



T.C.
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

HEMODİYALİZ HASTALARINDA AĞIZ KURULUĞU İLE
SERUM SOLUBLE KLOTHO VE FİBROBLAST GROWTH FAKTÖR 23
ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Mehmet Akif SEYREKLİ

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

SIVAS

2023



T.C.

SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA AĞIZ KURULUĞU İLE
SERUM SOLUBLE KLOTHO VE FİBROBLAST GROWTH FAKTÖR 23
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Mehmet Akif SEYREKLİ

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Ferhan CANDAN

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

SIVAS

2023

ONAY SAYFASI

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Prof. Dr. Ferhan CANDAN

Üye: Prof Dr. Mehmet ŞENCAN

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Mukaddes YILMAZ

Bu tez, 19.12.2023 tarih ve Sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

/ /2023

Prof. Dr. İlhan ÇETİN

Tıp Fakültesi Dekanı



Tıpta uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

TEŞEKKÜR

Bu tezi hazırlamamda ve 4 yıllık asistanlık hayatımda akademik ve eğitim sürecimde destek ve anlayışını esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Ferhan CANDAN'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım. Ayrıca, asistanlık eğitimim boyunca değerli bilgilerini benimle paylaşıp eğitimimde büyük katkıları olan Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarımın teşekkür ederim.

Tezimin yapımı konusunda yardımları için C.Ü.T.F. Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Serkan BOLAT 'a teşekkür ederim.

Tezimin yapımı aşamasındaki desteklerinden dolayı CÜBAP'a teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve bugünlere gelmemi sağlayan anneme, babama, kardeşlerime ve hayatıma girdiği andan itibaren sabırla beni hep destekleyen, motive eden, devamlı yanımda olan çok kıymetli sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Akif SEYREKLİ

Sivas, 2023

ÖZET

HEMODİYALİZ HASTALARINDA AĞIZ KURULUĞU İLE SERUM SOLUBLE KLOTHO VE FİBROBLAST GROWTH FAKTÖR 23 ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Mehmet Akif SEYREKLİ

İç Hastalıkları ABD, Sivas, 2023

Hemodiyaliz hastalarında ağız kuruluğu sık görülen komplikasyonlardan birisidir. Ağız kuruluğu genellikle tükürük bezlerinin atrofisi ve fibrozundan kaynaklanan azalmış tükürük salgısı olan etyolojisi net aydınlanmamış bir durumdur. Fibroblast büyüme faktörü (FGF) 23, esas olarak bir protein olup kemikte osteositler tarafından salınarak mineral metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. FGF23 dokuda etkisini gösterebilmek için s-Klotho kofaktörüne ihtiyaç duymaktadır. Hem soluble klotho hem de FGF-23'ün serum düzeylerinin böbrek hastalığının ilerlemesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bizde yapacağımız çalışma ile hemodiyaliz hastalarında ağız kuruluğu ile FGF23 ve soluble klotho arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Bu çalışmaya hemodiyalize giren hastalara VAS anketi ve uyarılmamış tükürük akış hızı testi uygulanarak, ağız kuruluğu olan 70 kişi ve olmayan 70 kişi olacak şekilde 140 kişi dahil edildi. Ağız kuruluğu ile FGF-23 ve soluble klotho düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Ağız kuruluğu olanlarda, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde diyabet daha yüksek oranda, trigliserit daha yüksek ve üre daha düşük bulundu. Hemodiyaliz hastalarında FGF-23 düzeyleri normal popülasyona göre çok yüksek düzeylere ulaşmaktadır ve etkileri net olarak bilinmemektedir. Yapılacak geniş çaplı çalışmalar bizlere hemodiyaliz hastalarında FGF-23 ve soluble klotho ile ağız kuruluğu ilişkisi konusunda faydalı olabilir.

ANAHTAR KELİMELELER: Hemodiyaliz, Fibroblast Büyüme Faktörü 23, Serum Soluble Klotho, Ağız Kuruluğu

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN DRY MOUTH AND SERUM SOLUBLE KLOTHO AND FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Dr. Mehmet Akif SEYREKLİ

Department of Internal Medicine Sivas, 2023

Dry mouth is one of the common complications in hemodialysis patients. Dry mouth is a condition with an unclear etiology, usually characterized by decreased saliva secretion resulting from atrophy and fibrosis of the salivary glands. Fibroblast growth factor (FGF) 23 is essentially a protein and plays an important role in regulating mineral metabolism by being released by osteocytes in bone. FGF23 requires the s-Klotho cofactor to exert its effect in the tissue. Serum levels of both soluble klotho and FGF-23 are known to be associated with the progression of kidney disease. In our study, we aimed to examine the relationship between dry mouth and FGF23 and soluble klotho in hemodialysis patients.

In this study, VAS questionnaire and unstimulated salivary flow rate test were applied to patients undergoing hemodialysis, and 140 people were included, 70 with dry mouth and 70 without. No significant relationship was found between dry mouth and FGF-23 and soluble klotho levels ($p>0.05$). Those with dry mouth had a statistically significant higher rate of diabetes, higher triglycerides and lower urea levels. FGF-23 levels in hemodialysis patients reach very high levels compared to the normal population and its effects are not clearly known. Large-scale studies to be conducted may be useful for us on the relationship between FGF-23 and soluble klotho and dry mouth in hemodialysis patients.

KEYWORDS: Hemodialysis, Fibroblast Growth Factor 23, Serum Soluble Klotho, Dry Mouth

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
<u>SİMGELER VE KISALTMALAR.....</u>	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
1-GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Evreleme	4
2.1.3. GFH hesaplama	5
2.1.4. Epidemiyoloji	6
2.1.5. Risk faktörleri ve Etyoloji	6
2.1.6. Klinik ve Laboratuar Özellikleri.....	7
2.1.7. Komplikasyonlar	9
2.1.8. Tedavi	10
2.2. Hemodiyaliz.....	11
2.2.1. Hemodiyaliz Hastaları	13
2.2.2. Hemodiyaliz Yeterliliği.....	14
2.2.3. Hemodiyaliz Komplikasyonları.....	14
2.3. Ağız Kuruluğu (Kserostomi)	15
2.4. FGF-23.....	15
2.5. Serum soluble Klotho (s-Klotho)	16

3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Hasta Seçimi	17
3.2. Dışlanma Kriterleri	17
3.3. Verilerin Toplanması.....	17
3.4. Laboratuvar Ölçümü.....	18
3.5. İstatistiksel Analiz.....	18
4. BULGULAR	19
4.1. Demografik Veriler	19
4.2. Ağız Kuruluğu Olan (Hasta Grubu) ve Ağız Kuruluğu Olmayan (Kontrol Grubu) Gruplar Arasında Karşılaştırma Verileri.....	21
4.3. FGF-23 ve Soluble Klotho ile Diğer Parametrelerin Karşılaştırılmasına Ait Veriler	28
5. TARTIŞMA	32
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	42
KAYNAKLAR	44

SİMGELER VE KISALTMALAR

KBH :	Kronik Böbrek Hasarı
KDIGO :	Kidney Disease Improving Global Outcomes
GFR :	Glomerular Filtration Rate
AER :	Albumin excretion rate (albüminin atılım hızı)
ACR :	Albumin-creatinine ratio (albümin-kreatinin oranı)
GFH :	Glomerül Filtrasyon Hızı
Cr-EDTA :	51 Cr-ethylenediaminetetraacetic acid
Tc-DTPA :	99mTc-diethylenetriaminepentaacetic acid
CKD-EPI :	Chronic Disease Epidemiology Collaboration
MDRD :	The Modification of Diet in Renal Disease
TND :	Türk Nefroloji Derneği
CREDİT :	Chronic Renal Disease In Turkey
KVH :	Kardiyovasküler Hastalık
SDBY :	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
TG:	Trigliserid
VLDL :	Çok düşük dansiteli lipoprotein
RAS :	Renin Anjiyotensin Sistemi
PTH :	Paratiroid Hormon
FGF-23 :	Fibroblast Büyüme Faktörü 23
DM :	Diabetes Mellitus
HT :	Hipertansiyon
ACEi :	Anjiyotensin Converting Enzyme İnhibitor

ARB :	Anjiyotensin Reseptör Blokörü
URR :	Üre Azalma Oranı
1,25(OH)2D3 :	1,25-dihidroksivitamin D3
s-Klotho :	Soluble Klotho
FGFR :	FGF reseptörü
ERK :	Hücre Dışı Sinyalle Düzenlenen Protein Kinaz
EGR-1 :	Erken Büyüme Yanıt Faktörü 1
CÜBAP :	Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
VAS :	Vizuel Analog Skala
VKİ :	Vücut Kitle İndeksi
CA :	Kalsiyum
P :	Fosfor
LDL :	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
HDL :	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HD :	Hemodiyaliz
CRP :	C Reaktif Protein

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. KDIGO 2012 KBH kriterleri	3
Tablo 2. Kronik böbrek hastalığı evrelemesi.	4
Tablo 3. Albuminüri evrelemesi.....	4
Tablo 4. KBH Risk Faktörleri	7
Tablo 5. KBH’ da görülen klinik bulgular	8
Tablo 6. Ağız Kuruluğu Olmayan Grubun Demografik Özellikleri	19
Tablo 7. Ağız Kuruluğu Olan Grubun Demografik Özellikleri	20
Tablo 8. Ağız Kuruluğu Olmayan Grubun Demografik Özellikleri-2.....	20
Tablo 9. Ağız Kuruluğu Olan Grubun Demografik Özellikleri-2.....	20
Tablo 10. Gruplar Arası Yaş Ortalamalarının Karşılaştırması	21
Tablo 11. Gruplar Arası Cinsiyet Durumunun Karşılaştırması.....	21
Tablo 12. Gruplar Arası Vücut Kitle İndeksi Ortalamalarının (VKİ) Karşılaştırması ..	21
Tablo 13. Gruplar Arası DM ve HT İlişkisinin Karşılaştırması	22
Tablo 14. Gruplar Arası Sigara Kullanım Öyküsünün Karşılaştırması.....	22
Tablo 15. Gruplar Arası İnterdiyalitik Kilo Alımının Karşılaştırması	23
Tablo 16. Gruplar Arası ACEi veya ARB ve Beta Blokör Kullanımının Karşılaştırması	23
Tablo 17. Gruplar Arası Hemodiyaliz Tedavi Sürelerinin Karşılaştırması	24
Tablo 18. Gruplar Arası Biyokimyasal Bulguların Karşılaştırması	24
Tablo 19. Tüm Hemodiyaliz Hastaları İçerisinde Diyabeti Olan ve Olmayanlar Arasında TG Değerlerinin Karşılaştırmılması	25
Tablo 20. Gruplar Arası FGF-23 ve Soluble Klotho Değerlerinin Karşılaştırması	25
Tablo 21. Ağız Kuruluğu ile FGF-23 ve Soluble Klotho Arasında Roc Analizi	26
Tablo 22. Tüm Hemodiyaliz Hastalarının FGF-23 ve Soluble Klotho Ortalama ve Medyan Değerleri.....	26
Tablo 23. Soluble Klothonun Medyan Değere Göre Ağız Kuruluğu ile İlişkisi.....	27
Tablo 24. FGF23’ün Medyan Değere Göre Ağız Kuruluğu ile İlişkisi.....	27
Tablo 25. FGF-23 ve Soluble Klotho ile CA, P, CAXP, PTH Arasında Korelasyon Analizi	28

Tablo 26. FGF-23 ve Soluble Klotho ile Hemodiyaliz Tedavi Süresi Arasında Korelasyon Analizi.....	28
Tablo 27. FGF-23 ve Soluble Klotho ile Yaş Arasında Korelasyon Analizi.....	28
Tablo 28. FGF-23 ve Soluble Klotho ile Lipitler ve VKİ Arasında Korelasyon Analizi.....	29
Tablo 29. FGF-23 ve Soluble Klotho ile D Vitamini, ACEi veya ARB, Beta Blokör, Fosfor Bağlayıcı Kullanımı Arasında Korelasyon Analizi.....	29
Tablo 30. FGF-23 ve Soluble Klotho ile Sigara Kullanım Öyküsü Arasında Korelasyon Analizi.....	30
Tablo 31. FGF-23 ve Soluble Klotho ile Üre, Kreatinin Değerleri Arasında Korelasyon Analizi.....	30
Tablo 32. FGF-23 ve Soluble Klotho ile DM, HT Arasında Korelasyon Analizi.....	30
Tablo 33. FGF-23 ve Soluble Klotho ile Albumin Değeri Arasında Korelasyon Analizi.....	31
Tablo 34. FGF-23 ve Soluble Klotho ile CRP Arasında Korelasyon Analizi.....	31
Tablo 35. FGF-23 ile Soluble Klotho Arasında Korelasyon Analizi.....	31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.Hemodiyalizde Zıt Akımlar.....	13
Şekil 2.Ağız Kuruluğu ile FGF-23 ve Soluble Klotho Arasında Roc Analizi.....	26



1-GİRİŞ

Son altmış yılda, kronik hemodiyaliz tedavisi, dünya çapında milyonlarca insanın yaşamını böbrek nakline bir köprü görevi görerek uzatmıştır. Yine de diyaliz hastaları hem sahip oldukları eşlik eden hastalıklar hem de mevcut diyaliz modalitelerinin doğal böbreğin işlevini kısmen değiştirmesi nedeniyle yüksek bir hastalık yükü taşımaya devam etmektedir. Bu durum süre giden üremi ve buna bağlı komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu nedenle, diyaliz böbrek yetmezliğinden ölümü önlese de yaşam beklentisini genellikle düşürmekte, hastaneye yatışları (özellikle kardiyovasküler olaylar ve enfeksiyon için) artırmakta ve sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi düşürmektedir (1-3).

Kronik hemodiyaliz hastalarında sekonder hiperparatiroidizm ve 1.25-dihidroksi vitamin D3 eksikliği yaygındır ve hemodiyaliz hastalarında önemli komplikasyonlardandır. Serum kalsiyum ve fosfor düzeylerindeki değişiklikler, hemodiyaliz ile ilişkili komplikasyonların patogenezinde ve ilerlemesinde parathormon seviyeleriyle birlikte önemli roller oynamaktadır. Xerostomi veya ağız boşluğunun kuruluğu, kronik hemodiyalizde olan hastalarda nispeten yaygındır ve yaşam kalitelerini önemli ölçüde bozmaktadır. Xerostomi genellikle tükürük bezlerinin atrofisi ve fibrozundan kaynaklanan azalmış tükürük salgısı olan etyolojisi net aydınlanmamış bir durumdur. Çiğneme, yutma, tatma ve konuşma güçlükleri, artan oral mukoza, diş eti, diş çürükleri, peridontal hastalık, dil lezyonları dahil bakteriyel, fungal enfeksiyonlar ve interdiyalitik kilo alımı gibi ciddi ve rahatsız edici sonuçlara neden olmaktadır (4).

Literatür verileri, xerostomiden muzdarip hemodiyaliz hastalarının oranının yüksek olduğunu ve %32.9 ile %76.4 arasında değiştiğini göstermektedir (5-7).

Fibroblast büyüme faktörü (FGF) 23, esas olarak bir protein olup kemikte osteositler tarafından salınarak mineral metabolizmasının (kalsiyum-fosfat homeostazı) düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda, FGF23'ün ateroskleroz başlamasını ve gelişimini vasküler kalsifikasyon ve endotel disfonksiyonu etkileri ile uyardığını göstermiştir (8,9). FGF23 dokuda etkisini gösterebilmek için s-Klotho kofaktörüne ihtiyaç duymaktadır. Bu da s-Klotho'nun, FGF23'ün reseptörüne bağlanıp etkilerini göstermesi için bir kofaktör olarak tanımlanmasını sağlamıştır (10). Soluble-Klotho kendi başına FGF-23'ten bağımsız olarak fosfatüri oluşturabilen, oksidatif stres ve endotel

korumasıyla kardiyorenal faydalar sergileyen bir dolaşım hormonudur (11). Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hem soluble klotho (s-Klotho) hem de FGF-23'ün serum düzeylerinin böbrek hastalığının ilerlemesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir; burada, böbrek fonksiyonu kötüleşirken, FGF-23 artarken s-Klotho düzeyleri azalmaktadır (12). Ayrıca, FGF23'ün paratiroid hormonu (PTH) sekresyonunu inhibe ettiği bilinmektedir, ancak kronik böbrek hastalığında FGF23, üremik hiperplastik paratiroid bezlerinde Fibroblast Growth Faktör Reseptör 1 (FGFR1) ve s-Klotho ekspresyonunun azalması nedeniyle PTH sekresyonunu inhibe edememektedir. Tersine PTH hemodiyaliz hastalarında FGF 23 üretimini artırmaktadır (13,14). Tai ve ark. Yaptıkları hayvan çalışmasında, tükürük bezinin fonksiyonel restorasyonunda ve tükürük bezi fonksiyonu için gerekli proteinlerin seçici olarak uyarılmasında soluble klotho'nun kritik bir rol oynadığını göstermişlerdir (15).

