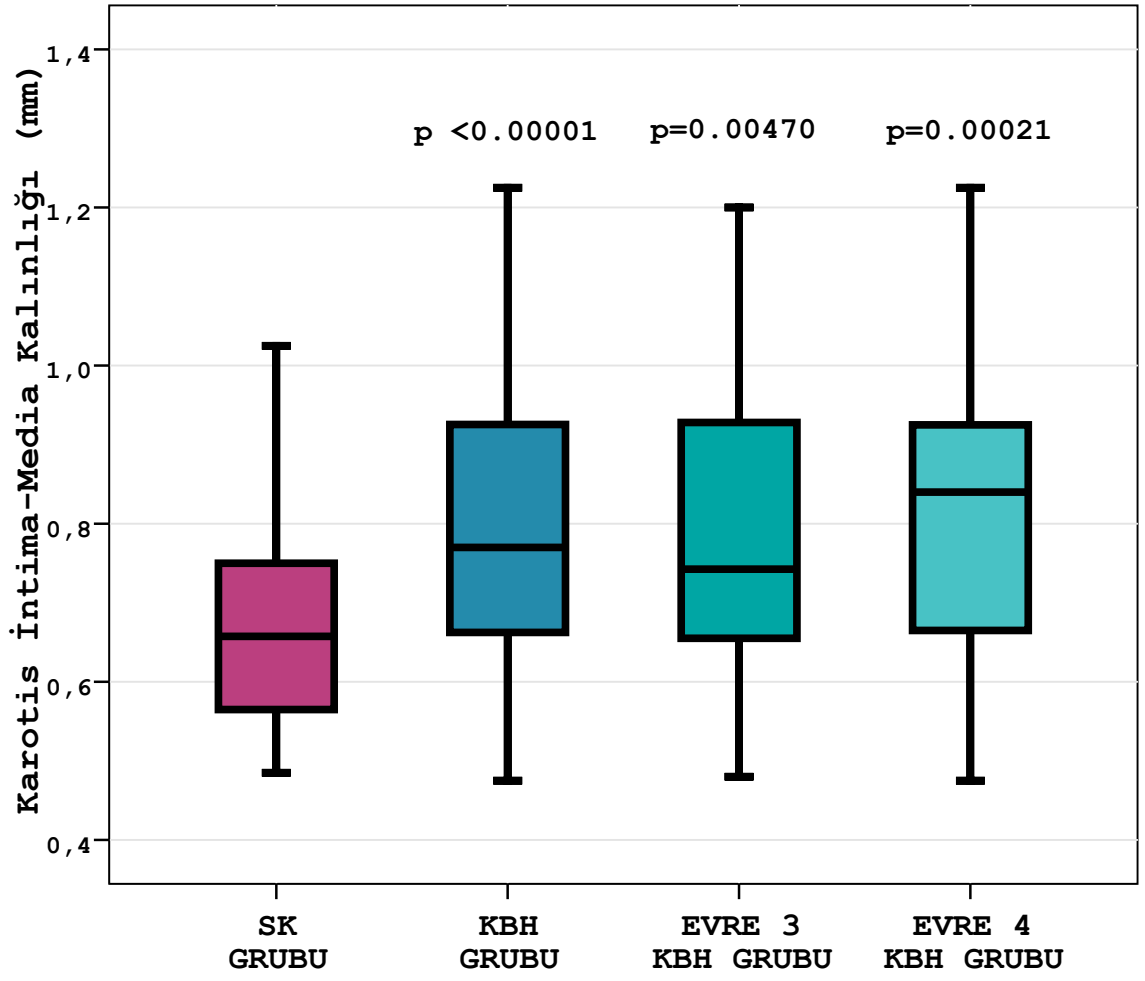
karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama kalsiyum değeri  $9.1 \pm 0.4$  mg/dl, KBH grubundaki olguların ortalama kalsiyum değeri  $9.0 \pm 0.4$  mg/dl ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama kalsiyum değeri  $9.0 \pm 0.4$  mmol/L ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama kalsiyum değeri  $8.9 \pm 0.4$  mmol/L ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p=0.02733**). Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular kalsiyum değeri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0.02733**). Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama fosfat değeri  $3.5 \pm 0.5$  mg/dl, KBH grubundaki olguların ortalama fosfat değeri  $3.7 \pm 1.0$  mg/dl ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık sınırında bulundu (**p=0.07120**). Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama fosfat değeri  $3.4 \pm 0.7$  mmol/L ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama fosfat değeri  $4.1 \pm 1.0$  mmol/L ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p=0.0106**). Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular fosfat değeri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0.00021**). Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama üriner protein ekskresyonu değeri  $73 \pm 32$  mg/gün, KBH grubundaki olguların ortalama üriner protein ekskresyonu değeri  $1186 \pm 1651$  mg/ gün ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p<0.00001**). Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama üriner protein ekskresyonu değeri  $731 \pm 1028$  mg/gün ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (**p<0.00001**). Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama üriner protein ekskresyonu değeri  $1.650 \pm 2.015$  mg/ gün ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p<0.00001**). Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular üriner protein ekskresyonu değeri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0.00086**). Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama üriner albümin ekskresyonu değeri  $10 \pm 14$  mg/gün, KBH grubundaki olguların ortalama üriner albümin ekskresyonu değeri  $685 \pm 886$  mg/gün ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p<0.00001**). Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama üriner albümin ekskresyonu değeri  $429 \pm 650$  mg/ gün ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (**p<0.00001**). Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama üriner albümin ekskresyonu değeri  $947 \pm 1018$  mg/ gün ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p<0.00001**). Evre 3 ve evre 4 KBH

grubundaki olgular üriner albümin ekskresyonu değeri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0.00086**). Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama üriner sodyum ekskresyonu değeri 167±87 mmol/gün, KBH grubundaki olguların ortalama üriner sodyum ekskresyonu değeri 134±59 mmol/gün ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p=0.01527**). Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama üriner sodyum ekskresyonu değeri 130±61 mmol/gün ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (**p=0.03052**). Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama üriner sodyum ekskresyonu değeri 137±58 mmol/gün ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık sınırında bulundu (**p=0.06772**). Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular üriner sodyum ekskresyonu değeri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama üriner potasyum ekskresyonu değeri 57±20 mmol/gün, KBH grubundaki olguların ortalama üriner potasyum ekskresyonu değeri 54±19 mmol/gün ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama üriner potasyum ekskresyonu değeri 52±18 mmol/gün ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama üriner potasyum ekskresyonu değeri 57±21 mmol/gün ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular üriner potasyum ekskresyonu değeri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama üriner kalsiyum ekskresyonu değeri 205±125 mg/gün, KBH grubundaki olguların ortalama üriner kalsiyum ekskresyonu değeri 61±49 mg/gün ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p<0.00001**). Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama üriner kalsiyum ekskresyonu değeri 66±57 mg/gün ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (**p<0.00001**). Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama üriner kalsiyum ekskresyonu değeri 56±39 mg/gün ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p<0.00001**). Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular üriner kalsiyum ekskresyonu değeri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama üriner fosfat ekskresyonu değeri 732±277 mg/gün, KBH grubundaki olguların ortalama üriner fosfat ekskresyonu değeri 586±203 mg/gün ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p=0.00143**). Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama üriner fosfat ekskresyonu değeri 538±205 mg/gün ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (**p=0.00048**). Evre 4 KBH

grubundaki olguların ortalama üriner fosfat ekskresyonu değeri  $635.7 \pm 191.6$  mg/gün ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık sınırında bulundu (**p=0.06956**). Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular üriner fosfat ekskresyonu değeri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0.02117**). Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama iPTH değeri  $50 \pm 24$  ng/mL, KBH grubundaki olguların ortalama iPTH değeri  $126 \pm 77$  ng/mL ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p<0.00001**). Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama iPTH değeri  $92 \pm 43$  ng/mL ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (**p<0.00001**). Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama iPTH değeri  $161 \pm 88$  ng/mL ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p=0.0106**). Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular iPTH değeri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p<0.00001**). Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama hemoglobin değeri  $13.5 \pm 1.0$  gr/dL, KBH grubundaki olguların ortalama hemoglobin değeri  $12.6 \pm 1.5$  gr/dL ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p=0.00004**). Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama hemoglobin değeri  $13.0 \pm 1.5$  gr/dL ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (**p=0.03030**). Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama hemoglobin değeri  $12.1 \pm 1.5$  gr/dL ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p<0.00001**). Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular hemoglobin değeri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0.01165**). Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama lökosit değeri  $6.3 \pm 1.6 \times 10^3/\mu\text{l}$ , KBH grubundaki olguların ortalama lökosit değeri  $7.3 \pm 1.9 \times 10^3/\mu\text{l}$  ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p=0.00686**). Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama lökosit değeri  $7.1 \pm 1.7 \times 10^3/\mu\text{l}$  ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (**p=0.03405**). Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama lökosit değeri  $7.5 \pm 2.2 \times 10^3/\mu\text{l}$  ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p=0.00634**). Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular lökosit değeri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama trombosit değeri  $258 \pm 68 \times 10^3/\mu\text{l}$ , KBH grubundaki olguların ortalama trombosit değeri  $238 \pm 67 \times 10^3/\mu\text{l}$  ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama trombosit değeri  $239 \pm 76 \times 10^3/\mu\text{l}$  ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama trombosit değeri  $239 \pm 58 \times 10^3/\mu\text{l}$  ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasında

İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular trombosit değeri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama KİMK değeri  $0.669 \pm 0.124$  mm, KBH grubundaki olguların ortalama KİMK değeri  $0.793 \pm 0.180$  mm ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( **$p < 0.00001$** ). Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama KİMK değeri  $0.775 \pm 0.170$  mm ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( **$p = 0.0470$** ). Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama KİMK değeri  $0.811 \pm 0.190$  mm ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( **$p = 0.00021$** ). Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular KİMK değeri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sağlıklı kontrol grubundaki olguların %26.7'sinde KİMK değeri 0.75 mm'nin üzerinde, KBH grubundaki olguların %53.8'inde KİMK değeri 0.75 mm'nin üzerinde saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( **$p = 0.00970$** ). Evre 3 KBH grubundaki olguların %43.5'inde KİMK değeri 0.75 mm'nin üzerinde saptandı ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Evre 4 KBH grubundaki olguların %64.4'ünde KİMK değeri 0.75 mm'nin üzerinde saptandı ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( **$p = 0.00178$** ). Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular KİMK değeri 0.75 mm'nin üzerinde olanların yüzdesi açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Şekil 3'de KİMK'lerin gruplara göre karşılaştırmaları verilmiştir. Şekil 4'te sağlıklı kontrol ve kronik böbrek hastalığı grupları subklinik ateroskleroz varlığına göre gruplandırılmıştır.

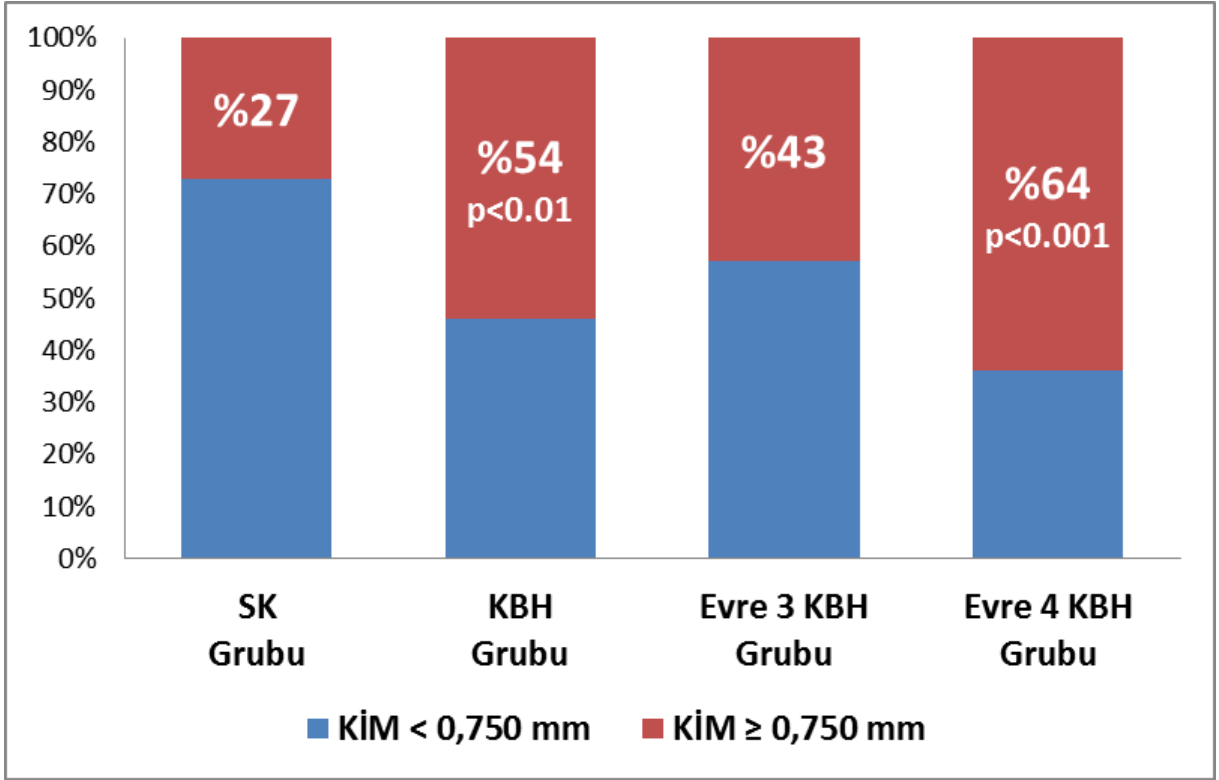




**Şekil 3. Sağlıklı kontrol ve kronik böbrek hastalığı gruplarının karotis arter intima-media kalınlıkları (mm)**

**SK:** Sağlıklı kontrol, **KBH:** Kronik böbrek hastalığı.

İstatistiki karşılaştırma sağlıklı kontrol grubuna göre yapılmıştır.



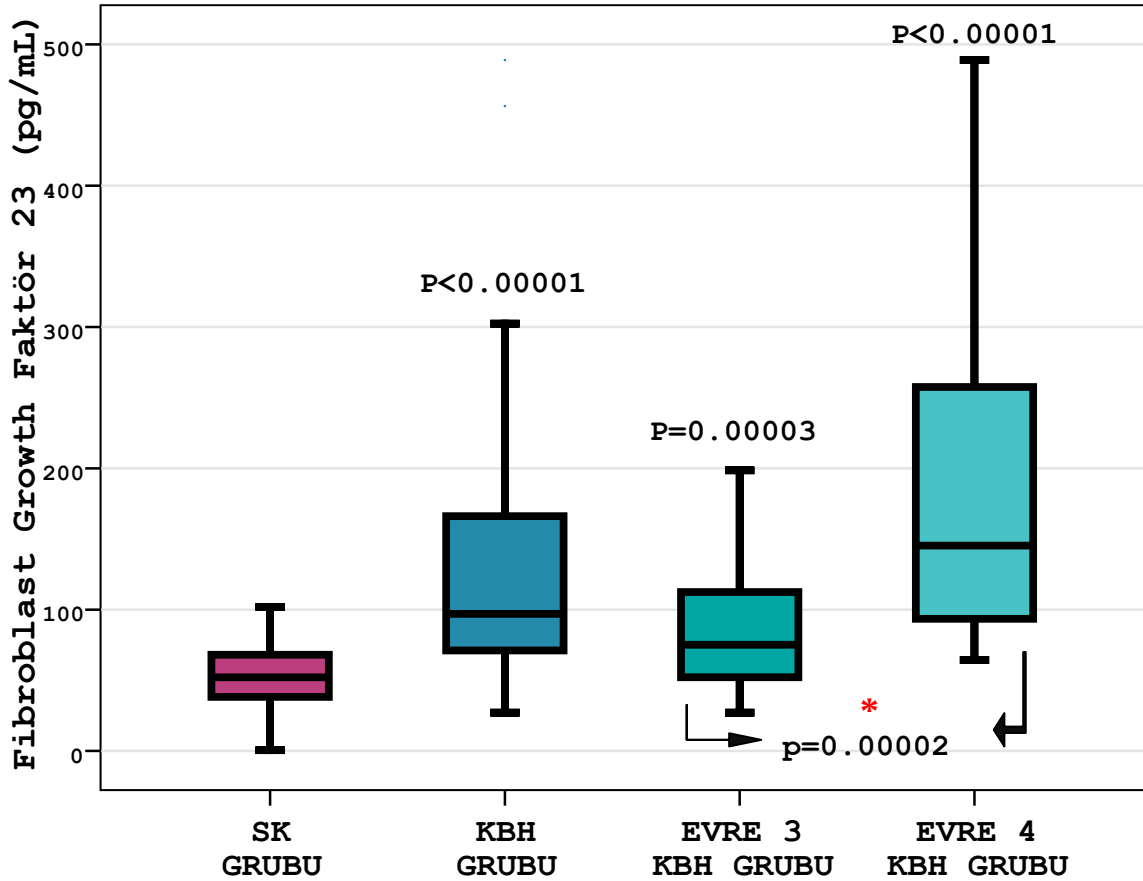
**Şekil 4. Sağlıklı kontrol ve kronik böbrek hastalığı gruplarının subklinik ateroskleroz varlığına göre gruplandırılması.**

**KBH:** Kronik böbrek hastalığı, **KİM:** Karotis intima media kalınlığı, **SK:** Sağlıklı kontrol.

İstatistiki karşılaştırma sağlıklı kontrol grubuna göre yapılmıştır.

Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama fibrinojen değeri  $336 \pm 95$  mg/dL, KBH grubundaki olguların ortalama fibrinojen değeri  $471 \pm 95$  mg/dl ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0.00012$ ). Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama fibrinojen değeri  $401 \pm 95$  mg/dl ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p=0.00196$ ). Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama fibrinojen değeri  $414 \pm 95$  mg/dl ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.00001$ ). Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular fibrinojen değeri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama FGF-23 değeri  $52.0 \pm 22.8$  pg/mL, KBH grubundaki olguların ortalama FGF-23 değeri  $137.3 \pm 102.4$  pg/mL ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.00001$ ). Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama FGF-23 değeri  $92.5 \pm 55.2$  pg/mL ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p=0.00003$ ). Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama FGF-23 değeri  $183.1 \pm 118.7$  pg/mL ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.00001$ ). Evre 3 ve evre 4 KBH

grubundaki olgular FGF-23 değeri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.00002$ ). Şekil 5’de gruplara göre FGF-23 değerlerinin karşılaştırılması verilmiştir.



**Şekil 5. Sağlıklı kontrol ve kronik böbrek hastalığı gruplarının Fibroblast Growth Faktör 23 düzeyleri (pg/mL).**

**KBH:** Kronik böbrek hastalığı, **SK:** Sağlıklı kontrol, **KBH:** Kronik böbrek hastalığı.

İstatistiki karşılaştırma sağlıklı kontrol grubuna göre yapılmıştır.

\*: Evre 3 ile evre 4 karşılaştırmasıdır.

Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama ICAM-1 değeri  $471 \pm 425$  ng/mL, KBH grubundaki olguların ortalama ICAM-1 değeri  $539 \pm 485$  ng/mL ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama ICAM-1 değeri  $479 \pm 443$  ng/mL ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama ICAM-1 değeri  $601 \pm 521$  ng/mL ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular ICAM-1 değeri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sağlıklı

kontrol grubundaki olguların ortalama VCAM-1 değeri  $1395 \pm 499$  ng/mL, KBH grubundaki olguların ortalama VCAM-1 değeri  $1455 \pm 483$  ng/mL ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama VCAM-1 değeri  $1471 \pm 447$  ng/mL ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama VCAM-1 değeri  $1438 \pm 522$  ng/mL ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular VCAM-1 değeri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama IL-6 değeri  $3.6 \pm 2.9$  pg/mL, KBH grubundaki olguların ortalama IL-6 değeri  $5.1 \pm 4.1$  pg/mL ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.00073$ ). Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama IL-6 değeri  $5.1 \pm 4.4$  pg/mL ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.00654$ ). Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama IL-6 değeri  $5.1 \pm 3.9$  pg/mL ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.00121$ ). Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular IL-6 değeri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sağlıklı kontrol grubundaki olguların ortalama hsCRP değeri  $1.41 \pm 1.57$  mg/L, KBH grubundaki olguların ortalama hsCRP değeri  $2.23 \pm 2.92$  mg/L ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık sınırında bulundu ( $p=0.05581$ ). Evre 3 KBH grubundaki olguların ortalama hsCRP değeri  $1.62 \pm 1.80$  mg/L ve SK grubu ile evre 3 KBH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Evre 4 KBH grubundaki olguların ortalama hsCRP değeri  $2.86 \pm 3.66$  mg/L ve SK grubu ile evre 4 KBH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0.03096$ ). Evre 3 ve evre 4 KBH grubundaki olgular hsCRP değeri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

#### **KRONİK BÖBREK HASTALARINDA SUBKLİNİK ATEROSKLEROZU OLAN VE OLMAYAN OLGULARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUAR VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Kronik böbrek hastalığı grubu karotis arter intima media kalınlığı 0.750 milimetrenin altında olanlar (subklinik aterosklerozu olmayan) ve 0.750 milimetrenin üstünde olanlar (subklinik aterosklerozu olan) olmak üzere iki gruba ayrılarak iki grubun demografik, klinik ve laboratuvar verileri istatistiksel olarak karşılaştırıldı, sonuçlar Tablo 7’de gösterildi.

**Tablo 7. Kronik böbrek hastalığı grubunda subklinik aterosklerozu olan ve olmayan olguların demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması**

| VERİLER                         | İMK<0.750 mm olanlar<br>(n=42) | İMK≥0.750 mm olanlar<br>(n=49) | p           |
|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------|
| Yaş (yıl)                       | 47 ± 12                        | 52 ± 9                         | 0.001794    |
| Cins (kadın %)                  | 76                             | 60                             | AD          |
| Sigara (%)                      | 0                              | 4                              | AD          |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> )        | 27±4                           | 28±4                           | AD          |
| SKB (mmHg)                      | 127 ± 23                       | 127± 24                        | AD          |
| DKB (mmHg)                      | 75 ± 15                        | 75 ± 16                        | AD          |
| AKŞ (mg/dL)                     | 91 ± 9                         | 95 ± 13                        | AD          |
| Üre (mg/dL)                     | 73 ± 26                        | 73 ± 24                        | AD          |
| sKr (mg/dL)                     | 2.1 ± 0.9                      | 2.2 ± 0.8                      | AD          |
| GFH (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> ) | 36 ± 13                        | 30 ± 11                        | 0.03950     |
| Ürik asit (mg/dL)               | 6.9 ± 1.5                      | 7.1 ± 1.4                      | AD          |
| TG (mg/dL)                      | 141 ± 97                       | 169 ± 111                      | AD          |
| TK (mg/dL)                      | 187 ± 44                       | 189 ± 56                       | AD          |
| HDL (mg/dL)                     | 48 ± 11                        | 44± 11                         | AD(0.07717) |
| LDL (mg/dL)                     | 108 ± 30                       | 110 ± 37                       | AD          |
| Albumin (mg/dL)                 | 4.3 ± 0.3                      | 4.1 ± 0.4                      | AD          |
| Na(mmol/L)                      | 141 ± 3                        | 140 ± 3                        | AD          |
| K+ (mmol/L)                     | 4.7 ± 0.5                      | 4.9 ± 0.5                      | AD          |
| Ca <sup>+2</sup> (mg/dL)        | 9.1 ± 0.4                      | 8.9 ± 0.4                      | AD(0.09669) |
| iPO4- (mg/dL)                   | 3.5 ± 0.7                      | 3.8 ± 1.1                      | AD          |
| UPE(mg/gün) 1.73                | 1080 ± 1160                    | 1277 ± 1986                    | AD          |
| UAE (mg/gün)                    | 667 ± 762                      | 701 ± 988                      | AD          |
| UNaE (mmol/gün)                 | 118 ± 50                       | 147 ± 64                       | 0.01675     |
| UKE(mmol/gün)                   | 52 ± 19                        | 56 ± 20                        | AD          |
| UCaE (mg/gün)                   | 55 ± 46                        | 66 ± 51                        | AD          |
| U(iPO4-)E (mg/gün)              | 535 ± 197                      | 631± 200                       | 0.02428     |
| İPTH (ng/mL)                    | 123 ± 78                       | 128 ± 76                       | AD          |
| Hemoglobin (gr/ dL)             | 12.6 ± 1.6                     | 12.5 ± 1.4                     | AD          |
| Lökosit (10 <sup>3</sup> /µl)   | 7.2 ± 1.7                      | 7.4 ± 2.1                      | AD          |
| Trombosit (10 <sup>3</sup> /µl) | 247 ± 62                       | 231 ± 71                       | AD          |
| KİMK (mm)                       | 0.635 ± 0.122                  | 0.928 ± 0.122                  | 0.00002     |
| Fibrinojen (mg/dL)              | 397 ± 78                       | 417 ± 107                      | AD          |
| FGF-23 (pg/mL)                  | 108.5 ± 81.5                   | 162.0 ± 112.4                  | 0.00507     |
| ICAM-1 (ng/mL)                  | 510 ± 465                      | 564± 494                       | AD          |
| VCAM-1 (ng/mL)                  | 1388 ± 467                     | 1512± 494                      | AD          |
| IL-6 (pg/mL)                    | 4.5 ± 3.4                      | 5.5 ± 4.7                      | 0.04568     |
| hsCRP (mg/L)                    | 1.14± 0.99                     | 3.18±3.64                      | 0.00046     |

AD: Anlamlı değil, VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı AKŞ: Açlık kan şekeri, sKr: Serum kreatinin düzeyi, TG: Trigliserid, TK:Total kolesterol, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, Na: Serum sodyum düzeyi, K: Serum potasyum düzeyi , Ca: Serum kalsiyum düzeyi, iPO4: Serum fosfat düzeyi, UPE: Üriner protein atılımı, UAE: Üriner albumin atılımı, UNaE: Üriner sodyum atılımı, UKE: Üriner potasyum atılımı, UCaE: Üriner kalsiyum atılımı, U(iPO4)E: Üriner fosfat atılımı, iPTH: İntakt parathormon, KİMK: Karotis arter intima media kalınlığı, FGF-23 :Fibroblast büyüme faktörü 23, ICAM-1: Serum intrasellüler adezyon molekülü-1 VCAM-1: Serum vasküler adezyon molekülü-1, IL-6: İnterlökin-6 düzeyi, hsCRP:High sensitive C-reaktif protein

Subklinik aterosklerozu olmayan olguların yaş ortalaması  $47\pm12$  yıl, subklinik aterosklerozu olan olguların yaş ortalaması  $52\pm9$  yıl ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( **$p=0.01794$** ). Subklinik aterosklerozu olmayan olguların %76'sı kadın, subklinik aterosklerozu olan olguların %60'ı kadındı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Subklinik aterosklerozu olmayan olguların %0.0'ı, subklinik aterosklerozu olan olguların %4'ü sigara içmekteydi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Subklinik aterosklerozu olmayan olguların ortalama VKİ değeri  $27\pm4$  kg/m<sup>2</sup>, subklinik aterosklerozu olan olguların ortalama VKİ değeri  $28\pm4$  kg/m<sup>2</sup> ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Subklinik aterosklerozu olmayan olguların ortalama SKB değeri  $127\pm23$  mmHg, subklinik aterosklerozu olan olguların ortalama SKB değeri  $127\pm24$  mmHg ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Subklinik aterosklerozu olmayan olguların ortalama DKB değeri  $75\pm15$  mmHg, subklinik aterosklerozu olan olguların ortalama DKB değeri  $75\pm16$  mmHg ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

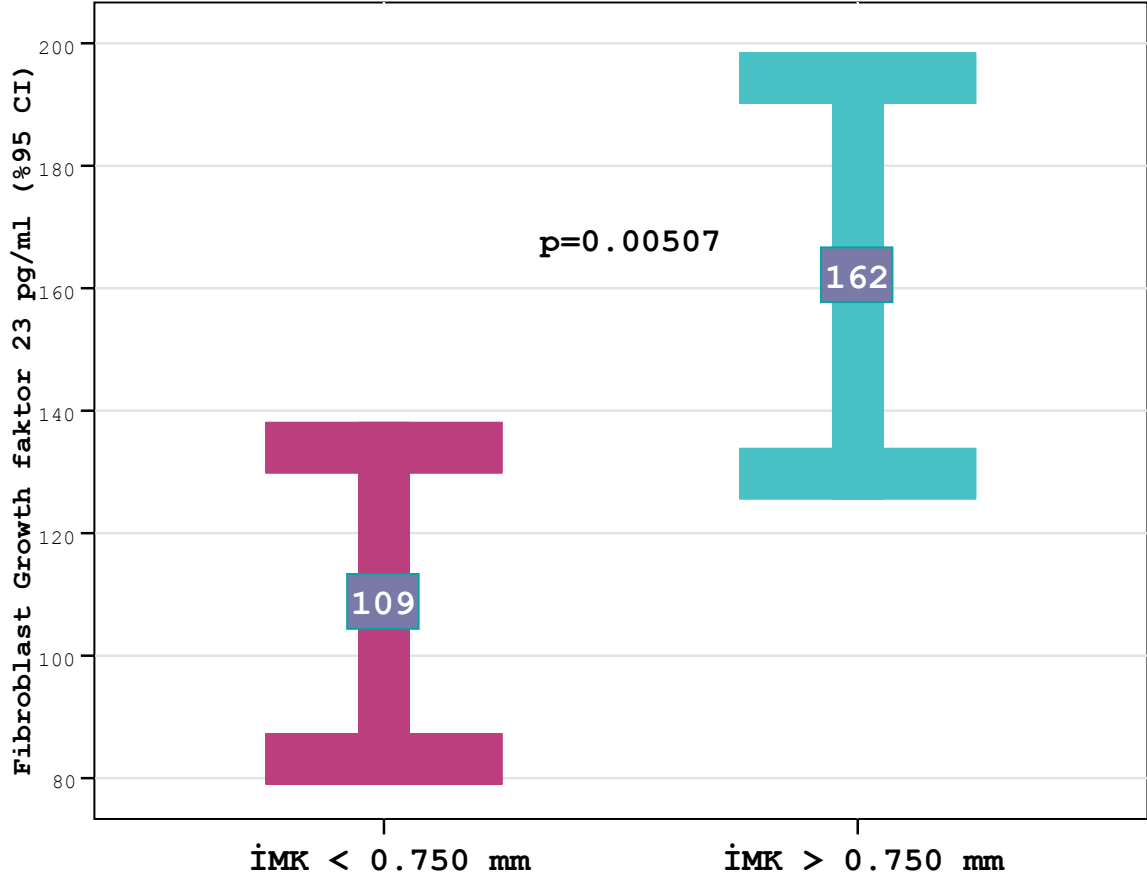
Subklinik aterosklerozu olmayan olguların ortalama AKŞ değeri  $91\pm9$  mg/dl, subklinik aterosklerozu olan olguların ortalama AKŞ değeri  $95\pm13$  mg/dl ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Subklinik aterosklerozu olmayan olguların ortalama üre değeri  $73\pm26$  mg/dl, subklinik aterosklerozu olan olguların ortalama üre değeri  $73\pm24$  mg/dl ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Subklinik aterosklerozu olmayan olguların ortalama serum kreatinin değeri  $2.1\pm0.9$  mg/dl, subklinik aterosklerozu olan olguların ortalama serum kreatinin değeri  $2.2\pm0.8$  mg/dl ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Subklinik aterosklerozu olmayan olguların ortalama GFH değeri  $36\pm13$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup>, subklinik aterosklerozu olan olguların ortalama GFH değeri  $30\pm11$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( **$p=0.03950$** ). Subklinik aterosklerozu olmayan olguların ortalama serum ürik asit değeri  $6.9\pm1.5$  mg/dl, subklinik aterosklerozu olan olguların ortalama ürik asit değeri  $7.1\pm1.4$  mg/dl ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Subklinik aterosklerozu olmayan olguların ortalama trigliserid değeri  $141\pm97$  mg/dl, subklinik aterosklerozu olan olguların ortalama trigliserid değeri  $169\pm111$  mg/dl ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Subklinik aterosklerozu olmayan olguların ortalama total kolesterol değeri  $187\pm44$  mg/dl, subklinik aterosklerozu olan olguların ortalama total kolesterol değeri  $189\pm56$  mg/dl ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Subklinik aterosklerozu olmayan olguların ortalama HDL değeri  $48\pm11$  mg/dl, subklinik aterosklerozu olan olguların ortalama HDL değeri  $44\pm11$  mg/dl ve iki grup

arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık sınırında bulundu ( $p=0.07717$ ). Subklinik ateroskleroza olmayan olguların ortalama LDL değeri  $108\pm30$  mg/dl, subklinik ateroskleroza olan olguların ortalama LDL değeri  $110\pm37$  mg/dl ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Subklinik ateroskleroza olmayan olguların ortalama albümin değeri  $4.3\pm0.3$  mg/dl, subklinik ateroskleroza olan olguların ortalama albümin değeri  $4.1\pm0.4$  mg/dl ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Subklinik ateroskleroza olmayan olguların ortalama sodyum değeri  $141\pm3$  mmol/L, subklinik ateroskleroza olan olguların ortalama sodyum değeri  $140\pm3$  mmol/L ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Subklinik ateroskleroza olmayan olguların ortalama potasyum değeri  $4.7\pm0.5$  mmol/L, subklinik ateroskleroza olan olguların ortalama potasyum değeri  $4.9\pm0.5$  mmol/L ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık sınırında bulundu ( **$p=0.09669$** ). Subklinik ateroskleroza olmayan olguların ortalama kalsiyum değeri  $9.1\pm0.4$  mg/dl, subklinik ateroskleroza olan olguların ortalama kalsiyum değeri  $8.9\pm0.4$  mg/dl ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Subklinik ateroskleroza olmayan olguların ortalama fosfat değeri  $3.5\pm0.7$  mg/dl, subklinik ateroskleroza olan olguların ortalama fosfat değeri  $3.8\pm1.1$  mg/dl ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Subklinik ateroskleroza olmayan olguların ortalama üriner protein ekskresyonu değeri  $1080\pm1160$  mg/gün, subklinik ateroskleroza olan olguların ortalama üriner protein ekskresyonu değeri  $1277\pm1986$  mg/gün ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Subklinik ateroskleroza olmayan olguların ortalama üriner albümin ekskresyonu değeri  $667\pm762$  mg/gün, subklinik ateroskleroza olan olguların ortalama üriner albümin ekskresyonu değeri  $701\pm988$  mg/gün ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Subklinik ateroskleroza olmayan olguların ortalama üriner sodyum ekskresyonu değeri  $118\pm50$  mmol/gün, subklinik ateroskleroza olan olguların ortalama üriner sodyum ekskresyonu değeri  $147\pm64$  mmol/gün ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( **$p=0.01675$** ). Subklinik ateroskleroza olmayan olguların ortalama üriner potasyum ekskresyonu değeri  $52\pm19$  mmol/gün, subklinik ateroskleroza olan olguların ortalama üriner potasyum ekskresyonu değeri  $56\pm20$  mmol/gün ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Subklinik ateroskleroza olmayan olguların ortalama üriner kalsiyum ekskresyonu değeri  $55\pm46$  mg/gün, subklinik ateroskleroza olan olguların ortalama üriner kalsiyum ekskresyonu değeri  $66\pm51$  mg/gün ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Subklinik ateroskleroza olmayan olguların ortalama üriner fosfat ekskresyonu değeri  $535\pm197$  mg/gün, subklinik ateroskleroza olan olguların ortalama üriner

fosfat ekskresyonu değeri  $631 \pm 200$  mg/gün ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0.02428$ ).

Şekil 6’da kronik böbrek hastalığı grubunda subklinik ateroskleroz saptanan ve saptanmayan hastaların fibroblast büyüme Faktörü 23 düzeyleri gösterilmiştir.



**Şekil 6. Kronik böbrek hastalığı grubunda subklinik ateroskleroz saptanan ve saptanmayan hastaların Fibroblast Growth Faktör 23 düzeyleri (pg/mL).**

İMK: İntima-media kalınlığı

Subklinik aterosklerozu olmayan olguların ortalama iPTH değeri  $123 \pm 78$  ng/mL, subklinik aterosklerozu olan olguların ortalama iPTH değeri  $128 \pm 76$  ng/mL ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Subklinik aterosklerozu olmayan olguların ortalama hemoglobin değeri  $12.6 \pm 1.6$  gr/dL, subklinik aterosklerozu olan olguların ortalama hemoglobin değeri  $12.5 \pm 1.4$  gr/dL ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Subklinik aterosklerozu olmayan olguların ortalama lökosit değeri  $7.2 \pm 1.7 \times 10^3/\mu\text{l}$ , subklinik aterosklerozu olan olguların ortalama lökosit değeri  $7.4 \pm 2.1 \times 10^3/\mu\text{l}$  ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Subklinik aterosklerozu olmayan



olguların ortalama trombosit değeri  $247 \pm 62 \times 10^3/\mu\text{l}$ , subklinik ateroskleroza olan olguların ortalama trombosit değeri  $231 \pm 71 \times 10^3/\mu\text{l}$  ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Subklinik ateroskleroza olmayan olguların ortalama KİMK değeri  $0.635 \pm 0.122$  mm, subklinik ateroskleroza olan olguların ortalama KİMK değeri  $0.928 \pm 0.122$  mm ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.00002$ ). Subklinik ateroskleroza olmayan olguların ortalama fibrinojen değeri  $397 \pm 78$  mg/dL, subklinik ateroskleroza olan olguların ortalama fibrinojen değeri  $417 \pm 107$  mg/dl ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Subklinik ateroskleroza olmayan olguların ortalama FGF-23 değeri  $108.5 \pm 81.5$  pg/mL, subklinik ateroskleroza olan olguların ortalama FGF-23 değeri  $162.0 \pm 112.4$  pg/mL ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.00507$ ). Subklinik ateroskleroza olmayan olguların ortalama ICAM-1 değeri  $510.3 \pm 465.4$  ng/mL, subklinik ateroskleroza olan olguların ortalama ICAM-1 değeri  $564.4 \pm 494.3$  ng/mL ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Subklinik ateroskleroza olmayan olguların ortalama VCAM-1 değeri  $1388 \pm 467$  ng/mL, subklinik ateroskleroza olan olguların ortalama VCAM-1 değeri  $1512 \pm 494$  ng/mL ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Subklinik ateroskleroza olmayan olguların ortalama IL-6 değeri  $4.5 \pm 3.4$  pg/mL, subklinik ateroskleroza olan olguların ortalama IL-6 değeri  $5.5 \pm 4.7$  pg/mL ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0.04568$ ). Subklinik ateroskleroza olmayan olguların ortalama hsCRP değeri  $1.14 \pm 0.99$  mg/L, subklinik ateroskleroza olan olguların ortalama hsCRP değeri  $3.18 \pm 3.64$  mg/L ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. .

#### **KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI İLE DİĞER VERİLER ARASINDAKİ ÇOKLU İLİŞKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

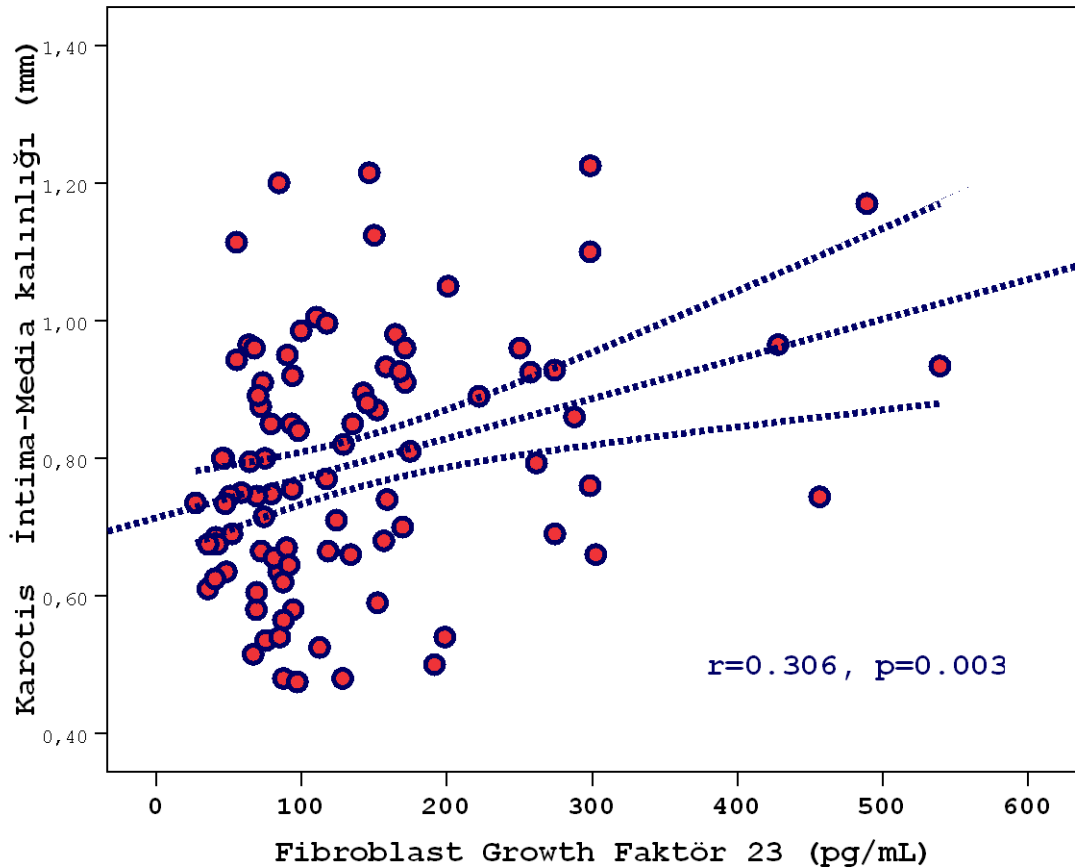
Kronik böbrek hastalarından oluşan grupta, KİMK ile yaş ( $r=0.377$ ,  $p<0.001$ ), hsCRP ( $r=0.326$ ,  $p=0.0002$ ), üriner sodyum atılımı ( $r=0.269$ ,  $p=0.010$ ), FGF-23 ( $r=0.306$ ,  $p=0.003$ ), serum fosfat düzeyi ( $r=0.223$ ,  $p=0.033$ ), üriner fosfat atılımı ( $r=0.212$ ,  $p=0.043$ ), açlık kan şekeri ( $r=0.223$ ,  $p=0.033$ ), serum fosfat düzeyi ( $r=0.202$ ,  $p=0.055$ ), İL-6 ( $r=0.194$ ,  $p=0.065$ ) arasında pozitif doğrusal ilişki saptandı. KİMK ile diğer veriler arasındaki çoklu ilişkiler Tablo 8’de verilmiştir. Kronik böbrek hastalığı grubunda Karotis intima-media kalınlığı ile FGF-23 ilişkisi Şekil 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 8. Karotis intima media kalınlığı ile diğer veriler arasındaki çoklu ilişkilerin değerlendirilmesi**

| Veriler               | r     | p*     |
|-----------------------|-------|--------|
| Yaş                   | 0.377 | <0.001 |
| hsCRP                 | 0.326 | 0.002  |
| FGF-23                | 0.306 | 0.003  |
| Üriner sodyum atılımı | 0.269 | 0.010  |
| Açlık kan şekeri      | 0.223 | 0.033  |
| Üriner fosfat atılımı | 0.212 | 0.043  |
| Serum fosfat düzeyi   | 0.202 | 0.055  |
| İnterlökin 6          | 0.194 | 0.065  |

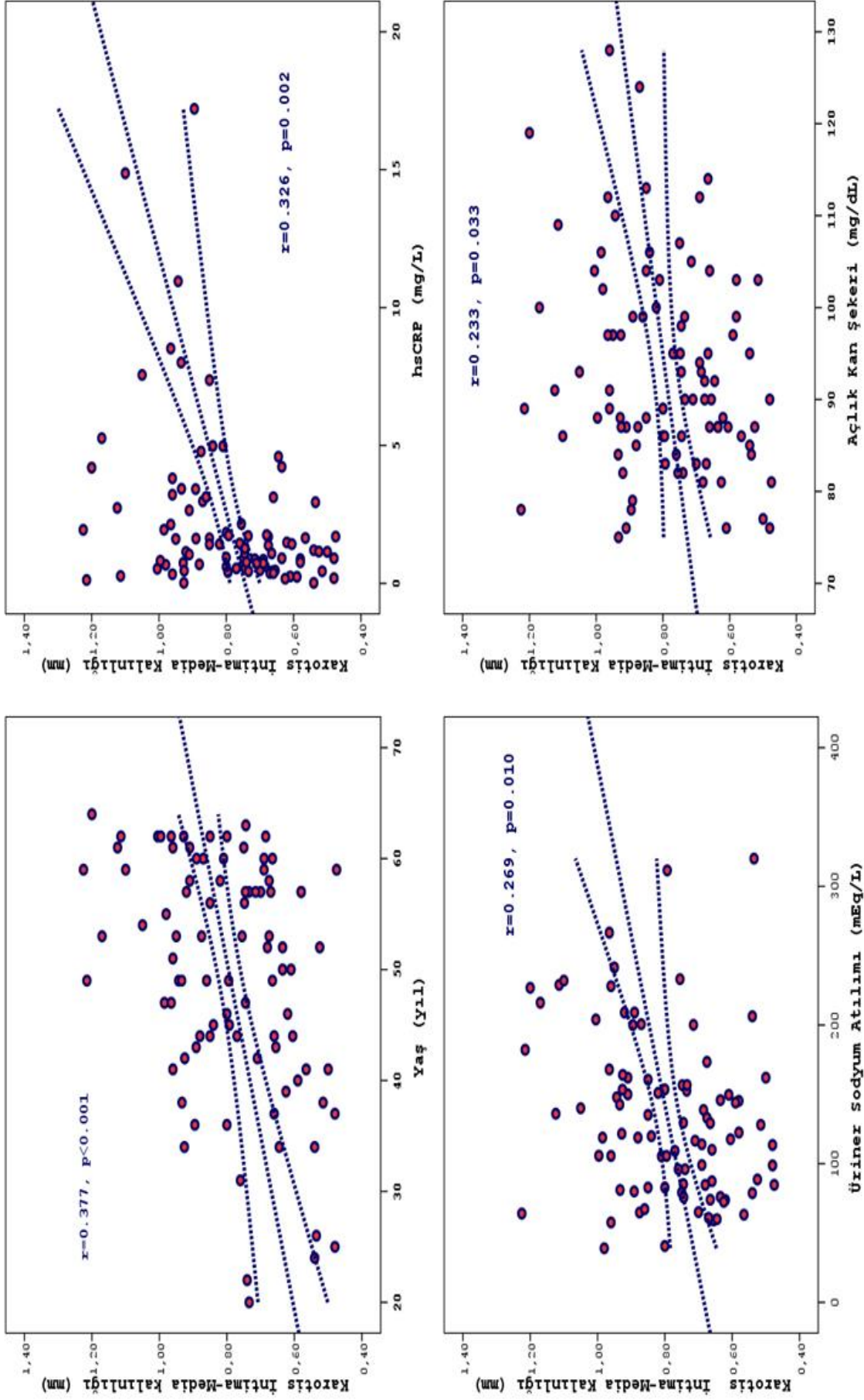
**hsCRP:** Yüksek duyarlılık C-reaktif protein, **FGF-23:** Fibroblast büyüme faktörü 23.

\*= Veriler arası çoklu ilişki araştırılmasında parametrik verilerin her ikisi de normal dağılıma uygunsa Pearson, nonparametrik veya normal dağılıma uygun olmayan parametrik veriler için Spearman korelasyon testi kullanıldı.



**Şekil 7. Kronik böbrek hastalığı grubunda Karotis intima-media kalınlığı (mm) ile fibroblast Büyüme Faktörü 23 ilişkisi (pg/mL).**

Kronik böbrek hastalığı grubunda Karotis intima-media kalınlığı ile hasta yaşı, hsCRP, idrarla günlük sodyum atılımı ve açlık kan şekeri ilişkisi Şekil 8’de verilmiştir.



Şekil 8. Kronik böbrek hastalığı grubunda Karotis intima-media kalınlığı (mm) ile hasta yaşı (yıl), C-reaktif protein (mg/L), İdrarala günlük sodyum atılımı (mmol/gün) ve açlık kan şekeri (mg/dl) ilişkisi

## GELENEKSEL ATEROSKLEROZ RİSK FAKTÖRLERİNİN KAROTİS ARTER İNTİMA-MEDİA KALINLIĞINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kronik böbrek hastalığı grubumuzda, karotis arter intima media kalınlığı artışına hasta yaşı, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, açlık kan şekeri, ürik asit, total kolesterol, LDL-Kolesterol, trigiserid, HDL kolesterol düşüklüğü gibi geleneksel risk faktörlerinin toplu katkısı Çok Değişkenli Lineer Regresyon Analizi uygulanarak araştırıldı (model enter). Bu analiz sonucunda, yukarıda sayılan faktörlerin (Model için  $p<0.008$ ) hastaların karotis arter intima media kalınlık artışından % 51.3 oranında sorumlu olduğu görüldü.

## KAROTİS ARTER İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI İLE DİĞER VERİLER ARASINDAKİ NEDENSELLİK İLİŞKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kronik böbrek hastalığı grubumuzda karotis arter intima media kalınlığı artışının diğer tüm faktörlerin etkisi arındırılmış, bağımsız belirleyicisini ortaya koyabilmek için tablo 9'da gösterilen ve karotis İntima media kalınlığı ile ilişkili bulunan tüm faktörler alınarak Çok Değişkenli Lineer Regresyon Testi uygulandı. Bu durumda (Model için  $p<0.00001$ ,  $R^2=0.559$ ), hasta yaşı ( $p=0.00007$ ), hsCRP düzeyleri ( $p=0.006$ ) ve FGF-23 düzeyleri ( $p=0.008$ ) karotis arter intima media kalınlığı artışına yol açan bağımsız faktörler olarak saptandılar. Diğer tüm faktörlerin etkisinden bağımsız olarak, hasta yaşındaki her 10 yıl artışın KİMK'nı 0.06 mm, hsCRP düzeylerindeki her bir mg/L'lik artışın KİMK'nı 0.016 mm, FGF-23 düzeylerindeki her bir  $\mu\text{mol/L}$  artışın KİMK'nı 0.444 mm artırdığı saptandı (Tablo 9).