Literatürde hemodiyaliz hastalarında ağız kuruluğu ile FGF 23 ve soluble klotho ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bizde yapacağımız çalışma ile hemodiyaliz hastalarında ağız kuruluğu ile yaş, cinsiyet dağılımı, epidemiyolojik özellikler, laboratuvar değerleri, FGF23, soluble-klotho arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık. Çalışmamızın ikincil amacı olarak bu belirteçlerin (FGF23, s-Klotho) yaş, cinsiyet dağılımı, epidemiyolojik özellikler, laboratuvar değerleri ile ilişkisini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Tanım

Kronik böbrek hasarı (KBH) 2012 yılında yayınlanan, Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirme ve Yönetim Kılavuzunda; en az 3 ay süre ile altta yatan sebebden bağımsız olarak glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 60 mL/dk/1.73m² 'nin altında olması ve/veya böbrek hasar belirteçlerinden bir veya daha fazlasının olması şeklinde tanımlanmıştır. Böbrek hasarı belirteçleri; albuminüri (idrara albumin >30 mg/24 saat veya idrara albumin/kreatinin >30 mg/g), idrara sediment anormallikleri, görüntüleme ile saptanan yapısal bozukluklar, tübül bozukluklara bağlı anormallikler, histolojik olarak saptanmış anormallikler ve böbrek transplantasyonu öyküsünün olmasıdır. KBH tanı kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir (16).

Tablo 1. KDIGO 2012 KBH kriterleri

Kronik Böbrek Hastalığı Kriterleri (aşağıdakilerden biri >3 aydır mevcut)	
Böbrek Hasarı Belirteçleri	<ul style="list-style-type: none">• Albuminüri (AER \geq30 mg/24 saat; ACR \geq30 mg/gr)• İdrara sedimentindeki anormallikler• Tübül disfonksiyona bağlı anormallikler• Histolojik olarak saptanmış anormallikler• Görüntüleme ile saptanan yapısal anormallikler• Böbrek transplantasyonu öyküsü
GFR Azalması	GFR <60 mL/dk/1.73 m ² (G3a-G5)

AER: Albumin excretion rate (albüminin atılım hızı), **ACR:** Albumin-creatinine ratio (albümin-kreatinin oranı)

2.1.2. Evreleme

2012 yılı Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Kronik

Böbrek Hastalığı Değerlendirme ve Yönetim Kılavuzuna göre glomerül filtrasyon hızına (GFH) göre kronik böbrek hastalığının evrelemesi tanımlanmıştır. KBH evrelemesi Tablo 2’de gösterilmiştir (17).

Tablo 2.Kronik böbrek hastalığı evrelemesi.

Evre	Tanım	GFH (ml/dk/1,73m ²)
G1	Normal veya yüksek	≥90
G2	Hafif azalmış	60-89
G3a	Hafif-orta derecede azalmış	45-59
G3b	Orta-şiddetli derecede azalmış	30-44
G4	Şiddetli azalmış	15-29
G5	Böbrek yetmezliği	<15

KBH’da evreleme hem hastalık yönetimi, izlem sıklığının belirlenmesi, prognoz tahmini ve hastayı nefroloji uzmanına sevk etme zamanı açısından önemlidir, hem de hekimler arasında KBH hastalarının takibinde ortak bir sınıflama sağlamaktadır (17,18).

Normalde idrarda günlük protein atılımı 150 mg’ın, albümin atılımı ise 30 mg’ın altındadır, idrar albümin atılımının 30-300mg/gün olması yüksek, >300mg/gün olması ise çok yüksek olarak tanımlanmaktadır (19).

Tablo 3.Albuminüri evrelemesi.

Kategori	Albumin atılımı (mg/24 saat)	Tanımlar
A1	<30	Normal/hafif artmış
A2	30-300	Orta derecede artmış
A3	>300	Ciddi derecede artmış

2.1.3. GFH hesaplama

Klinikte glomerüler filtrasyon değeri hesaplanmasında klirens formülleri kullanılmaktadır. GFH ölçmede yardımcı olması için endojen veya ekzojen maddeler kullanılabilir. Eksojen belirteçler içinde sekrete edilmeyen ve geri emilimden etkilenmeyen, vücut tarafından üretilmeyen ve böbrek tarafından eliminasyona uğramayan maddelerden birisi inülin (20). Günlük pratikte kullanımı az da olsa kullanılan diğer maddeler arasında iothalamate, iohexol, ⁵¹Cr-ethylenediaminetetraacetic acid (Cr-EDTA) ve ^{99m}Tc-diethylenetriaminepentaacetic acid (Tc-DTPA) vardır (21). İnülin klirensi GFH ölçümünde altın standart bir eksojen yöntemdir ancak rutin olarak kullanılmamaktadır (22,23).

GFH ölçmede sistatin C, kreatinin ve üre kullanılan maddelerdendir. Günlük pratikte sık kullanılan kreatinin düzeyleri yaş, cinsiyet, vücut yapısı, ırk, gebelik gibi faktörlerden etkilenmektedir. Kreatinin ana kaynağı kaslarda bulunan fosfokreatin ve kreatindir. Plazma proteinlerine bağlanmadan glomerüllerden filtre olabilir ve proksimal tübüllerden sekrete edilir. (24,25).

GFH, klinik pratikte iki şekilde hesaplanabilir:

1. Zamanlı idrar toplayarak yapılan kreatinin klerens ölçümünü esas alan hesaplamalar
2. Serum kreatinin düzeyini esas alan formüllerle yapılan hesaplamalar

GFH bir laboratuvar parametresi değildir, hesaplamalar yapıldıktan sonra tahmin edilebilir.

GFH hesaplanmasında en çok tercih edilen kreatinin klirensidir.

Kreatinin klirensi= İdrar kreatinin (mg/dl) X Günlük idrar hacmi(ml)

Serum kreatinin (mg/dl) X 1440 dk

Ayrıca klinikte GFH hesaplamak için:

- Cockcroft-Gault formülü
- Chronic Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)
- The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)'den de faydalanılır.

Cockcroft-Gault formülü (26): Kreatinin klirens = $(140 - \text{Yaş}) \times (\text{Ağırlık (kg)})$

Serum kreatinin (mg/dl) X72

Eğer kreatin klirensi hesaplanan kişi kadınsa sonuç 0.85 ile çarpılır.

2.1.4. Epidemiyoloji

Türk Nefroloji Derneğinin (TND) yaptığı CREDIT çalışmasında Türkiye’de yetişkin popülasyonunda KBH prevalansı %15.7 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada dünyadaki epidemiyolojik verilerden farklı olarak Türkiye’de kadınlarda KBH prevalansının %18.4 ile erkeklerden anlamlı derecede daha fazla olduğu, Türkiye’deki KBH sıklığının diğer ülkelerdeki gibi yaşla beraber arttığı, 40 yaşın altında prevalansın yüzde 10’un altında olduğu, 80 yaş üzerinde ise yüzde 50’nin üzerinde olduğu saptanmıştır. KBH sıklığı hipertansiyon, diyabetes mellitus ve kalp hastalığı olanlarda daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada KBH riski oluşturan komorbid durumlar da incelenmiş, hipertansiyon %32.7, diyabetes mellitus %12.7, obezite %20.1, abdominal obezite %32.1, aktif sigara kullanımı %35.2, dislipidemi %76.3 ve metabolik sendrom %31.3 olarak saptanmıştır (27).

44 ülke prevalans çalışmasının bir meta-analizinde global KBH prevalansı %13.4 saptanmıştır. 33 ülkede yapılan prevalans çalışmasının başka bir meta-analizinde ise KBH prevalansı kadınlarda %11.8 ve erkeklerde %13.4 saptanmıştır (28,29).

2.1.5. Risk faktörleri ve Etyoloji

KBH için risk faktörlerini tanımlamak; yüksek risk grubunda yer alan bireylere erken tanı koymak, hastalığın ilerlemesini engellemek, morbidite ve mortalitenin azaltılmasını

sağlamak açısından önem teşkil etmektedir. KBH risk faktörleri Tablo 4’te belirtilmiştir (16,30)

Tablo 4.KBH Risk Faktörleri

İleri yaş	Ailede KBH öyküsü	Proteinüri
Diabetes Mellitus	Hipertansiyon	Böbrek kitlesinde azalma
KontROLSÜZ hipertansiyon	Otoimmün hastalıklar	Kötü glisemik kontrol
Düşük doğum ağırlığı	Sistemik enfeksiyonlar	Obezite
İrk	Üriner enfeksiyonlar	Dislipidemi
Düşük sosyoekonomik durum	Üriner sistem taşları	Sigara içme
Düşük eğitim düzeyi	Üriner sistem obstrüksiyonu	İlaç toksisitesi

KBH etyolojisinde geçmişte en sık neden glomerülonefritlerdi ancak son yıllarda altta yatan en sık nedenler diyabet ve hipertansiyon olarak değişmiştir. 2016 yılı verilerine SDBY hastalarının yaklaşık %63’ünde etiolojiden diyabet ve hipertansiyon sorumlu tutulmaktadır. KBH etyolojisinde diyabetes mellitus (Tip 1, Tip 2), hipertansiyon, glomerülonefritler, polikistik böbrek hastalıkları, obstrüktif nefropatiler, tübülointerstisyel nefrit, amiloidoz, renal vasküler hastalıklar gibi sebebler bulunmaktadır. Hastaların bir kısmında ise neden bulunamamaktadır (31).

2.1.6. Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Hastaların semptom ve bulguları böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. GFH 35-50 ml/dk/1.73m² ’nin altına inmedikçe hastalar asemptomatik olabilirler. Hastaların ilk semptomları genel olarak gece idrara çıkma ve anemiye bağlı halsizlik şeklinde olabilir. GFH 20-25 ml/dk/1.73m² olunca hastalarda üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar (Tablo 5). GFH 15ml/dk/1.73m² ’nin altına indiğinde son dönem böbrek yetmezliğinden (SDBY) bahsedilir ve hastalar renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyabilirler. Böbreğin fonksiyonlarından ilk bozulanlarından birisi idrarı konsantre etme yeteneğinin azalmasıdır, diurnal ritm bozulur ve hastalarda gece idrara çıkma şikâyeti başlar. Kronik böbrek hastalığı olan kişilerde son dönem böbrek yetmezliği gelişene kadar su, sodyum ve potasyum dengesi çoğu zaman korunur ancak hipervolemi, hiponatremi ve hiperkalemiye yatkınlık nedeniyle hastalar yakın takibe alınmalıdır (32).

Tablo 5.KBH’ da görülen klinik bulgular

Kardiyovasküler Sistem	Cilt bulguları	Gastrointestinal Sistem
Perikardit Perikardiyal efüzyon Hipertansiyon Diastolik disfonksiyon Ateroskleroz Hipotansiyon Ritmdüzensizliği Kardiyomiyopati	Melanozis Tırnak atrofisi Hipotermi Yara iyileşmesinde gecikme Kaşıntı	Bulantı Kusma Gastrit Peptik ülser Kanama Üremik fetör İştahsızlık, kilo kaybı
Merkezi Sinir Sistemi	Endokrin Sistem	Sıvı elektrolit dengesi
Koma Stupor Polinöropati Halsizlik Demans Konvülsiyon Kas güçsüzlüğü Baş ağrısı Uyku bozuklukları Huzursuz bacak sendromu İrritabilite, Kramp Flapping Tremor Konsantrasyon bozukluğu	Amenore İmpotans İnfertilite	Hipovolemi Hiponatremi Hiperpotasemi Hipokalsemi Hiperfosfatemi Metabolik asidoz Hipermağnezemi Hipervolemi
Kemik Mineral sistemi	İmmün Sistem	Hematolojik Sistem
Hiperdinamik kemik hastalığı Osteoporoz Osteomalazi Adinamik kemik hastalığı	Enfeksiyona yatkınlık Kanser insidansında artış Antikor oluşumunda yetersizlik	Anemi Kanama eğiliminde artış Lenfositopeni Trombositopeni
Solunum sistemi		
Pulmoner ödem Plevral efüzyon Üremik akciğer		

2.1.7. Komplikasyonlar

KBH komplikasyonları arasında kardiyovasküler hastalık (KVH), anemi, hipertansiyon, hiperkalemi, asidoz, hipervolemi kemik metabolizması bozuklukları, enfeksiyon, malnütrisyon, dislipidemi bulunmaktadır.

Anemi: KBH'da GFH 60 ml/dk/1.73m²'nin altına düşmeye başlayınca normokrom normositer anemi görülmeye başlanır (33). Anemi tedavi edilmediği takdirde; kardiyak debide artışa, sol ventrikül hipertrofisine, kalp yetersizliğine, dokulara oksijen taşınmasında yetersizliğe, bilişsel fonksiyonlarda azalmaya neden olur ve hastanın yaşam kalitesi kötüleşir, beklenen yaşam süresi kısalır (34).

Dislipidemi: KBH'da lipid metabolizması bozukluğu sık görülmektedir. KBH'da düşük HDL ve yüksek trigliserid (TG) düzeyleri görülmektedir, total kolesterol ise genelde normal düzeydedir. Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), lipoprotein lipaz tarafından yıkılmasındaki bozukluğun hipertrigliserideminin temel nedeni olduğu düşünülmektedir (35).

Hiperkalemi: KBH'da GFH'in 15 mL/dakika altına düşmesi, idrar miktarının 400 mL/gün'den az olması, potasyumdan zengin diyet, renin-angiotensin sistemi (RAS) bloke edici ilaç kullanımı hiperkaleminin başlıca nedenleridir (36).

Metabolik Asidoz: SDBY gelişmesiyle fosfat, sülfat ve diğer organik asitlerin vücutta birikimine bağlı artmış anyon açıklı metabolik asidoz oluşmaktadır. Metabolik asidoz hiperkalemiyi ağırlaştırır, protein yıkımını ve hidrojen iyonlarının tamponlandığı kemiklerden kalsiyum kaybını artırır (37).

Kemik ve Mineral Metabolizması: KBH'da kalsiyum, magnezyum, fosfat, D vitamini, paratiroid hormon (PTH) metabolizma bozuklukları ile üremik ortamın diğer faktörleri sonucunda renal osteodistrofi gelişmektedir. Renal osteodistrofi olarak isimlendirdiğimiz karmaşık kemik bozukluğu içerisinde osteitis fibroza, osteopeni, osteoporoz, osteomalazi, dinamik kemik hastalığı ve miks renal osteodistrofi yer almaktadır. Serum kalsiyumu ile fosfor çarpımının 55'in üzerinde olduğu hastalarda metastatik kalsifikasyonlar meydana gelmektedir (38). 2013'te yapılan bir çalışmada, özellikle dinamik kemik hastalığının baskın görüldüğü KBH hastalarında, kemik anormalliklerinde fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23) ve kofaktör klotho'nun rolü olabileceği gösterilmiştir (39).

Kardiyovasküler Sistem Komplikasyonları: Aterosklerotik kalp hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, konjestif kalp yetmezliği, aritmi, ani kardiyak ölüm başlıca kardiyovasküler komplikasyonlardır (40). KBH öyküsü olmayan kişilerle karşılaştırıldığında, GFR'si 60 ml/dk/1.73 m²'den düşük olan bireylerde kardiyovasküler mortalitenin, %57 daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (41).

2.1.8. Tedavi

KBH'da tedavinin amacı hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak, hayat standardını yükseltmek, başta kardiyovasküler ve üremik komplikasyonlar olmak üzere ortaya çıkabilecek tüm komplikasyonları engellemektir. Komplikasyon gelişmiş olan hastalarda ise tedavi altta yatan etyolojiye ve gelişen komplikasyona göre düzenlenir (42).

Kardiyovasküler komplikasyonları azaltmak için glisemik kontrol ve tansiyon takibi önem arz etmektedir (43). Etkin DM ve HT tedavisi albuminüri ve proteinüriyi önemli oranda azaltmaktadır. ACE inhibitörü veya ARB kullanımının albuminüriyi azalttığı gösterilmiştir. Bundan dolayı ACE inhibitörü ve ARB grubu antihipertansif ilaçlar kronik böbrek hastalarında hipertansiyon kontrolü açısından öncelikli olarak tercih edilmelidir. (44). DM kontrolünde ise hedef HbA1c değeri %7 ile %8 arasında tutulduğunda albuminüri düzeyinde azalma olduğu görülmüştür. HbA1c hedefi %7 ile %8 arasında olacak şekilde glisemik kontrol yapılmalıdır. HbA1c düzeyinin %6'nın altında tutulması GFR'deki azalmadan dolayı hipoglisemi riskini artırdığından önerilmemektedir (30)

KBH'da anemi tedavisinde demir tedavisi, eritrosit stimüle edici ajanlar kullanılabilir. Hastada B12 vitamini veya folik asit eksikliği varsa replasman tedavisi yapılmalıdır (45).