**Tablo 9. Karotis arter intima media kalınlığı artışının bağımsız belirleyicilerinin değerlendirilmesi**

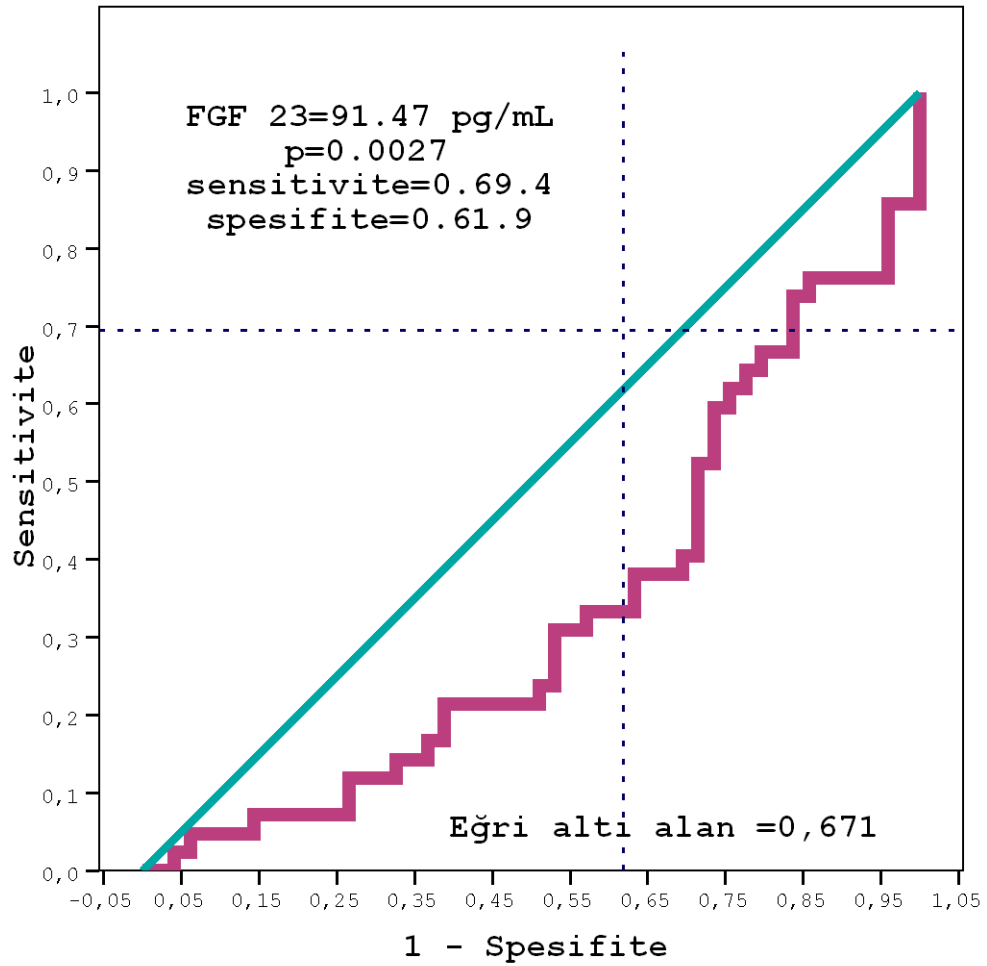
| Model için                   | Faktör     | p       | Etki (%95CI)                                                 |
|------------------------------|------------|---------|--------------------------------------------------------------|
| * $p<0.00001$<br>$R^2=0.559$ | Hasta Yaşı | 0.00007 | 10 yıl artış, 0.06 (0.03-0.09) mm İMK artışı                 |
|                              | hsCRP      | 0.006   | 1 mg/L artış, 0.016 (0.005-0.027) mm İMK artışı              |
|                              | FGF-23     | 0.008   | 1 $\mu\text{mol/L}$ artış, 0.444 (0.182-0.770) mm İMK artışı |

**KİMK:** Karotis İntima media kalınlığı, **hsCRP:** Yüksek duyarlılık CRP, **FGF-23:** Fibroblast Büyüme faktörü 23.

\*= Çok değişkenli linear lojistik regresyon analizi (model stepwise)

## KRONİK BÖBREK HASTALIĞI GRUBUNDA FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ 23'ÜN SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ VARLIĞINI BELİRLEME GÜCÜ

Kronik böbrek hastalarından oluşan hasta grubumuzda FGF-23 düzeylerinin karotis arter intima-media kalınlığı  $\geq 0.750$  mm olan (subklinik ateroskleroz) hastaları belirleme gücü ROC testi ile araştırıldığında cut off noktası olarak 91.47 olarak belirlendi. Bu noktadaki sensitivite (duyarlılık) %69.6, spesifite (özellik) %61.9 olarak saptandı. ROC analizinde eğri altında kalan alan 0,671 olarak hesaplandı ( $p=0,002$ ) ve Şekil 9'da gösterilmiştir.



**Şekil 9. Kronik böbrek hastalığı grubunda FGF-23'ün subklinik ateroskleroz varlığını belirleme gücünün değerlendirilmesi.**

**FGF-23:** Fibroblast büyüme faktörü 23.

## TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı, dünya genelinde yaygın, morbidite-mortalite oranı ve tedavi maliyeti yüksek olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. “National Health and Nutrition Examination Survey” verilerine göre ABD’de genel popülasyonda 1988-1994 döneminde %12.1 olan KBH prevalansı 2005-2010 döneminde %14.0’e yükselmiştir (16). “Chronic Renal Disease in Turkey” (CREDIT) çalışması, ülkemizde KBH prevalansının yaklaşık %16 ve 18 yaş üzerindeki her altı bireyin birinin KBH olduğunu göstermiştir (13). Türk Nefroloji Derneği yıllık raporlarının analizleri, son 10 yılda ülkemizde SDBH insidansında iki, prevelansında beş kat artış olduğunu ortaya koymuştur (161). Öte yandan ülkemiz halen SDBH prevalansı açısından dünya genelinde 28. sırada bulunmakla birlikte, ne yazık ki bir yılda yeni ortaya çıkan SDBH olgularının sıklığı açısından Meksika, Tayvan, Güney Kore ve ABD’nin ardından beşinci sıraya yükselmiştir (162). Bu durum KBH’nin, halkımızın sağlığını yakın gelecekte bugünkünden çok daha fazla olumsuz etkileyeceğinin açık göstergesidir.

Kronik böbrek hastalığı giderek artan yaygınlığının yanında, kabul edilemeyecek derecede yüksek mortalite hızı nedeni ile de toplum sağlığını olumsuz etkilemektedir. Diyaliz uygulanan Evre 5 KBH olan bireylerde, toplumun geneline göre mortalite yaklaşık 600 kat yüksek bulunmuştur (69). Mortalite oranlarındaki bu yükseklik sadece ileri evre böbrek

hastalığına özgü değildir. Hafif-orta evredeki kronik böbrek hastaları dahi böbrek hastalığının ilerlemesi ve diyaliz tedavisinin zorunlu hale gelmesi şansızlığından çok daha büyük oranda, bu süreçte yaşamlarını kaybetme riski ile karşı karşıyadırlar (21,163). Keith ve ark. (21), 27.998 kronik böbrek hastasını izledikleri çalışmalarında evre 2, 3 ve 4 KBH olan olgularında, beş yıllık gözlem süresi boyunca hastalığın ilerleyerek SDBH tablosunun gelişmesi ve diyaliz ihtiyacının ortaya çıkmasının sırasıyla %1.1, %1.3 ve %19.9 oranında; buna karşın aynı süre içerisinde yaşam kaybının %19.5, %24.3 ve %45.7 oranında gerçekleştiğini göstermişlerdir. Kronik böbrek hastalığı olanlardaki artmış morbi-mortalitenin en önemli nedeninin atero-arterioloskleroza bağlı gelişen kardiyο-serebro-vasküler hastalıklar olduğu saptanmıştır (164,165). Kronik böbrek hastalığı olanlarda kardiyovasküler olaylar sonrasındaki mortalite riski böbrek hastalığı olmayanlara göre belirgin derecede yüksektir. Kronik böbrek hastalığı olmayanlara göre, olanlarda miyokard infarktüsü sonrası mortalite riski %50 artmış bulunmuştur (166). Genel olarak, yaş, cins, ırk, DM varlığı ve hiperkolesterolemi eşitlendikten sonra dahi KBH olan olgularda genel popülasyona göre kardiyovasküler mortalitenin 10-20 kat yüksek olduğunu gösterilmiştir (167).

Çalışmamızda, DM dışındaki nedenlere bağlı olarak böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmiş, bilinen kardiyο-serebro-vasküler hastalık öyküsü olmayan, yaş ortalamaları 49 yıl olan 3.-4. evre KBH bulunan hastalarımızda, karotis arter İMK'nin cins dağılımı, sigara içim oranı, yaş ve VKİ ortalamaları açısından benzer olan sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı artmış bulunması subklinik ateroskleroz varlığının göstergesi olarak değerlendirilmiştir (154,168,169). Ortalama GFH değerleri 43 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan evre 3 hastalarımızda dahi İMK'nin sağlıklı kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunması (Şekil 3) ateroskleroz gelişiminin böbrek hastalığının erken evrelerinden itibaren başladığını ortaya koymuştur (170).

Ultrasonografik yöntemle ölçülen karotis arter İMK, epidemiyolojik, klinik ve gözlemsel araştırmalar da ateroskleroz varlığı ve yaygınlığını değerlendirmede kullanılan ucuz, kolay uygulanan, tekrarlanabilir, non-invazif bir gösterge olarak değerlendirilmektedir (154). Otopsi çalışmalarında karotis arter ve koroner aterosklerozu arasında yakın histolojik ilişki saptanmıştır (168). Koroner anjiyografi arteriyel lümenindeki lezyonlar hakkında bilgi sağlamakta, buna karşın karotis arter İMK kalınlık ölçümü ile ateroskleroz gelişimi, henüz anatomik darlığın oluşmadığı ve bozukluğun sadece damar duvarı ile sınırlı olduğu erken evrede dahi değerlendirebilmektedir. Aynı gözlemci tarafından farklı zamanlarda ve farklı gözlemciler tarafından yapılan değerlendirmelerde İMK değerlendirme farklılıklarının oldukça düşük olması ateroskleroz risk göstergesi olarak güvenilirliğini artırmaktadır (171). Hodis ve ark. (163), koroner arter by-pass

operasyonu geçirmiş hastalarında karotis arter İMK'deki her 0.130 mm'lik artışın miyokard infarktüsü, koroner ölüm ve herhangi bir koroner olay gelişim riskini 1.4 kat arttırdığını, İMK'ndaki her 0.03 mm/yıl artışın ise koroner olay riskini 3.1, infarktüs geçirme veya koroner ölüm riskini 2.2 kat arttırdığını göstermişlerdir. Benzer şekilde, Kuopio İskemik Kalp Hastalığı Risk Faktör Çalışmasında, karotis arter İMK'deki her 0.100 mm'lik artışın akut miyokard infarktüsü gelişim riskini %11 artırdığı gösterilmiştir (172).

Son dönem böbrek hastalığı nedeni ile diyaliz tedavisi gören hastalarda da karotis arter İMK'nin kardiovasküler mortalitenin bağımsız göstergesi olduğu belirlenmiştir (173,174). Modi ve ark. (175), böbrek nakli hazırlığı sırasında koroner anjiyografi uyguladıkları ve B mod USG ile karotis arter İMK'nı değerlendirdikleri 105 olguluk çalışmalarında, karotis arter İMK 0.750 mm'nin altında olan olgulardaki % 7'lik koroner arter hastalığı varlığına karşın, İMK kalınlığı 0.750 mm ve daha yüksek olanlarda koroner arter hastalığı varlığının %73 oranında olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmanın sonuçları, 0.750 mm'nin üzerindeki karotis arter İMK'nin koroner arter hastalığını belirlemedeki spesifitesinin %90, sensitivitesinin %73 olduğu ortaya koymuş, İMK <0.750 mm olan olgularda pretransplant dönemde koroner arter hastalığı araştırılması için anjiyografi yapılmasının gerekli olmayabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda, hastalarımızın %54'ünde karotis arter İMK subklinik aterosklerotik hastalık eşik değeri olarak önerilen 0.750 mm'den büyük bulunması, evre-3 KBH olan olgularımızın dahi yaklaşık %44 kadarında karotis arter İMK'nin 0.750 mm'nin üzerinde bulunmuş olması, henüz 49 yaş civarında, bilinen açık kardiyo-serebro-vasküler hastalık öyküsü bulunmayan, diyabetik olmayan, hafif-orta evredeki hastalarımız açısından morbidite-mortalite riskinin ne kadar yüksek olduğunu ortaya koymaktadır (163,176,177).

Kronik böbrek hastalarındaki artmış kardiyovasküler morbidite-mortalitenin azaltılabilmesi, ateroskleroz gelişiminde etkili faktörlerin neler olduğunun tam olarak ortaya çıkarılması ve bu faktörlere yönelik düzenleyici girişimlerin mümkün olan en erken dönemde uygulanması ile sağlanabilir. Kronik böbrek hastalarında, artmış aterosklerotik hastalık riskine katkıda bulunan faktörler ile ilgili çalışmalar büyük ölçüde kronik böbrek hasta popülasyonunun oldukça küçük bir kısmını oluşturan, hemodiyaliz tedavisi uygulanmakta olan hastalarla gerçekleştirilmiş, hafif-orta evre hastalardaki çalışmalar oldukça sınırlı sayıda kalmıştır (5,178). Bu çalışmalarda, üremide artmış ateroskleroz gelişiminin nedeni tam olarak aydınlatılamamış, Framingham çalışması örneği ve diğer epidemiyolojik çalışmalarda ortaya konmuş olan geleneksel ateroskleroz risk faktörleri varlığının (hasta yaşı, tütün alışkanlığı, kan basıncı artışı,



DM, dislipidemi, obezite) KBH'deki artmış aterojenisite ve aterojenik hastalıklara bağlı yüksek morbidite-mortalite hızını tam olarak açıklayamadığı görülmüştür (179-182).

Hasta grubumuzda, hasta yaşı, sigara içimi, SKB, DKB, AKŞ, ürik asit, LDL, TG düzeyi gibi geleneksel risk faktörlerinin karotis arter İMK (ateroskleroz gelişimi) üzerine ortak birleşik etkilerini değerlendirildiğimizde tüm bu geleneksel ateroskleroz risk faktörlerinin hastalarımızdaki İMK artışına yaklaşık %50 oranında katkıda bulunduğunu saptadık. Bulgularımız, üremide artmış ateroskleroz gelişim ve buna bağlı morbi-mortalitenin sadece geleneksel risk faktörleri ile açıklanamayacağı yönündeki bulgularla uyumludur (6, 179-182). Hastalarımızda, ateroskleroz risk faktörlerinin karotis arter İMK artışına etkilerini teker teker incelediğimizde, İMK'nin anlamlılık sırasına göre hasta yaşı, hsCRP, FGF-23, idrarla günlük sodyum atılımı, açlık kan şekeri, idrarla günlük fosfat atılımı, serum fosfat ve İL-6 düzeyi ile pozitif doğrusal ilişkili olduğunu saptadık. Hasta grubumuzu karotis arter İMK 0.750 mm'nin altında ve üstünde olanlar (subklinik aterosklerozu olan-olmayanlar) olarak gruplandırıp iki grubun verilerini karşılaştırdığımızda, subklinik aterosklerozu bulunan olgularımızda hasta yaşı, idrarla günlük sodyum ve fosfat atılımı, FGF-23, hsCRP ve İL-6 düzeylerinin anlamlı yüksek, GFH değerinin anlamlı düşük olduğunu gözledik. Karotis arter İMK, dolayısı ile ateroskleroz gelişimi üzerine bağımsız etkisi olan faktör(leri) ortaya çıkartabilmek için uyguladığımız çok değişkenli regresyon analizinde ise sadece hasta yaşı, hsCRP düzeyi ve serum FGF-23 düzeyinin bağımsız etkili faktörler olduklarını saptadık. Hastalarımızda, FGF-23 düzeylerindeki her 1 µmol/L'lik artışın diğer tüm faktörlerin etkisi dışlandığında dahi karotis arter İMK'yı 0.444 mm artırdığını gözledik. Öte yandan, FGF-23'e benzer şekilde diğer tüm faktörlerden bağımsız olarak hasta yaşındaki her 10 yıllık artışın karotis arter İMK'nı 0.06 mm, hsCRP düzeylerindeki her 1 mg/L artışın karotis arter İMK'yı 0.016 mm artırdığı değerlendirdik.

Çalışmamızda, karotis arter İMK artışında diğer tüm faktörlerin etkisinden bağımsız belirleyici olduğunu saptadığımız serum FGF-23 düzeylerinin, KBH grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre yaklaşık 2.7 kat artmış olduğunu, bu artışın evre 4 KBH saptanan bireylerde 3.5 kata kadar ulaştığını gözledik. Bulgularımıza benzer şekilde, Pavik ve ark (183), 87 KBH olgusu ve 21 sağlıklıdan oluşan çalışma gruplarında, FGF-23 düzeylerinin KBH sürecinin erken evrelerinden itibaren artmaya başladığını göstermişlerdir. Bu çalışmada, iPTH düzeylerinin KBH'nın 3. evresinde yükselmeye başladığı, buna karşılık FGF-23 düzeylerinin henüz evre-1 KBH olgularında dahi sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, Gutierrez ve ark. (46) GFH > 60 ml/dk olanlara göre GFH < 30 ml/dk olan olgularda FGF-23 düzeylerinin yaklaşık 5 kat artmış olduğunu bildirmişlerdir. Larrson ve ark. (66), SDBH