Metabolik asidoz tedavisinde serum bikarbonat düzeyinin 22meq/ L olması hedeflenmekte, pH düzeyinin de 7.2' nin üzerinde tutulması önerilmektedir. Kronik asidozlu hastalarda proteinden kısıtlı diyet ve oral sodyum bikarbonat tuzu önerilmektedir (46).

KDIGO kılavuzuna göre Ca ve P düzeyi normal aralıkta tutulmalıdır. Evre 5 KBH'da PTH'nın referans değerinin 2 ile 9 katı arasında tutulması önerilmektedir. Sekonder hiperparatiroidi tedavisinde fosfat bağlayıcılar (kalsiyum karbonat, kalsiyum asetat, sevalemer), aktif d vitamini ajanları (kalsitriol, kolekalsiferol, ergokalsiferol, parikalsitol) ve kalsimimetikler (sinekalset) kullanılabilir (47).

Son dönem böbrek hastalarında tedavi multidisipliner bir yaklaşım şeklinde olmalıdır. SDBY’de temel tedavi renal replasman tedavileridir. Bunlar arasında hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek transplantasyonu bulunmaktadır. Ayrıca potasyum ve fosfor koruyucu diyet, kilo kontrolü, psikolojik ve sosyal destek tedavileri de renal replasman tedavisi ile birlikte uygulanmalıdır (48)

SDBY’de ideal tedavi yaşam kalitesini iyileştirmesi ve diyaliz tedavisi uygulanan hastalara kıyasla mortalite oranını azaltması nedeniyle böbrek transplantasyonudur (49). Transplantasyon canlı donörden veya kadavradan yapılabilir. Ancak verici sayısındaki yetersizlik ve alıcı kaynaklı kısıtlılıklar nedeniyle hastaların çoğu diyaliz tedavisi ile hayatını sürdürmektedir. En sık kullanılan diyaliz yöntemi dünya genelinde yaklaşık %90’lık oran ile hemodiyaliz şeklindedir (18).

Türk Nefroloji Derneği ve Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye’de 2019 yılında 61.341 hemodiyaliz, 19.150 böbrek nakli ve 3.292 periton diyalizi olmak üzere renal replasman tedavisi uygulanan yaklaşık 83.783 hasta vardır (50).

KBH hastalarında genellikle SDBY ortaya çıktıktan sonra GFH 10 ml/dk/1.73 m²’nin altına indiğinde hemodiyaliz tedavisine başlanır. Semptomu olmayan ve ileri yaştaki hastalar GFH 6 ml/dk/1.73 m²’nin altına inmediği sürece daha yakın gözlem ile diyalize alınmadan bir süre daha takip edilebilir. Bazı çalışmalar diyalize erken dönemde başlamanın hastanın hayat konforunu ve yaşam süresini artırdığını söylemiş olmasına rağmen kanıt seviyesi yüksek başka araştırmalarda bu tedavinin erken ya da geç başlamasının hastalığın durumunu iyi anlamda etkilemediği gösterilmiştir (51)

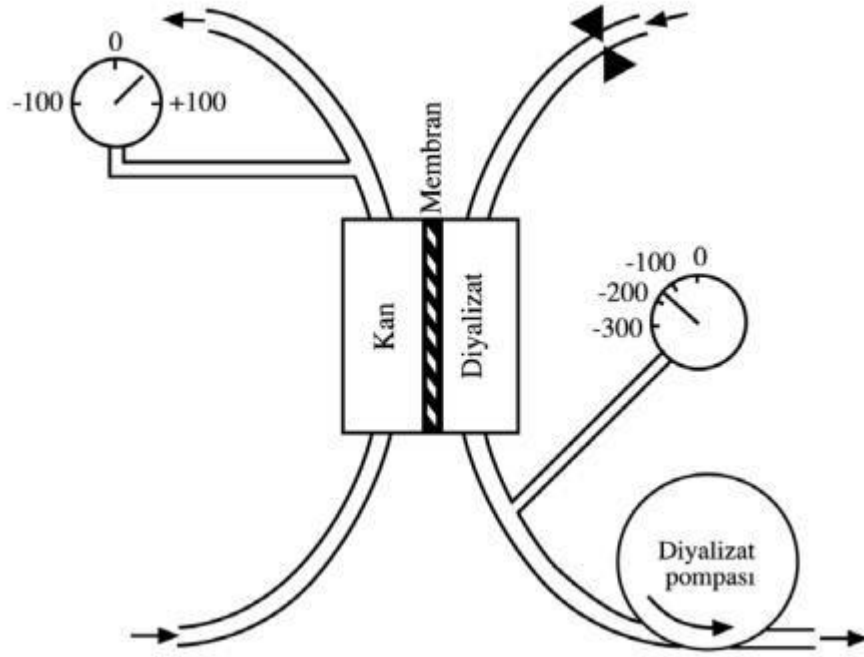
KDIGO 2012 kılavuzu, elektrolit-asit/baz dengesizliği, kaşıntı, tedaviye yanıtız serozit, vücut sıvı durumunun veya tansiyonun kontrol edilememesi, bilinç bulanıklığı gibi böbrek yetmezliği bulguları geliştiğinde, diyalizin başlatılmasını önermektedir (52).

2.2. Hemodiyaliz

Diyaliz, yarı geçirgen bir membran aracılığıyla, hastanın kanı ile uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimine izin veren bir tedavi şeklidir. Hastanın kanındaki sıvı ve solüt hareketi diyalizata doğru olup, diyalizat uzaklaştırılarak hastadaki sıvı-solüt bouzkluğu düzeltilir. Sıvı-solüt değişimi, difüzyon ve ultrafiltrasyon şeklinde iki prensip üzerine kuruludur (53). Difüzyon hızının öncelikli belirleyicileri, solüt konsantrasyonu ve

molekül ağırlığıdır. Üre gibi küçük moleküller hızlı bir şekilde difüzyona uğrarken; fosfat, β 2-mikroglobulin ve albümin gibi daha büyük moleküller ve proteine bağlı solütler daha yavaş olarak difüzyona uğrar (54). Ultrafiltrasyon basınç farkı sayesinde membranın bir tarafından diğer tarafına sıvı geçişi olmasıdır. Bu süreçte solütler; hemodiyalizde hidrostatik basınç gradiyentinin, periton diyalizinde ise ozmotik basınç gradiyentinin sebep olduğu konvektif bir süreç yoluyla membrandaki porlardan geçebilirler (53,54).

Hemodiyaliz, son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda en yaygın kullanılan tedavi yöntemidir (55). Hemodiyaliz işleminin gerçekleşebilmesi için yeterli kan akımı sağlanmalı ve bir membran ile makine kullanılmalıdır. Yeterli kan akımının sağlanması için kalıcı ya da geçici vasküler giriş yolu sağlanması gerekmektedir. Geçici vasküler giriş yolu için internal juguler, subklavyen veya femoral vene çift lümenli bir kateterin yerleştirilmesi kullanılmaktadır. Kalıcı vasküler giriş yolları ise arteriyovenöz greft, arteriyovenöz fistül ve kalıcı kateter şeklindedir. Yeterli kan dolaşımı sağlanması ve dış ortamda olan setler ile diyalizerde kanın pıhtılaşmasını önlemek için sistem içindeki kanın antikoagüle edilmesi gerekebilir. Diyaliz membranının bir yüzünde hastanın kanı diğer tarafında ise makine tarafından hazırlanmış diyalizat bulunur. Diyalizin etkinliğini artırmak amacı ile kan akımı ve diyalizat ters yönlüdür (Şekil 1) (53).



Şekil 1.Hemodiyalizde Zıt Akımlar

2.2.1. Hemodiyaliz Hastaları

Hemodiyaliz hastaları haftada yaklaşık olarak 30 saatlerini programlanan tedavi için harcamaktadırlar. Bu sürenin bir bölümünü tedavi için, geriye kalan kısmı ise ulaşım için harcamaktadırlar. Hemodiyaliz hastaları ek olarak klinisyen ziyaretleri, laboratuvar testleri, ilaç alımı için eczaneye gitme gibi tamamlayıcı durumlar içinde zaman ayırmaktadırlar. Ayrıca, hastaların tedaviyi tam tolere edemedikleri durumlarda olmaktadır. Bu gibi durumlarda hastalarda en sık görülen semptom halsizliktir. İntradiyalitik hipotansiyon, kramp, baş dönmesi, bulantı, kusma, kaşıntı, ateşlenme, titreme, çarpıntı, dispne ve sırt ağrısı gibi şikayetlerde bireye göre değişkenlik göstererek ortaya çıkabilmektedir. Böyle durumlar tedavi süresinin kısaltılması ya da tedavinin iptal edilmesine yol açabilmektedir. (56,57).

Kötü sağlık koşullarına sahip olan ülkelerde hastaların karşılaştıkları problemler sadece hastalık ve tedavi sürecinin getirdikleri ile sınırlı değildir. Hastaların tedavi aldıkları bölgede donanımlı bir merkez olmaması, yeterli doktor ve diyaliz cihazının bulunmaması,

kötü hijyen koşulları, uzayıp aksayan tedavi seansları ve yıpranmış materyallerin kullanımı gibi durumlar hemodiyaliz hastalarının kötü prognozuna neden olabilecektir (58).

2.2.2. Hemodiyaliz Yeterliliği

Diyaliz yeterliliği, diyaliz hastalarında mortalite göstergelerinden birisidir. Yapılan çalışmalarda, yeterli hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalarda daha düşük ölüm oranı olduğu gösterilmiştir (59).

Diyaliz yeterliliğini göstermek için çeşitli yöntemler mevcuttur. Kt/V ve üre azalma oranı (URR) gibi ölçümler sayesinde diyaliz yeterliliği değerlendirilebilir. Bu ölçümlerin yanı sıra beslenme durumu, üremik semptomların giderilmesi, anemi, asidoz, kemik hastalığının ve kan basıncının kontrolü gibi durumlar da diyaliz yeterliliğini göstermektedir. Küçük solüt klirensi şu anda hemodiyaliz yeterliliğinin en iyi ölçüsü kabul edilmektedir. Fraksiyonel üre klirensi olan Kt/V, diyalizörün hastanın sağkalımı üzerindeki etkisinin test edilmiş en kesin ölçüsüdür. Kt/V, diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası serum üre konsantrasyonunun matematiksel modellenmesi kullanılarak en uygun şekilde hesaplanır (60).

2.2.3. Hemodiyaliz Komplikasyonları

Hemodiyalizin Akut Komplikasyonları: Hemodiyaliz hastalarında birçok komplikasyon ortaya çıkabilmektedir. Hemodiyaliz esnasında meydana gelen komplikasyonlara hemen müdahale edilmelidir. Bunların bir kısmının üstesinden teknolojik gelişmeler ile gelmek mümkündür. Hemodiyaliz esnasında diyaliz dengesizlik sendromu, venöz hava embolisi, iğnenin yerinden çıkması, hemoliz, intravenöz kaynaklı demirin yan etki göstermesi, alerjik reaksiyonlar, vasküler hemoraji gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu komplikasyonlar yaygın olarak görülmemekle birlikte bir kısmı yaşamı tehdit edebilecek niteliktedir. Hemodiyaliz esnasında hastalarda karşılaşılan bu gibi durumlar için izlenmesi gereken yol merkezlerde hazır bulunan protokoller ile belirlenmiştir (61).

Hemodiyalizin Kronik Komplikasyonları: Hemodiyaliz hastalarının kronik komplikasyonları arasında kardiyovasküler hastalıklar, anemi, kanama diyatezi, pulmoner komplikasyonlar, kemik hastalıkları, vitamin eksiklikleri, nörolojik durumlar, karbonhidrat

metabolizması değişimleri, lipid metabolizması değişimleri, dermatolojik problemler, üreme fonksiyonları ile ilgili problemler, immünolojik problemler, viral enfeksiyonlar, polikistik böbrek hastalığına yakalanmak ve gastrointestinal hastalıklar yer almaktadır (62).

2.3. Ağız Kuruluğu (Kserostomi)

Ağız kuruluğu çoğunlukla tükürük bezlerinin az çalışmasına bağlı ortaya çıkan tükürük miktarındaki aşırı azalma sonucu oluşur (63).

Ağız kuruluğunun başlıca nedenleri; tükürük bezlerinin gelişmemesi, sıvı alışıındaki azlık, kanama, kusma, ilaç kullanımı, baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanması, Sjögren sendromu, Diabetes Mellitus, Sarkoidozis, HIV enfeksiyonu, Graft-Versus Host hastalığı, psikojenik bozukluklar, sigara kullanımı ve ağız solunumu olarak sıralanabilir (63).

Ağız kuruluğunun, tükürük bezlerini etkileyen ilaçların yan etkisi olarak ortaya çıkması yaygın olarak görülmektedir. Özellikle de yaşı hastalarda ilaç kullanımı nedeniyle ağız kuruluğu yaygın bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır. Ağız kuruluğuna yol açan ilaçların etki mekanizmaları çoğunlukla antikolinergik ya da sempatomimetik etki şeklindedir. Trisiklik antidepresanlar, antihipertansifler, betablokörler, antiemetikler, dekonjestanlar, bronkodilatörler, iştah kesiciler, antikolinergikler, benzodiyazepinler ve antihistaminikler ağız kuruluğuna en sık yol açan ilaç gruplarıdır (64).

Ağız kuruluğu olanlarda kötü ağız kokusu, dilde yanma hissi, kuru yiyecekleri çiğneme ve yutma zorluğu, sık sık susamak, konuşma zorluğu, tad alma duyusunda azalma, dudaklarda kuruma ve dudak köşelerinde çatlamalar, diş plağı ve çürük oluşumunda artış görülebilir (65,66).

2.4. FGF-23

FGF-23 temel olarak kemikten sentezlenmektedir. FGF-23 salgılayan diğer dokular arasında ventrolateral talamik nükleus, kemik iliği venöz sinüzoidleri etrafındaki perisit benzeri hücreler, karaciğer, kalp, lenf nodları ve timus yer almaktadır (67,68).

FGF-23 böbrekte 1.25-dihidroksivitamin D₃ (1.25(OH)₂D₃) üretimini ve fosfor reabsorpsiyonunu inhibe eder. Translasyon sonrası glikolize edilmiş 24 aminoasit sinyal serisi ile 251 aminoasitten oluşur. N-terminal sinyal peptid parçası (18 kDa) ve C-terminal parçası (12 kDa) vardır (69,70).

FGF23, FGF ligand süper ailesinden olmasına rağmen, filogenetik ve sekans analizleri, FGF23, FGF15, FGF21'i diğer FGF ailesi üyelerinden ayırmaktadır. Bu üç atipik FGF'ye (yani, FGF23, FGF15, FGF21) toplu olarak endokrin FGF'ler denir, çünkü diğer klasik FGF'lerin aksine temel olarak parakrin ve otokrin faktörler olarak değil, endokrin faktörler olarak işlev görürler (69,71).

Prospektif çalışmalarda; hafif-orta düzey KBH hastalarında yüksek plazma FGF-23 düzeylerinin son dönem böbrek yetmezliğine doğru daha hızlı ilerlemenin bir belirtisi olduğu görülmüştür (72). İleri evre KBH'da artan FGF-23 düzeylerine direnç geliştiği ve fosfor retansiyonunun önlenemediği, 1.25(OH)2D3'ün azalması ve RAS aktivasyonu gibi süreçlere bağlı olarak böbrek hasarının arttığı gösterilmiştir. Birçok çalışmada FGF-23'ün KBH'lı hastalarda böbrek hasarının progresyonu ve tüm nedenlere bağlı ölümlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (73,74).