evresine ulaşmış, hemodiyaliz tedavisi uygulamakta olan hastalarda, serum FGF-23 düzeylerinin sağlıklı kontrol gruba göre 1000 kat artmış olabileceğini saptamışlardır. FGF-23'ün esas olarak osteosit-osteoblastlar tarafından sentezlenen 251 aminoasitlik, 26 kDa molekül büyüklüğünde olan bir protein olduğu; özgün reseptörlerine (FGFR) bağlanarak tübüler fosfat atılımını artırdığı, 1 $\alpha$ -hidroksilaz inhibisyonu ile D vitamini aktivasyonunu dolayısı ile intestinal fosfat emilimini baskıladığı, böylece serum fosfat düzeyini azaltıcı etki sergilediği gösterilmiştir (7,810,11,64). Öte yandan, Klotho proteinin varlığında FGF-23'ün reseptörüne çok daha büyük bir afinite ile bağlandığı ortaya konulmuştur (184). FGF-23'ün dolaşımdan nasıl uzaklaştırıldığı, nasıl metabolize edildiği henüz kesin olarak gösterilememiş olmakla beraber, KBH sürecinin en erken evrelerinden itibaren gözlenen FGF-23 artışının, renal atılım bozukluğuna bağlı fosfat retansiyonu sonucu veya azalmış renal Klotho ekspresyonuna bağlı ortaya çıkan FGF-23 direnç artışı sonucu gelişmiş olabileceği düşünülebilir (183,185). “Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC)” çalışmasında, GFH 60-79 ml/dk 1.73 m<sup>2</sup> arasında değişen hastalarda, GFH >80 ml/dk 1.73 m<sup>2</sup> olan olgulara göre fosfat seviyelerinin anlamlı düşük olmasına karşın, FGF-23'ün ve ilişkili olarak renal fosfat atılımının anlamlı artmış bulunması, KBH'nin erken evresinde gözlenen FGF-23 artışının ana nedeninin fosfat retansiyonu olamayacağını göstermektedir (186). Polikistik böbrek hastalığına bağlı evre-1 KBH gelişmiş olan olguların serum fosfat düzeylerinin, sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen, belirgin yüksek FGF-23 düzeylerine sahip olduklarının gösterilmesi de serum fosfat düzeylerindeki artışın, KBH sürecinin erken evrelerinde gelişen FGF-23 artışından sorumlu olamayacağı görüşünü desteklemektedir (187). Öte yandan, FGF-23'ün renal-fosfatürik etkisi ancak Klotho proteini varlığında ortaya çıktığından, Klotho proteini azlığına bağlı FGF-23 direncinin de erken evrede gözlenen FGF-23 artışının temel nedeni olamayacağı düşünülebilir (186). Bu görüşümüze uygun şekilde, deneysel bir çalışmada, FGF-23'ün yükselmeye başladığı erken evrede, Klotho proteini üretiminde azalma olmadığı, Klotho düzeylerindeki azalmanın takip eden evrede geliştiği gösterilmiştir (188). Bu durumda, erken evredeki FGF-23 artışından kemik kaynaklı üretim artışının ve yıkım azalmasının sorumlu olabileceği akla gelmektedir. KBH oluşturulan farelerde gerçekleştirilen bir çalışmada, erken evrede serum FGF-23 düzeylerinin artmış olmasına karşın kemik FGF-23 üretiminin artmamış olduğu; insanlarda kemik biyopsisi uygulanarak gerçekleştirilen bir çalışmada ise kemik osteosit ekspresyonu ve FGF-23 üretiminin ancak KBH'nin ikinci evresinden itibaren arttığı gösterilmiştir (188,189). Tüm bu bulgular, KBH sürecinin en erken evrelerindeki FGF-23 artışının ana sorumlusunun FGF-23'ün azalmış yıkımı olabileceğini düşündürmektedir (190). Çalışma popülasyonumuza benzer şekilde, KBH sürecinin görece daha

ileri evresinde olan (evre 3-4) hastalardaki FGF-23 artışına ise erken evrelerde görüldenden farklı olarak Klotho protein eksikliği de önemli katkıda bulunuyor olabilir (183,184). FGF-23'ün, 1 $\alpha$ -Hidroksilaz aktivasyonunu azaltması ile aktif D vitamini üretiminin azaldığı gösterilmiştir (11). Diğer taraftan, renal parankimin progressif kaybı ile KBH evresi ilerledikçe, Klotho proteini üretiminin belirgin şekilde azaldığı bildirilmiştir (66). Bu nedenle, Klotho protein üretiminin azalması ile ortaya çıkan FGF-23 direncinin, ileri evre olgulardaki normal değerlerin 1000 katına varan FGF-23 artışlarının ana sorumlusu olabileceği düşünülebilir (66). İleri evre KBH olgularında, renal klirens azalmasının da FGF-23 düzey artışına katkıda bulunmuş olabileceği varsayılabilir. Ancak, Isakova ve ark. (191) nın, FGF-23'ün renal veya peritoneal klirensinin, kreatinin klirensinin sadece %4-5'i olduğunu ortaya çıkarması; Larsson ve ark. (66) nın, sağlıklı gönüllülerde gerçekleştirdikleri çalışmada eş zamanlı yapılan ölçümlerde serumdaki ortalama 110 RU/ml'lik FGF-23 düzeyine karşılık, idrardaki ortalama FGF-23'ün 87.6 RU/ml olduğunun ortaya konulması, renal atılımın FGF-23 metabolizmasında ön planda etkili bir faktör olarak değerlendirilemeyeceğini ve KBH sürecindeki FGF-23 artışına önemli bir katkısı olamayacağını düşündürmektedir. Ayrıca teorik olarak, henüz tanımlanmamış, KBH sürecinde biriken FGF-23 salgılatıcı faktör(ler)ün varlığı veya FGF-23 sentezini inhibe etme yeteneğindeki faktör(lerin) üretiminin baskılanması da evre 3-4 KBH olgularından oluşan hasta grubumuzda gözlediğimiz FGF-23 artışına katkıda bulunmuş olabilir (192).

Çalışma verilerimizin ortaya koyduğu bir diğer önemli sonuç, diyabet dışı nedenlere bağlı KBH gelişmiş, ortalama yaşları 49 yıl, bilinen kardiyo-serebro-vasküler hastalık öyküsü olmayan evre 3-4 olgulardan oluşan hastalarımızın %50'sinde, subklinik (İMK  $\geq$  0.750 mm) ateroskleroz gelişmiş olduğunu saptamış olmamızdır. Kronik böbrek hastalığında ortaya çıkan serum fosfat düzeyi artışı, aktif D vitamini düzeyindeki azalma ve artmış iPTH düzeylerinin, KBH olgularında kardiyovasküler olay gelişimi ve artmış mortalite ile ilişkili olabileceği yönünde giderek artan bulgular, KBH sürecinin en erken evrelerinden itibaren mineral-kemik bozukluğu ile ilişkili olarak artmaya başladığı saptanan FGF-23 düzeylerinin de artmış kardiyovasküler olay riski ve ilişkili mortalitede rolü olabileceğini düşündürmektedir (193,194). Çalışma bulgularımıza benzer şekilde, Mirza ve ark (72), "The Prospective Study of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS)" çalışma kohortunu oluşturan 70 yaş üzeri bireylerden oluşan 967 olguluk serilerinde, FGF-23 düzeyi artışının, yaş ve bilinen diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak endotel disfonksiyonu ve arteriyel sertlik gelişimini artırdığını göstermişlerdir. Prediyaliz dönemdeki hastaların %40'ında, hemodiyaliz aşamasına gelmiş SDBH olgularının %80 kadarında sol ventrikül hipertrofisi gelişmiş olduğu, sol ventrikül hipertrofisinin konjestif kalp

yetmezliği ve aritmi gelişiminde çok önemli bir basamak ve kronik böbrek hastalarında mortalite riskinin güçlü-bağımsız belirleyicisi olduğu saptanmıştır (121,195). Mirza ve ark. (71), yaşları  $\geq 70$  yıl olan ve 164'ünde GFH  $< 60$  ml/dk olarak saptanan 795 olguyu kapsayan çalışmalarında, FGF-23 düzeylerinin sol ventrikül kitle indeksi ve sol ventrikül konsantrik hipertrofisi varlığı ile pozitif ilişkili olduğunu, sadece renal fonksiyon bozukluğu olan hastalar değerlendirildiğinde bu ilişkilerin daha da belirginleştiğini saptamışlardır. Bu çalışmanın sonuçları, FGF-23 düzeylerinin normal aralıktaki artışlarının dahi sol ventrikül kitle indeksi artışı ve konsantrik hipertrofi gelişme riskindeki artış ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (71). Guiterrez ve ark. (70), 162 KBH olgusu ile 58 sağlıklı bireyi kapsayan çalışmalarında, logFGF-23 düzeylerindeki her 1 SD artışın sol ventrikül kitle indeksinde %5 artışa yol açtığını ve sol ventrikül hipertrofisi riskini diğer tüm faktörlerden bağımsız olarak 2.1 kat artırdığını göstermişlerdir. Bu çalışmada, sadece KBH olanların verileri alınarak değerlendirme yapıldığında, logFGF-23 düzeyindeki her 1 SD artışın, sol ventrikül kitle indeksinde %11 artışa yol açtığı ve sol ventrikül hipertrofisi gelişme riskini 2.3 kat artırdığı gösterilmiştir (70). Benzer şekilde, Seiler ve ark. (90), ortalama GFH değerleri 36 ml/dk  $1.73 \text{ m}^2$  olan hastalarında FGF-23 artışının myokard infarktüsü, inme gelişim riski ve koroner-karotid-alt ekstermite revaskülarizasyon ve alt ekstremitte amputasyon gereksinimi artışı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. “Homocysteinemia in Kidney and End-Stage renal Disease (HOST)” çalışmasında da ortalama GFR değerleri 18 ml/dk  $1.73 \text{ m}^2$  olan hasta grubunda, FGF-23 artışının miyokard infarktüsü gelişimi ve amputasyon gereksinimi riski ile güçlü ilişki gösterdiği saptanmıştır (196).

Kronik böbrek hastalığı gelişim sürecinde ateroskleroz ve ilişkili mortalite artışının ortaya çıkışı çok erken evrelerden itibaren başlamasına karşın, literatürde, KBH sürecinde FGF-23 düzeyleri ile mortalite ilişkisini inceleyen çalışmalar oldukça sınırlı sayıda ve KBH popülasyonunun görece az sayıda olguyu barındıran diyaliz hasta popülasyonunda gerçekleştirilmiş çalışmalardan oluşmaktadır. (68,79,80,197,198). Jean ve ark. (68), HD uygulanan 219 SDBH olgusunu iki yıl boyunca izledikleri çalışmalarında, FGF-23 düzeyi en yüksek %25'lik grubu oluşturan olguların vasküler kalsifikasyon oranının, FGF-23 düzeyi en düşük %25'lik grupta olan olgulara göre %30 daha yüksek olduğunu; FGF-23 düzeyi en yüksek olan grupta en düşük olan gruba göre iki yıllık mortalitenin 2.5 kat artmış olduğunu saptamışlardır. Aynı araştırmacılar daha sonra gerçekleştirdikleri, SDBH nedeni ile hemodiyaliz uygulanan 250 olguyu kapsayan çalışmalarında, vasküler kalsifikasyonu bulunmayan olgulara göre en yüksek vasküler kalsifikasyon skoruna sahip olgulardaki FGF-23 düzeylerinin yaklaşık beş kat ve istatistiksel anlamda yüksek olduğunu, FGF-23 düzeylerinin vasküler kalsifikasyon

varlığı ve şiddeti ile pozitif doğrusal ilişkili olduğunu göstermişlerdir (197). Guiterrez ve ark (198), diyalize yeni başlanmış SDBH olgularını bir yıl süre ile izledikleri çalışmalarında, çok değişkenli analizlerde dahi FGF-23 düzeyleri ile mortalite arasında pozitif doğrusal ilişki bulunduğunu, FGF-23 düzeyi yüksekliği açısından en yüksek %25'lik dilimi oluşturan olgularda, en düşük %25'lik FGF-23 düzeyine sahip olgulara göre mortalite riskinin yaklaşık 5.7 kat artmış olduğunu saptamışlardır. Öte yandan bu çalışmada, FGF-23 düzeyi yüksek olan hasta grubunda FGF-23 mortalite ilişkisinin fosfat düzeylerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir. Literatürde, FGF-23 ile mortalite arasında ilişki varlığını düşündüren bu çalışmalardan farklı sonuçlar ortaya koyan çalışmalarda vardır (79,80). Hsu ve ark. (79), hemodiyaliz uygulanan 134 SDBH olgusunu iki yıl süreyle izledikleri çalışmada, FGF-23 düzeyleri ile sol ventrikül hipertrofisi gelişim riski arasında bağımsız ve pozitif doğrusal ilişki bulunduğunu, ancak iki yıllık izlem süresinde FGF-23 düzeyleri ile mortalite arasında bir ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir. Benzer şekilde, Oloussen ve ark. (80), SDBH nedeni ile hemodiyaliz tedavisi uygulanan 239 hastayı ortalama 23 ay boyunca izledikleri çalışmalarında, FGF-23 seviyeleri ile mortalite arasında bir ilişki saptamadıklarını bildirmiş ve belirgin hiperfosfatemi varlığında FGF-23 mortalite ilişkisinin körleştiğini öne sürmüşlerdir.

Fibroblast Growth Faktör-23 artışının, temel olarak intestinal fosfat Emilimini azaltmak ve renal fosfat atılımını artırmak suretiyle serum fosfat düzeyini azalttığı gösterilmiştir (10,11,64). Öte yandan, hiperfosfatemide, damar duvar kas hücreleri osteoblast benzeri hücrelere dönüşebildiği ve vasküler kalsifikasyon gelişiminin hızlandığı saptanmıştır (35). Ayrıca, KBH sürecinde serum fosfat düzeylerindeki artışın, kardiyovasküler hastalık gelişimi ve ilişkili morbiditeyi artırdığı da gösterilmiştir. Bu durumda teorik olarak, çalışma bulgumuz ve yukarıda özetlenen tüm literatür bulgularının aksine, KBH sürecinde artan FGF-23'ün, fosfat düzeylerini azaltıcı etki ile vasküler kalsifikasyon ve kardiyovasküler hastalık gelişimini azaltıcı etki göstermesi beklenebilir. Öte yandan, 130 kDa büyüklüğünde transmembran b-glukoronidaz olan Klotho proteinini veya FGF-23'ü üretemeyen farelerde erken-yaygın ateroskleroz ve erken yaşlanma geliştiği; FGF-23'ün Klotho proteini varlığında özgün reseptörüne çok daha büyük bir afinite ile bağlandığı gösterilmiştir (65,196,197,199). FGF-23 artışı, D vitamini azalması yolu ile Klotho proteini üretimini azaltarak bir anlamda kendi etkilerine karşı reseptör düzeyinde direnç gelişimine yol açar. KBH ilerledikçe, azalmış renal kitleye bağlı olarak Klotho proteini üretimi iyice azalır ve FGF-23 direnci daha da belirginleşir (185). Bu durum, FGF-23'ün teorik olarak sergilemesi olası vasküler kalsifikasyona karşı koruyucu etkisinin ortadan kalkmasına ve çalışmamızda gözlediğimiz şekilde, artmış FGF-23 düzeylerinin FGF reseptör direnci ile ilişkili

olarak kardiyovasküler hastalık riskini artırıcı etki sergilemesine yol açıyor olabilir. Diğer taraftan, FGF-23'ün Klotho proteininden bağımsız, direkt vasküler etkilerle de kardiyovasküler hastalık oluşumunu artırabileceği düşünülebilir. Böbrek hastalığı olmayan yenidoğan sıçanlarda, FGF-23'ün doz bağımlı olarak hipertrofik gen programlarını aktive ettiği ve myosit yüzey alanını artırdığı, pan-FGF reseptör inhibitörü uygulanmasının FGF-23 ilişkili myosit hipertrofisini engellediği gösterilmiştir (200). Bu çalışmanın en önemli bulgularından biri de kardiyak myositlerde Klotho proteininin olmadığına gösterilmiş olmasıdır (200). Bu durum, FGF-23'ün Klotho bağımsız yolla direkt hedef organ toksisite oluşturabileceğini, bu yolla da kardiyovasküler hastalık gelişimi ve ilişkili morbi-mortalite artırıcı etki sergileyebileceğini akla getirmektedir.

Literatürde, KBH olgularında, FGF-23 düzeyleri ile renal hastalık progresyonu arasında da ilişki olgu saptayan çalışmalarda bulunmaktadır (76, 196). Fliser ve ark. (76), diyabet dışı nedenlere bağlı olarak KBH gelişmiş olan 177 olguyu ortalama 53 ay süreyle izledikleri çalışmalarında, hem intakt FGF-23 düzeylerinin hemde FGF-23 c-terminal konsantrasyonu ölçümlerinin GFH ile negatif ilişkili olduğunu saptamışlardır. Yine bu çalışmada, izlem sırasında serum kreatinin düzeyi 2 kattan fazla artan veya SDBH gelişen 65 hastanın verileri incelendiğinde, hızlı progresyon gösteren olguların daha yaşlı, daha düşük bazal GFH değeri olan ve bazal iPTH, intakt FGF-23 ve FGF-23 C-terminal düzeyleri daha yüksek olgulardan oluştuğu; yaş, cins dağılımı, GFH, proteinüri, kalsiyum, fosfat ve iPTH düzeyleri eşitlendikten sonra dahi intakt ve c-terminal FGF-23 düzeylerinin böbrek hastalığı progresyonu ile olan negatif ilişkisinin devam ettiği gösterilmiştir (76). Benzer şekilde, HOST çalışmasında da evre 3-4 KBH olgularında, artmış FGF-23 düzeylerinin SDBY gelişiminin bağımsız göstergesi olduğu ortaya konulmuştur (196).

Çalışmamızda, FGF-23'ün subklinik ateroskleroza belirleme gücü ROC testi ile araştırdığımızda, 91.5 pg/mL üzerindeki FGF-23 değerlerinin yaklaşık %70 sensitivite ve %62 spesifite ile subklinik ateroskleroz varlığını ortaya koyabildiğini saptadık. Olgu sayımızın kesin bir yargıda bulunmayı zorlaştırması ve çalışmamızın kesitsel yapısında dikkate alınmak koşulu ile bu bulgumuz FGF-23 ölçümlerinin daha geniş çaplı çalışmalarda da desteklenmek ve rutin inceleme alanına girmesi koşulu ile subklinik ateroskleroza belirleme açısından yararlı olabileceğini ortaya koymaktadır. FGF-23'ün, sirkadiyen ritmi olduğu bilinen PTH ve serum fosfat düzeylerine göre gün içinde daha sabit konsantrasyon sergilediğinin gösterilmiş olması, üremik kemik hastalığının takibinde güvenilir bir gösterge olma özelliğini artırmakta ve ateroskleroz belirleyicisi olarak kullanılabileceği düşüncemizi desteklemektedir (191).

Özetle, çalışmamızda görece genç yaştaki, diyabet dışı etiyolojilere bağlı böbrek hastalığı gelişmiş, açık kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan, evre 3-4 kronik böbrek hastalığı bulunan olgularımızda, karotis arter intima-media kalınlığındaki belirgin artışla erken dönemde ateroskleroz geliştiğini; hastalarımızın büyük bölümünde (%54) karotis arter intima-media kalınlığının vasküler hastalık ve morbidite-mortalite riski açısından sınır olan 0.750 mm'yi aştığını saptadık. Hastalarımızda saptadığımız karotis arter intima-media artışına, geleneksel ateroskleroz risk faktörlerinin sadece % 50 oranında katkı yaptığını belirledik. Hastalarımızda gözlediğimiz karotis arter intima-media kalınlık artışında FGF-23 artışının önemli etken olduğunu, tüm faktörler arasında sadece hasta yaşı, hsCRP ve serum FGF-23 artışının ateroskleroz gelişiminin bağımsız belirleyicileri olduğunu saptadık. Bulgularımız, hastalarımızda aterosklerozun bağımsız ve değiştirilebilir göstergesi olarak ortaya çıkan serum fibroblast büyüme faktörü 23 düzeylerini azaltmaya yönelik tedavilerin geliştirilerek, erken dönemde uygulanabilmesi durumunda, kronik böbrek hastalığı sürecinde gözlenen erken-hızlı ateroskleroz gelişiminin ve yüksek morbidite-mortalite oranının azaltılabileceğini ortaya koymaktadır.

## SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı Kliniği'nde kesitsel ve kontrollü olarak gerçekleştirdiğimiz çalışmamıza, yaşları 19-65 yıl arasında değişen, bilinen akut-kronik hiçbir hastalığı olmayan, GFH değerleri  $\geq 90$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan 26'sı kadın, 10'u erkek toplam 36 sağlıklı gönüllü ve Diyabetes Mellitus dışı nedenlere bağlı KBH gelişmiş, bilinen kardiyο-serebro-vasküler hastalığı olmayan, yaşları 19-65 yıl, GFH değerleri 15-60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> arasında değişen 61'i kadın, 30'u erkek toplam 91 evre 3-4 KBH olgusu alındı. Evre 3-4 KBH olgularında, ultrasonografik yöntemle karotis arter İMK ölçülerek sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak ateroskleroz gelişimi araştırıldı. Ayrıca, hasta grubunda ateroskleroz gelişiminde etkili faktörler ve FGF-23'ün ateroskleroz gelişimindeki rolü incelendi.

1. Yaş, cins dağılımı, sigara içim oranı, VKİ, AKŞ, TG, TK, LDL ve HDL ortalamaları sağlıklı kontrol grubuna benzer olan hastalarımızda, karotis arter İMK kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu.
2. Ortalama GFH değerleri 43 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan evre 3 hastalarımızda dahi İMK'nin sağlıklı kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunması ateroskleroz gelişiminin böbrek hastalığının erken evrelerinden itibaren başladığını düşündürdü.



3. Hastalarımızın yaklaşık %54'ünde karotis arter İMK'nin, subklinik ateroskleroz eşik değeri olan 0.750 mm'den büyük bulunması, evre-3 KBH olan olgularımızın dahi yaklaşık %44 kadarında karotis arter İMK'nin eşik değeri aşmış olması, ortalama yaşları henüz 49 yıl, bilinen-açık kardiyο-serebro-vasküler hastalık öyküsü bulunmayan, diyabetik olmayan, hafif-orta evredeki hastalarımız açısından morbidite-mortalite riskinin yüksekliğini ortaya koydu.
4. Karotis arter İMK kalınlığının, anlamlılık sırasına göre hasta yaşı, hsCRP, FGF-23, idrarla günlük sodyum atılımı, açlık kan şekeri, idrarla günlük fosfat atılımı, serum fosfat ve İL-6 düzeyi ile pozitif doğrusal ilişkili olduğu saptandı.
5. Hasta grubumuzu karotis arter İMK 0.750 mm'nin altında ve üstünde olanlar (subklinik aterosklerozu olan-olmayanlar) olarak gruplandırıp iki grubun verileri karşılaştırıldığında, subklinik aterosklerozu bulunan olgularımızda hasta yaşı, idrarla günlük sodyum ve fosfat atılımı, FGF-23, hsCRP ve İL-6 düzeylerinin anlamlı yüksek, GFH değerinin anlamlı düşük olduğu gözlemlendi.
6. Karotis arter İMK, dolayısı ile ateroskleroz gelişimi üzerine bağımsız etkisi olan faktör(leri) ortaya çıkartabilmek için uyguladığımız çok değişkenli regresyon analizinde, sadece hasta yaşı, hsCRP düzeyi ve serum FGF-23 düzeyinin bağımsız etkili faktörler oldukları saptandı.
7. Hasta grubumuzda, FGF-23 düzeylerindeki her 1 µmol/L'lik artışın diğer tüm faktörlerin etkisi dışlandığında dahi karotis arter İMK'yı 0.444 mm artırdığı gözlemlendi.
8. Hasta grubumuzda, hasta yaşındaki her 10 yıllık artışın karotis arter İMK'nı 0.06 mm artırdığı gözlemlendi.
9. Hasta grubumuzda, hsCRP düzeylerindeki her 1 mg/L artışın karotis arter İMK'yı 0.016 mm artırdığı belirlendi.
10. Karotis arter İMK artışının diğer tüm faktörlerin etkisinden bağımsız belirleyicisi olduğunu saptadığımız serum FGF-23 düzeylerinin, KBH grubunda sağlıklı kontrol grubuna yaklaşık 2.7 kat artmış olduğu, bu artışın evre 4 KBH saptanan bireylerde 3.5 kata kadar ulaştığı gözlemlendi.
11. FGF-23'ün subklinik aterosklerozu belirleme gücü ROC testi ile araştırıldığında, 91.5 pg/mL üzerindeki FGF-23 değerlerinin yaklaşık %70 sensitivite ve %62 spesifite ile subklinik ateroskleroz varlığını ortaya koyabileceği saptandı.

## ÖZET

Kronik böbrek hastalığı (KBH) olanlarda gözlenen erken-hızlanmış ateroskleroz gelişiminin nedeni tam açıklanamamıştır. Fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) düzeyleri ile endotel disfonksiyonu, sol ventrikül hipertrofisi ve miyokard infarktüsü gelişimi arasında ilişki olduğunun saptanması, KBH sürecindeki ateroskleroz gelişiminde FGF-23'ün rolü olabileceğini düşündürmüştür. Ancak, KBH sürecinde FGF-23 düzeyleri ile ateroskleroz ilişkisini inceleyen çalışmalar oldukça az sayıda ve genellikle son dönem böbrek hastalığı nedeni ile diyaliz tedavisi gören hastalarla sınırlıdır. Çalışmamızda, bilinen aterosklerotik hastalık öyküsü olmayan, Diyabetes Mellitus dışı nedenlere bağlı evre 3-4 KBH gelişmiş hasta grubumuzda, ultrasonografik yöntemle karotis arter intima-media kalınlığını (İMK) ölçerek sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak ateroskleroz gelişimini, ateroskleroz gelişiminde etkili faktörleri ve FGF-23'ün ateroskleroz gelişimindeki rolünü araştırmayı amaçladık.

Yaş, cins dağılımı, sigara içim oranı, vücut kitle indeksi, kan şekeri ve lipid profili sağlıklı kontrol grubuna benzer olan hastalarımızda, karotis arter İMK ( $p<0.00001$ ) ve FGF-23 düzeyinin ( $p=0.00012$ ) kontrol grubuna göre anlamlı artmış olduğunu saptadık. Hastalarımızın yaklaşık %54'ünde karotis arter İMK'nin, subklinik ateroskleroz eşik değeri olan 0.750 mm'den yüksek olduğunu gözledik. Çok değişkenli regresyon analizinde, hasta yaşı, hsCRP düzeyi ve serum FGF-23 düzeyinin İMK'nin bağımsız belirleyicileri olduğunu saptadık. ( $p<0.00001$ ,  $R^2=0.559$ ). Hastalarımızda, FGF-23 düzeylerindeki her 1  $\mu\text{mol/L}$ 'lik

artışın diğer tüm faktörlerin etkisi dışlandığında dahi karotis arter İMK'yı 0.444 mm artırdığı, hasta yaşındaki her 10 yıllık artışın karotis arter İMK'nı 0.06 mm, hsCRP düzeylerindeki her 1 mg/L artışın karotis arter İMK'yı 0.016 mm artırdığı bildirildi.

Bulgularımız, aterosklerozun bağımsız ve değiştirilebilir göstergesi olarak ortaya çıkan serum fibroblast büyüme faktörü 23 düzeylerini azaltmaya yönelik tedavilerin geliştirilerek, erken dönemde uygulanabilmesi durumunda, kronik böbrek hastalığı sürecinde gözlenen erken-hızlı ateroskleroz gelişiminin ve yüksek morbidite-mortalite oranının azaltılabileceğini ortaya koymaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik böbrek hastalığı, ateroskleroz, fibroblast büyüme faktörü 23, karotis intima media kalınlığı

## **THE RELATIONSHIP BETWEEN FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 AND ATHEROSCLEROSIS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE**

### **SUMMARY**

Etiology of premature and accelerated atherosclerosis in patients with chronic kidney disease (CKD) is not clearly understood. With the demonstration of a relation between the levels of fibroblast growth factor 23 (FGF-23) with endothelial dysfunction, left ventricle hypertrophy and the development of myocardial infarction, FGF-23 is considered to contribute the atherosclerotic process of CKD. However, studies regarding the relation between FGF-23 levels and atherosclerosis in CKD is limited with patients receiving hemodialysis due to end-stage renal disease. In our study, we aimed to evaluate the role of FGF-23 and other possible factors on the development of atherosclerosis in patients with stage 3-4 CKD without a history of diabetes mellitus and known atherosclerosis, to determine the carotis intima media thickness (IMT) by ultrasound imaging and compare our results with healthy controls.

Carotid artery IMT ( $p<0.00001$ ) and FGF-23 levels ( $p=0.00012$ ) were observed to be significantly increased in our patients than age, sex, smoking habits, body mass index, blood glucose and lipid profile matching controls. Carotid artery IMK was observed to be higher than the threshold level of subclinical atherosclerosis as 0.750 mm in 54% of our patients. with multivariate regression analysis, age, hsCRP and serum FGF-23 levels were determined as independent predictors of IMK ( $p<0.00001$ ,  $R^2=0.559$ ). In our patients, with the exclusion of other factors, each 1  $\mu\text{mol/L}$  increase of FGF-23 is observed to lead to a 0.444 mm increase in carotid IMT. Likewise, the increase of age by ten years is observed to lead to an increase of

carotid artery IMT by 0.06 mm while increase in the levels of hsCRP by 1mg/L has lead to an increase of carotid artery IMK by 0.016 mm.

Our results suggest that with the development of treatments for decreasing the levels of FGF-23 which is an independent and modifiable marker of atherosclerosis, with an early intervention, premature and accelerated atherosclerosis observed in CKD as well as increased mornidity-mortality rates may be prevented.

**Key words:** Chronic kidney disease, atherosclerosis, fibroblast growth factor 23, intima and media thickness of carotid artery

## KAYNAKLAR

1. Vural A.Kronik böbrek yetmezliği ve tedavisi. Koçer İH, Erikçi S, Baykal Y (eds), İç Hastalıkları Günleri III. GATA Basımevi, Ankara 2002;339-58.
2. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. J Am Soc Nephrol 2006;17:2034-47
3. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis 1998;32:112-9.
4. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerht AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor the development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in cardiovascular disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Circulation 2003;108:2154-69.
5. Kendrick J, Chonchol MB. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. Nat Clin Pract Nephrol 2008;4:672-81.
6. Sarnak MJ, Coronada BE, Greene T, Wang SR, Kusek JW, Beck GJ, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. Clin Nephrol 2002;57:327-35.
7. Kolek OI, Hines ER, Jones MD.  $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> upregulates FGF 23 gene expression in bone: the final link in a renal-gastrointestinal-skeletal axis that controls phosphate transport. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2005; 289:1036–42.
8. Baum M, Schavi S, Dwarakanath V, Quigley R. Effect of fibroblast growth factor 23 on phosphate transport in proximal tubules. Kidney Int 2005;68:1148-53.
9. Gutierrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collerone G, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. Circulation 2009;119:2545-52.

10. Mirza MA, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis* 2009;205:385–90.
11. Tamei N, Ogawa T, Ishida H. Serum fibroblast growth factor-23 levels and progression of aortic arch calcification in non-diabetic patients on chronic hemodialysis. *J Atheroscler Thromb* 2011;18:217-23.
12. NKF KDOQI Chronic Kidney Disease Guideline 2002.
13. Süleymanlar G, Utaş C, T, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR ve ark. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey-the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1862–71.
14. Türk Nefroloji Derneği 2011 Kayıt Raporu.
15. USRDS 2012 Annual Data Report. ESRD:Incidence, Prevalance, Patient characteristics and modality. Vol 2. Chapter 1. p.216.
16. USRDS 2012 Annual Data Report. CKD İn The General Population. Vol 1. Chapter 1. p.44.
17. USRDS 2012 Annual Data Report. ESRD: Incidence, Prevalance, Patient characteristics and modality. Vol 2. Chapter 1. p.225.
18. USRDS 2012 Annual Data Report. ESRD:Incidence, Prevalance, Patient characteristics and modality. Vol 2. Chapter 1. p.72.
19. USRDS 2012 Annual Data Report. Prescription drug coverage in patients with CKD. Vol 2. Chapter 5. p.262.
20. USRDS 2012 Annual Data Report. Cardiovascular Disease. Vol 2. Chapter 4. p.249.
21. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659-63.
22. Pisoni R, Remuzzi G. Pathophysiology and management of progressive chronic renal failure. In *National Kidney Foundation: Primer on Kidney Diseases*, Edited by Greenberg A. San Diego: Academic Press 2001;385-96.
23. Ismail N, Becker BN. Treatment options and strategies in uremia: current trends and future directions. *Semin Nephrol* 1994;14:292-9.
24. Stone WJ, Hakim RM. Therapeutic options in the management of end-stage renal disease. *The Principles and Practice of Nephrology*, Jacobson RH, Striker EG, Klahr S (eds). St. Louis: Mosby Year Book, 1995;653.
25. Zawada ET. Indications for dialysis. *Handbook of Dialysis*. Daugirdas JT, Ing TS (eds). Boston: Little Brown and Company 1994;3-9.

26. Yenice M. Kronik Böbrek Yetmezliği. Arık N (Editör). Deniz matbaacılık, 1.baskı, 2001; 212-24.
27. Llach F, Bover J. Renal osteodystrophies. In: Brenner BM (ed), The Kidney. W.B. Saunders Company, Philadelphia 2000;2103-86.
28. Elder G. Pathophysiology and recent advances in the management of renal osteodystrophy (Review). J Bone Miner Res 2002;17:2094-105.
29. Kumar R. Vitamin D metabolism and mechanism of calcium transport. J Am Soc Nephrol 1990;3:30.
30. Gonzalez EA, Martin KJ. Bone and mineral metabolism in chronic renal failure. In: Johnson RJ, Feehally J. Comprehensive Clinical Nephrology. 2nd Ed, Elsevier, Philadelphia, 2003, p.873-85.
31. Muller D, Hoenderop JGJ, Vanos CH, Bindels R.J.M. The epithelial calcium channel, ECAC1: molecular details of a novel player in renal calcium handling. Nephrol Dial Transplant 2001;16:1329-35.
32. Loffing J, Loffing-Cuenl D, Valderrabana V, Klausli L, Hebert S.C, Rossier B et al. Distribution of transcellular calcium and sodium transport pathways along mouse distal nephron. Am J Physiol 2001;281:1021-7.
33. Savica V, Calo LA, Monardo P, Santoro D, Bellinghieri. Phosphate binders and management of hyperphosphataemia in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 2006;21:2065-82.
34. Goldfarb S. Renal osteodystrophy, disorders of divalent ions and nephrolithiasis. Nephrology Self-Assessment Program 2004;4:1005-84.
35. Slatopolsky E. New developments in hyperphosphatemia management. J Am Soc Nephrol 2003;14:297-9.
36. Proudfoot D, Skepper JN, Shanahan CM, Weissberg PL. Calcification of human vascular cells in vitro is correlated with high levels of matrix Gla protein and low levels of osteopontin expression. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998;18:379-88.
37. Giachelli CM. Vascular calcification mechanisms. J Am Soc Nephrol 2004;15:2959-64.
38. Kramer H, Toto R, Peshock R, Cooper R, Victor R. Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: The Dallas Heart Study. J Am Soc Nephrol 2005;16:507-13.
39. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D et al. Coronary-artery calcification in young adults with end stage renal disease who are undergoing dialysis. N Engl J Med 2000;342:1478-83.
40. Champe PC, Harvey RA. Lippincott's Illustrated Reviews serisi: Biyokimya, 3. baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2007. Sayfa 384-87.