2.5. Serum soluble Klotho (s-Klotho)

1014 amino asit içermekte olan klotho proteini tip 1 membran proteinidir ve asıl olarak proksimal tübüller, paratroid bez ve beyin koroid pleksusunda eksprese edilir. FGF-23; FGF reseptörü (FGFR) ailesinin 4 reseptöründen birine s-Klotho proteini ile bağlanır ve fosfatürik ve 1.25(OH)2D3 seviyelerini azaltıcı etkisini gösterir. FGF-23'ün bu etkisi siklik AMP'den bağımsız şekilde olmaktadır. Klotho ve FGFR (FGFR 1c, 3c, 4c) arasındaki etkileşim böbrek dokusunda, FGF-23'ün renotropik etkileşimi yoluyla gerçekleşmektedir (75,76). FGF-23 / s-Klotho / FGFR kompleksi, hücre dışı sinyalle düzenlenen protein kinazın (ERK) fosforilasyonuna ve erken büyüme yanıt faktörü 1'in (Egr-1) aktivasyonunu sağlar. Bu fenomenler, Na-P kotransport ekspresyonunu azaltarak fosfatüri oluşmasına neden olur. FGF-23'ün etkisi, PTH reseptör antagonistleri tarafından engellenmez, bu da siklik AMP'den bağımsız olarak hareket ettiğini göstermektedir (76,77). Soluble Klotho eksikliğinde FGF-23'ün düzeyleri çok yüksek bile olsa reseptör düzeyinde yanıtsızlık olur. Bu yanıtsızlık sonucunda hiperfosfatemi ortaya çıkar (78).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul başkanlığından 31.05.2022 tarih ve 2022-05/05 sayılı karar ile izin alındı ve Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (CÜBAP) tarafından T-2023-997 nolu proje ile desteklendi. Hasta ve kontrol grubunu oluşturacak tüm bireylere bilgilendirme formu okutulup, kabul edenler aydınlatılmış onam formu imzalatılarak çalışmaya alındı. Gönüllülük esasına dayanılarak olurları alındıktan sonra demografik ve klinik bilgileri “Olgu rapor formları”na işlendi. Çalışmamız Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapıldı.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışma grupları, Mayıs 2023 ile Kasım 2023 arası Sivas merkezde hemodiyalize giren toplam 140 hasta ile oluşturuldu. Hastalar yapılan Vizuel Analog Skala (VAS) anketi ve uyarılmamış tükürük akış hızı testi sonrası ağız kuruluğu olanlar ve olmayanlar şeklinde 2 gruba ayrıldı.

3.2. Dışlanma Kriterleri

- a) Baş boyun kanseri varlığı
- b) Radyoterapi alma
- c) Sjögren sendromu, obstrüktif uyku apnesi sendromu, burun solunumunu engelleyecek kulak, burun ve boğaz patolojileri
- d) Son 1 hafta içinde diüretikler, trisiklik antidepresanlar, antikolinerjikler, antihistaminikler veya antianjinal ilaçlardan herhangi birini almış olmaktır.

3.3. Verilerin Toplanması

Çalışmaya katılan tüm bireylerin demografik özellikleri, hastalık tanıları, hastalık seyirleri, bunlar için aldıkları tedaviler hasta dosyalarından ve hastalar ile birebir görüşülerek temin edildi. Bunlarla birlikte her iki grupta mevcut klinik bulgular, labotaruvar parametreleri ve aldıkları tedaviler kaydedildi.

Çalışmaya katılan tüm bireylere ağız kuruluğu tespiti için VAS anketi ve uyarılmamış tükürük akış hızı testi uygulanarak çalışma gruplarımız oluşturuldu. Çalışmaya katılan

kişilerin tümünden 12 saatlik açlık sonrası numune örnekleri alınıp, (antikoagülan içermeyen tüp, EDTA'lı tüpte), alınan numuneler 5 dakika 4000 devir/dakika hızla çevrilerek plazması ayrıştırıldıktan sonra plazması çalışılmak üzere -80 °C'de saklandı.

3.4. Laboratuvar Ölçümü

Çalışma günü serum örnekleri, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda BT-Lab marka sırasıyla E0059HU, E7047HU katalog numaralı human fibroblast growth factor 23 ve human soluble klotho Elisa kiti, Chemwell Awareness Technology, Inc Elisa cihazında Elisa yöntemi ile çalışıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya $\alpha:0.05$, $\beta:0.20$, power:0.80, d:0.48 olarak alındığında 70 hasta ve 70 kontrol grubu olacak şekilde kişi dahil edilmiştir. Toplamda 140 kişi alınmıştır. Çalışmanın gücü 0.8050897'dir. Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS (veri 22.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde (Kolmogorov-Smirnov) ölçümle elde edilmiş bir değişken yönünden, bağımsız iki grup karşılaştırılırken, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinde Man-Whitney U testi, değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek için korelasyon analizi sayımla elde edilmiş verilerin değerlendirilmesinde Khi-kare testi kullanılmış ve yanılma düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya 70 ağız kuruluğu olan ve 70'te ağız kuruluğu olmayan hemodiyaliz hastası olmak üzere toplam 140 kişi alınmıştır. Çalışmaya alınan ağız kuruluğu olan kişilerin 33'ü kadın, 37'si erkektir. Çalışmaya alınan ağız kuruluğu olmayan kişilerin ise 29'u kadın, 41'i erkektir. Ağız kuruluğu olan grubun yaş ortalaması 68.17 iken ağız kuruluğu olmayan grubun yaş ortalaması ise 67.07'dir.

Her iki grupta da ilaç kullanım oranları yüksekti. Fosfor bağlayıcı kullanımı her iki grupta yüzde 70'in üzerinde, D vitamini kullanımı her iki grupta yüzde 35'in üstünde saptandı. Beta blokör kullanımı her iki grupta yüzde 30'un üstünde, ACEi veya ARB kullanımı da her iki grupta yüzde 20'nin üzerinde bulundu.

Her iki grupta da katılımcıların yüzde 60'ından fazlasında HT ve yüzde 25'inden fazlasında ise DM öyküsü vardı.

Tablo 6.Ağız Kuruluğu Olmayan Grubun Demografik Özellikleri

Değişkenler		Frekans	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	29	41.4
	Erkek	41	58.6
Eğitim Durumu	OKUR-YAZAR DEĞİL	16	22.9
	İLKOKUL	35	50.0
	ORTAOKUL	6	8.6
	LİSE	11	15.7
	LİSANS	2	2.9
DİYALİZ TEDAVİSİ SÜRESİ(yıl)	1 YILDAN AZ	19	27.1
	1 YIL VE ÜZERİ	51	72.9
DM	YOK	51	72.9
	VAR	19	27.1
HT	YOK	26	37.1
	VAR	44	62.9
ACEi VEYA ARB KULLANIMI	YOK	51	72.9
	VAR	19	27.1
BETA BLOKÖR KULLANIMI	YOK	46	65.7
	VAR	24	34.3
FOSFOR BAĞLAYICI KULLANIMI	YOK	19	27.1
	VAR	51	72.9
D VİTAMİNİ KULLANIMI	YOK	45	64.3
	VAR	25	35.7

Tablo 7.Ağız Kuruluşu Olan Grubun Demografik Özellikleri

Değişkenler		Frekans	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	33	47.1
	Erkek	37	52.9
Eğitim Durumu	OKUR-YAZAR DEĞİL	21	30.0
	İLKOKUL	31	44.3
	ORTAOKUL	7	10.0
	LİSE	9	12.9
	LİSANS	2	2.9
DİYALİZ TEDAVİSİ SÜRESİ (yıl)	1 YILDAN AZ	17	24.3
	1 YIL VE ÜZERİ	53	75.7
DM	YOK	39	55.7
	VAR	31	44.3
HT	YOK	17	24.3
	VAR	53	75.7
ACEİ VEYA ARB KULLANIMI	YOK	55	78.6
	VAR	15	21.4
BETA BLOKÖR KULLANIMI	YOK	43	61.4
	VAR	27	38.6
FOSFOR BAĞLAYICI KULLANIMI	YOK	18	25.7
	VAR	52	74.3
D VİTAMİNİ KULLANIMI	YOK	39	55.7
	VAR	31	44.3

Tablo 8.Ağız Kuruluşu Olmayan Grubun Demografik Özellikleri-2

Değişkenler	N	Ortalama	Medyan	SS
Yaş	70	67.07	69.00	10.43
VKİ (kg/m ²)	70	26.05	25.90	5.14
SİSTOLİK KAN BASINCI (mmHg)	70	116.86	120.00	17.82
DİYASTOLİK KAN BASINCI (mmHg)	70	72.57	70.00	5.82
SİGARA (paket/yıl)	38	34.58	30.00	27.10

Tablo 9.Ağız Kuruluşu Olan Grubun Demografik Özellikleri-2

Değişkenler	N	Ortalama	Medyan	SS
Yaş	70	68.17	69.50	11.18
VKİ (kg/m ²)	70	27.32	26.55	5.07
SİSTOLİK KAN BASINCI (mmHg)	70	117.43	120.00	10.45
DİYASTOLİK KAN BASINCI (mmHg)	70	73.29	70.00	6.31
SİGARA (paket/yıl)	36	41.21	40.00	31.77

4.2. Ağız Kuruluşu Olan (Hasta Grubu) ve Ağız Kuruluşu Olmayan (Kontrol Grubu) Gruplar Arasında Karşılaştırma Verileri

Tablo 10.Gruplar Arası Yaş Ortalamalarının Karşılaştırması

	Hasta ve Kontrol Grubu						P
	Kontrol Grubu			Hasta Grubu			
	Ort.	SS	Med.	Ort.	SS	Med.	
Yaş	67.07	10.43	69.00	68.17	11.18	69.50	0.548

Tablo 11.Gruplar Arası Cinsiyet Durumunun Karşılaştırması

			Hasta ve Kontrol Grubu		P
			Kontrol Grubu	Hasta Grubu	
Cinsiyet	Kadın	N	29	33	0.496
		Cinsiyet ile İlgili Yüzde	46.8%	53.2%	
		Hasta ve Kontrol Grubu ile İlgili Yüzde	41.4%	47.1%	
	Erkek	Count	41	37	
		Cinsiyet ile İlgili Yüzde	52.6%	47.4%	
		Hasta ve Kontrol Grubu ile İlgili Yüzde	58.6%	52.9%	

Ağız kuruluşu olan grubun yaş ortalaması 68.17, ağız kuruluşu olmayan grubun yaş ortalaması ise 67.07 çıkmıştır. Kadınların yüzde 46.8'i ağız kuruluşu olmayan, yüzde 53.2'si ise ağız kuruluşu olan grupta saptanmıştır. Erkeklerin yüzde 52.6'sı ağız kuruluşu olmayan, yüzde 47.4'ü ise ağız kuruluşu olan grupta saptanmıştır. Ağız kuruluşu ile yaş ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) bir ilişki tespit edilmemiştir.

Tablo 12.Gruplar Arası Vücut Kitle İndeksi Ortalamalarının (VKİ) Karşılaştırması

	Hasta ve Kontrol Grubu						P
	Kontrol Grubu			Hasta Grubu			
	Ort.	SS	Med.	Ort.	SS	Med.	
VKİ (kg/m ²)	26.05	5.14	25.90	27.32	5.07	26.55	0.189

Ağız kuruluşu olan grubun VKİ ortalaması 27.32 kg/m², ağız kuruluşu olmayan grubun VKİ ortalaması 26.05 kg/m² olarak bulunmuştur. Ağız kuruluşu ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) bir ilişki tespit edilmemiştir.

Tablo 13.Gruplar Arası DM ve HT İlişkisinin Karşılaştırması

			Hasta ve Kontrol Grubu		P
			Kontrol Grubu	Hasta Grubu	
DM	YOK	N	51	39	0.034**
		DM ile İlgili Yüzde	56.7%	43.3%	
		Hasta ve Kontrol Grubu ile İlgili Yüzde	72.9%	55.7%	
	VAR	N	19	31	
		DM ile İlgili Yüzde	38.0%	62.0%	
		Hasta ve Kontrol Grubu ile İlgili Yüzde	27.1%	44.3%	
HT	YOK	N	26	17	0.099
		HT ile İlgili Yüzde	60.5%	39.5%	
		Hasta ve Kontrol Grubu ile İlgili Yüzde	37.1%	24.3%	
	VAR	N	44	53	
		HT ile İlgili Yüzde	45.4%	54.6%	
		Hasta ve Kontrol Grubu ile İlgili Yüzde	62.9%	75.7%	

** p<0.05

Tablo 13'e göre ağız kuruluğu olmayan grubun %72.9'unun diyabeti olmadığı bulunmuştur. Benzer şekilde diyabeti olanların %62'sinde ağız kuruluğu olduğu saptanmıştır. Ağız kuruluğu ile DM arasında istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05) bir ilişki tespit edilmiştir.

Hipertansiyonu olanların ise yüzde 54.6'sında ağız kuruluğu olduğu, yüzde 45.4'ünde ise ağız kuruluğu olmadığı bulunmuştur. Ağız kuruluğu ile HT arasında istatistiksel olarak anlamlı (p>0.05) bir ilişki tespit edilmemiştir.

Tablo 14.Gruplar Arası Sigara Kullanım Öyküsünün Karşılaştırması

	Hasta ve Kontrol Grubu						P
	Kontrol Grubu			Hasta Grubu			
	Ort.	SS	Med.	Ort.	SS	Med.	
SİGARA (paket/yıl)	34.58	27.10	30.00	41.21	31.77	40.00	0.323

Ağız kuruluğu olan grubun sigara kullanım ortalaması 41.21 paket/yıl, ağız kuruluğu olmayan grubun sigara kullanım ortalaması 34.58 paket/yıl şeklinde bulunmuştur. Ağız kuruluğu olanlarda sigara kullanımının daha fazla olduğu bulunmuştur ancak ağız kuruluğu ile sigara kullanım öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı (p>0.05) bir ilişki tespit edilmemiştir.

Tablo 15.Gruplar Arası İnterdiyalitik Kilo Alımının Karşılaştırması

	Hasta ve Kontrol Grubu						P
	Kontrol Grubu			Hasta Grubu			
	Ort.	SS	Med.	Ort.	SS	Med.	
İNTERDİYALİTİK KİLO ALIMI(GR/GÜN)	979.25	623.21	800.00	1081.79	607.09	1105.00	0.198

Ağız kuruluğu olan grubun interdiyalitik kilo alımı daha fazla bulunmuştur ancak ağız kuruluğu ile interdiyalitik kilo alımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) bir ilişki tespit edilmemiştir.

Tablo 16.Gruplar Arası ACEi veya ARB ve Beta Blokör Kullanımının Karşılaştırması

			Hasta ve Kontrol Grubu		P
			Kontrol Grubu	Hasta Grubu	
ACEi VEYA ARB KULLANIMI	YOK	N	51	55	0.430
		ACEi veya ARB Kullanımı ile İlgili Yüzde	48.1%	51.9%	
		Hasta ve Kontrol Grubu ile İlgili Yüzde	72.9%	78.6%	
	VAR	N	19	15	
		ACEi veya ARB Kullanımı ile İlgili Yüzde	55.9%	44.1%	
		Hasta ve Kontrol Grubu ile İlgili Yüzde	27.1%	21.4%	
BETA BLOKÖR KULLANIMI	YOK	N	46	43	0.598
		Beta Blokör Kullanımı ile İlgili Yüzde	51.7%	48.3%	
		Hasta ve Kontrol Grubu ile İlgili Yüzde	65.7%	61.4%	
	VAR	N	24	27	
		Beta Blokör Kullanımı ile İlgili Yüzde	47.1%	52.9%	
		Hasta ve Kontrol Grubu İlgili Yüzde	34.3%	38.6%	

ACEi veya ARB kullananlardan 19'u ağız kuruluğu olmayan grupta,15'i ise ağız kuruluğu olan gruptadır. Beta blokör kullananların 24'ü ağız kuruluğu olmayan grupta,27'si ise ağız kuruluğu olan gruptadır. ACEi veya ARB ve beta blokör kullanımı ile ağız kuruluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) ilişki saptanmadı.

Tablo 17.Gruplar Arası Hemodiyaliz Tedavi Sürelerinin Karşılaştırması

			Hasta ve Kontrol Grubu		P
			Kontrol Grubu	Hasta Grubu	
HEMODİYALİZ TEDAVİ SÜRESİ (yıl)	1 YILDAN AZ	N	19	17	0.699
		Diyaliz Tedavisi Süresi ile İlgili Yüzde	52.8%	47.2%	
		Hasta ve Kontrol Grubu İle İlgili Yüzde	27.1%	24.3%	
	1 YIL VE ÜZERİ	N	51	53	
		Diyaliz Tedavisi Süresi ile İlgili Yüzde	49.0%	51.0%	
		Hasta ve Kontrol Grubu İle İlgili Yüzde	72.9%	75.7%	

Hemodiyaliz tedavi süresi 1 yıldan az olanların yüzde 47.2'si ağız kuruluğu olan grupta, hemodiyaliz tedavi süresi 1 yıl ve üzerinde olanların ise yüzde 51'inin ağız kuruluğu olan grupta olduğu tespit edilmiştir. Ağız kuruluğu ile hemodiyaliz tedavi süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) ilişki saptanmadı.