41. Fitzpatrick S, Sheard N, Clark N, Ritter M. Vitamin D-deficient rickets; a multifactorial disease. *Nutr Rev* 2000;58:218-22.
42. Bouillon R. Vitamin D from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL eds. *Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001:1009-28.
43. Holick MF. Vitamin D Deficiency Medical Progress. *N Engl J Med* Boston: Jul 19, 2007 Vol. 357, Iss. 3; pg. 266.
44. Zehnder D, Hewison M. The renal function of 25-hydroxyvitamin D3-1-hydroxylase, *Mol. Cell. Endocrinol* 1999;151: 213–20.
45. Fukumoto S, Yamashita T. FGF-23 is a hormone - regulating phosphate metabolism Unique biological characteristics of FGF-23. *Bone* 2007;40:1190-5.
46. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collierone G et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2205-15.
47. Krapf R, Vetsch R, Vetsch W. Chronic acidosis increases the serum concentration of 1,25(OH)2D3 in humans by stimulating its production. *J Clin Invest* 1992;90:2456-63.
48. Hafbauer LC, Kuhne CA, Viereck V. The OPG/RANKL/RANK System in metabolic bone diseases. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004;4:268-75.
49. Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia* 1995;38:1239-45.
50. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79:820-5.
51. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, et al. Decreased 1,25-dihydroxy-vitaminD3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993;92:1436-43.
52. Slatopolsky E, Gonzales E, Martin K. Pathogenesis and treatment of renal osteodystrophy. *Blood Purif* 2003;21:318-26.
53. Zabel BU, Kronenberg HM, Bell GI, and Shows TB. Chromosome mapping of genes on the short arm of human chromosome 11: parathyroid hormone gene is at 11p15 together with the genes for insulin, c-Harvey-ras 1, and  $\beta$ -hemoglobin. *Cytogenet Cell Genet* 1985;39:200-5.
54. Parfitt AM. Bone and plasma calcium homeostasis. *Bone* 1987;8:1-8.
55. Potts JT. Parathyroid hormone: Past and present. *J Endocrinol* 2005;187:311-25.

56. Silver J, Kilav R, Naveh-Many T. Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;283:367-76.
57. Cozzolino M, Missaglia E, Ortiz A, Bellasi A, Adragao T, Apostolou T, et al. The Regulation of Parathyroid Hormone Secretion and Synthesis. *European Nephrology* 2011;20-9.
58. Llach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: the trade-off hypothesis revisited. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 663-79.
59. Gupta A, Kallenbach LR, Zasuwa G, Divine GW. Race is a major determinant of secondary hyperparathyroidism in uremic patients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:330-4.
60. Kifor O, Moore FD, Wang P, Goldstein M, Vassilev P, Kifor I et al. Reduced immunostaining for the extracellular Ca-sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1598-606.
61. Gonzalez EA, Martin KJ. Bone and mineral metabolism in chronic renal failure. In: Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2nd Ed, Elsevier, Philadelphia, 2003.p. 873-85.
62. Graf H, Prager R, Kovarik J, Luger A, Schernthaner G, Pinggera WF. Glucose metabolism and insulin sensitivity in patients on chronic hemodialysis. *Metabolism* 1985;34:974-7.
63. Drueke HB, Ritz E. Skeletal disorders. In: Davison AM, Ritz E. *Textbook of Clinical Nephrology*. 3rd Ed. Vol 3,Oxford. 2005. p. 1827-61.
64. Razzaque MS, Lanske B. The emerging role of the fibroblast growth factor-23–klotho axis in renal regulation of phosphate homeostasis. *J Endocrinol* 2007;194:1-10.
65. Razzaque MS, Sitara D, Taguchi T, St-Arnaud R, Lanske B. Premature ageing-like phenotype in fibroblast growth factor 23 null mice is a vitamin-D mediated process. *FASEB J* 2006;20:720-2.
66. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Jüppner H, Jonsson KB. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int* 2003;64:2272-9.
67. Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, Fukumoto S, Hosoya T, Gejyo F. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 250-6.
68. Jean G, Terrat JC, Vanel T, Huot M, Lorriaux C, Mayor B et al. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2792-6.

69. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch C.E, Hsu C, Chertow G. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
70. Smith K, deFilippi C, Isakova T, Gutierrez OM, Laliberte K, Seliger S et al. Fibroblast growth factor 23, high-sensitivity cardiac troponin, and left ventricular hypertrophy in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013;61:67-73.
71. Mirza MA, Larsson A, Melhus H, Lind L, Larsson TE. Serum intact FGF23 associate with left ventricular mass, hypertrophy and geometry in an elderly population. *Atherosclerosis* 2009;207:546-51.
72. Mirza MA, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis* 2009;205:385-90.
73. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:1004-13.
74. Ritz E, Krempien B, Mehls O, Malluche H. Skeletal abnormalities in chronic renal insufficiency before and during maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 1973;4:116-27.
75. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Slatopolsky E. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:429-36.
76. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A, et al. Fibroblast growth factor 23 predicts progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease (MMKD) study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2600-8.
77. Kazama JJ, Sato F, Omori K, Hama H, Yamamoto S, Maruyama H, et al. Pretreatment serum FGF-23 levels predict the efficacy of calcitriol therapy in dialysis patients. *Kidney Int* 2005;67:1120-5.
78. Go AS, Chertow GM, Fan D, Mc-Culloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
79. Hsu HJ, Wu MS. Fibroblast growth factor 23: a possible cause of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Am J Med Sci* 2009; 337:116–22.
80. Olauson H, Qureshi A.R, Miyamoto T, Barany P, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Relation between serum fibroblast growth factor-23 level and mortality in incident dialysis patients: are gender and cardiovascular disease confounding the relationship? *Nephrol Dial Transplant* 2010;25: 3033-8.
81. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1983-92.
82. Schiffrin EL. A critical review of the role of endothelial factors in the pathogenesis of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38:3-6

83. Kasprzak JD, Klosinska M, Drozd J. Clinical aspects of assessment of endothelial function. *Pharmacol Rep* 2006;58:33-40.
84. Nicoletti A, Caliguri G, Paulosson G: Functionality of specific immunity in atherosclerosis. *Am Heart J* 1999;138:438-43
85. Khairy P, Rinfret S, Tardif JC, Marchand R, Shapiro S, Brophy J, et al. Absence of associated between infectious agents and endothelial function in healthy young men. *Circulation*. 2003;107:1966-71
86. Kinlay S, P Ganz. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol* 1997;80:111-61.
87. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:27-32.
88. Diodati JG, Dakak N, Gilligan DM, Quyyumi AA. Effect of atherosclerosis on endothelium-dependent inhibition of platelet activation in humans. *Circulation* 1998;98:17.
89. O'Brien KD, Allen MD, McDonald TO, Chait A, Harlan JM, Fishbein D, McCarty J, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques. Implications for the mode of progression of advanced coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 1993; 92:945-51.
90. Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, Breslow JL, Ross R. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:842-51.
91. Kim JS. Cytokines and adhesion molecules in stroke and related diseases. *J Neurol Sci* 1996;137:69-78.
92. Fuster V. Ateroskleroz, tromboz, damar biyolojisi (çeviri: Öngen Z) Ünal S (Editör). *Cecil Textbook of Medicine Türkçe*. İstanbul: Güneş Kitabevi; 2006. s.708-16.
93. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1876-90.
94. Ross R, Atherosclerosis – an inflammatory disease, *N Engl J Med* 1999;340: 115-26.
95. Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest* 1997;100:2153-7.
96. Gordon S. Pattern recognition receptors: doubling up for the innate immune response. *Cell* 2002;111:927-30.
97. Greaves DR, Gordon S. Recent insights into the biology of macrophage scavenger receptors. *J Lipid Res* 2005; 46:11.

98. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 9th ed. Libby P, Bonow RO, Zipes DP, Mann DL, editors. Philadelphia; Edinburgh: Saunders Elsevier; 2012. p. 904-12.
99. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol* 2004;75:163-89.
100. Boehm U, Klamp T, Groot M, Howard JC. Cellular responses to interferon-gamma. *Annu Rev Biochem* 1997;15:749-95.
101. Camussi G, Albano E, Tetta C, Bussolino F. The molecular action of tumor necrosis factor-alpha. *Eur J Biochem* 1991;202:3- 14.
102. Van Der Wal A, Becker AE. Atherosclerotic plaque rupture-pathologic basis of plaque stability and instability. *Cardiovasc Res* 1999;41:334-44.
103. Ventura JLM, Colio LMB, Tunon J, Garcia BM, Matute JM, Moreno JA, Ceniga MV, Egido J. Biomarkers in Cardiovascular Medicine. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:677-88.
104. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 02-5215 September 2002.
105. Sarnak M.J. and A.S. Levey. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000;35:117-31.
106. Fearon IM, Faux SP. Oxidative stress and cardiovascular disease. *J Mol Cell Cardiol* 2009;47:372-81.
107. Galle, J. Oxidative stress in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2135-7.
108. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;116:85-97.
109. Becker BN, Himmelfarb J, Henrich WL, Hakim RM. Reassessing the cardiac risk profile in chronic hemodialysis patients: a hypothesis on the role of oxidant stress and other non-traditional cardiac risk factors. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:475-86.
110. Amar J, Fauvel J, Drouet L, Ruidavets JB, Perret B, Chamontin B, Boccalon H, Ferrieres J. J Hypertens. Interleukin 6 is associated with subclinical atherosclerosis: a link with soluble intercellular adhesion molecule 1. *J Hypertens* 2006;24:1083-8.
111. Malatino LS, Stancanelli B, Cataliotti A, Bellanuova I, Fatuzzo P, Rapisarda F, et al. Circulating E-selectin as a risk marker in patients with end-stage renal disease. *J Intern Med*. 2007;262:479-87.

112. Johnson CA, Levey AS, Coresh J, Levin A, Lau J, Eknoyan G. Clinical practice guidelines for kidney disease in adults: part I. Definition, disease stages, evaluation, treatment, and risk factors. *Am Fam Physician* 2004;70:869-76.
113. Kendrick J, Chonchol MB. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:672-81.
114. Braun J. Electron beam computerized tomography in evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *AJKD* 1996;27:394-401.
115. Rucker D, Tonelli M. Cardiovascular risk and management in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:287-96.
116. Young E, Akiba T, Albert J, McCarthy J, Kerr P, Mendelssohn D, et al. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004;44:34-8.
117. Block GA, Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31: 607-17.
118. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Shearon TE, Port FK. Association of elevated serum PO, CaxPO product, and parathroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12: 2131-8.
119. Shalhoub V, Shatzken E.M, Ward S.C, Davis J, Stevens J, Bi V, et al. FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality. *J Clin Invest* 2012;122:2543-53.
120. Levin A, Stevens L, Mccullough PA. Left ventricular mass index increasing in early renal disease and impact of decline in hemoglobine. *AJKD* 1999;34:125-34.
121. Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1079-84.
122. Stenvinkel P, Aman K, Ketteler M. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. In: Feehally J, Floege J, Johnson R (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*. 3th ed. Amsterdam: Elsevier;2007. p.839-52.
123. Nakamura A, Johns EJ, Imaizumi A, Yanagawa Y, Kohsaka T. Effect of beta(2)-adrenoceptor activation and angiotensin II on tumour necrosis factor and interleukin 6 gene transcription in the rat renal resident macrophage cells. *Cytokine* 1999;11:759-65.
124. Abdalla A M, Guenther A, Galantucci S, Fawi G, Comi G, Kwan J, et al. Microbial risk factors of cardiovascular and cerebrovascular diseases: potential therapeutical options. *Open Neurol J* 2008;2:20-4.
125. Recio-Mayoral A, Banerjee D, Streather C, Kaski JC. Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease-a cross-sectional study of

- predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients. *Atherosclerosis* 2011;216:446-51.
126. Imad A-J Thanoon, Hilmy AS Abdul-Jabbar, Dhia A Taha. Oxidative Stress and C-Reactive Protein in Patients with Cerebrovascular Accident (Ischaemic Stroke). *Sultan Qaboos Univ Med J* 2012; 12: 197-205.
  127. Vainas T, Stassen FR, de Graaf R, Twiss EL, Herngreen SB, Welten RJ, et al. C-reactive protein in peripheral arterial disease: relation to severity of the disease and to future cardiovascular events. *J Vasc Surg* 2005;42:243-51.
  128. Lemos MM, Jancikic AD, Sanches FM, Christofalo DM, Ajzen SA, Carvalho AB, et al. Intima-Media Thickness Is Associated with Inflammation and Traditional Cardiovascular Risk Factors in Non-Dialysis-Dependent Patients with Chronic Kidney Disease. *Nephron Clin Pract* 2010;115:189-94.
  129. Menon V, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Marcovina SM, et al. Relationship between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:44-52.
  130. Haverkete F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349:462-6.
  131. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE et al. C-reactive protein concentration in children: realtionship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2000;149:139-50.
  132. Asanuma Y, Oeser A, Stanley E, Bailey D, Shintani A, Stein M. Effects of C-reactive Protein and Homocysteine on Cytokine Production: Modulation by Pravastatin. *Arch Drug Inf* 2008; 1:14-22.
  133. Stenvinkel P, Heimburger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, et al. Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55:1899-911.
  134. Arici M, Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis and cardiovascular mortality: Is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int* 2001;81:645-72.
  135. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;55:648-58.
  136. Kaplanski G, Marin V, Montero-Julian F, Mantovani A, Farnarier C. IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. *Trends Immunol* 2003 ;24:25-9.
  137. Romano M, Sironi M, Toniatti C, Polentarutti N, Fruscella P, Ghezzi P, et al. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity* 1997;6:315-25.

138. Walter R, Mischak H, and Haller H. Haemodialysis, atherosclerosis and inflammation-identifying molecular mechanisms of chronic vascular disease in ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:24-9.
139. Amar J, Fauvel J, Drouet L, Ruidavets JB, Perret B, Chamontin B, et al. Interleukin 6 is associated with subclinical atherosclerosis: a link with soluble intercellular adhesion molecule 1. *J Hypertens* 2006 Jun;24:1083-8.
140. Parissis JT, Venetsanou KF, Mentzikof DG, Kalantzi MV, Georgo- Poulou MV. Plasma levels of soluble cellular adhesion molecules in patients with arteriyal hypertension: Correlations with plasma endothelin-1. *Eur J Int Med* 2001;12:350-6.
141. Dong ZM, Brown AA, Wagner DD. Prominent role of P-selectin in the development of advanced atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Circulation* 2000;101:2290-5.
142. Blann AD, Nadar SK, Lip GYH. The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2003;24:2166-79.
143. Crowther MA. Pathogenesis of atherosclerosis. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2005;436-41.
144. Stenvinkel P, Lindholm B, Heimbürger M, Heimbürger O. Elevated serum levels of soluble adhesion molecules predict death in pre-dialysis patients: association with malnutrition, inflammation, and cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1624-30.
145. Suliman ME, Qureshi AR, Heimbürger O, Lindholm B, Stenvinkel P. Soluble adhesion molecules in end-stage renal disease: a predictor of outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1603-10.
146. London G. Pathophysiology of cardiovascular damage in the early renal population. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:3-6.
147. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:14-8.
148. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The imact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28:53-61.
149. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1277-85.
150. Bergström J, Lindholm B. Nutrition and adequacy of dialysis. How do hemodialysis and CAPD compare? *Kidney Int Suppl* 1993;34:39-50.
151. Keane WF, Collins AJ. Influence of co-morbidity on mortality and morbidity of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994;24:1010-8.



152. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD et al. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003;42: 864-81.
153. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome-the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:28-31.
154. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1245-9.
155. Altekin ER, Demir İ, Başarıcı İ, Yılmaz H. The relationship between carotid intima-media thickness and the presence and extent of angiographic coronary artery disease *Türk Kardiyol Dern Arş* 2007;35:90-6.
156. Touboul PJ, Elbaz A, Koller C, Lucas C, Adrai V, Chedru F, et al. Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction: the Etude du Profil Genetique de l'Infarctus Cerebral (GENIC) case control study. The GENIC Investigators. *Circulation* 2000;102:313-8.
157. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
158. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 2000;101:16-22.
159. World Health Organization Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
160. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
161. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Canon RO, Criqui M. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-51.
162. US Renal Data System, USRDS 2011 Annual Data Report. International comparisons. *USRDS 2011 Annual Data Report* 2011; 2: 294-302.
163. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med.* 1998;128:262-9.

164. Prichard S. Risk factors for coronary artery disease in patients with renal failure. *Am J Med Sci* 2003;325:209-13.
165. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000;356:147-52.
166. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;116:85-97.
167. Schmidt A, Stefenelli T, Schuster E, Mayer G. Informational contribution of noninvasive screening tests for coronary artery disease in patients of chronic renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 2001;37:56-63.
168. Shlipak MG, Fried LF, Stehman-Breen C, Siscovick D, Newman AB. Chronic renal insufficiency and cardiovascular events in the elderly: findings from the Cardiovascular Health Study. *Am J Geriatr Cardiol* 2004;13:81-90.
169. Geroulakos G, O'Gorman DJ, Kalodiki E, Sheridan DJ, Nicolaides AN. The carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease. *Eur Heart J* 1994;15:781-5.
170. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lamiere N. Chronic kidney disease as a cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transpl* 2005;20:1048-56.
171. Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori C, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke* 2000;31:2426-30.
172. Makita S, Abiko A, Naganuma Y, Nagai M, Nakamura M. Chronic kidney disease is associated with increased carotid artery stiffness without morphological changes in participants of health check-up programs. *Atherosclerosis* 2010;213:306-10.
173. Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C. Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2458-64.
174. Nishizawa Y, Shoji T, Maekawa K, Nagasue K, Okuno S, Kim M, et al. Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41:76-9.
175. Modi N, Kapoor A, Kumar S, Tewari S, Garg N, Sinha N. Utility of carotid intimal medial thickness as a screening tool for evaluation of coronary artery disease in pre-transplant end stage renal disease. *J Postgrad Med* 2006;52:266-70.
176. Bampi ABA, Rochitte ICE, Favarato D, Lemos PA, Luz PL. Comparison of non-invasive methods for the detection of coronary atherosclerosis *Clinics* 2009;64:675-82.
177. Aminbakhsh A, Mancini GB. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review. *Clin Invest Med* 1999;22:149-57.

178. Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Coronary artery disease in end-stage renal disease: no longer a simple plumbing problem. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1927-39.
179. Perazella MA, Khan S. Increased mortality in chronic kidney disease: a call to action. *Am J Med Sci* 2006;331:150-3.
180. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: How do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:505-21.
181. Kovesdy CP, Anderson JE. Reverse epidemiology in patients with chronic kidney disease who are not yet on dialysis. *Semin Dial* 2007;20:566-9.
182. Brazier M, Hanes D. Renal Disease, Fluid and Electrolyte Disorders, and Hypertension. In: Wolfsthal SD (Ed). *NMS Medicine*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p.245-308.
183. Pavik I, Jaeger P, Ebner L, Wagner CA, Petzold K, Spichtig D, et al. Secreted Klotho and FGF23 in chronic kidney disease Stage 1 to 5: a sequence suggested from a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Nov 4. [Epub ahead of print]
184. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by Klotho. *J Biol Chem* 2006;281: 6120-3.
185. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 82: 737-47.
186. Pavik I, Jaeger P, Kistler AD et al. Patients with autosomal dominant polycystic kidney disease have elevated fibroblast growth factor 23 levels and a renal leak of phosphate. *Kidney Int* 2011; 79: 234-40.
187. Isakova T, Wahl P, Vargas GS et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 79: 1370-8.
188. Stubbs JR, He N, Idiculla A et al. Longitudinal evaluation of FGF23 changes and mineral metabolism abnormalities in a mouse model of chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2012; 1: 38-46.
189. Pereira RC, Juppner H, Azucena-Serrano CE et al. Patterns of FGF-23, DMP1, and MEPE expression in patients with chronic kidney disease. *Bone* 2009; 45: 1161-1168.
190. Bhattacharyya N, Wiench M, Dumitrescu C et al. Mechanism of FGF23 processing in fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 1132–41.
191. Isakova T, Xie H, Barchi-Chung A et al. Fibroblast growth factor 23 in patients undergoing peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2688–2695.

192. Saji F, Shiizaki K, Shimada S, Okada T, Kunimoto K, Sakaguchi T et al. Regulation of fibroblast growth factor 23 production in bone in uremic rats. *Nephron Physiol* 2009;111:59–66.
193. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients With different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008;52:519-30.
194. Wald R, Sarnak MJ, Tighiouart H, Cheung AK, Levey AS, Eknoyan G, et al. Disordered mineral metabolism in hemodialysis patients: an analysis of cumulative effects in the hemodialysis (HEMO) study. *Am J Kidney Dis* 2008;52:531–540.
195. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 347-54.
196. Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS et al. FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1913–22.
197. Jean G, Bresson E, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, et al. Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences. *Nephrol Dial Trans* 2009;24:948–55.
198. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359:584–92.
199. Nakatani T, Sarraj B, Ohnishi M, Densmore MJ, Taguchi T, Goetz R, et al. In vivo genetic evidence for klotho-dependent, fibroblast growth factor 23 (FGF23)-mediated regulation of systemic phosphate homeostasis. *The FASEB Journal* 2009;23:433-41.
200. Faul C, Amaral AP, Oskouei B et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011; 121: 4393–408.

## **EKLER**

# Ek 1

## T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                             |           |                                                                  |                                                                  |      |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------|
| ARAŞTIRMA BAŞVURUSU<br>ONAYIBAŞVURU<br>BİLGİLERİ | PROTOKOL KODU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | TÜTF-GOKAEK 2011/35                                                                                                                                         |           |                                                                  |                                                                  |      |
|                                                  | PROTOKOL ADI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Kronik Böbrek Hastalığı Olanlarda Serum Fibroblast Growth Faktör 23 Düzeylerinin Ateroskleroz Gelişimi ile İlişkisi                                         |           |                                                                  |                                                                  |      |
|                                                  | SORUMLU ARAŞTIRICI<br>ÜNVAN / ADI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ                                                                                                                                     |           |                                                                  |                                                                  |      |
|                                                  | ARAŞTIRMA MERKEZİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                             |           |                                                                  |                                                                  |      |
|                                                  | DESTEKLEYİCİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                             |           |                                                                  |                                                                  |      |
|                                                  | ARAŞTIRMAYA KATILAN<br>MERKEZLER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Çok Merkez<br><input type="checkbox"/> Ulusal <input type="checkbox"/> Uluslararası |           |                                                                  |                                                                  |      |
| KARAR<br>BİLGİLERİ                               | Karar No: 03/ 07 Tarih: 11.01.2012                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                             |           |                                                                  |                                                                  |      |
|                                                  | Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında görevli Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Gülay YILMAZ'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin T.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri (TÜBAP) tarafından karşılanması koşuluyla gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oybirliği ile karar verilmiştir. |                                                                                                                                                             |           |                                                                  |                                                                  |      |
| DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                             |           |                                                                  |                                                                  |      |
| ÇALIŞMA ESASI                                    | Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOKAEK Yönergesi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                             |           |                                                                  |                                                                  |      |
| ÜYELER                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                             |           |                                                                  |                                                                  |      |
| Ünvan/Ad/ Soyadı                                 | Uzmanlık Dalı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Kurumu                                                                                                                                                      | Cinsiyeti | İlişki(*)                                                        | Katılım (**)                                                     | İmza |
| Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ<br>Başkan             | Tıbbi Farmakoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.                                                                                                                                   | E         | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Hasan ÜMİT<br>Başkan Yardımcısı         | İç Hastalıkları                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.                                                                                                                               | E         | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            |      |
| Doç. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK<br>Üye           | Çocuk Sağ. ve Hast.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.                                                                                                                 | K         | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN<br>Üye             | Biyoistatistik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.                                                                                                                                | K         | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            |      |
| Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR<br>Üye                | Tıbbi Biyoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | T.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.                                                                                                                                | E         | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA<br>Üye              | Tıp Tarihi ve Etik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.                                                                                                                            | K         | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Tunç KUTOĞLU<br>Üye                     | Anatomi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | T.Ü.T.F. Anatomi A.D.                                                                                                                                       | E         | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ<br>Üye                   | İç Hastalıkları                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.                                                                                                                               | E         | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Burcu TOKUÇ<br>Üye                      | Halk Sağlığı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.                                                                                                                                  | K         | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Petek BALKANLI KAPLAN<br>Üye            | Kadın Hastalıkları ve Doğum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.                                                                                                                   | K         | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            |      |
| Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR<br>Üye            | Ruh Sağlığı ve Hastalıkları                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.                                                                                                                              | K         | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Recep YAĞIZ<br>Üye                     | Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.                                                                                                                                  | E         | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Yrd. Doç. Dr. Atakan SEZER<br>Üye                | Genel Cerrahi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.                                                                                                                                 | E         | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Berkan DEMİRAL<br>Üye                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi                                                                                                                   | E         | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Avukat Gülden ATILLA ÖZTÜRK<br>Üye               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | T.Ü. Rektörlüğü                                                                                                                                             | K         | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |

\*Araştırma ile ilişki  
\*\*Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Turan EGE  
Dekan

## Ek 2

### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu form, yürütülmesi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'nun 09.04.2012 tarih ve 2012/03 sayılı kararı ile onaylanan bilimsel bir araştırma konusunda sizi bilgilendirmek ve gönüllü katılımınızı sağlamak amacıyla düzenlenmiştir.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılmaya gönüllü olduğunuzda, sağlığınızın ve gönüllü olarak haklarınızın korunması ile gizliliğin sağlanması araştırmacıların ödevidir.

Araştırma, yalnızca uygun bilimsel eğitim ve niteliklere sahip araştırmacılar tarafından yürütülecektir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

Açık olmayan bir bölüm varsa, daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız ya da araştırma başladıktan sonra sorularınız olursa istediğiniz zaman bize başvurabilirsiniz.

Katılacağınız araştırma ile ilgili bilgiler aşağıdadır:

**1. Araştırmanın bilimsel adı:**

Kronik böbrek hastalığı olanlarda serum fibroblast growth faktör 23 düzeylerinin ateroskleroz gelişimi ile ilişkisi

**2. Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:**

Kronik böbrek hastalarında damar tıkanlığı gelişimine kemik hastalığının etkisi

**3. Sorumlu Araştırmacının adı, unvanı ve görev yeri:**

Doç. Dr. Sedat Üstündağ  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji BD, Edirne

**4. Araştırmanın konusu ve niteliği (ilaç, klinik, laboratuvar, epidemiyolojik - tez çalışması vb....):**

Kesitsel-Gözlemsel nitelikte tez çalışması

**5. Araştırmanın amacı:**

Kronik böbrek hastalığında damar tıkanıklığına böbrek hastalığına bağlı gelişen kemik hastalığının bir etkisi olup bulunmadığını araştırmayı amaçladık.

**6. Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:**

Araştırmamıza etik kurul onayı ve Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma komisyonu desteği aldıktan sonra ve muhtemelen 01 02 2012 de başlamayı, Ağustos 2012 de de bitirmeyi planlıyoruz.

**7. Araştırmaya katılan gönüllü sayısı:**

Araştırmaya yaklaşık olarak 45 sağlıklı ve 89 kronik böbrek hastalığı olan bireyin alınması planlanmıştır.

**8. Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:**

Sağlıklı kontrol grubundaki katılımcılarımızın kan örnekleri özellikle kemik kaynaklı maddenin (FGF-23) hasta grubuna göre ne düzeyde olduğunu anlamak için kullanılacaktır. Hasta grubumuzda ise kemik kaynaklı maddenin damar tıkanıklığı gelişimi ile ilişkisi araştırılacaktır.

**9. Araştırmada uygulanacak yöntemler:**

Tüm katılımcılardan 24 saatlik idrar, 10 saat açlığı izleyen sabah kan örnekleri alınacak. Hasta grubunda ek olarak boyun damarının kalınlığı USG ile ölçülecektir.

**10. Uygulama sırasında karşılaşılabileceğiniz riskler, rahatsızlıklar ve olası yan etkiler:**

Araştırma sırasında katılımcılarda beklenen son 24 saatlik idrarlarını toplayarak 10 saatlik açlığı izleyen sabah kan vermek üzere Trakya Üniversitesi Nefroloji Kliniğine başvurmalarıdır. Kan alma işlemi kliniğin kliniği en tecrübeli iki hemşiresi tarafından (Klinik Sorumlu hemşiresi Ayten Alper, periton diyalizi hemşiresi Sibel Tokdemir) tarafından yapılacaktır. Bu işlem esnasında nadiren gelişebilecek tansiyon düşmesi buna bağlı baygınlık hissi, bayılma, damara giriş yerinde morarma, damardan sızıntı şeklinde kanama dışında risk bulunmamaktadır. Bu risklerin gelişmemesi için kan alım işlemleri klinik periton diyalizi eğitim odasında, doktor nezaretinde (Dr. Gülay YILMAZ), tecrübeli hemşire tarafından ve komplikasyon geliştiğinde her türlü müdahalenin anında yapılabilmesi şeklinde gerçekleştirilecektir.



**11. Gönüllü için araştırmadan beklenen yarar:**

Toplumumuzun %15.7 si kronik böbrek hastasıdır. Bu hastalarımızda damar tıkanıklı çok yaygın ve damar tıkanıklığına bağlı ölümler çok erken ve fazla gerçekleşmektedir. Bu çalışmada böbrek hastalarında damar tıkanıklığının neden bu kadar fazla geliştiğine dair bir bulgu edebilirsek bundan hem kendi halkımız ve hem de insanlık yarar görebilir.

**12. Araştırma yöntemine alternatif olan tedavi ve girişimler:**

Katılımcılara zarar vermeden uygulanabilecek başkaca bir yöntem yoktur.

**13. Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile araştırmaya katılan bir gönüllü olarak diğer hakları konusunda bilgi almak için bağlantı kurulacak kişinin adı-soyadı, ünvanı, görev yeri ve telefon numarası.**

Doç. Dr. Sedat Üstündağ; Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji BD Öğretim Üyesi, Edirne. Tel: 532.4220761

Ar. Gör. Dr. Gülay Yılmaz; Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları AD, Edirne. Tel: 532.5485805

**14. Araştırma bütçesi kimin tarafından karşılanıyor?**

Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonuna başvuru yapılmıştır

**15. (Varsa) Sigortalamaya ilişkin bilgiler:**

Yoktur

**16. Kimlik bilgilerinin ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?**

Araştırma ile ilgili tüm veriler Ar. Gör. Gülay Yılmaz tarafından kilitli ortamda saklanılacaktır.

Araştırmamıza katıldığınız için teşekkür ederiz.

## GÖNÜLLÜNÜN ÇALIŞMAYA KATILMA OLURU

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediyimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Gönüllü Bilgilendirme Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun tamamının imzalı bir kopyası bana verildi.

**Gönüllünün; (bu bölüm gönüllünün kendi el yazısı ile doldurulacaktır)**

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....  
.....

Tarih:

**Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (bu bölüm veli/vasinin kendi el yazısı ile doldurulacaktır)**

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....  
.....

Tarih:

**Gerekli durumlar için; (bu bölüm görüşme tanığının kendi el yazısı ile doldurulacaktır)**

Görüşme Tanığının Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....  
.....

Tarih:

**Açıklamaları Yapan Araştırmacının (bu bölüm araştırmacının kendi el yazısı ile doldurulacaktır)**

Adı- Soyadı, Unvanı:

İmzası:

Tarih:

### Ek 3

**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ**

## BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ SÖZLEŞMESİ

**PROJE NO : 2012/74**

**PRJ NİTELİĞİ : Tıpta Uzmanlık**

## 1- PROJE BAŞLIĞI

**PROJE BAŞLIĞI** Kronik Böbrek Hastalığı Olanlarda Serum Fibroblast Growth Faktör 23 Düzeylerinde Ateroskleroz Gelişimi ile İlişkisi

## 2- PROJE PERSONELİ

| 2- PROJE PERSONELİ |                | Unvanı        | Telefon ( İŞ )     |
|--------------------|----------------|---------------|--------------------|
|                    | Adı ve Soyadı  |               |                    |
| Proje Yöneticisi : | Sedat ÜSTÜNDAĞ | Doç. Dr.      | Tel: _____         |
| Araştırmacılar :   | Gülray YILMAZ  | Arş. Gör. Dr. | Fax: _____         |
|                    | Muzaffer DEMİR | Prof. Dr.     | Cep: 532 422 07 61 |
|                    | Osman TEMİZÖZ  | Doç. Dr.      |                    |
|                    | Can SEVİNÇ     | Arş. Gör. Dr. |                    |

### **3- PROJE BÜTÇESİ**

| 3- PROJE BUTÇESİ                           |                                                                | Fiyatı (TL)   |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------|
| Teçhizatın Tanımı : Detay listesi ektedir. |                                                                |               |
|                                            |                                                                |               |
|                                            |                                                                |               |
|                                            |                                                                |               |
|                                            |                                                                |               |
|                                            |                                                                |               |
|                                            |                                                                |               |
| <b>Ekonomik Kod</b>                        |                                                                |               |
| <b>05.3.1.11</b>                           | 03.2 Tüketime Yönelik Mal ve Malzeme Alımları                  | 11.185        |
|                                            | 03.3 Yolluklar                                                 |               |
|                                            | 03.5 Hizmet Alımları                                           | 8.349         |
|                                            | 03.7 Menkul Mal, Gayrimaddi Hak Alım,Bakım ve Onarım Giderleri |               |
| <b>07.1.9.99</b>                           | 06.1 Mamul Mal Alımları                                        |               |
| <b>TOPLAM ÖDENEK</b>                       |                                                                | <b>19.534</b> |

#### 4- PROJENİN GELİŞİMİ :

|                                         |                                   |                         |
|-----------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| <b>4- PROJENİN GELİŞİMİ :</b>           |                                   |                         |
| 1.Projenin Kabul Tarihi:09.04.2012      | 4. I. Rapor Tarihi :              | Sonuç : ..... ( + / - ) |
| 2. Projenin Başlama Tarihi : 24.04.2012 | 5. II. Rapor Tarihi :             | Sonuç : ..... ( + / - ) |
| 3.Projenin Bitiş Tarihi: 24.10.2012     | 6. III. Rapor Tarihi :            | Sonuç : ..... ( + / - ) |
| 4.Projenin Süresi: 6 ay                 | 7. IV. Rapor Tarihi :             | Sonuç : ..... ( + / - ) |
|                                         | 8.Sonuç Raporu Tarihi: 24.10.2012 | Sonuç : ..... ( + / - ) |

**5- İLGİLİ BÖLÜM VE FAKÜLTE :** Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

## 6- PROJENİN UYGULANMASI :

- PROJENİN UYGULANMASI :**
1. Bu proje 2547 sayılı YÖK Kanununun 4684 sayılı Kanunda değişik 58.maddesi gereğince, Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma Projeleri Hakkında Yönetmelik ve Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Uygulama Yönergesi çerçevesinde yürütüldür.
  2. Proje süresinde ve harcama fasıllarında Rektörlük onayı alınmadan değişiklik yapılamaz.
  3. Proje Yöneticisi her 6 ayın sonunda gelişme raporunu, Bölüm Başkanlığı ve ilgili Dekanlık veya Enstitü Müdürlüğü aracılığı ile Rektörlüğe iletmekle yükümlüdür.
  4. Projelerden alınan teçhizat tüm öğretim üyelerinin kullanımına açıktır.
  5. Bir ay geçtiği halde gelişme raporu verilmemiş veya süresi bitmiş olup süre uzatımı talebinde bulunulmamış projeler iptal edilir. Bakiye ödenek, BAP Komisyonu tarafından kabul edilecek yeni projelere tahsis edilir veya diğer projelere aktarılır.

|                                                                    |                                                                                                     |                          |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Adı ve Soyadı</b><br>Proje Yöneticisi : Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ | <b>İmza</b><br> | <b>Tarih</b><br>03.05.12 |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|

**Komisyon Başkanı**

...../ ... / 2012

Prof.Dr. Beyhan KARAMANLIOĞLU  
Rektör Yardımcısı