Tablo 18.Gruplar Arası Biyokimyasal Bulguların Karşılaştırması

	Hasta ve Kontrol Grubu						P
	Kontrol Grubu			Hasta Grubu			
	Ort.	SS	Med.	Ort.	SS	Med.	
KT/ V	1.39	.34	1.40	1.42	.33	1.37	0.602
URR	170.39	858.12	69.56	68.73	8.43	68.66	0.879
ÜRE	152.37	39.17	151.20	139.59	36.08	143.60	0.047**
KREATİNİN	7.68	2.91	7.85	6.93	2.63	6.70	0.109
SODYUM	139.50	1.82	139.70	139.77	1.89	139.65	0.401
KALSİYUM	8.88	.77	8.83	8.97	.86	8.97	0.550
FOSFOR	4.84	.83	5.06	4.67	.75	4.90	0.156
CAXP	43.83	8.35	44.17	42.79	8.16	44.20	0.457
PTH	399.42	363.93	283.50	307.76	231.52	270.00	0.078
HbA1C	6.12	1.63	5.56	6.53	1.80	6.05	0.232
T. PROTEİN	70.10	8.81	68.51	68.34	5.96	67.98	0.291
ALBUMİN	39.19	4.82	39.31	38.29	4.06	38.03	0.235
KOLESTEROL	161.81	39.15	167.00	165.09	39.00	164.33	0.677
LDL	89.72	27.88	88.49	94.59	37.72	88.00	0.788
HDL	37.18	9.98	34.74	35.07	10.09	33.00	0.216
TG	156.16	92.92	131.09	193.64	106.94	179.18	0.016**

** $p<0.05$

Tablo 18'e göre, ağız kuruluğu olan ve olmayan gruplar ile üre ve trigliserit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) farklılık tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre, ağız kuruluğu olmayan grupta üre değerinin, ağız kuruluğu olan gruba göre daha yüksek

olduğu; ağız kuruluğu olan grupta ise TG değerlerinin daha yüksek olduğu söylenebilir. Diğer parametrelerle ağız kuruluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) ilişki saptanmadı.

Tablo 19.Tüm Hemodiyaliz Hastaları İçerisinde Diyabeti Olan ve Olmayanlar Arasında TG Değerlerinin Karşılaştırılması

	DM						P
	YOK			VAR			
	Ort.	SS	Med	Ort.	SS	Med	
TG	161.00	90.10	128.00	199.91	116.31	171.10	0.030**

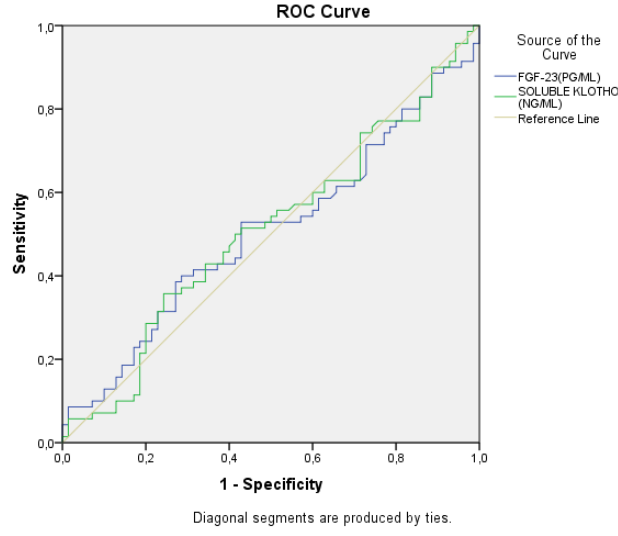
** $p<0.05$

Tabloya göre diyabeti olanların TG değerlerinin daha yüksek olduğu söylenebilir. Diyabet ile TG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) farklılık tespit edilmiştir.

Tablo 20.Gruplar Arası FGF-23 ve Soluble Klotho Değerlerinin Karşılaştırması

	Hasta ve Kontrol Grubu						P
	Kontrol Grubu			Hasta Grubu			
	Ort.	SS	Med.	Ort.	SS	Med.	
SOLUBLE KLOTHO(NG/ML)	95.78	80.32	71.30	89.59	76.32	58.65	0.846
FGF-23(PG/ML)	631.93	670.56	339.10	540.84	526.85	300.40	0.907

Ağız kuruluğu olan grubun FGF-23 ortalaması 540.84 pg/ml, ağız kuruluğu olmayan grubun FGF-23 ortalaması 631.93 pg/ml olarak bulunmuştur. Ağız kuruluğu olan grubun s-klotho ortalaması 89.59 ng/ml, ağız kuruluğu olmayan grubun s-klotho ortalaması 95.78 ng/ml olarak bulunmuştur. Ağız kuruluğu ile FGF-23 ve soluble klotho arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) bir ilişki tespit edilmemiştir.



Şekil 2.Ağız Kuruluşu ile FGF-23 ve Soluble Klotho Arasında Roc Analizi

Tablo 21.Ağız Kuruluşu ile FGF-23 ve Soluble Klotho Arasında Roc Analizi

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ^a	P	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
FGF-23(PG/ML)	.506	.049	0.907	.409	.602
SOLUBLE KLOTHO(NG/ML)	.509	.049	0.846	.413	.606

Cuff off değeri için p değeri anlamsız bulunmuştur($p>0.05$).

Tablo 22.Tüm Hemodiyaliz Hastalarının FGF-23 ve Soluble Klotho Ortalama ve Medyan Değerleri

	SOLUBLE KLOTHO(NG/ML)	FGF-23(PG/ML)
N	140	140
Mean	92.6814	586.3871
Median	60.7000	306.8500

Soluble klotho için medyan değerimiz 60.7, FGF-23 için medyan değerimiz ise 306.85 olarak belirlenmiştir.

Tablo 23.Soluble Klothonun Medyan Değere Göre Ağız Kuruluşu ile İlişkisi

			Hasta ve Kontrol Grubu		Toplam
			Kontrol Grubu	Hasta Grubu	
SOLUBLE KLOTHO Grup (NG/ML)	60.70 ve düşük	N	34	36	70
		Soluble Klotho Grubu ile İlgili Yüzde	48.6%	51.4%	100.0%
		Hasta ve Kontrol Grubu ile İlgili Yüzde	48.6%	51.4%	50.0%
	60.70'ten yüksek	N	36	34	70
		Soluble Klotho Grubu ile İlgili Yüzde	51.4%	48.6%	100.0%
		Hasta ve Kontrol Grubu ile İlgili Yüzde	51.4%	48.6%	50.0%

Soluble klotho değeri 60.70 ve düşük olan grupta ağız kuruluşu olan kişi sayısı 36, olmayan kişi sayısı ise 34'tür. Klotho değeri 60.70'ten yüksek olan grupta ağız kuruluşu olan kişi sayısı 34, olmayan kişi sayısı ise 36'dır. İstatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 24.FGF23'ün Medyan Değere Göre Ağız Kuruluşu ile İlişkisi

			Hasta ve Kontrol Grubu		Toplam
			Kontrol Grubu	Hasta Grubu	
FGF 23 Grup	306.85 ve düşük	N	33	37	70
		FGF 23 Grubu ile İlgili Yüzde	47.1%	52.9%	100.0%
		Hasta ve Kontrol Grubu ile İlgili Yüzde	47.1%	52.9%	50.0%
	306.85'ten Yüksek	N	37	33	70
		FGF 23 Grubu ile İlgili Yüzde	52.9%	47.1%	100.0%
		Hasta ve Kontrol Grubu ile İlgili Yüzde	52.9%	47.1%	50.0%

FGF23 değeri 306.85 ve düşük olan grupta ağız kuruluşu olan kişi sayısı 37, olmayan kişi sayısı ise 33'tür. FGF23 değeri 306.85'ten yüksek olan grupta ağız kuruluşu olan kişi sayısı 33, olmayan kişi sayısı ise 37'dir. İstatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır

4.3. FGF-23 ve Soluble Klotho ile Diğer Parametrelerin Karşılaştırılmasına Ait Veriler

Tablo 25.FGF-23 ve Soluble Klotho ile CA, P, CAXP, PTH Arasında Korelasyon Analizi

		SOLUBLE KLOTHO(NG/ML)	FGF-23(PG/ML)
KALSİYUM	R	.126	.084
	P	.138	.322
FOSFOR	R	.112	.114
	P	.189	.180
CAXP	R	.136	.123
	P	.109	.147
PTH	R	.032	.026
	P	.706	.759

Soluble klotho ve FGF 23 ile kalsiyum, fosfor, CAXP, PTH arasında anlamlı ($p>0,05$) korelasyon bulunmamaktadır.

Tablo 26.FGF-23 ve Soluble Klotho ile Hemodiyaliz Tedavi Süresi Arasında Korelasyon Analizi

		SOLUBLE KLOTHO(NG/ML)		p value	FGF-23(PG/ML)		p value
		Mean	SD		Mean	SD	
HEMODİYALİZ TEDAVİ SÜRESİ (yıl)	1 YILDAN AZ	86.61	77.87	0.305	570.39	589.92	0.433
	1 YIL VE ÜZERİ	94.78	78.48		591.92	609.60	

Tabloya göre $p>0.05$ olduğundan FGF-23 ve soluble klotho ile hemodiyaliz tedavi süresi arasında anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir.

Tablo 27.FGF-23 ve Soluble Klotho ile Yaş Arasında Korelasyon Analizi

		SOLUBLE KLOTHO(NG/ML)	FGF-23(PG/ML)
Yaş	R	.033	.022
	P	.695	.801

Tabloya göre $p>0.05$ olduğundan FGF-23 ve soluble klotho ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 28.FGF-23 ve Soluble Klotho ile Lipitler ve VKİ Arasında Korelasyon Analizi

		SOLUBLE KLOTHO(NG/ML)	FGF-23(PG/ML)
VKİ (kg/m ²)	R	.031	.041
	P	.715	.634
KOLESTEROL	R	.159	.219
	P	.060	.009
LDL	R	.052	.111
	P	.545	.192
HDL	R	-.060	-.011
	P	.479	.899
TG	R	.222	.230
	P	.008	.006

Kolesterol ile FGF23 değeri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon vardır. Bu FGF-23 arttıkça kolesterol de artmaktadır şeklinde söylenebilir. TG ile soluble klotho ve FGF 23 değeri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon vardır. FGF-23 ve s-Klotho ile VKİ arasında ise anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Tablo 29.FGF-23 ve Soluble Klotho ile D Vitamini, ACEi veya ARB, Beta Blokör, Fosfor Bağlayıcı Kullanımı Arasında Korelasyon Analizi

		SOLUBLE KLOTHO(NG/ML)		p value	FGF-23(PG/ML)		p value
		Mean	SD		Mean	SD	
ACEi VEYA ARB KULLANIMI	YOK	92.65	80,29	0.617	581.07	602.50	0.767
	VAR	92.77	72,07		602.96	611.52	
BETA BLOKÖR KULLANIMI	YOK	92.03	80,41	0.547	587.46	633.90	0.560
	VAR	93.81	74,73		584.52	549.68	
FOSFOR BAĞLAYICI KULLANIMI	YOK	75.68	61,01	0.249	462.51	438.63	0.239
	VAR	98.79	82,83		630.89	647.55	
D VİTAMİNİ KULLANIMI	YOK	95.97	78,21	0.499	627.24	619.46	0.425
	VAR	87.75	78,44		525.11	576.32	

Tabloya göre $p > 0.05$ olduğundan FGF-23 ve soluble klotho ile D vitamini, ACEi veya ARB, beta blokör, fosfor bağlayıcı kullanımı arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Tablo 30.FGF-23 ve Soluble Klotho ile Sigara Kullanım Öyküsü Arasında Korelasyon Analizi

		SOLUBLE KLOTHO(NG/ML)	FGF-23(PG/ML)
SİGARA (paket/yıl)	R	.022	-.034
	P	.854	.775

FGF-23 ve soluble klotho ile sigara kullanım öyküsü arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.

Tablo 31.FGF-23 ve Soluble Klotho ile Üre, Kreatinin Değerleri Arasında Korelasyon Analizi

		SOLUBLE KLOTHO(NG/ML)	FGF-23(PG/ML)
ÜRE	R	.037	-.026
	P	.667	.762
KREATİNİN	R	.127	.071
	P	.134	.405

FGF-23 ve soluble klotho ile üre, kreatinin değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 32.FGF-23 ve Soluble Klotho ile DM, HT Arasında Korelasyon Analizi

		SOLUBLE KLOTHO(NG/ML)		p value	FGF-23(PG/ML)		p value
		Mean	SD		Mean	SD	
DM	YOK	98.48	81.98	0.188	610.88	623.43	0.360
	VAR	82.24	70.24		542.30	566.52	
HT	YOK	95.33	89.46	0.686	603.24	710.57	0.441
	VAR	91.51	73.01		578.91	551.94	

Tabloya göre $p > 0.05$ olduğundan FGF-23 ve s-klotho ile DM, HT arasında anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir.

Tablo 33.FGF-23 ve Soluble Klotho ile Albumin Değeri Arasında Korelasyon Analizi

		SOLUBLE KLOTHO(NG/ML)	FGF-23(PG/ML)
ALBUMİN	R	.173	.165
	P	.041	.051

Albumin değeri ile soluble klotho değeri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon vardır. FGF-23 ile albumin değeri arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 34.FGF-23 ve Soluble Klotho ile CRP Arasında Korelasyon Analizi

		CRP	SOLUBLE KLOTHO(NG/ML)	FGF-23(PG/ML)
CRP	r	1	-.169	-.166
	p		.047	.051
	N		140	140

Tabloya göre, CRP ile soluble klotho değeri arasında anlamlı negatif yönlü bir korelasyon tespit edilmiştir. Buna göre, CRP değeri arttığında klotho değeri azalmaktadır. FGF-23 ile CRP arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 35.FGF-23 ile Soluble Klotho Arasında Korelasyon Analizi

		FGF-23(PG/ML)
SOLUBLE KLOTHO(NG/ML)	R	.921
	P	.000

Soluble klotho ile FGF 23 arasında pozitif yönde anlamlı ($p<0.05$) korelasyon bulunmaktadır. Yani soluble klotho arttıkça FGF-23'te artmaktadır.

5. TARTIŞMA

Literatür verileri, kserostomiden muzdarip hemodiyaliz hastalarının oranının yüksek olduğunu ve % 32.9 ile % 76.4 arasında değiştiğini göstermektedir (5,79).

İleri evre KBH'da artan FGF-23 düzeylerine direnç geliştiği ve fosfor birikiminin önlenemediği, $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün azalması ve RAS aktivasyonu gibi süreçlere bağlı olarak böbrek hasarının arttığı gösterilmiştir. Birçok çalışmada FGF-23'ün KBH'lı hastalarda böbrek hasarının progresyonu ve tüm nedenlere bağlı ölümlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (72,73).

Literatürde hemodiyaliz hastalarında ağız kuruluğu ile FGF 23 ve soluble klotho ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bizde yapacağımız çalışma ile bu hastalardaki ağız kuruluğunun fizyopatolojisine katkıda bulunarak, hastaların tedavisi ve hayat kalitelerine katkıda bulunmayı amaçladık.

Nederfors ve arkadaşlarının çalışmasında İsveç'in Halland eyaletinin güney kesimindeki yetişkin nüfusun ulusal nüfus sayımı kayıtlarından 4200 kişi rastgele seçilmiş. Örneklem yaş ve cinsiyete göre sınıflandırılmış. Ağız kuruluğu prevalansını yaş, cinsiyet ve ilaç kullanımıyla kıyasladıkları çalışmada artan yaşla kserostomi oranının arttığını bildirmişlerdir. Kserostominin yaşla birlikte artışı yaşlıların daha fazla ilaç kullanmalarına bağlanmış. Yetişkin popülasyonu üzerinde yapılan bu epidemiyolojik araştırmada kadınların yaştan bağımsız olarak kserostomi prevalansının, erkeklere göre daha yüksek olduğu saptanmış (80). Perez-Gonzalez ve arkadaşları yaptığı kesitsel çalışmada, kserostominin kadınlarda anlamlı derecede daha sık görüldüğü ve yaşla birlikte prevalansında artış olduğu bulunmuştur (81). Bossola ve arkadaşlarının kronik hemodiyaliz hastalarında kserostomi ile ilişkili değişkenleri değerlendirdikleri çalışmada, ağız kuruluğu ile ileri yaşın ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Ağız kuruluğu ile cinsiyet arasında ise ilişki saptanmamıştır (82). Marques ve arkadaşlarının hemodiyaliz hastalarında tükürük akış hızı ile ilişkili faktörleri inceledikleri çalışmada ileri yaş, düşük tükürük akış hızı ile ilişkili bulunmuş (83). Flink ve arkadaşlarının İsveç'te yaptıkları 20 ile 69 yaş aralığındaki bireylerden oluşan çalışmalarında kserostomide cinsiyet farklılıklarına dikkat çekmiş, kserostomi görülme sıklığının kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek olduğu bildirmişlerdir (84). López-Pintor ve arkadaşlarının hemodiyaliz

hastalarında kserostomi ile ilişkili risk faktörlerini inceledikleri araştırmada, kserostomi ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (85)

Çalışmamızda kadınların yüzde 46.8'i ağız kuruluğu olmayan, yüzde 53.2'si ise ağız kuruluğu olan grupta saptanmıştır. Erkeklerin yüzde 52.6'sı ağız kuruluğu olmayan, yüzde 47.4'ü ise ağız kuruluğu olan grupta saptanmıştır. Ağız kuruluğu olmayanların yaş ortalaması 67.07 iken ağız kuruluğu olanların yaş ortalaması ise 68.17 olarak sonuşlanmıştır. Gruplarımız arasında yaş ve cinsiyet ile ağız kuruluğu arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bu sonuç Ikebe ve arkadaşları ve López-Pintor ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalar ile uyumludur (85,86).

Ikebe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ağız kuruluğu olanların anlamlı derecede daha düşük VKİ oranlarına sahip olduğu saptanmış (86). López-Pintor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ağız kuruluğu ile vücut kitle indeksi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış (85)

Çalışmamızın sonuşlarına göre ağız kuruluğu olan grubun vücut kitle indeksi ortalaması 27.32 kg/m² iken ağız kuruluğu olmayan grubun vücut kitle indeksi ortalaması 26.05 kg/m² olarak bulunmuştur. Ağız kuruluğu ile VKİ arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Perez-Gonzalez ve arkadaşları yaptığı kesitsel çalışmada, kserostomi arteriyel hipertansiyon ve diyabet ile ilişkilendirilmiştir (81). HD hastalarında kserostomi ile ilişkili risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada ise ağız kuruluğu ile hipertansiyon arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (85).

Çalışmamızda ağız kuruluğu olan grup ile DM arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bir ilişki tespit edilmiştir. Buna göre, ağız kuruluğu olmayan grubunun %72.9'unda diyabet olmadığı söylenebilir. Benzer şekilde diyabeti olanların %62'sinin ağız kuruluğu olan grupta olduğu söylenebilir. Çalışmamızda ağız kuruluğu ile hipertansiyon arasında ise anlamlı ilişki saptanmamıştır.

López-Pintor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ağız kuruluğu ile tütün tüketimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış (85). Rad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara işenlerin %39'unda, içmeyenlerin ise %12'sinde ağız kuruluğu semptomlarının olduğu

bulunmuştur. Sigara içen kişilerde ağız kuruluğu semptomları yaşayanlar, sigara kullanmayanlara göre önemli ölçüde daha fazla saptanmıştır. (87). Johansson ve arkadaşlarının çalışmasında sigara içmenin gündüz ağız kuruluğu ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu, ancak gece vakti ağız kuruluğu ile ilişkili olmadığını gösterilmiştir (88). Bayraktar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik HD hastalarında sigara kullanımının tükürük akış hızını arttırdığı görülmüş (89).

Bizim çalışmamızda ise ağız kuruluğu ile sigara kullanım öyküsü ilişkili bulunmamıştır. Çalışmamızda sigara kullanım öyküsü sorgulanmıştır ancak hastanın aktif sigara içicisi olup olmadığı ve bıraktıysa ne kadar süre önce bıraktığı sorgulanmamıştır. Gelecekte yapılacak çalışmalarda aktif sigara kullanım öyküsünün de sorgulanması faydalı olabilir.

Bruzda-Zwiech ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada interdiyalitik kilo alımı ile kserostomi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuş (90). Benzer şekilde Bots ve arkadaşları yaptığı çalışmada kserostominin daha yüksek interdiyalitik kilo alımı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (91). Bizim çalışmamızda ağız kuruluğu olanların interdiyalitik kilo alımı daha fazladır ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmamıştır.

Hemodiyaliz hastalarında ağız kuruluğu için risk oluşturabilecek durumların araştırıldığı bir çalışmada ağız kuruluğu ile ACEi, ARB ve beta blokör ilaç kullanımı ilişkili bulunmamış (85). Benzer şekilde Bruzda-Zwiech ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ACEi tedavisi ile hiposalivasyon ilişkili bulunmamış (90). Fan ve arkadaşlarının çalışmasında kserostomi ile ACEi veya ARB kullanımı arasında korelasyon gözlemlenmemiş (92). Nederfors ve arkadaşının yaptığı çalışmada ise tükürük akış hızı ile antihipertansif tedavinin kesilmesi ve yeniden tedaviye başlanması arasındaki ilişki incelenmiştir. Metoprolol kesildiğinde uyarılmamış tükürük salgılama oranında anlamlı bir artış ve ilaç yeniden verildiğinde buna karşılık bir azalma gözlenmiş (91).

Yaptığımız çalışmada beta blokör ilaç kullananların yüzde 52.9'u ağız kuruluğu olan grupta, yüzde 47.1'i ağız kuruluğu olmayan grupta olduğu belirlenmiştir. ACEi veya ARB kullananların yüzde 55.9'u ağız kuruluğu olmayan grupta, yüzde 44.1'i ağız kuruluğu olan grupta olduğu saptanmıştır. ACEi veya ARB ve beta blokör ilaç kullanımı ile ağız kuruluğu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

López-Pintor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ağız kuruluğu ile hemodiyaliz süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış (85). Benzer olarak Bayraktar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik HD hastalarında tükürük akış hızı anlamlı derecede azalmasına rağmen tedavi süresinin HD hastalarında tükürük değişiklikleri üzerinde bir etkisi olmadığı bulunmuş (89). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da diyaliz tedavi süresi ile ağız kuruluğu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Sonuçlarımıza göre diyaliz tedavi süresi 1 yılın üzerinde olanların yüzde 51'inde ağız kuruluğu saptanırken, diyaliz tedavi süresi 1 yılın altında olanların ise yüzde 47.2'sinde ağız kuruluğu saptanmıştır.

Bruzda-Zwiech ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyaliz öncesi serum sodyum konsantrasyonu hiposalivasyon grubunda daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu çalışmada kt/V ile hiposalivasyon da ilişkili bulunmamış (80). Marques ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hemodiyaliz öncesi serum üre yüksekliği, CaxP yüksekliği, daha yüksek PTH değerleri tükürük akış hızı azalması ile ilişkili bulunmuş (83).

Sung ve arkadaşlarının çalışmasında diyabetik HD hastalarında ağız kuruluğu skorları diyabetik olmayanlara göre yüksek saptanmış. Diyabetik HD hastalarında serum trigliserit düzeyleri diyabetik olmayanlara göre daha yüksek, serum kreatinin düzeyleri ise daha düşük saptanmış. Bu durumun diyabet hastalarının anormal lipit profiline ve yağsız vücut kitlesi kaybına eğilimli olmalarından kaynaklandığı düşünülmüş (93).

Yaptığımız çalışmada ağız kuruluğu olan grup ve ağız kuruluğu olmayan grup ile üre ve TG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) farklılık tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre, ağız kuruluğu olmayan grupta üre değerinin ağız kuruluğu olan gruba göre daha yüksek olduğu; ağız kuruluğu olan grupta ise TG değerlerinin daha yüksek olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda tüm hemodiyaliz hastaları içerisinde diyabeti olan ile olmayan gruplar arası TG değerlerinin karşılaştırılması sonucu diyabeti olanların TG değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Diyabet ile TG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) ilişki saptanmıştır. Bu sonuç Sung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayı destekler niteliktedir (93).

Çalışmamızda diyabeti olan hastalarımızın çoğu ağız kuruluğu olan grupta tespit edilmiştir. TG düzeyi ile ağız kuruluğu ilişkisinin öncelikle bu durumdan kaynaklı olabileceğini düşündük. Literatür taraması yaptığımızda hemodiyaliz hastalarında TG düzeyi ile ağız kuruluğu ilişkisini araştıran çalışma bulamadık. Gelecekte yapılacak farklı çalışmalar bu konuda daha iyi fikir sahibi olmamızı sağlayacaktır.

Çalışmamızda ağız kuruluğu ile sodyum, kt/V, CAXP, PTH, kreatinin arasında ise ilişki saptanmadı.

Sonuçlarımıza göre ağız kuruluğu ile FGF-23 ve s-klotho arasında da anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak çalışmamızda ağız kuruluğu ile TG arasında ve FGF-23 ve s-klotho ile TG arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. FGF-23 ve s-klotho'nun ağız kuruluğu ile anlamlı ilişkileri olmasada lipitler üzerinden dolaylı etkileri olabileceği düşünüldü.

Şu anda FGF23'ün lipid düzenlemesini kontrol edebileceği bir biyokimyasal mekanizmayı destekleyen kanıtlar yetersizdir. Aslında FGF23 yapısal olarak hem FGF15/19 hem de FGF21 ile yakından ilişkilidir (94). Deneysel veriler ise FGF21'in lipolizin düzenlenmesindeki rolünü desteklemektedir (95). FGF23'ün öncelikle böbrekte, paratiroid bezinde ve beyin koroid pleksusunda FGFR 1c, 3c ve 4c yoluyla etki ediyor olsa da in vitro çalışmalar FGF23'ün birden fazla FGFR aracılığıyla etki edebildiğini göstermektedir (96,97). Ek olarak, ilerlemiş KBH hastalarında FGF23 konsantrasyonları genel popülasyona göre birkaç kat daha yüksektir (98,99). Dolaşımdaki bu kadar yüksek FGF23 konsantrasyonunun potansiyel biyokimyasal etkileri tam olarak açıklanmamıştır. Bu nedenle, FGF23'ün mineral metabolizmasını düzenlemedeki rolüyle ilgisi olmayan, henüz belirlenmemiş etkilere sahip olma ihtimali vardır. Gelecekte yapılacak daha geniş çaplı çalışmalar, bizlere FGF-23 ve soluble klotho ile ağız kuruluğu ilişkisi konusunda faydalı olabilir.

FGF-23; FGF reseptörü (FGFR) ailesinin 4 reseptöründen birine s-Klotho proteini ile bağlanır ve fosfatürik ve 1.25(OH)2D3 seviyelerini azaltıcı etkisini gösterir (75,76). Soluble Klotho eksikliğinde FGF-23'ün düzeyleri çok yüksek bile olsa reseptör düzeyinde yanıtızlık olur. Bu yanıtızlık sonucunda hiperfosfatemi ortaya çıkar (78).

Biz yaptığımız çalışma ile FGF-23 ve s-klotho ile başta fosfor, kalsiyum, PTH olmak üzere diğer parametrelerin ilişkilerini de inceledik.

Literatürdeki çeşitli çalışmalarda serum FGF23 düzeyi ile P, Ca ve PTH seviyeleri arasında anlamlı ve pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (100,101,102). Yapılan bazı çalışmalarda FGF-23 düzeyleri ile CAXP arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (103,104). Literatürde kalsiyum ve/veya fosfor ile FGF-23 arasında ilişki saptanmayan çalışmalarda vardır (1005,106). Gutierrez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FGF-23 düzeyleri ile PTH arasında ilişki saptanmamıştır (106).

İnci ve arkadaşlarının diyabetik nefropatisi olan hastalarda s-klotho seviyeleri, FGF23 seviyeleri ve albüminüri arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada s-klotho ile kalsiyum, fosfor, PTH arasında anlamlı ilişki bulunmamış (107). Literatürde benzer şekilde s-klotho ile kalsiyum, fosfor, PTH arasında anlamlı ilişki saptanmayan başka çalışmalarda vardır (108,109). Yokoyama ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise soluble klotho düzeyi ile serum fosforu arasında pozitif bir korelasyon, serum kalsiyumu ile negatif korelasyon bulunmuş. Ancak serum s -klotho ile PTH arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış (110). Hemodiyaliz hastalarında s-klotho düzeyleri ile ateroskleroz ilişkisinin incelendiği farklı bir çalışmada, serum s-klotho düzeyi ile serum fosforu ve CAXP arasında negatif korelasyon görülmüş, PTH ile anlamlı ilişki saptanmamış (111).

Yaptığımız çalışmada ise soluble klotho ve FGF 23 ile kalsiyum, fosfor, CAXP, PTH arasında anlamlı ($p>0.05$) korelasyon bulunmamıştır. Katılımcılarımızın yüzde 70'inden fazlasının fosfor bağlayıcı kullanmasının da bu sonuçta etkili olabileceği düşünüldü.

Imanishi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hemodiyaliz hastalarında plazma FGF-23 düzeyi kt/V ile korelasyon göstermemiş (80). Başka bazı çalışmalarda da benzer şekilde FGF-23 ile kt/V arasında ilişki saptanmamış (101,112,113).

Memmos ve arkadaşlarının diyaliz hastalarında soluble klotho ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada, hemodiyaliz tedavi süresi ve kt/V ile s-Klotho düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamış (114). Benzer şekilde Otani-Takei ve arkadaşlarının kronik hemodiyaliz hastalarında soluble-klotho düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmasında, soluble klotho düzeyi ile hemodiyaliz süresi ve kt/V arasında anlamlı ilişki saptanmamış (115). Literatürde hemodiyaliz hastalarında daha yüksek s-klotho değerine sahip olanların, daha uzun diyaliz tedavi süresi ile ilişkili olduğu ancak kt/V ile ilişkinin gösterilmediği çalışmada mevcuttur (116).

Montford ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek plazma FGF23 düzeylerine sahip olanların hemodiyaliz süreleri daha az bulunmuş (102). Literatürde FGF-23 düzeyi ile hemodiyaliz süresi arasında anlamlı ilişki saptanmayan çalışmalarda vardır (112,113). Bunlardan farklı olarak FGF-23 düzeyi ile hemodiyaliz süresi arasında anlamlı ve pozitif korelasyon gösteren çalışma da mevcuttur (100).

Çalışmamızda FGF-23 ve soluble klotho ile hemodiyaliz tedavi süresi ve kt/V arasında anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir.

Mizuri ve arkadaşlarının çalışmasında en düşük FGF-23 grubundaki hastalar en yüksek yaş ortalamasına sahipmiş (101). Montford ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en yüksek plazma FGF23 değerine sahip katılımcılar, daha genç yaşta olma eğiliminde bulunmuş (102). Literatürde FGF-23 düzeyi ile yaş arasında ilişki saptanmayan çalışmalarda vardır (112,113,117)

Yamazaki ve arkadaşlarının sağlıklı kişilerde s-klotho ile yaş arasındaki ilişkiyi görmek amacıyla yaptıkları çalışmada, s-klotho seviyesi gençlerde daha yüksekken, yaşlı bireylerde daha düşük bulunmuş (118). Benzer şekilde literatürde serum soluble klotho seviyeleri ile hastaların yaşı arasında anlamlı negatif korelasyon bulunan çalışmalar vardır (108,119). Literatürde s-klotho ile yaş arasında ilişki saptanmayan çalışmalarda vardır (107,110,111)

Bizim çalışmamızda FGF-23 ve soluble klotho ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Mirza ve arkadaşlarının normal böbrek fonksiyonuna sahip kişilerde yaptığı FGF-23 düzeyi ile metabolik kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmada, FGF23 yüksekliği ile trigliserit ve VKI artışı, HDL düşüklüğü ilişkili bulunmuş (120). Başka bir çalışmada benzer şekilde FGF23 yüksekliği olanlarda HDL düzeyleri düşük bulunmuş ancak farklı olarak VKI düşük bulunmuş (102). Ashikaga ve arkadaşlarının çalışmasında FGF23, total kolesterol ve non-HDL kolesterol ile ters korelasyon göstermiş (103). Literatürde FGF-23 düzeyi ile lipitler arasında ilişki bulunmayan çalışmalar da mevcuttur (112,113).

Literatürde hemodiyaliz hastalarında yapılan bazı çalışmalarda soluble klotho düzeyi ile lipitler arasında anlamlı ilişki saptanmamış (109,111,114)

Sonuçlarımıza göre kolesterol ile FGF23 değeri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon vardır. Bu FGF-23 arttıkça kolesterol de artmaktadır şeklinde söylenebilir. TG ile soluble klotho ve FGF 23 değeri arasında da pozitif yönde anlamlı bir korelasyon vardır.

Desjardins ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FGF-23 seviyesi ile D vitamini ve fosfor bağlayıcı kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmış. FGF-23 seviyesi ile ACEi, ARB kullanımı arasında ilişki saptanmamış (117). Başka bir çalışmada, hemodiyaliz hastalarında artan serum FGF-23 düzeylerinin aktif D vitamini tedavisi ile ilişkili olduğu bulunmuş (101). Literatürde serum FGF-23 düzeyleri ile ACEi, ARB, beta blokör kullanımı arasında ilişki saptanmayan çalışmalarda vardır (112,113). Gutierrez ve arkadaşlarının çalışmasında FGF-23 ile fosfor bağlayıcı arasında ilişki saptanmamış (106).

Farias-Basulto ve arkadaşları erken evre diyabetik nefropatisi olan kişiler ile sağlıklı bireylerin kullandıkları ACEi, ARB ilaçlarının s-Klotho düzeylerine etkilerini araştırdıkları çalışmada, s-Klotho ile ACEi, ARB kullanımı arasında korelasyon saptanmamış (121). Benzer şekilde yapılan farklı bir çalışmada da soluble klotho düzeyi ile ACEi, ARB kullanımı arasında ilişki saptanmamış. Daha yüksek s-Klotho değerine sahip olanlarda, daha fazla D vitamini kullanımı saptanmış (116). Nowak ve arkadaşları hemodiyaliz hastalarında s-klotho'nun prognostik değerini inceleyen çalışmasında, s-klotho ile fosfor bağlayıcı, D vitamini kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmamış ancak ACEi veya ARB ve beta-blokör kullanımı ile s-klotho arasında ise anlamlı negatif korelasyon bulunmuş (122). Diyabetik nefropatisi olan hastalarda s-Klotho seviyeleri ve albüminüri arasındaki ilişkiyi inceleyen farklı bir çalışmada s-Klotho ile ACEi kullanımı arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuş, ARB kullanımı ile ilişki bulunmamış (107). Benzer şekilde yapılan farklı bir çalışmada da soluble klotho düzeyi ile ACEi veya ARB kullanımı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptanmış. Soluble klotho düzeyi ile fosfor bağlayıcı ve D vitamini kullanımı arasında ise anlamlı ilişki bulunmamış (115).

Literatürde ilaç kullanımı ile FGF-23 ve s-Klotho düzeyleri arasında farklı sonuçlar çıkan birçok çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamızda ise FGF-23 ve s-Klotho düzeyleri ile

ACEi veya ARB, beta-blokör, D vitamini ve fosfor bağlayıcı kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Vervloet ve arkadaşlarının çalışmasında KBH hastalarında FGF-23 düzeyinin sigara kullanımı ile pozitif korelasyonu olduğu gösterilmiş (123). Literatürde FGF-23 düzeyi ile sigara arasında ilişki saptanmayan çalışmada vardır (113).

Literatürde hemodiyaliz hastalarında mortalite ve komplikasyonlarla s-klotho düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen bazı çalışmalarda, sigara ile soluble klotho arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (109,115).

Bizim çalışmamızda sigara kullanım öyküsü ile FGF-23 ve soluble klotho düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sliem ve arkadaşlarının hemodiyaliz hastalarında yaptığı çalışmada FGF23 düzeyi ile serum üre, kreatinin seviyeleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu gösterilmiş (124). KBH ve hemodiyaliz hastalarında yapılan farklı çalışmalarda FGF-23 düzeyi ile kreatinin arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuş (105,106). Literatürde hemodiyalize giren kişilerde FGF-23 düzeyi ile kreatinin arasında anlamlı ilişki saptanmayan çalışmalarda mevcuttur (112,113)

Sağlıklı kişilerde yapılan bir çalışmada soluble klotho düzeyi ile BUN ve kreatinin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (118). Hemodiyalize giren kişilerde yapılan bir çalışmada ise soluble klotho düzeyi ile kreatinin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (116). Hemodiyalize giren kişilerde yapılan farklı bazı çalışmalarda ise üre ve/veya kreatinin ile s-Klotho arasında ilişki görülmemiştir (114,115).

Yaptığımız çalışmada FGF-23 ve soluble klotho ile üre ve kreatinin değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Montford ve arkadaşlarının hemodiyaliz hastalarında yaptığı çalışmada en yüksek plazma FGF23 değerine sahip katılımcıların diyabet hastası olma olasılıkları daha düşük bulunmuş (102). Literatürde hemodiyaliz hastalarında diyabet veya hipertansiyon ile FGF-23 düzeyi arasında ilişki görülmeyen çalışmalar da vardır (112,113).

Memmos ve arkadaşlarının diyaliz hastalarında s-klotho ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada, düşük klotho grubundaki hastalarda yüksek

klotho grubuna kıyasla daha sık hipertansiyon olduğu tespit edilmiş, diyabetle ise anlamlı ilişki saptanmamış (114). Başka bir çalışmada ise farklı olarak s-Klotho ile HT arasında anlamlı ilişki saptanmazken, serum klotho düzeyi ile diyabet arasında negatif korelasyon görülmüş (109). Literatürde s-klotho düzeyi ile DM ve HT arasında anlamlı ilişki saptanmayan çalışmalarda mevcuttur (116,122).

Çalışmamızda FGF-23 ve s-Klotho düzeyi ile diyabet ve hipertansiyon arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

KBH veya hemodiyaliz hastalarında yapılan bazı çalışmalarda FGF-23 düzeyi ile serum albumin düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon vardır (105,113). Farklı olarak diyalize giren kişilerde FGF-23 düzeyi ile serum albumin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmayan çalışmalarda mevcuttur (102,103,106)

Yapılan bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında s-Klotho düzeyi ile CRP arasında negatif korelasyon bulunurken, albumin ile s-Klotho arasında ilişki saptanmamıştır (111). Literatürde hemodiyaliz hastalarında s-klotho ile albumin arasında anlamlı ilişki saptanmayan farklı çalışmalar da mevcuttur (115,116). Soluble klotho ile CRP arasında ilişki bulunmayan çalışmada vardır (114)

Literatürde hemodiyaliz hastalarında FGF-23 düzeyi ile CRP arasında anlamlı ilişki bulunmayan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (103,113). Farklı olarak KBH hastalarında FGF-23 düzeyi ile CRP arasında anlamlı pozitif korelasyon olan çalışmada vardır (117)

Sonuçlarımıza göre albumin değeri ile soluble klotho değeri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon, CRP ile soluble klotho değeri arasında ise anlamlı negatif yönlü bir korelasyon tespit edilmiştir. FGF-23 ile albumin değeri ve CRP arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı.

Diyabetik hastalarda FGF-23 ve soluble klotho düzeyleri ve erken nefropati ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, s-Klotho düzeyleri ile FGF-23 arasında pozitif bir korelasyon bulunmuş (121). Diyabetik nefropatili hastalarda yapılan başka bir çalışmada, s-Klotho ile FGF23 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulunmuş (107). Çalışmamıza göre de diğer çalışmalara benzer şekilde soluble klotho ile FGF 23 arasında pozitif yönde anlamlı ($p<0.05$) korelasyon bulunmuştur.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda hemodiyalize giren kişilerde ağız kuruluğu ile FGF-23 ve soluble kloho ilişkisi incelenmiştir.

70 ağız kuruluğu olan hemodiyaliz hastası ve 70’de ağız kuruluğu olmayan hemodiyaliz hastası olmak üzere çalışmaya toplam 140 kişi alınmıştır.

Aşağıda verilen sonuçlar bulunmuştur.

- 1) Diyabeti olan kişilerde ağız kuruluğu daha sık olduğu bulunmuştur.
- 2) Ağız kuruluğu olan grupta trigliserit değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.
- 3) Tüm katılımcılar içerisinde diyabeti olan kişilerde trigliserit değerleri, diyabeti olmayanlara göre yüksek bulunmuştur.
- 4) Ağız kuruluğu olmayan grupta üre değerinin, ağız kuruluğu olan gruba göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.
- 5) Kolesterol ile FGF23 değeri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulunmuştur.
- 6) Trigliserit ile soluble kloho ve FGF-23 değeri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulunmuştur.
- 7) Albumin değeri ile soluble kloho değeri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulunmuştur.
- 8) CRP ile soluble kloho değeri arasında anlamlı negatif yönlü bir korelasyon tespit edilmiştir.
- 9) Soluble kloho ile FGF 23 arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur.

Sonuçlarımıza göre ağız kuruluğu ile FGF-23 ve s-Kloho düzeyleri arasında ilişki bulunmadı. Ancak çalışmamızda ağız kuruluğu ile trigliserit arasında ve FGF-23 ve s-Kloho ile trigliserit arasında ilişki bulunmuştur. Ağız kuruluğu olanlarda daha fazla diyabet öyküsü olmasından kaynaklı da trigliserit düzeylerinin yüksek olabileceği düşünülmüştür. Bunun haricinde FGF-23 ve s-Kloho’nun ağız kuruluğu ile anlamlı ilişkileri olmasada lipitler üzerinden dolaylı etkileri olabileceği de düşünüldü. Şu anda FGF-23’ün lipit metabolizmasını düzenlemesi ile ilgili etkileri net değildir. Ancak yapılan bazı çalışmalar, FGF-23’ün şu an

etki ettiği bilinen bilinen FGFR reseptörleri dışında farklı FGFR reseptörleri vasıtasıyla da etkileri olabileceğini göstermektedir. Hemodiyaliz hastalarında FGF23 konsantrasyonları genel popülasyona göre çok daha yüksektir. Dolaşımdaki bu kadar yüksek FGF-23 konsantrasyonunun potansiyel biyokimyasal etkileri tam olarak açıklanmamıştır. Bu nedenle, FGF23'ün henüz belirlenmemiş etkilere sahip olma ihtimali vardır. Yapılacak geniş çaplı çalışmalar bizlere hemodiyaliz hastalarında FGF-23 ve soluble klotho ile ağız kuruluğu ilişkisi konusunda faydalı olabilir.

Çalışmamızdaki katılımcıların yaş ortalaması yüksek, kullandığı ilaç sayıları ve eşlik eden hastalıkları fazlaydı. Literatürde çoğu çalışmada ağız kuruluğu ile ilişkili bulunan ileri yaş, kadın cinsiyet, sigara kullanımı gibi durumların, bu faktörlerden kaynaklı olarak çalışmamızda ağız kuruluğu ile ilişkili çıkmamış olabileceği düşünölmüştür. Gelecekte yapılacak daha genç popülasyona sahip, eşlik eden hastalıkları ve kullandığı ilaç sayısı az olan hemodiyaliz hastalarını içeren çalışmaların faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. United States Renal Data System. US Renal Data System 2019 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States.
2. Davison SN, Jhangri GS, Johnson JA. Cross-sectional validity of a modified Edmonton symptom assessment system in dialysis patients: a simple assessment of symptom burden. *Kidney Int.* 2006; 69:1621–1625.
3. Weisbord SD, Fried LF, Mor MK, Resnick AL, Unruh ML, Palevsky PM ve ark. Renal provider recognition of symptoms in patients on maintenance hemodialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2:960–967.
4. Bossola M. Xerostomia in patients on chronic hemodialysis: An update. *Semin Dial.* 2019 Sep;32(5):467-474.
5. Bots CP, Brand HS, Veerman ECI, Valentijn-Benz M, Van Amerongen BM, Valentijn RM ve ark. Interdialytic weight gain in patients on hemodialysis is associated with dry mouth and thirst. *Kidney Int.* 2004; 66:1662–1668
6. Gavalda C, Bagan J, Scully C, Silvestre FJ, Milan MA, Jimenez Y (1999) Renal hemodialysis patients: oral salivary, dental and periodontal findings in 105 adult cases. *Oral Dis* 5:299–302
7. Kho HS, Lee SW, Chung SC, Kim KY (1999) Oral manifestations and salivary flow rate, pH, and buffer capacity in patients with end-stage renal disease undergoing haemodialysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 88:316–319
8. Richter B, Haller J, Hafner D, Leifheit-Nestler M. Klotho modulates FGF23- mediated NO synthesis and oxidative stress in human coronary artery endothelial cells. *Pflugers Arch.* 2016; 468:1621–35.
9. Zheng S, Zhang S, Song Y, Guo W, Zhai W, Qiu X, Li J. MicroRNA-297a regulates vascular calcification by targeting fibroblast growth factor 23. *J Basic Med Sci.* 2016; 19:1331–6
10. Stubbs J, Liu S, Quarles LD. Phosphorus Metabolism And Management In Chronic Kidney Disease: Role of Fibroblast Growth Factor 23 in Phosphate Homeostasis and Pathogenesis of Disordered Mineral Metabolism in Chronic Kidney Disease. *Semin Dial.* 2007 Jul 17;20(4):302–8.

11. Maltese G, Karalliedde J. The Putative Role of the Antiageing Protein Klotho in Cardiovascular and Renal Disease. *Int J Hypertens*. 2012; 2012:1–5.
12. Kim HR, Nam BY, Kim DW, Kang MW, Han JY, Lee MY ve ark. Circulating α -Klotho levels in CKD and relationship to progression. *Am J Kidney Dis*, 61 (2013), pp. 899-909
13. Canalejo R, Canalejo A, Martinez-Moreno JM, Rodriguez-Ortiz ME, Estepa JC, Mendoza FJ ve ark. FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21: 1125–1135.
14. Lopez I, Rodriguez-Ortiz ME, Almaden Y, Guerrero F, de Oca AM, Pineda C, ve a. Direct and indirect effects of parathyroid hormone on circulating levels of fibroblast growth factor 23 in vivo. *Kidney Int* 2011/04/29. 2011; 80: 475–482
15. Nguyen Chi Tai, Soo-A Kim, Sang-Gun Ahn. Soluble klotho regulates the function of salivary glands by activating KLF4 pathways. *AGING* 2019, Vol. 11, No. 19, 8254-69
16. “KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease,” *Kidney Int. Suppl.*, vol. 3, no. 1, 2013, [Online].
17. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):825-30.
18. T.C. Sağlık Bakanlığı THSK. Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı 2014-2017 In: Kurumu THS, editor.: T.C. Sağlık Bakanlığı; Ankara 2014.
19. Sterner G, Frennby B, Mansson S, Nnyman U, Westen D V, Alme T, Determining ‘true’ glomerular filtration rate in healthy adults using infusion of inulin and comparing it with values obtained using other clearance techniques or prediction equations. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*; 42: 278285,2008
20. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int*, 38 (1), 167-84, Jul 1990.
21. Brenner BM. Brenner and Rector's *The Kidney*. 8th ed.,Chapter 21, p686, Saunders,2239p ,2008.

22. Cameron JS, Greger R. Renal function and testing of function. Oxford Textbook of Clinical Nephrology (Vol.1), Oxford University Press, 39,1998.
23. Doolan PD, Alpen EL, Theil GB. A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. Am J Med, 32:65-79,1962.
24. Kim KE, Onesti G, Ramirez O, Brest AN, Swartz C. Creatinine clearance in renal disease. A reappraisal. Br Med J, 4:11-14,1969.
25. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron, 16:31-41,1976.
26. Süleymanlar G, Utaş C, 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(6):1862-71.
27. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, ve ark. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease- A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11(7): e0158765.
28. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly TN, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. Kidney Int. 2015;88(5):950-7.
29. A. S. Levey and J. Coresh, "Chronic kidney disease," Lancet, vol. 379, no. 9811, pp. 37 165–180, 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(11)60178-5.
30. "Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı," 2018. [Online].
31. Becker G, Fairley K. Urinalysis. In Massry SG, Glassock RJ, ed. Textbook of Nephrology, 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1765-1783.
32. Hsu C, McCulloch C, Curhan G. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. J Am Soc Nephrol 2002; 13:504- 510.
33. Harnett J, Foley R, Kent G, Barre P, Murray D, Parfrey P. Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors. 1995;47;884-890.
34. Chan M, Persaud J. Pathogenic roles of post-heparin lipases in lipid abnormalities in hemodialysis patients. Kidney int 1991; 25:815.

35. Hsu C, Chertow G. Elevations of serum phosphorus and potassium in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(8):1419-1425
36. Alpern R, Sakhaee K. The clinical spectrum of chronic metabolic acidosis: Homeostatic mechanism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:201.
37. Toussaint N, Kerr P. Vascular calcification and arterial stiffness in chronic kidney disease: implications and management. *Nephrology (Carlton)*. 2007; 12(5):500- 9.
38. Silver J and Naveh-Many T, "FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease," *Nat. Rev. Nephrol.* 2013 911, vol. 9, no. 11, pp. 641–649, 2013.
39. Lullo LD, House A, Gorini A, Santoboni A, Russo D, and Ronco C, "Chronic kidney disease and cardiovascular complications," *Heart Fail. Rev.*, vol. 20, no. 3, pp. 259–272, 2015.
40. Angelantonio ED, Danesh J, Eiriksdottir G, and Gudnason V, "Renal function and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and systematic review," *PLoS Med.*, vol. 4, no. 9, pp. 1497–1507, 2007.
41. Housman AE, Shropshire Lad A. Incidence and prevalence. United States Renal Data System. 2010 Annual Data Report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States, vol 2 Atlas of ESRD. 2010.
42. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 suppl 1): S1–266.
43. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al, for the ONTARGET Investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547–53.
44. Bonomini M, Vecchio LD, Sirolli V, Locatelli F. New treatment approaches for the anemia of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 2016. 67(1): p. 133-142.
45. Kraut, J.A. and N.E. Madias, Metabolic Acidosis of CKD: An Update. *Am J Kidney Dis*, 2016. 67(2): p. 307-17.
46. Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and

- Treatment of Chronic Kidney Disease- Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 113: S1-130.
47. Kraut, J.A. and I. Kurtz, Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *Am J Kidney Dis*, 2005. 45(6): p. 978-93.
 48. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(11):2135-41.
 49. Türkiye 2019 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu. T.C.: TÜRK NEFROLOJİ DERNEĞİ YAYINLARI; Ankara 2020. Report No.: 978-605-62465-0-0.
 50. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, ve ark. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *The New England journal of medicine*. 2010;363(7):609-19.
 51. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, ve ark. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014;63(5):713-35.
 52. T. Akpolat and C. Utaş, “Diyaliz: Genel Bilgiler,” in *Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı 1*, 2008, pp. 22–29.
 53. Himmelfarb J and Ikizler TA, “Hemodialysis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 363, no. 19, pp. 1833–1845, 2010.
 54. Basile C, Davenport A, Mitra S, Pal A, Stamatialis D, Chrysochou C ve ark., “Frontiers in hemodialysis: Innovations and technological advances,” *Artif. Organs*, vol. 45, no. 2, pp. 175–182, Feb. 2021.
 55. Morfin, JA, Fluck, RJ, Weinhandl ED, Kansal S, McCullough PA ve Komenda P. Intensive hemodialysis and treatment complications and tolerability. *American journal of kidney diseases*, 2016; 68(5): 43-50.
 56. Raja SM, ve Seyoum Y. Intradialytic complications among patients on twice-weekly maintenance hemodialysis: an experience from a hemodialysis center in Eritrea. *BMC nephrology*, 2020; 21(1): 1-6.

57. Roberti J, Cummings A, Myall M, Harvey J, Lippiett K, Hunt, K ve ark. Work of being an adult patient with chronic kidney disease: a systematic review of qualitative studies. *BMJ open*, 2018; 8(9): 2350-7
58. Barzegar H, Moosazadeh M, Jafari H, and Esmaeili R. "Evaluation of dialysis adequacy in hemodialysis patients: A systematic review," *Urol. J.*, vol. 13, no. 4, pp. 2744–2749, Aug. 2016.
59. National Kidney Foundation "KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 66, no. 5, pp. 884–930, Nov. 2015.
60. Saha, M., ve Allon, M. Diagnosis, treatment, and prevention of hemodialysis emergencies. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2017; 12(2): 357-69.
61. Checheriță IA, Turcu F, Dragomirescu RF, ve Ciocâlțeu A. Chronic complications in hemodialysis: correlations with primary renal disease. *Rom J Morphol Embryol*, 2010; 51(1): 21-6.
62. Keçeci AD ve Özdemir F. (2005). Ağız kuruluşunun etiyolojisi ve tedavisinde günümüzdeki yaklaşım. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 12(4), 58-67.
63. Russo LL, Guida L, Masi MD, Buccelli C, Giannatempo G, Fede DO ve ark. (2012). Adverse drug reactions in the oral cavity. *Current pharmaceutical design*, 18(34), 5481-5496.
64. Mc Donald E, Marino C. Dry mouth: Diagnosing and treating its multiple causes. *Geriatrics* 1991; 46:61-3.
65. Flynn AA. Counseling special populations on oral health care needs: Patients who are at increased risk for oral disease need to take special care of their teeth. *Am Pharm* 1993; 33:33-9.
66. Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, ve ark. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci* 2001 May 22;98(11):6500–5.
67. Liu S, Zhou J, Tang W, Jiang X, Rowe DW, Quarles LD. Pathogenic role of Fgf23 in Hyp mice. *Am J Physiol Metab* 2006 Jul; 291(1): E38–49.

68. Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N. Identification of a Novel Fibroblast Growth Factor, FGF-23, Preferentially Expressed in the Ventrolateral Thalamic Nucleus of the Brain. *Biochem Biophys Res Commun* 2000 Oct;277(2):494–8.
69. Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and Function of the FGF23/Klotho Endocrine Pathways. *Physiol Rev.* 2012 Jan;92(1):131–55.
70. Itoh N, Ornitz DM. Functional evolutionary history of the mouse Fgf gene family. *Dev Dyn* 2008 Jan;237(1):18–27.
71. Jüppner H. Phosphate and FGF-23. *Kidney Int.* 2011 Apr;79: S24–7.
72. Jean G, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, ve ark. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009 Sep 1;24(9):2792–6.
73. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A, ve ark. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) Predicts Progression of Chronic Kidney Disease: The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007 Aug 15;18(9):2600–8.
74. Oliveira RB, Moysés RM. FGF-23: state of the art. *J Bras Nefrol.* 2010 Jul-Sep;32(3):323-31
75. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, ve ark. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006 Dec 29;444(7120):770–4.
76. Kumar R. Tumor-induced osteomalacia and the regulation of phosphate homeostasis. *Bone* 2000 Sep;27(3):333–8.
77. Amann K, Gross ML, London GM RE. Hyperphosphataemia—a silent killer of patients with renal failure *Nephrol Dial Transpl.* 1999;14(9):2085–7.
78. Kho HS, Lee SW, Chung SC, Kim YK (1999) Oral manifestations and salivary flow rate, pH, and buffer capacity in patients with end-stage renal disease undergoing haemodialysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 88:316–319
79. Niderfors, T., Isaksson, R., Mörnstad, H. and Dahlöf, C. (1997). Prevalence of perceived symptoms of dry mouth in an adult Swedish population--relation to age, sex and pharmacotherapy. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 25(3), 211- 216.
80. Pérez-González A, Suárez-Quintanilla J-A, Otero-Rey E, Blanco-Carrión A, Gómez-García F-J, Gándara-Vila P. (2021). Association between xerostomia, oral and general

- health, and obesity in adults. A cross-sectional pilot study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*, 26(6): e762-e769.
81. Bossola M, Di Stasio E, Giungi S, Vulpio C, Papa V, Rosa F ve ark. Xerostomia is associated with old age and poor appetite in patients on chronic hemodialysis. *J Ren Nutr.* 2013 Nov;23(6):432-7.
 82. Marques PL, Libório AB, Saintrain MV. (2015). Hemodialysis-specific factors associated with salivary flow rates. *Artif Organs* 39(2):181-6.
 83. Flink H, Bergdahl M, Tegelberg A, Rosenblad A, Lagerlöf F. (2008). Prevalence of hyposalivation in relation to general health, body mass index and remaining teeth in different agegroups of adults.
 84. López-Pintor R-M, López-Pintor L, Casañas E, Arriba L, Hernández G. (2017). Risk factors associated with xerostomia in haemodialysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017 Mar 1;22(2): e185-e192
 85. Ikebe K, Morii K, Kashiwagi J, Nokubi T. and Ettinger RL. (2005). Impact of dry mouth on oral symptoms and function in removable denture wearers in Japan. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 99(6), 704-710.
 86. Rad M, Kakoie S. and Pourdamghan N. (2010). Effect of Long-term Smoking on Whole-mouth Salivary Flow Rate and Oral Health. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, 4(4), 110-114.
 87. Johansson AK, Johansson A, Unell L, Ekback G, Ordell S, Carllson GE. (2009). A 15-yr longitudinal study of xerostomia in a Swedish population of 50-yr-old subjects. *Eur J Oral Sci.*, 117(1):13-9.
 88. Bayraktar G, Kazancioglu R, Bozfakioglu S, Ecdet T, Yildiz A, Ark E. Stimulated salivary flow rate in chronic hemodialysis patients. *Nephron.* 2002 Jun;91(2):210-4.
 89. Bruzda-Zwiech A, Szczepanska J, Zwiech R (2014). Sodium gradient, xerostomia, thirst and inter-dialytic excessive weight gain: a possible relationship with hyposalivation in patients on maintenance hemodialysis. *Int Urol Nephrol.* 46(7):1411-7.
 90. Nederfors T, Dahlöf C. (1996). Effects on salivary flow rate and composition of withdrawal of and re-exposure to the beta 1-selective antagonist metoprolol in a hypertensive patient population. *Eur J Oral Sci.* 104(3):262-8.

91. Fan WF, Zhang Q, Luo LH, Niu JY, Gu Y. Study on the clinical significance and related factors of thirst and xerostomia in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2013; 37:464-74
92. Sung JM, Kuo SC, Guo NR, Chuang SF, Lee SY, Huang JY. The role of oral dryness in interdialytic weight gain by diabetic and non-diabetic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* (2006) 21: 2521–2528
93. Fukumoto S. Actions and mode of actions of FGF19 subfamily members. *Endocr J.* 2008;55(1):23–31.
94. Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N. Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 277:494–498.
95. Kurosu H, Choi M, Ogawa Y, Dickson AS, Goetz R, Eliseenkova AV ve ark. Tissue-specific Expression of betaklotho and Fibroblast Growth Factor (FGF) Receptor Isoforms Determines Metabolic Activity of FGF19 and FGF21. *J Biol Chem.* 2007; 282:26687–26695.
96. Liu S, Quarles LD. How Fibroblast Growth Factor 23 Works. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:1637–1647.
97. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Juppner H, Jonsson K. 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; 64:2272–2279.
98. Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collerone G, Sarwar A, Hoffmann U, Coglianese E, Christenson R, Wang TJ, deFilippi C, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation.* 2009; 119:2545–2552.
99. Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K, Nagasue K, Okuno S, Yoshihara A, Miura M ve ark. FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney International*, Vol. 65 (2004), pp. 1943–1946
100. Mizuri S, Nishizawa Y, Yamashita K, Ono K, Oda M, Usui K, Şigemoto K. Lower serum fibroblast growth factor-23 levels may suggest malnutrition in maintenance haemodialysis patients. *Nephrology* 19 (2014) 568–573

101. Montford JR, Chonchol M, Cheung AK, Kaufman JS, Greene T, Roberts WL ve ark. Low body mass index and dyslipidemia in dialysis patients linked to elevated plasma fibroblast growth factor 23. *Am. J. Nephrol.* 2013; 37: 183–90.
102. Ashikaga E, Honda H, Suzuki H, Hosaka N, Hirai Y, Sanada D. Impact of fibroblast growth factor 23 on lipids and atherosclerosis in hemodialysis patients. *Ther. Apher. Dial.* 2010; 14: 315–22.
103. Unsal A, Kose Budak S, Koc Y, Basturk T, Sakaci T, Ahabab E ve ark. Relationship of fibroblast growth factor 23 with left ventricle mass index and coronary calcification in chronic renal disease. *Kidney Blood Press Res* 2012;36(1):55-64.
104. Titan SM, Zatz R, Gracioli FG, Reis LM, Barros RT, Jorgetti V ve ark. FGF-23 as a predictor of renal outcome in diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 Feb;6(2):241-7
105. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A. ve ark. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359:584-92.
106. Inci A, Sari F, Coban M, Olmaz R, Dolu S, Sarıkaya M ve ark. Soluble Klotho and fibroblast growth factor 23 levels in diabetic nephropathy with different stages of albuminuria. *J Investig Med.* 2016 Aug;64(6):1128-33.
107. Scholze A, Liu Y, Pedersen L, Xia S, Roth HJ, Hoher B ve ark. Soluble α -klotho and its relation to kidney function and fibroblast growth factor-23. *J Clin Endocrinol Metab* . 2014 ;99(5): E855-61.
108. Wei H, Li H, Song X, Du X, Cai Y, Li C ve ark. Serum klotho: a potential predictor of cerebrovascular disease in hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2019. 21;20(1):63.
109. Yokoyama K, Imura A, Ohkido I, Maruyama Y, Yamazaki Y, Hasegawa H. ve ark. Serum soluble α -klotho in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2012 May;77(5):347-51.
110. Yu L, Kang L, Ren X-Z, Diao Z-L, Liu W-H. Circulating α -Klotho Levels in Hemodialysis Patients and Their Relationship to Atherosclerosis. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(4):1174-1182.
111. Kirkpantur A, Balci M, Gurbuz OA, Afsar B, Canbakan B, Akdemir R ve ark. Serum fibroblast growth factor-23 (FGF-23) levels are independently associated with left

- ventricular mass and myocardial performance index in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011 Apr;26(4):1346-54.
112. Balci M, Kirkpantur A, Gulbay M, Gurbuz OA. Plasma fibroblast growth factor-23 levels are independently associated with carotid artery atherosclerosis in maintenance hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2010 Oct;14(4):425-32.
 113. Memmos E, Sarafidis P, Pateinakis P, Tsiantoulas A, Faitatzidou D, Giamalis P. Ve ark. Soluble Klotho is associated with mortality and cardiovascular events in hemodialysis. *BMC Nephrol*. 2019 Jun 11;20(1):217.
 114. Otani-Takei N, Masuda T, Akimoto T, Honma S, Watanabe Y, Shiizaki K, ve ark. Association between Serum Soluble Klotho Levels and Mortality in Chronic Hemodialysis Patients. *Int J Endocrinol*. 2015:2015:406269.
 115. YuL-X, Liu Q-F, Feng J-H, Li S-S, Gu X-X, Xiong Y. Association of Soluble Klotho Level with Adverse Outcomes in Patients on Maintenance Hemodialysis Dis Markers. 2020 Nov 12:2020:4923970.
 116. Desjardins L, Liabeuf S, Renard C, Lenglet A, Lemke H-D, Choukroun G ve ark. FGF23 is independently associated with vascular calcification but not bone mineral density in patients at various CKD stages. *Osteoporos Int*; 2012 July; 23:2017-25
 117. Yamazaki Y, Imura A, Urakawa I, Shimada T, Murakami J, Aono Y ve ark. (2010). Establishment of sandwich ELISA for soluble alpha-Klotho measurement: Age-dependent change of soluble alpha-Klotho levels in healthy subjects. *Biochemical and biophysical research communications*, 398(3), 513-518.
 118. Lisowska KA, Storoniak H, Soroczyńska-Cybula M, Maziewski M, Dębska-Ślizień A. Serum Levels of α -Klotho, Inflammation-Related Cytokines, and Mortality in Hemodialysis Patients. *J Clin Med*. 2022 Nov 2;11(21):6518.
 119. Mirza MA , Alsiö J, Hammarstedt A, Erben RG, Michaëlsson K, Tivesten A. ve ark. Circulating Fibroblast Growth Factor-23 Is Associated With Fat Mass and Dyslipidemia in Two Independent Cohorts of Elderly Individuals. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2011 ;31(1):219-27.
 120. Farías-Basulto A, Martínez-Ramírez HR, Gómez-García EF, Cueto-Manzano AM, Cortés-Sanabria L, Hernández-Ramos LE, ve ark.. Circulating Levels of Soluble Klotho and Fibroblast Growth Factor 23 in Diabetic Patients and Its Association with Early Nephropathy. *Arch Med Res* 2018 Oct ;49(7):451–5.

121. Nowak A, Friedrich B, Artunc F, Serra A, Breidhardt T, Twerenbold R. Prognostic value and link to atrial fibrillation of soluble Klotho and FGF23 in hemodialysis patients. *PLoS One*. 2014 Jul 3;9(7):e100688.
122. Vervloet MG, Zuilen AD, Heijboer AC, Wee1 PM, Bots ML, Blankestijn PJ, Wetzels FM. Fibroblast growth factor 23 is associated with proteinuria and smoking in chronic kidney disease: an analysis of the MASTERPLAN cohort. *BMC Nephrol*. 2012 Apr 24;13:20.
123. Sliem H, Tawfik G, Moustafa F, Zaki H. Relationship of associated secondary hyperparathyroidism to serum fibroblast growth factor-23 in end stage renal disease: a case-control study. *Indian J Endocrinol Metab* 2011 Apr;15(2):105-9.